



**A PATOFISIOLOGIA DA SÍNDROME DA BOCA ARDENTE  
BURNING MOUTH SYNDROME PATHOPHYSIOLOGY**

Artigo de revisão bibliográfica

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

Marta Sofia Tavares Duarte

**PORTO, 2020**



**FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA DA UNIVERSIDADE DO PORTO**  
**Monografia de Revisão Bibliográfica**

**A PATOFISIOLOGIA DA SÍNDROME DA BOCA ARDENTE**  
**BURNING MOUTH SYNDROME PATHOPHYSIOLOGY**

**Marta Sofia Tavares Duarte**

**Aluna do 5º ano de Mestrado Integrado em Medicina Dentária**

**[marta.duarte@hotmail.com](mailto:marta.duarte@hotmail.com)**

Orientadora

Doutora Otilia Adelina Pereira Lopes

Professora Auxiliar Convidada da

Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto

Coorientadora

Elisabete Maria Gomes Barbosa

Professora Assistente Convidada da

Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto

## **Agradecimentos**

Aos meus pais e à minha irmã, pelo incentivo e apoio incondicional, quer nos momentos melhores como nos momentos menos bons.

À minha família, por estar sempre presente em todas as minhas conquistas.

Aos meus amigos, por todo o carinho e momentos inesquecíveis.

Os meus sinceros agradecimentos às professoras Otília Lopes e Elisabete Barbosa pela imprescindível ajuda e colaboração, sem as quais a execução desta monografia não seria possível. Muito obrigada a ambas pela disponibilidade e prontidão em ajudar-me.

## Resumo

**Introdução:** A síndrome da boca ardente é uma dor crônica caracterizada por sensação de ardor e calor na cavidade oral, sem apresentar qualquer tipo de lesão na mucosa oral. É mais frequente em mulheres de meia-idade na perimenopausa e pode ser primária (causa idiopática) ou secundária (quando a causa é conhecida).

**Objetivos:** Descrever o mecanismo patofisiológico da síndrome da boca ardente primária, procurar saber quais os fatores mais estão associados a esta doença e compreender o porquê dessa associação. Contribuir para um melhor esclarecimento da doença e da sua abordagem terapêutica, na perspectiva do médico dentista.

**Materiais/ Métodos:** Realizou-se uma revisão sistemática da literatura utilizando artigos publicados em revistas indexadas em português, inglês e espanhol, tendo como base de dados a *Pubmed*, *Research Gate* e *Web of Science*.

**Desenvolvimento:** Os pacientes com síndrome da boca ardente são menos sensíveis a estímulos térmicos, mais sensíveis a estímulos dolorosos e têm menor sensibilidade gustativa do que os pacientes saudáveis. O reflexo de pestanejar está alterado em pacientes com síndrome da boca ardente e estes apresentam alterações na inervação do epitélio lingual.

Alguns fatores como idade, sexo, medicação, e alterações do foro psiquiátrico podem precipitar alterações neuropáticas responsáveis pelos sintomas da doença.

**Conclusões:** A patofisiologia da síndrome da boca ardente primária desenvolve-se através um mecanismo neuropático. Uma diminuição da atividade dopaminérgica pode também estar relacionada com o surgimento dos sintomas.

Mulheres de meia-idade (nomeadamente na perimenopausa), polimedicados, pacientes com Parkinson e pacientes depressivos são os principais grupos de risco da síndrome da boca ardente.

A abordagem terapêutica consiste essencialmente no alívio dos sintomas.

## Palavras-chave

“Síndrome da boca ardente”, “boca ardente”, “patofisiologia da síndrome da boca ardente”, “neuropatia”, “neuropatia do nervo trigêmeo”.

## **Abstract**

**Introduction:** Burning mouth syndrome is a chronic pain which consists in a burning and heat feeling, without any kind of lesion in the oral mucosa. It is more frequent in middle-age perimenopause women. It can be classified as primary (when the cause is unknown) or secondary (when the cause is known).

**Aim:** To describe the pathophysiology mechanism of burning mouth syndrome, learn the most associated factors with the disease and understand why they are related with it. To contribute for a better understanding of the disease and its therapeutic management, in a dentistry point of view.

**Materials/ Methods:** A systematic review of the literature was made, using articles published in indexed journals in portuguese, english and spanish, using data bases such as *Pubmed*, *Research Gate* and *Web of Science*.

**Development:** Patients with burning mouth syndrome are less sensitive to thermic stimulus, more sensitive to pain stimulus and show less taste sensibility, when in comparison to healthy subjects. Blink reflex is altered in these patients and they also show changes in the innervation of the lingual epithelium.

Some factors such as age, sex, medication and psychiatry changes can cause neuropathic changes responsible for the symptoms.

**Conclusions:** Primary burning mouth syndrome pathophysiology it is caused by a neuropathic mechanism. A decrease of the dopaminergic activity can also be related with the symptoms.

Middle-age perimenopause women, polimedicated patients, patients with Parkinson disease and depressive patients are the major group risk of burning mouth syndrome.

Management of the disease consists essentially in the relieve of the symptoms.

## **Keywords**

“Burning mouth syndrome”, “burning mouth”, “burning mouth syndrome pathophysiology”, “neuropathy”, “trigeminal nerve neuropathy”.

## Índice Geral

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS .....	1
Dor neuropática.....	1
Nervo trigêmeo .....	1
Síndrome da Boca Ardente .....	2
<i>Definição e quadro clínico</i> .....	2
<i>Epidemiologia</i> .....	4
<i>Diagnóstico</i> .....	4
Objetivos .....	5
MATERIAIS E MÉTODOS.....	6
DESENVOLVIMENTO.....	7
Fatores etiológicos .....	7
Mecanismos patofisiológicos.....	10
Associação entre os fatores e os mecanismos patofisiológicos .....	17
Abordagem terapêutica .....	19
CONCLUSÕES .....	21
REFERÊNCIAS .....	22

## Índice de Tabelas

Tabela I- Análise dos fatores mencionados na literatura relacionados com a síndrome da boca ardente .....	9
Tabela II- Comparação de valores de limiares sensoriais em pacientes com SBA e em indivíduos saudáveis (tabela adaptada sem autorização do autor). (33) .....	12

# INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

## Dor neuropática

Com base nos mecanismos que provocam a dor, esta pode ser nociceptiva ou não-nociceptiva. A dor nociceptiva é desencadeada por estímulos dolorosos aferentes (químicos, térmicos ou mecânicos) que causem algum tipo de dano nos tecidos e é mediada pelas fibras A-delta (mielinizadas e de pequeno diâmetro) e pelas fibras C (não mielinizadas), podendo ser somática ou visceral. As fibras A-delta e C são responsáveis por mediar a dor, a sensação térmica e a função autónoma. (1)

A dor não-nociceptiva pode ser psicológica ou neuropática. A dor neuropática é definida como uma dor que resulta de uma lesão ou doença no sistema somatossensorial. Pode surgir aquando de uma lesão no sistema nervoso central ou no periférico e é mediada pelas fibras A-beta. A dor neuropática é definida como “dor causada ou iniciada por uma lesão primária ou disfunção no sistema nervoso”. Pode manifestar-se de várias formas, desde sensação de queimadura até formigueiro. Pode ser aguda ou crónica (crónica quando tem duração superior a 3 meses). A dor é caracterizada como psicológica quando não se encontra nenhuma causa nociceptiva ou neuropática para a mesma. (2, 3)

## Nervo trigémeo

O nervo trigémeo, quinto par craniano, é responsável pela sensibilidade de toda a face e pela função motora e sensitiva dos músculos da mastigação.

Este nervo é constituído por dois tipos de fibras:

- Aferentes somáticas gerais: responsáveis pela informação sensitiva e presentes em todos os ramos do nervo.
- Eferentes viscerais: responsáveis pela informação motora e presentes no ramo mandibular.

O nervo trigêmeo tem origem na ponte. Na fossa média do crânio forma o gânglio trigeminal que alberga os corpos celulares dos neurónios sensitivos e onde se separa a raiz motora da raiz sensitiva. Aqui divide-se em três ramos:

- Oftálmico (V1): Inerva o olho, pálpebra superior e testa.
- Maxilar (V2): Inerva a pálpebra inferior, bochecha, narina, lábio superior e gengiva maxilar.
- Mandibular (V3): Inerva o lábio inferior, a gengiva mandibular, mandíbula e os músculos da mastigação. (4, 5)

O trigêmeo tem núcleos no tronco cerebral e na medula espinal, cada um deles responsável por processar diferentes sensações (como sensação tátil, toque, dor, temperatura). Os axónios das células destes núcleos cruzam a linha média e ascendem, projetando-se no tálamo (que transmite os sinais sensitivos para o córtex, onde estes são processados). (6)

## **Síndrome da Boca Ardente**

### ***Definição e quadro clínico***

A síndrome da boca ardente (SBA), também conhecida como glossodínia, glossopirose, estomatodínia ou disestesia oral, é definida como uma dor crónica e espontânea. (7) É provocada por uma sensação de calor e ardor na cavidade oral. (8, 9) A dor é caracterizada como sendo quantitativamente semelhante à dor odontogénica mas qualitativamente diferente da mesma. (7, 10) É uma condição benigna no entanto afeta profundamente a qualidade de vida do paciente. O desconforto é descrito como ardor, formigueiro, boca seca, alterações da saliva, boca dorida e alterações no paladar não apresentando, contudo, qualquer tipo de lesão na mucosa oral que possa justificar os sintomas. (8, 9, 11-13)

Estes sintomas geralmente exacerbam-se quando o paciente fala, ingere alimentos quentes ou picantes ou apresenta estados de stress psicológico ou fadiga. Por outro lado, os sintomas diminuem com a ingestão de alimentos frios, descanso ou distração do paciente. (8, 9, 14, 15)

Para além destes transtornos podem ainda verificar-se alterações do foro psiquiátrico (ansiedade, depressão, obsessão e hostilidade), que não estão diretamente relacionadas com o grau e frequência da dor). Estes pacientes podem também encontrar-se hipocondríacos e com sinais de instabilidade emocional. (11, 15-17).

Esta patologia pode ser classificada em 3 tipos:

- **Tipo 1 (35%):** Sensação de ardor todo o dia, exceto ao acordar. A dor piora ao longo do dia e geralmente não está associada a fatores psicológicos.
- **Tipo 2 (55%):** Sensação de ardor constante. Associada a fatores psicológicos tais como ansiedade crónica. (18)
- **Tipo 3 (10%):** Sensação intermitente e que afeta locais menos comuns (pavimento da boca e parede posterior da orofaringe). Este tipo pode estar particularmente associado a alergias de contacto, a alimentos ou a certos agentes químicos (conservantes ou aditivos). (14)

A intensidade da dor é variável podendo ser moderada a severa e a sensação de ardor é, em média, classificada com o valor 4.6 numa escala analógica visual de 0 a 10 (na qual 0 é sem ardor e 10 é ardor máximo). (11, 14)

Os sintomas acima referidos podem surgir em qualquer parte da cavidade oral e normalmente aparecem em mais do que um local (gengiva, lábios, mucosa jugal, palato e faringe), embora a língua seja o local mais comumente afetado. A localização é, na maior parte das vezes, bilateral e na zona anterior da língua e a dor não segue a anatomia dos nervos periféricos. (8, 9, 14, 19) Os lábios e o palato (mole e duro) também são locais frequentemente afetados. (20)

Pacientes diagnosticados com síndrome da boca ardente referem dor de alta intensidade, maioritariamente diurna. Estes descrevem a dor como “choques”, “queimadura” e “latejante”.

Os pacientes com SBA apresentam maior prevalência de língua fissurada do que os indivíduos saudáveis. (21)

## ***Epidemiologia***

Atualmente, a síndrome da boca ardente apresenta uma prevalência entre 0.7 a 3.7% na população mundial. (22) A epidemiologia da doença varia em função da idade, sexo e localização oral. É mais frequente em mulheres de meia-idade (na fase da menopausa), sendo que 90% dos pacientes com SBA são mulheres na perimenopausa (23) e aumenta em função da idade tanto nos homens como nas mulheres. (8, 9, 14, 24).

Estudos epidemiológicos concluem que a prevalência é sete vezes superior nas mulheres do que nos homens (20, 23) e que a remissão espontânea ocorre em cerca de 3% dos pacientes em 5 anos. (12)

Os locais mais prevalentes são a língua (72%), palato duro (25%) e os lábios (24%). (23)

## ***Diagnóstico***

De forma a facilitar o diagnóstico, a SBA pode ser dividida em primária e secundária, sendo a primária de etiologia idiopática (sem causa identificável, e o tipo mais prevalente) e a secundária de etiologia local ou sistêmica. (24, 25)

O diagnóstico é obtido com base nos sintomas e na história clínica detalhada do paciente, exame da cavidade oral e de possíveis alterações salivares, nomeadamente: níveis altos do fator de crescimento e da atividade de triptase na saliva, níveis baixos de substância P, aumento na quantidade de potássio, proteínas e fosfatos. Assim, a saliva torna-se mais espessa do que o normal. (14, 23) Para além destas alterações, estes pacientes também apresentam uma diminuição do fluxo salivar não estimulado. (26)

Frequentemente esta patologia é diagnosticada por exclusão de patologias com sintomas semelhantes pelo que é importante a realização de exames hematológicos, bioquímicos e imunológicos. (8, 9)

A síndrome apresenta-se geralmente pela tríade dor na boca-alteração no paladar- alteração na salivação. A sensação de ardor não segue o percurso anatómico dos nervos periféricos e, por vezes, irradia-se pela face. (14)

É importante confirmar se o paciente apresenta anormalidades no paladar tais como hipogeusia (diminuição do paladar) ou disgeusia (alteração do paladar). É característica comum destes pacientes um gosto metálico, salgado ou amargo.(14)

Para que se conclua acerca do diagnóstico, o paciente deve apresentar o seguinte conjunto de sinais e sintomas:

1. Sensação de ardor em alguma parte da mucosa oral mais do que 2h por dia;
2. Dor bilateral na língua há mais de 3 meses, por baixo de uma membrana mucosa clinicamente saudável;
3. Alívio dos sintomas ao ingerir líquidos frios. (3, 15, 27, 28)

Após o diagnóstico, é importante compreender se existe algum fator causal direto (por exemplo, algum fármaco com ação xerostomizante) e remover qualquer fator suspeito de estar a causar ou exacerbar os sintomas.

## **Objetivos**

Os objetivos desta monografia são:

- Descrever o mecanismo patofisiológico da síndrome da boca ardente primária;
- Procurar saber quais os fatores etiológicos mais estão associados a esta doença e compreender o porquê dessa relação;
- Contribuir para um melhor esclarecimento da doença e da sua abordagem terapêutica, na perspectiva do médico dentista.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Para a realização desta monografia foi feita uma revisão bibliográfica da literatura através da pesquisa e análise de artigos publicados em revistas indexadas em português, inglês e espanhol.

Utilizaram-se bases de dados fidedignas tais como a *Pubmed*, *Research Gate* e *Web of Science*. Para realizar a pesquisa, utilizaram-se as palavras-chave: “*burning mouth syndrome*”, “*burning mouth*” e “*burning mouth syndrome pathophysiology*”.

Os critérios de inclusão compreenderam artigos e teses com informações relevantes sobre a síndrome da boca ardente, a sua epidemiologia, patofisiologia, etiologia e terapêutica.

Os critérios de exclusão compreenderam artigos e teses com idiomas diferentes de inglês, português ou espanhol.

Após a leitura e análise inicial destes artigos, a informação reunida foi agrupada numa tabela de forma a que esta ficasse o mais organizada e clara possível e também de forma a perceber onde se suportava mais a evidência científica. A partir daí, a pesquisa da patofisiologia da doença foi mais direcionada no sentido da neuropatia do nervo trigémeo.

# DESENVOLVIMENTO

## Fatores etiológicos

A sensação de ardor da boca pode ser de etiologia multifatorial. (20) Os vários fatores que podem provocar estes sintomas são divididos da seguinte forma: (15)

- **Locais:**

1. Dentários: o uso incorreto de aparelhos ortodônticos/próteses ou próteses mal ajustadas, trauma por mordida ou disfunções do aparelho estomatognático que pressionem a língua contra os dentes (hábitos parafuncionais).
2. Alérgicos: alergias a corantes, aditivos ou conservantes.
3. Infeciosos: infecções locais causadas por *Candida albicans* (devido a medicamentos, sistema imunológico deficiente ou uso contínuo de próteses dentárias) ou causadas por bactérias (podem ser não-específicas ou bactérias da flora oral). (11, 14)

- **Sistêmicos**

1. Alterações nas glândulas salivares e na saliva: devido a patologias como Síndrome de Sjogren, a irradiação das glândulas salivares por radioterapia ou fármacos xerostomizantes. (14)
2. Endócrinos: alterações hormonais ou presença de Diabetes Mellitus.
3. Medicamentos: certos anti-hipertensivos, L-tiroxina (hormona sintética usada para reposição dos níveis de tiroxina), antidepressivos tricíclicos, corticóides, analgésicos, retinóides, psicotrópicos, anti-retrovirais e antibióticos parecem ter potencial de causar estes sintomas. Quando os medicamentos não apresentam ação xerostomizante torna-se mais complicado compreender o motivo pelo qual produzem sensação de ardor na cavidade oral. (14)

4. Neurológicos: neuropatias, nevralgia do nervo trigêmeo ou do nervo glossofaríngeo.
5. Nutricionais: cerca de 40% dos pacientes que são diagnosticados com deficiência de vitaminas do complexo B apresentam também sensação de queimadura na língua. A deficiência de ferro, ácido fólico e zinco pode gerar atrofia das papilas linguais e despoletar sensação de ardor na boca.

Os sintomas melhoram com a administração de zinco aliado a vitamina B12 e ferro. O consumo abusivo de álcool também pode despoletar os sintomas da doença. (14, 28)

6. Refluxo gastroesofágico. (11, 14)

7. Outras patologias: 32.8% dos pacientes com fibromialgia apresentam sensação de ardor na cavidade oral. (14)

- **Psicológicos/Emocionais**: como por exemplo depressão e ansiedade (que pode provocar sensação de boca seca).
- **Genéticos**. (29)
- **Idiopáticos**: quando não se conhece nenhuma causa direta para o surgimento dos sintomas.

Numa fase inicial da revisão da literatura verificou-se que alguns fatores pareciam estar mais associados com a síndrome da boca ardente do que outros.

Assim, reuniu-se numa tabela os fatores causais mencionados por alguns artigos utilizados para realizar esta revisão de forma a permitir concluir quais os mais pertinentes para explorar ao longo da monografia.

<b>Artigo</b> \ <b>Causa</b>	Neuropática	Níveis de dopamina	Nutricional	Fármacos	Psiquiátrica/ Psicológica	Genética
<i>Dafne Patrícia Cherchiarì 2006</i>	X		X	X	X	
<i>Kolkka M 2019</i>	X	X				X
<i>A. Cárcamo Fonfría 2017</i>		X				
<i>Lauria G 2005</i>	X					
<i>Salort-Llorca C 2008</i>	X			X	X	
<i>M. Toida 2009</i>	X		X	X	X	
<i>N. Hagelberg, S. Luutonen 2003</i>		X				
<i>Clifford 1998</i>		X				
<i>Heli Forssella 2002</i>	X					
<i>Jääskeläinen 2012</i>	X	X				
<i>David Bonenfant 2016</i>		X				
<i>Jacob S. Minor 2011</i>	X				X	
<i>T. Just 2010</i>	X					
<i>O'Neill F 2019</i>	X					
<i>Amely Hartmann 2017</i>	X	X				
<i>Paola Pensa 2010</i>	X					
<i>Guangju Yang 2019</i>	X					
<i>R Ni Riordain 2010</i>	X					
<i>Miroslav Sikora 2018</i>	X				X	

*Tabela I- Análise dos fatores mencionados na literatura relacionados com a síndrome da boca ardente*

Com a realização desta tabela e com esta primeira análise da literatura verificou-se que a neuropatia do nervo trigêmeo e os níveis baixos de dopamina são os dois fatores causais mais associados à síndrome da boca ardente primária. Os fatores nutricionais e os fármacos aparecem muitas vezes associados à síndrome da boca ardente secundária. Fatores do foro psiquiátrico como a ansiedade e depressão parecem ter uma grande associação à doença no entanto ainda é uma incógnita se é uma causa ou uma consequência da síndrome da boca ardente. Apenas um artigo falava de uma possível componente genética associada a esta patologia.

A restante pesquisa foi principalmente direcionada no sentido da causa neuropática da síndrome da boca ardente primária.

## **Mecanismos patofisiológicos**

A sensação de ardor da boca é uma característica comum a várias patologias associadas a danos nervosos e anormalidades somatossensoriais. (19) Apesar da etiologia e patofisiologia da síndrome da boca ardente primária ainda ser um enigma, a literatura atual considera a hipótese de que o mecanismo responsável pelos sintomas da doença é uma neuropatia das fibras do nervo trigêmeo (nomeadamente, diminuição da sua densidade e degeneração dos axónios). (12, 30) Esta neuropatia pode ser de origem central ou periférica. (31)

As evidências que suportam a hipótese de que a patofisiologia da doença é um mecanismo neuropático são as seguintes:

1. Teste sensorial quantitativo
2. Reflexo de pestanejar
3. Perda de paladar
4. Biópsias linguais
5. Capsaicina
6. Neuropatia diabética periférica
7. Microscopia corneal confocal

### **1. Teste sensorial quantitativo**

O teste sensorial quantitativo é um teste psicofísico. Atualmente, considera-se ser o melhor meio disponível para examinar clinicamente a função das fibras finais sensitivas aferentes e avaliar a percepção consciente de um estímulo (avaliando também, deste modo, a modulação central). Para além disso, permite documentar objetivamente fenómenos sensitivos sob a forma de alodinia (dor provocada por um estímulo que geralmente não provoca dor) ou hiperalgesia (sensibilidade exagerada à dor) térmicas. Resumidamente, permite a quantificação da percepção de certos

estímulos (que são possíveis de quantificar) e é o único método recomendado para avaliar a função das pequenas fibras periféricas sensitivas. (13) Possibilita avaliar limiares olfativos e gustativos, limiares de detecção térmica (tanto para a sensação de quente como de frio), limiares de detecção mecânica para toque e vibração e também a sensibilidade à dor mecânica.

Assim, trata-se de uma ferramenta não invasiva e útil para avaliar tanto o ganho como a perda de função somatossensorial, a respeito de fibras grandes mielinizadas (A-beta), pequenas fibras mielinizadas (A-delta) e pequenas fibras não mielinizadas (fibras C). (19, 21, 32)

Vários estudos concluem que os pacientes com dor crónica de origem trigeminal (como por exemplo nevralgia do trigêmeo e síndrome da boca ardente) apresentam anormalidades sensoriais quando submetidos ao teste sensorial quantitativo (quer défice sensitivo, quer ganho). As alterações sentidas por estes pacientes podem ser somatossensoriais, gustativas e/ou olfatórias. (21) Os pacientes com dor orofacial crónica que apresentam alterações sensoriais e, muitas vezes, dor miofascial no sistema mastigatório, o que sugere que uma neuropatia central também possa estar envolvida. (21)

Os testes sensoriais quantitativos em pacientes com dor crónica orofacial de origem no nervo trigêmeo verificam que os pacientes com síndrome da boca ardente apresentam as seguintes alterações:

- O limiar de detecção do frio é significativamente mais baixo em pacientes com SBA do que em indivíduos saudáveis (na língua e nos lábios). (33)

O limiar de detecção de calor é significativamente mais alto nos pacientes com SBA (na língua e nos lábios). O limiar da dor ao calor também é significativamente superior nos pacientes com SBA (na língua e nos lábios). (10)

Estes resultados sugerem menor sensibilidade quer ao frio, quer ao calor. (33)

- Não há diferenças significativas nos limiares de detecção mecânica e de dor mecânica. (33)
- Outros estudos concluem que, em relação à dor térmica, estes pacientes podem apresentar tanto hiper como hipoalgesia (em alguns pacientes a tolerância à dor térmica na ponta da língua é superior, noutros é inferior). No entanto, como verificado anteriormente, geralmente estes pacientes têm menor tolerância à dor. (13, 19, 21, 34)

No estudo de Xueyin e colaboradores, com uma amostra de 25 pacientes com síndrome da boca ardente e 19 indivíduos saudáveis como controlo, testou-se a hipótese desta síndrome ser de origem neuropática avaliando os limiares térmicos, mecânicos e de dor térmica. (33)

O limiar de deteção do frio, do calor, da dor ao frio, da dor ao calor, de deteção mecânica e de dor mecânica foram medidos em 4 locais (mão, queixo, ponta da língua e mucosa do lábio inferior), usando uma “barra quente” ou “thermode” para os testes térmicos e monofilamentos Semmes-Weinstein para os testes mecânicos. Para os testes térmicos, a temperatura começou nos 37°C intra-oralmente e foi diminuindo ou aumentando 1°C por segundo. Verificaram-se diferenças estatisticamente significativas entre os pacientes com síndrome da boca ardente e os indivíduos saudáveis na ponta da língua para o limiar de deteção do frio e do calor e para o limiar de dor ao quente. Para o limiar de dor ao frio, de deteção mecânica e de dor mecânica as diferenças encontradas neste estudo não foram estatisticamente significativas. Como exemplo, nesta tabela apresentam-se os resultados obtidos na língua:

	<b>Pacientes com SBA</b>	<b>Indivíduos saudáveis</b>
<b>Limiar de deteção do frio na língua (°C)</b>	34.0±1.3	35.0±1.1
<b>Limiar de deteção do quente na língua (°C)</b>	39.4±1.0	38.3±1.3
<b>Limiar de dor ao frio na língua (°C)</b>	14.9±5.6	15.7±4.1
<b>Limiar de dor ao quente na língua (°C)</b>	45.3±2.7	42.4±2.0
<b>Limiar de deteção mecânica na língua (mN)</b>	1.7±0.2	1.8±0.2
<b>Limiar de dor mecânica na língua (mN)</b>	86.7±12.8	96.3±20.2

*Tabela II- Comparação de valores de limiares sensoriais em pacientes com SBA e em indivíduos saudáveis (tabela adaptada sem autorização do autor). (33)*

Assim, os testes sensoriais quantitativos concluem essencialmente que os pacientes com SBA têm mais anormalidades somatossensoriais do que os controlos saudáveis. São menos sensíveis a

estímulos térmicos (hipoestesia a estímulos térmicos), mais sensíveis a estímulos dolorosos, têm menor sensibilidade gustativa e não apresentam perda de função mecânica. (35)

Estes achados sugerem neuropatia periférica das pequenas fibras ou então uma comunicação aferente incompleta das fibras do nervo trigêmeo com o sistema nervoso central. (29)

## 2. Reflexo de pestanejar

O reflexo de pestanejar permite avaliar a função das grandes fibras nervosas mielinizadas e, por si só, não exclui a possibilidade de haver uma disfunção somatossensorial devido a patologia das pequenas fibras. (32)

Juntamente com o teste sensorial quantitativo, o teste eletrofisiológico do reflexo de pestanejar pode ser utilizado para avaliar a função neuronal em pacientes com dor crónica de origem trigeminal. É usado no diagnóstico de lesões estruturais que afetam o arco reflexo, os nervos trigêmeo e facial e as suas conexões com o tronco cerebral.

O reflexo de pestanejar pode ser ativado por estimulação elétrica dos ramos cutâneos do nervo trigêmeo. A resposta é mediada pelas fibras trigeminais aferentes e pelas suas conexões centrais com o núcleo do trigêmeo e do facial no tronco cerebral (o nervo facial tem função eferente, produzindo o reflexo propriamente dito). A avaliação deste reflexo passa pela electroestimulação no nervo supraorbitário. (7)

O reflexo de pestanejar pode ser dividido em 3 componentes:

**R1:** Componente tátil (“*ipsilateral early component*”), mediado por fibras A-beta.

**R2:** **R2i** (“*ipsilateral late component*”), mediado por fibras A-beta e **R2c** (“*contralateral late component*”), mediado por fibras A-beta.

**R3:** **R3i** (“*ultra-late ipsilateral component*”), ocorre quando há um estímulo nódico e é mediado por fibras finas mielinizadas A-delta. Está relacionado com a dor subjetiva. **R3c** (“*ultra-late contralateral component*”), ocorre quando há um estímulo nódico e é mediado por fibras finas mielinizadas A-delta. Está relacionado com a dor subjetiva. (7)

Segundo os resultados obtidos por vários estudos, é necessária uma maior estimulação para que este reflexo ocorra em pacientes com SBA. Esta latência prolongada do componente R1 e R2 sugere que haja uma alteração não-nociceptiva na função tátil sensorial que se traduz numa neuropatia periférica do nervo trigêmeo. (7, 29)

O limiar necessário para ativar o componente tátil R1 (sensação tátil) e o nociceptivo R3 (sensação dolorosa) em pacientes com SBA é praticamente idêntico, resultando em mais episódios de dor nestes pacientes quando comparados com o grupo de indivíduos saudáveis. Estes resultados sugerem que o padrão de ativação dos componentes do reflexo de pestanejar se encontra desordenado ou então que o controlo central do reflexo apresenta algum distúrbio. (7)

Em pacientes com SBA verifica-se também uma habituação anormal do reflexo de pestanejar aquando da estimulação do nervo supraorbitário (isto é, a ausência da habituação após um estímulo repetido no mesmo local). Esta habituação anormal é um achado comum em patologias extrapiramidais (como por exemplo a doença de Parkinson e discinesias faciais) devido a níveis baixos de dopamina estriatal.

Em condições fisiológicas normais, só há habituação deficiente quando o estímulo aumenta de tal forma que provoca dor, recrutando nociceptores periféricos. Assim, conclui-se mais uma vez que nestes pacientes pode existir uma neuropatia. Esta neuropatia pode ser segmental (uma vez que se observou assimetria nos achados eletrofisiológicos em pacientes que só tinham sintomas de um lado), ou então despoletada por um mecanismo neuropático central (tendo em conta as alterações periféricas sentidas pelos pacientes com SBA). (7, 10)

As análises realizadas ao reflexo de pestanejar e à sua habituação e ao reflexo do músculo masséter revelam anormalidades no sistema de fibras largas do nervo trigêmeo e das suas conexões centrais (lesões nos nervos lingual, mandibular, todo o trigêmeo ou no tronco cerebral). (10)

### **3. Perda de paladar**

A perda de paladar entre nestes pacientes sugere que a síndrome da boca ardente envolve o sistema nervoso central e periférico. Uma hiperatividade sensitiva e motora do trigêmeo pode levar a uma perda de inibição central resultando em danos na corda do tímpano e/ou nervo glossofaríngeo. (7, 13)

A hipoestesia térmica e as alterações do paladar também podem ser explicadas pela perda de diâmetro das fibras nervosas pequenas no epitélio da língua. Podem resultar de danos no nervo da corda do tímpano, tais como hipofunção das fibras A-delta deste nervo (responsáveis por mediar as sensações gustativas). Esta hipofunção provoca uma elevação do limiar de detecção do sabor em pacientes com SBA primária. (10)

#### **4. Biópsias linguais**

Quando comparadas biópsias (realizadas antero-lateralmente, perto da ponta da língua) do epitélio lingual de pacientes com SBA e de pacientes saudáveis verificam-se duas situações:

- Os pacientes com SBA que se queixam de dor em toda a língua, palato duro e crista alveolar, disgeusia e xerostomia apresentam uma reduzida densidade de inervação epitelial em comparação com os indivíduos saudáveis.
- Os pacientes com SBA que se queixam de dor apenas na ponta da língua e não se queixam de disgeusia nem xerostomia apresentam uma inervação normal do epitélio lingual. Estes pacientes também apresentam maior prevalência de depressão do que os pacientes com SBA e biópsia alterada, o que pode sugerir que, nos casos com SBA e biópsia normal, o mecanismo patofisiológico da doença é mais complexo. (36)

Vários estudos verificam, ao realizar biópsias à língua, anormalidades nas fibras grandes e pequenas no nervo trigémeo em pacientes com a síndrome (apresentam alterações neuropáticas a diferentes níveis do sistema nervoso). (29) Estes indivíduos apresentam baixa densidade nervosa intraepidérmica e degeneração axonal neste tecido. (23, 35)

#### **5. Capsaicina**

Verifica-se melhoria dos sintomas dos pacientes diagnosticados com Síndrome da Boca Ardente quando lhes é administrado capsaicina (fármaco utilizado em pacientes com dor neuropática), o que vai ao encontro da hipótese desta condição ter origem neuropática. A capsaicina torna os nociceptores cutâneos menos sensíveis. Esta dessensibilização é responsável pelo alívio da dor. (14)

## **6. Neuropatia diabética periférica**

Pacientes com neuropatia diabética periférica têm mais probabilidade de desenvolver SBA (a probabilidade aumenta com o aumento da idade, do número de anos de duração da diabetes e com o sexo- feminino). Indivíduos com diabetes mellitus tipo 1 são mais suscetíveis a candidíase, xerostomia, atrofia das papilas linguais, irritação ao utilizar próteses dentárias e a úlceras traumáticas, que podem originar sintomas de SBA. Existem várias similaridades entre a SBA e a neuropatia diabética periférica: sensação de ardor, dormência, dor, comichão, reposta a antidepressivos tricíclicos, anticonvulsivantes e capsaïcina. (24)

## **7. Microscopia corneal confocal**

Estudos com base em microscopia corneal confocal permitem obter imagens do plexo corneal sub-basal (constituído por fibras nervosas sensitivas provenientes do nervo trigémeo). Estas imagens revelam danos nas pequenas fibras nervosas da córnea em pacientes com SBA, o que vai ao encontro da redução da densidade das fibras nervosas epidérmicas achada nas biópsias à língua destes pacientes. Verifica-se menor densidade e comprimento das fibras nervosas corneais e maior densidade de células de Langerhans em pacientes com SBA. (22)

## **Associação entre os fatores e os mecanismos patofisiológicos**

A neuropatia das fibras pequenas pode ser provocada por doenças do tecido conjuntivo, deficiência de vitamina B12, infecções, doença celíaca, exposição a drogas neurotóxicas ou doenças genéticas hereditárias. (1)

Fatores como idade e sexo podem despoletar um mecanismo neuropático no nervo trigêmeo. Durante a menopausa, as mulheres sofrem uma diminuição na produção de estrogénio e progesterona, hormonas estas com importante função na síntese de esteróides neuroativos. Numa situação de decréscimo drástico destas hormonas, a produção destes esteróides fica alterada levando a modificações neurodegenerativas das pequenas fibras nervosas da mucosa oral e/ou de áreas do cérebro relacionadas com as sensações somáticas. São estas alterações que precipitam os sintomas da SBA. Por outro lado, a redução dos níveis de estrogénio e de progesterona favorece a secura das membranas mucosas pelo que, quando aplicada terapia de substituição hormonal, os sintomas da SBA tornam-se menos evidentes neste grupo. (27, 37)

A medicação é outro fator com alta correlação com a Síndrome da Boca Ardente. Globalmente, 33% das pessoas com SBA induzida por medicação apresentam fenómenos de dependência da mesma. Com o aumento da dose do medicamento surgem os sintomas no entanto não se encontra nenhuma relação entre o tempo de duração do tratamento e surgimento de sintomas. Alguns dos medicamentos referidos como responsáveis pelo aumento da sintomatologia da doença são anti-hipertensivos (nomeadamente, os que atuam no sistema renina-angiotensina) e L-tiroxinas. (27)

Alterações do foro psiquiátrico, tais como depressões e ansiedade, podem modificar a modulação e perceção da dor. O aumento ou diminuição da transmissão nervosa desde os recetores periféricos da dor alteram a sua perceção podendo fazer com que haja uma redução do limiar da dor e, desta forma, um estímulo normal torna-se bastante doloroso nestes pacientes. Ainda não é claro se alterações do foro psiquiátrico são causa ou consequência da SBA. Estes pacientes revelam melhoria de sintomas quando sujeitos a terapia comportamental e com recurso à utilização de ansiolíticos, o que sugere que estas alterações possam estar na origem de alguns casos de SBA. Contudo, outros autores sugerem que estes transtornos psiquiátricos são mais uma consequência do que uma causa de SBA. (23, 37)

Existe ainda uma forte associação entre a síndrome da boca ardente e a doença de Parkinson, sendo que a síndrome aparece em 24% destes pacientes (cerca cinco vezes mais do que na população em geral). Na doença de Parkinson a percepção da dor está alterada uma vez que estes pacientes apresentam níveis baixos de dopamina e esta tem um papel importante na percepção da dor e na analgesia. Em pacientes com SBA são também verificados níveis baixos de dopamina no putamen e em pacientes com dor orofacial são achados níveis baixos de metabolitos de dopamina no fluido cerebrospinal. (38)

O reflexo de pestanejar é de controlo dopaminérgico inibitório. Uma vez que a função pré-sináptica dopaminérgica no putamen é mais baixa em pacientes com SBA do que nos pacientes saudáveis, estes pacientes podem apresentar alterações no reflexo de pestanejar. Existe também a hipótese de que a levodopa (medicamento administrado a pacientes com Parkinson) possa aumentar o desenvolvimento de hábitos parafuncionais. Uma vez que existe uma associação entre os sintomas da SBA e parafunções orais, a toma deste medicamento também pode justificar a ocorrência elevada de SBA em pacientes com Parkinson ou, pelo menos, pode ser responsável pelo exacerbamento dos sintomas (7, 18, 28, 38, 39)

Em suma, os resultados dos testes sensoriais quantitativos e do reflexo de pestanejar levam a crer que a causa da síndrome da boca ardente primária são anormalidades nas vias centrais ou periféricas do sistema trigeminal. Uma diminuição da atividade dopaminérgica pode também ser responsável pelo surgimento dos sintomas. Estes pressupostos são apoiados por outras evidências entre as quais os resultados das biópsias linguais destes pacientes e a associação verificada entre a síndrome e o Parkinson. (13, 15, 35)

Neurofisiologicamente, podemos ter pacientes com os sintomas da síndrome provocados por: uma neuropatia periférica das pequenas ou das grandes fibras nervosas do trigêmeo, uma neuropatia central ou uma hipofunção dopaminérgica. (10, 23, 34)

## **Abordagem terapêutica**

É importante compreender que atualmente não existe nenhum tratamento específico para a SBA. A melhor opção terapêutica deve ser a que se traduz numa melhoria dos sintomas e num aumento da qualidade de vida do paciente. (20) A forma como se lida com a doença varia de caso para caso e deve ser individualizada para cada paciente. A terapia pode ser de reeducação de hábitos comportamentais, de recurso à farmacologia ou combinação de ambas. (12)

Para que a terapia seja adequada, é imprescindível fazer um correto diagnóstico da doença. Identificar os fatores causais dos sintomas é essencial. Primeiramente, é necessário verificar se existe alguma prótese mal ajustada, hábito parafuncional, patologia sistêmica ou infecção existente que possa provocar a sensação de ardor. Deve ser realizada uma história clínica meticulosa, o paciente deve ser questionado acerca da medicação que toma e devem ser feitas análises ao sangue de forma a procurar algum défice nutricional. Caso nenhum fator justifique o surgimento dos sintomas, a causa da doença pode ser neuropática devendo ser realizados testes sensoriais quantitativos, testes ao reflexo de pestanejar assim como biópsias linguais.

Uma vez que a etiologia da doença permanece desconhecida, a abordagem terapêutica da síndrome da boca ardente passa largamente pelo alívio dos sintomas. (20) Este consiste essencialmente no aumento da frequência de ingestão de líquidos, uso de pastilhas sem açúcar para estimular a produção de saliva, uso de bebidas frias, descontinuação da utilização de certos irritantes orais nomeadamente tabaco, álcool, alimentos quentes e picantes e cafeína e na remoção de qualquer fator exacerbante da sensação de ardor (14, 40).

Conforme o fator causal, alguns fármacos podem ser adjuvantes no alívio sintomático, nomeadamente neuroprotetores, benzodiazepinas (17, 41, 42), lafutidina, capsaïcina, lidocaína, ácido alfa lipólico, terapia de substituição hormonal, antidepressivos e anticonvulsionantes.(23, 25)

Bloqueios unilaterais do nervo lingual com lidocaína aliviam temporariamente os sintomas destes pacientes. O clonazepam tópico é útil quando se trata de uma SBA com causa periférica. (10, 43)

Os pacientes com SBA têm níveis de ansiedade e depressão significativamente superiores aos pacientes saudáveis. (12, 31) Assim, o suporte psicoterapêutico também é aconselhado. (20) Quando existem distúrbios psicológicos associados, a terapia pode passar também pela introdução

de antidepressivos sendo que os tricíclicos aparentam ser os mais eficazes. (44) A terapia cognitiva apresenta também vantagens na melhoria dos sintomas destes pacientes.(11)

Se a causa for uma deficiência dopaminérgica, o pramipexole (usado em pacientes com Parkinson) e os agonistas dopaminérgicos são também recomendados de forma a melhorar os sintomas nestes pacientes. (28)

A medicina tradicional chinesa pode ser útil. O recurso a opções terapêuticas como a acupuntura e a auriculoterapia pode promover analgesia, diminuindo desta forma os sintomas da doença. Estudos demonstram que estas técnicas são eficazes desde a primeira sessão de tratamento. (45)

A terapia de laser de baixa intensidade mostra ser eficaz na redução dos sintomas de dor orofacial neuropática, incluindo a SBA. Esta terapia não é invasiva e tem efeitos analgésicos, anti-inflamatórios e bioestimulantes, levando ao aumento dos níveis de serotonina e de endorfinas plasmáticas, da síntese de colagénio e de adenosina trifosfato. (3)

## CONCLUSÕES

Com esta revisão da literatura conclui-se que, quando comparados com indivíduos saudáveis, os pacientes com síndrome da boca ardente primária apresentam alterações somatossensoriais nomeadamente menor sensibilidade térmica e gustativa e maior sensibilidade dolorosa. Estes pacientes apresentam também alterações no reflexo de pestanejar. Infere-se assim que a patofisiologia da síndrome da boca ardente primária se desenvolve através um mecanismo neuropático que pode ocorrer nas fibras periféricas do nervo trigêmeo ou na sua comunicação com o sistema nervoso central.

Alguns fatores como idade, sexo, medicação, hipofunção dopaminérgica e alterações do foro psiquiátrico podem precipitar alterações neuropáticas ou levar ao aparecimento de sintomas da doença. Assim, mulheres de meia-idade (nomeadamente na perimenopausa), polimedicados, pacientes com doença de Parkinson e pacientes depressivos são os principais grupos de risco da síndrome da boca ardente.

Uma vez que atualmente não existe nenhum tratamento específico que cure efetivamente esta patologia, a abordagem terapêutica consiste essencialmente no alívio dos sintomas. Para que a terapêutica seja a mais adequada, é importante realizar um bom diagnóstico e compreender quais são os fatores causadores dos sintomas. Geralmente, a ingestão de líquidos frios, o uso de pastilhas para estimular a produção de saliva e a eliminação de alimentos picantes e irritantes da dieta, ajudam automaticamente a reduzir a sintomatologia. Outras abordagens como reeducação dos hábitos comportamentais, terapia farmacológica e terapias alternativas (por exemplo, medicina tradicional chinesa) estão a ser experimentadas e algumas produzem efeitos positivos na redução dos sintomas nestes pacientes.

De forma a tentar clarificar os mecanismos neuropáticos da SBA, é pertinente continuar a investigação da patofisiologia da doença para permitir obter uma abordagem terapêutica eficaz na redução dos sintomas a longo prazo e, assim, melhorar a qualidade de vida destes pacientes.

## REFERÊNCIAS

1. Tavee J., L. Z. Small fiber neuropathy: A burning problem. *Cleve Clin J Med*. 2009 May;76(5):297-305.
2. Treede R.D., Jensen T.S., Campbell J.N., Cruccu G., Dostrovsky J.O., Griffin J.W., et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008 Apr 29;70(18):1630-5.
3. de Pedro M., López-Pintor R.M., de la Hoz-Aizpurua J.L., Casañas E., G. H. Efficacy of Low-Level Laser Therapy for the Therapeutic Management of Neuropathic Orofacial Pain: A Systematic Review. *J Oral Facial Pain Headache*. 2020;34(1):13-30.
4. Kikkeri N., S. N. Trigeminal Neuralgia. *StatPearls*. [updated 2020 Jan 30].
5. Drake R., Vogl W., A. M. *Gray's Anatomy for Students*. 2 ed 2009 Feb 11.
6. Smith M. Nervos cranianos. *Kenhub*. [updated 2020 March 12].
7. Jääskeläinen S.K., Forssell H., O. T. Abnormalities of the blink reflex in burning mouth syndrome. *Pain*. 1997 Dec;73(3):455–60.
8. Fedele S, Fricchione G, Porter SR, Mignogna MD. Burning mouth syndrome (stomatodynia). *QJM*. 2007;100(8):527-30.
9. Taiminen T., Kuusalo L., Lehtinen L., Forssell H., Hagelberg N., Tenovuo O., et al. Psychiatric (axis 1) and personality (axis 11) disorders in patients with burning mouth syndrome or atypical facial pain. *Scand J Pain* 2011 Oct 1;2(4):155-60.
10. SK. J. Pathophysiology of primary burning mouth syndrome. *Clin Neurophysiol*. 2012 Jan;123(1):71-7.
11. Bergdahl M. BJ. Burning Mouth Syndrome: prevalence and associated factors. *J Oral Pathol Med*. 2007;28(8):350–4.
12. Riordain R., Moloney E., O'Sullivan K., C. M. Burning mouth syndrome and oral health-related quality of life: is there a change over time? *Oral Dis* 2010 Oct;16(7):643–7.
13. Just T., Steiner S., H.W. P. Oral pain perception and taste in Burning Mouth Syndrome. *J Oral Pathol Med*. 2010 Jan;39(1):22–7.
14. Cerchiari P. MR, Sanjar F., Rapoport P., Moretti G., Guerra M. . Síndrome da boca ardente: etiologia. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2006 Jun;72(3):419-24.

15. Mendak-Ziółko M., Konopka T., Z.A. B. Evaluation of select neurophysiological, clinical and psychological tests for burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012 Sep;114(3):325-32.
16. Rojo L., Silvestre F.J., Bagan J.V., T. DV. Prevalence of psychopathology in burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994 Sep;78(3):312-6.
17. Femiano F., Gombos F., Scully C., Busciolano M., P. DL. Burning mouth syndrome (BMS): controlled open trial of the efficacy of alpha-lipoic acid (thioctic acid) on symptomatology. *Oral Dis.* 2000 Sep;6(5):274-7.
18. Clifford TJ, Warsi, M. J., Burnett, C. A., Lamey, P. J. Burning mouth in Parkinson's Disease sufferers. *Gerodontology.* 1998;15(2):73-8.
19. Forssell H. JS, Tenovuo O., Hinkka S. Sensory dysfunction in burning mouth syndrome. *Pain.* 2002 Sep;99(1):41-7.
20. Sardella A., Uglietti D., Demarosi F., Lodi G., Bez C., A. C. Benzydamine hydrochloride oral rinses in management of burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999 Dec;88(6):683–6.
21. de Siqueira S.R., Teixeira M.J., J.T. dS. Orofacial pain and sensory characteristics of chronic patients compared with controls. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013 Jun;115(6):37-45.
22. O'Neill F., Marshall A., Ferdousi M., R.A. M. Corneal Confocal Microscopy Detects Small-Fiber Neuropathy in burning Mouth Syndrome: A Cross-Sectional Study. *J Oral Facial Pain Headache.* 2019;33(3):337–41.
23. Minor JS. EJ. Burning Mouth Syndrome and Secondary Oral Burning. *Otolaryngol Clin North Am.* 2011 Feb;44(1):205–19.
24. Moore P.A., Guggenheimer J., T. O. Burning mouth syndrome and peripheral neuropathy in patients with type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications.* 2007 Nov-Dec;21(6):397–402.
25. Toida M. KK, Makita H., Long N.K., Takeda T., Hatakeyama D., Yamashita T., Shibata T. Palliative effect of lafutidine on oral burning sensation. *J Oral Pathol Med.* 2009 Mar;38(3):262–8.
26. YC Lee IH, SY Na, YG Eun. Evaluation of salivary function in patients with burning mouth syndrome. *Oral Diseases* 2015;21(3):308-13.
27. Salort-Llorca C., Mínguez-Serra M.P., F.J. S. Drug-induced burning mouth syndrome: a new etiological diagnosis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008 Mar 1;13(3):167-70.

28. Cárcamo Fonfría A. G-VL, Pedraza M.I., Cuadrado-Pérez M.L. , Guerrero Peral A.L. , Porta-Etessam J. Burning mouth syndrome: clinical description, pathophysiological approach, and a new therapeutic option. *Neurología (English Edition)*. 2017 Oct 25;32(4):219-23.
29. Kolkka M. FH, Virtanen A., Puhakka A., Pesonen U., Jääskeläinen SK. Neurophysiology and genetics of burning mouth syndrome. *Eur J Pain*. 2019 Jul;23(6):1153–61.
30. Lauria G. MA, Borgna M., Lombardi R., Penza P., Padovani A., Sapelli P. Trigeminal small-fiber sensory neuropathy causes burning mouth syndrome. *Pain*. 2005 Jun;115(3):332-7.
31. Sikora M., Verzak Ž., Matijević M., Včev A., Siber S., Musić L., et al. Anxiety and depression scores in patients with burning mouth syndrome. *Psychiatr Danub*. 2018 Dec;30(4):466-70.
32. Zhou P., Chen Y., Zhang J., Wang K., P. S. Quantitative sensory testing for assessment of somatosensory function in human oral mucosa: a review. *Acta Odontol Scand*. 2018 Jan;76(1):13-20.
33. Mo X., Zhang J., Fan Y., Svensson P., K. W. Thermal and mechanical quantitative sensory testing in chinese patients with burning mouth syndrome – a probable neuropathic pain condition? *J Headache Pain*. 2015;16:84.
34. Hartmann A. SR, Bittner M., Rolke R., Welte-Jzyk C., Daubländer M. Profiling intraoral neuropathic disturbances following lingual nerve injury and in burning mouth syndrome. *BMC Oral Health*. 2017 Mar 23;17(68).
35. Yang G., Su S., Jie H., Baad-Hansen L., Wang K., Yan S., et al. Somatosensory Profiling of Patients with Burning Mouth Syndrome and Correlations with Psychologic Factors. *J Oral Facial Pain Headache*. 2019 March 20;33(3):278–86.
36. Penza P., Majorana A., Lombardi R., Camozzi F., Bonadeo S., Sapelli P., et al. “Burning Tongue” and “Burning Tip”: The Diagnostic Challenge of the Burning Mouth Syndrome. *Clin J Pain*. 2010 Jul-Aug;26(6):528–32.
37. Minguez-Sanz M.P., Salort-Llorca C., F.J. S-D. Etiology of burning mouth syndrome: A review and update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011 Mar 1;16(2):144-8.
38. Hagelberg N., Forssell H., Rinne J.O., Scheinin H., Taiminen T., Aalto S., et al. Striatal dopamine D1 and D2 receptors in burning mouth syndrome. *Pain*. 2003 Jan;101 (1-2):149–54.
39. Bonenfant D. RP, Rei N., Jodoin N., Soland V., Rey V., Brefel-Courbon C., Ory-Magne F., Rascol O., Blanchet P. Characterization of Burning Mouth Syndrome in Patients with Parkinson’s Disease. *J Oral Facial Pain Headache*. 2016;30(4):318-22.

40. Rebelo-Marques A., Aires C., Gomes J., R. P. Síndrome da Boca Ardente: da clínica ao diagnóstico. 2015 May 28.
41. Petruzzi M., Lauritano D., De Benedittis M., Baldoni M., R. S. Systemic capsaicin for burning mouth syndrome: short-term results of a pilot study. *J Oral Pathol Med.* 2004 Feb;33(2):111-4.
42. Grushka M., Epstein J., A. M. An open-label, dose escalation pilot study of the effect of clonazepam in burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998 Nov;86(5):557-61.
43. Grémeau-Richard C. DC, Aublet-Cuvelier B., Ughetto S., Woda A. Effect of lingual nerve block on burning mouth syndrome (stomatodynia): A randomized crossover trial. *Pain* 2010 Nov 16;149(1):27-32.
44. Ship J.A., Grushka M., Lipton J.A., Mott A.E., Sessle B.J., R.A. D. Burning mouth syndrome: an update. *J Am Dent Assoc.* 1995 Jul;126(7):842-53.
45. Franco FRV, Castro, L. A., Borsatto, M. C., Silveira, E. A., Ribeiro-Rotta, R. F. . Combined Acupuncture and Auriculotherapy in Burning Mouth Syndrome Treatment: A Preliminary Single-Arm Clinical Trial. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine* 2016;23(2):1-9.

# **ANEXOS**

## DECLARAÇÃO

### Monografia de Investigação/Relatório de Atividade Clínica

Declaro que o presente trabalho, no âmbito da Monografia de Investigação/Relatório de Atividade Clínica, integrado no MIMD, da FMDUP, é da minha autoria e todas as fontes foram devidamente referenciadas.

11 / 05 / 2020

Marta Sofia Tavares Duarte  
O / A investigador(a)

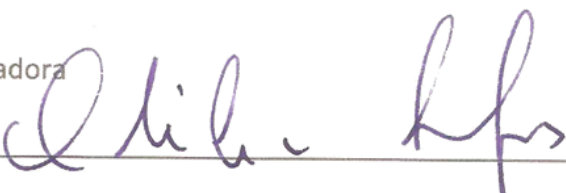
## PARECER DO ORIENTADOR

(Entrega do trabalho final de monografia)

Informo que o trabalho de Monografia desenvolvido pela estudante Marta Sofia Tavares Duarte: "A patofisiologia da Síndrome da Boca Ardente / Burning Mouth Syndrome pathophysiology", está de acordo com as regras estipuladas pela FMDUP, e foi por mim conferido e encontra-se em condições de ser apresentado em provas públicas.

11/05/2020

A orientadora

  
\_\_\_\_\_

**Parecer do Co-Orientador para a entrega definitiva do trabalho apresentado**

**PARECER**

**(Entrega do trabalho final de Monografia)**

Informo que o Trabalho de Monografia desenvolvido pela estudante Marta Sofia Tavares Duarte com o título: “A Patofisiologia da Síndrome da Boca Ardente”, está de acordo com as regras estipuladas na FMDUP, foi por mim conferido e encontra-se em condições de ser apresentado em provas públicas.

10/05/2020

A Co-Orientadora

*Elisabete Maria Gomes Barbosa*

---

(Dra Elisabete Maria Gomes Barbosa)