



ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA  
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

## **SÍNDROME DA BOCA ARDENTE**

Francisco Filipe Silva Góis

**Orientador:**

**Prof. Doutor Filipe Coimbra**

Porto, 2010

Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto  
Rua Dr. Manuel Pereira da Silva, 4200-393 Porto PORTUGAL

**Resumo:** A síndrome da boca ardente (SBA) é um distúrbio crónico complexo caracterizado por sensação de dor e ardência nas mucosas sobretudo da língua e dos lábios, por vezes acompanhada de disgeusia e grande nervosismo. Trata-se de uma condição relativamente comum afectando maioritariamente mulheres pós-menopausa. Dada a sua mal esclarecida patogénese torna-se difícil estabelecer um diagnóstico etiológico claro, bem como um plano de tratamento adequado e eficaz, pelo que mais estudos serão necessários com vista a colmatar estas falhas.

**Palavras-chave:** Síndrome da boca ardente, SBA, dor atípica, xerostomia, disgeusia, estomatodínia, estomatopirose.

**Abstract:** Burning Mouth Syndrome (BMS) is a complex chronic disorder characterized by pain and burning sensation in mucous membranes mostly of tongue and lips sometimes accompanied of disgeusia and nervous disturbances. It's a relatively common condition affecting mostly postmenopausal women. Given its still unclear pathogenesis it is difficult to establish an ethiological diagnosis and an appropriate and effective treatment. So more studies are needed in order to fill these gaps.

**Key-words:** Burning mouth syndrome, BMS, atypical pain, dry mouth, dysgeusia, stomatodynia, stomatopyrosis.

## **Introdução:**

A síndrome da boca ardente (SBA), é também descrita na literatura como: glossodínia, glossopirose, estomatodínia, estomatopirose e disestesia oral <sup>(1,2,3,4,5,6)</sup>. Caracteriza-se por uma sensação dolorosa intra-oral crónica, multifactorial e complexa <sup>(7)</sup> que afecta 0,7-15 % da população <sup>(3, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14)</sup>. Esta doença é designada por síndrome por apresentar um conjunto de outros sintomas que acompanham a sensação de ardência intra-oral. Entre eles, alterações do paladar, dores de cabeça e insónias <sup>(15,16,17)</sup>. Afecta com frequência a língua (glossopirose), mas pode localizar-se no resto da cavidade oral, inclusive nos lábios e no palato <sup>(1 a 24)</sup>. São também frequentes as sensações de sede ou boca seca, disgeusia, parestesias, ageusia e alterações psíquicas (irritabilidade, alterações nos hábitos alimentares, depressão, distúrbios do sono e diminuição do desejo de socializar) <sup>(4, 19, 10, 12, 13, 23, 25)</sup>. A sensação de ardência e dor também pode afectar a mucosa intestinal e urogenital (vulvodinia) <sup>(4, 26, 27)</sup>. Todavia não se têm observado quaisquer lesões locais a acompanhar o distúrbio sensitivo.

A SBA divide-se em dois tipos, primário (idiopática) e secundário (causada por factores locais ou sistémicos) <sup>(4)</sup>.

Foi nosso objectivo neste trabalho, fazer uma revisão das possíveis causas desta síndrome, meios de diagnóstico e tratamento.

## **Material e Métodos:**

Para realizar a pesquisa, utilizou-se a base de dados PubMed e da biblioteca da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto (FMDUP). No Pubmed usou-se como termo “burning mouth syndrome”, na data 29 de Outubro de 2009,

obtendo-se 634 artigos. Limitou-se a pesquisa a artigos referentes a humanos, escritos em inglês ou em português e que continham resumo, obtendo-se 364 artigos. Destes, foram lidos 58 artigos, que foram complementados com a leitura de 2 livros da biblioteca da FMDUP.

### **Epidemiologia:**

Trata-se de uma condição relativamente comum cuja prevalência varia entre 0,7 a 15 % (3, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 28). Em Portugal, não consta da literatura o número de casos registados, enquanto na América estima-se que afecte 1,3 milhões de pessoas, na Finlândia 7 % da população e no Canadá 1,5 %<sup>(4)</sup>.

Embora a síndrome possa persistir durante muitos anos (condição crónica), remissões parciais são registadas em dois terços dos pacientes após 6 a 7 anos<sup>(29)</sup>, todavia, também se encontra na literatura remissões aos 2 a 3 anos<sup>(4)</sup>. Não foram encontradas diferenças significativas de idade, sexo, duração e distribuição da dor, entre pacientes com remissão total ou parcial desta, e sem remissão<sup>(29)</sup>.

Pode ocorrer em todas as raças, todos os estratos socio-económicos e num intervalo alargado da faixa etária. O risco de contrair a síndrome aumenta com a idade até aos 55 anos, a partir dos quais se torna mais comum, independentemente da idade. É mais frequente em mulheres, com uma relação que varia de 7:1 a 13:1 em relação ao sexo oposto. Em mulheres afecta predominantemente o período peri- e pós-menopausa (4, 10, 11, 15, 19, 23, 30, 31), enquanto nos homens se manifesta numa fase mais precoce, na maioria dos casos por volta dos 30-40 anos<sup>(11,28)</sup>. Em pessoas jovens (menos de 30 anos) os casos reportados são raros e maioritariamente em indivíduos inférteis, e não existe menção de casos em crianças<sup>(4)</sup>.

## **Definição:**

Segundo uma recente definição da IASP (International Association for the Study of Pain and International Headache Society) a SBA define-se como uma entidade nosológica caracterizada por sensação de queimadura na boca, sem doenças locais ou sistémicas e sem alterações clínicas visíveis na mucosa oral <sup>(4)</sup>.

## **Classificação dos tipos e subtipos de SBA:**

A SBA pode ser classificada tendo em conta a etiologia associada e o tipo de dor <sup>(4, 21, 12, 13)</sup>. Quanto ao factor causal a SBA pode ser dividida em primária e secundária <sup>(4)</sup>. O tipo primário constitui a SBA idiopática, sem causa aparente. A SBA do tipo secundário está associada a etiologias iatrogénicas relacionadas com terapêuticas e drogas <sup>(4, 23)</sup>, e a factores psicogénicos <sup>(2, 3, 10, 13, 14, 21, 23, 24, 32, 33, 34)</sup>.

A dor nocturna não é comumente encontrada em pacientes com esta síndrome. Em geral a dor aumenta gradualmente durante o dia, atingindo o máximo ao fim do dia. Como resultado muitos pacientes têm problemas em adormecer, culminando em alterações de humor como irritabilidade e pouca socialização <sup>(29)</sup>.

O significado da variação diurna da dor é desconhecido, mas pode estar associada a alterações posturais do fluxo sanguíneo ou a alterações do sistema nervoso central. Há pouca informação sobre o assunto, mas sabe-se que a temperatura da língua diminui ao longo do dia <sup>(30)</sup>.

Em relação à variação diária dos sintomas ocorrem três subtipos <sup>(4, 12, 13, 21, 35, 36)</sup>. No subtipo 1 (35%) ocorrem queixas de dor ardente todos os dias que não estão presentes ao despertar mas se desenvolvem ao longo do dia, atingindo o máximo ao anoitecer. Não se conhecem quaisquer causas psicológicas. No subtipo 2 (55%) há dor ardente e

constante todos os dias e durante o dia inteiro. Neste tipo a ansiedade crónica é a característica predominante levando a que a cura seja mais difícil. O tipo 3 (10%) caracteriza-se por dor presente em dias alternados e afectando locais não usuais, como a mucosa bucal, o pavimento da boca e a garganta. Associa-se à estomatite de contacto com conservantes e aditivos.

Quanto ao grau de severidade a SBA classifica-se em suave, moderada e grave <sup>(13)</sup>.

### **Etiologia e patogénese da SBA secundária:**

A maioria dos pacientes atribui o aparecimento desta síndrome a intervenções dentárias, doença, ou ao efeito secundário de antibióticos. Alguns relacionam-na com alterações neurológicas devido a infecção viral, trauma mecânico ou toxicidade de anestésias locais <sup>(29)</sup>.

Na actual definição excluem-se pacientes com mucosas clinicamente anómalas. Apesar disto, há uma grande incidência de lesões orais de tecidos moles, como gengivite, periodontite, lesões erosivas e ulcerativas, língua geográfica, fissurada ou eritematosa, em pacientes com SBA. Estas condições podem, possivelmente, estar envolvidas em alterações neuropáticas irreversíveis, mas ainda não há estudos decisivos. Similarmente, condições sistémicas como diabetes, síndrome de Sjögren, e outras doenças do tecido conjuntivo também podem provocar estas alterações <sup>(29)</sup>.

Passemos agora em revista as possíveis causas da SBA que têm sido melhor estudadas e que poderão ter um papel importante no desenvolvimento desta síndrome <sup>(29)</sup>.

- **Causas locais**

Alimentos como mariscos, nozes e chocolate podem causar alergia, provocando edema e prurido, geralmente na língua. As substâncias mais identificadas como causadoras de dor foram: aldeído de canela, ácido ascórbico, tartarazina, ácido benzóico, propilenoglicol e mentol <sup>(36)</sup>.

A candidíase oral e outras infecções, têm sido também catalogadas como factores etiológicos <sup>(36)</sup>. A infecção pode aparecer com ou sem sinais de inflamação na mucosa e os pacientes referirem sensação de dor ou ardor, levando a disfagia e sialorreia <sup>(36)</sup>. Certos estudos indicam que a prevalência de *Candida albicans*, *Enterobacter* e *Klebsiella* em indivíduos com SBA era superior à do resto da população e que depois da sua erradicação havia melhorias <sup>(4)</sup>. Noutros estudos, porém, alegam que a terapia anti-fúngica não contribui para melhorar a síndrome <sup>(15)</sup>. De referir que como infecções oportunistas estas estão muitas vezes associadas a uma deficiência imunológica, por uso prolongado de antibióticos, imunossuppressores, anti-retrovirais ou corticosteróides <sup>(36)</sup>.

Próteses anómalas e aparelhos ortodônticos também foram identificados em pacientes com SBA <sup>(31)</sup>, mas a substituição destes nem sempre solucionava o problema. As suspeitas de hipersensibilidade ao acrílico por alergia de contacto (trauma químico) não se confirmaram <sup>(2, 3, 37)</sup>. Irritabilidade química ou alérgica a quaisquer material dentário não está provada <sup>(29)</sup>. Similarmente, as correntes galvânicas foram sujeitas a estudos que as afirmaram como causa <sup>(4)</sup>. Quando o problema é mecânico, como em próteses anómalas, este pode ser equacionado se associado a hábitos parafuncionais <sup>(29)</sup>.

A sensação de boca seca e sede, xerostomia, é uma queixa frequente nesta síndrome. Alguns estudos demonstram que há redução na quantidade e na viscosidade salivar em pacientes com SBA <sup>(16, 36, 38)</sup>, outros não <sup>(28)</sup>. Com um consenso maior, é sugerido que haveria alterações na composição salivar, pH, e capacidade tampão <sup>(29)</sup>. O pH desce ligeiramente para os 6,7 <sup>(36)</sup>. Registaram-se alguns níveis elevados de proteínas totais (em especial da mucina), potássio e fosfato <sup>(4,15, 38)</sup>, imunoglobulinas (A,M,G), sódio, lisossimas e albuminas <sup>(10)</sup>, assim como diminuição dos níveis de magnésio. Os biomarcadores salivares e epiteliais encontram-se alterados: CD14 elevado e TLR-2 diminuído <sup>(16)</sup>. O peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP) que desempenha um papel no desenvolvimento da dor, não se encontrou alterado <sup>(39)</sup>. Estas alterações na composição salivar sugerem envolvimento do sistema nervoso simpático e parassimpático consequentes a lesão neuropática <sup>(29)</sup>. Constatou-se que muitos dos pacientes em que fora detectada xerostomia, tomavam anti-depressivos com acção anti-colinérgica <sup>(4,15, 31)</sup>, que teriam podido provocar a SBA. Noutros casos mais complexos, a quimioterapia e a radioterapia poderão ser a responsáveis <sup>(36)</sup>.

Mais comum é constatar alteração no paladar ou disgeusia (sugerindo mecanismos neuropáticos locais) <sup>(28, 29)</sup>. Há estudos que demonstram redução do paladar, em especial do sabor amargo. O paladar e a dor são ambos mediados por fibras de diâmetro reduzido, fibras C e A (delta). A estimulação de saliva está controlada pelo sistema nervoso parassimpático e simpático <sup>(29)</sup>. Estas alterações, como também a tolerância ao calor, foram estudados por Lauritano et al <sup>(29)</sup>, constatando que 50% dos pacientes demonstravam alterações polineuropáticas com perda de função das fibras nervosas de diâmetro reduzido. Através de estimulação a laser (Árgon) foram notadas alterações quantitativas e qualitativas em algumas funções sensoriais <sup>(29)</sup>.

Actividades parafuncionais, tais como respiração bucal crónica, hábitos de puxar a língua e lábios, traumas mecânicos crónicos (bruxismo) ou outras disfunções temporomandibulares <sup>(31, 40)</sup>, foram aventadas, mas não há estudos que as comprovem. Mais uma vez, poderão ser secundárias á dor ou precipitar esta, mas ainda permanecem por comprovar <sup>(29)</sup>. Essas actividades na sua maioria, relacionam-se com ansiedade ou hiper-função muscular <sup>(4, 15)</sup>, que podem provocar por vezes dor miofacial, ou fibromialgias <sup>(31)</sup> e tumores <sup>(40)</sup>.

Estudos da circulação periférica local (capilares, ramo aferente e eferente), através de videocapilaroscopia, mostraram por vezes diâmetros vasculares aumentados, o que porém nada diz sobre as causas <sup>(41)</sup>.

- **Causas Sistémicas**

Muitos trabalhos relacionam esta patologia com deficiências de vitaminas e ferro <sup>(36)</sup>. Tratando estas deficiências há alguns relatos de melhoras, mas não se obtiveram resultados consistentes. Noutros verificaram-se alterações nos níveis de vitamina B12 <sup>(4, 15)</sup>.

A maioria dos pacientes são mulheres na pós-menopausa, o que leva a crer que a falta de estrogénios e progesterona possa ser responsável <sup>(4, 15, 26, 41)</sup>. O declínio nos níveis de estrogénios provoca atrofia do epitélio oral e do epitélio vaginal, causando a sensação de ardor <sup>(4, 15)</sup>. A confirmação da relação entre estas duas entidades (défice hormonal e síndrome) não foi estabelecida <sup>(26)</sup>, uma vez que a terapia por substituição hormonal não acarretou melhorias na SBA <sup>(15)</sup>. Outra possível explicação está na redução do fluxo salivar com a idade, mas é um ponto controverso, havendo estudos a favor e contra <sup>(4)</sup>.

Já que os níveis serológicos de IL-2, TNF- $\alpha$  e de CD28<sup>+</sup> eram baixos em certos pacientes com SBA, levantou-se a hipótese de se estar perante uma doença auto-imune havendo dados que demonstram melhorias quando se reduz ou interrompe a terapia com IECAs<sup>(4)</sup>. A SBA poderia por outro lado resultar de uma resposta imunitária a certas medicações, especialmente os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs), como o enalapril, o captopril, e o lisinopril<sup>(4, 26, 36)</sup>. Quando se interrompe a terapia com IECAs foram constatadas melhorias nos sintomas, como a recuperação do paladar e menores níveis de dor<sup>(29)</sup>. Teores anormais de anticorpos antinucleares (ANA) e de factor reumatóide (FR) foram encontrados em 50% dos pacientes, embora também possam ocorrer em pacientes sem a síndrome<sup>(26)</sup>. Tem-se invocado também associação da SBA com hipotireoidismo, sendo mais um possível elemento causal desta síndrome<sup>(42)</sup>.

Para além dos IECAs, os anti-retrovirais, antibióticos (cefalosporinas, cloranfenicol, penicilina, gabapentina), antidepressivos tricíclicos e ansiolíticos são outros medicamentos citados como causadores de dor oral. Não se sabe ao certo o mecanismo indutor da dor, sem que ocorra xerostomia<sup>(36)</sup>. Outros fármacos como sulfamidas, antibióticos, antiinflamatórios não-hormonais e analgésicos poderão despertar casos de alergia<sup>(36)</sup>.

A relação entre SBA e Diabetes mellitus ainda está por confirmar, embora a sensação de ardor bucal ocorra em certas diabetes não insulino-dependentes. Noutro estudo, constatou-se uma relação entre estas duas patologias por um lado, e processos neuropáticos periféricos (neuropatia diabética) por outro<sup>(31, 43)</sup>. Face a isto e ao aumento da prevalência de diabetes mellitus recomenda-se o despiste desta patologia quando existir SBA<sup>(15)</sup>. Têm-se constatado melhorias na SBA quando a diabetes está controlada<sup>(4)</sup>.

A síndrome de Sjögren é outra doença auto-imune, que afecta mais mulheres entre os 40-60 anos. Está associada a ceratoconjuntivite, xerostomia e alterações do tecido conjuntivo <sup>(36)</sup>.

Anomalias gástricas, como refluxo esofágico e disfagia, foram encontradas em diversos casos de SBA <sup>(31)</sup>.

- **Factores psicogénicos:**

Existem frequentes associações (40 a 69 %) desta patologia com estados de stress, depressão, ansiedade e outras alterações comportamentais (instabilidade emocional, obsessão, hostilidade), assim como somatização <sup>(36)</sup>. Estes podem afectar a sensação de dor ou serem um efeito secundário á dor crónica <sup>(29)</sup>. Por isso, alguns autores consideram a SBA como uma doença psicossomática <sup>(1, 2, 3, 4, 10, 12, 13, 14, 21, 34, 36)</sup>.

Foi constatado que muitos doentes com SBA tinham baixos níveis de socialização, se cansavam com facilidade e eram mais sensíveis <sup>(15, 26, 44, 45)</sup>. Verificou-se, também, que pelo menos um terço dos pacientes apresentava um quadro neurótico subjacente, sendo mais frequente a depressão e a ansiedade <sup>(4, 12)</sup>. Descreveram-se alguns casos de níveis elevados de cortisol na saliva que corroborariam o efeito do stress <sup>(44)</sup>. Faltam porém estudos comparativos bem desenvolvidos que demonstrem se estamos perante eventos primários ou eventos secundários a esta patologia <sup>(15, 26, 46)</sup>.

- **Sistema nervoso periférico**

Na actualidade tem sido proposto que alterações na via somatosensorial trigeminal possam estar implicadas na patogénese desta doença <sup>(3, 9, 32)</sup>. Pensa-se que estes pacientes possuam uma redução do limiar de percepção dos estímulos ascendentes

pela via da capsaicina, em que o controlo descendente dos estímulos trigeminais estaria enfraquecido. Como resultado, estímulos de baixa intensidade seriam perceptíveis como estímulos intensos <sup>(3, 32)</sup> de preferência nas mulheres. Também já foi reportado <sup>(47)</sup> em peças de biópsia que ocorria menor densidade de fibras nervosas epiteliais. As fibras nervosas epiteliais e subpapilares apresentavam alterações morfológicas indicando degenerescência axonal, sugerindo que a SBA possa estar associada a neuropatias sensoriais das fibras trigeminais. Estes resultados sugerem que a SBA idiopática possa resultar numa alteração das vias periféricas da dor <sup>(4, 47, 48)</sup>.

Esta hipótese é apoiada pelo facto de medicamentos antipsicóticos e antidepressivos tricíclicos, que actuam através da estimulação dos receptores antagonistas da capsaicina, atenuarem os sintomas desta patologia <sup>(3, 9, 32)</sup>.

Através de estimulação eléctrica (testes electrogustatórios) avaliou-se a disfunção do nervo da corda timpânica. Concluiu-se que a maioria dos pacientes com SBA padeciam de hipofunção deste nervo, que mesmo unilateral, bastaria para evocar a sensação de ardor <sup>(49)</sup>. A própria perda do paladar amargo por parte dos botões gustativos, acima citada, também é comprovativo da envolvência deste nervo <sup>(29)</sup>. Também se constatou que as disgeusias diminuam de intensidade depois do uso de anestesia tópica com diclonina <sup>(29, 47)</sup>.

Defeitos no reflexo de pestanejar são encontrados em pacientes com SBA. Associada à duração da doença, sugere também a envolvência do sistema nervoso, quer por parte do periférico quer por parte do central <sup>(29)</sup>. Certos estudos relacionam dor, paladar e alteração da percepção de boca seca. Estes afirmam que quando há lesão do nervo lingual e alveolar inferior pela técnica anestésica (bloqueio), ou pela própria extracção de terceiros molares mandibulares, podem ocorrer parestesias, dor e ardor na língua e

lábios, sensação de formiguelo, paladar anormal ou perda deste, pouco controlo do fluxo salivar (babar) <sup>(29)</sup>.

- **Sistema Nervoso Central:**

Após o uso de anestesia tópica e o desvanecimento do seu efeito, tem-se verificado que o ardor reaparece, aumentando progressivamente. Isto sugere envolvimento do sistema nervoso central que conseqüentemente resultaria na redução da inibição descendente do nervo trigémino <sup>(29)</sup>. Foi demonstrado um declínio dos níveis de dopamina no putámen nos pacientes com SBA, acompanhando a teoria da disfunção pré-sináptica das vias dopaminérgicas nigrostriais da modulação central da dor <sup>(47)</sup>.

O paladar está relacionado com os nervos da corda do tímpano e glossofaríngeos. Estes têm áreas que projectam centralmente, e que são afectadas por lesões periféricas, provocando sabores fantasma <sup>(29)</sup>.

A descoberta adicional que os estrogénios funcionam como neuroprotectores deste sistema pode explicar a maior prevalência da SBA nas mulheres <sup>(47)</sup>.

Em conclusão, é provável que muitas SBA sem causa aparente resultem de distúrbios do controlo da enervação periférica local ou do sistema nervoso central.

Factores Locais:	Factores Sistémicos:
Xerostomia, relacionada com: <ul style="list-style-type: none"><li>• Síndrome Sjögren</li><li>• Angústia</li><li>• Fármacos</li></ul>	Deficiência de Vitamina B ou Ferro: <ul style="list-style-type: none"><li>• Deficiência de B1 ou B2</li><li>• Anemia perniciosa (B12)</li><li>• Anemia por deficiência de ferro</li></ul>

Respiração bucal crónica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pelagra (falta de niacina)</li> <li>• Deficiência de ácido fólico</li> </ul>
Hábitos de puxar a língua e lábios	
Traumas mecânicos crónicos	
Dores de dentes e amígdalas	
Nevralgia trigeminal	Diabetes Mellitus
Dor facial atípica e nevralgia	Gastrite crónica ou regurgitação
Angioedema (edema angioneurótico)	Hipotiroidismo
Candidíase oral	Volatilidade mental
Fibrose oral submucosa	Deficiência de estrogénios
Disfunção Temporomandibular	Ansiedade, stress, depressão
Estomatite de contacto	Doença de Parkinson
Trauma do nervo lingual	Síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA)
Etc	Drogas e Medicamentos (IECAs)

Quadro 1: Quadro resumo dos factores locais e sistémicos associados á SBA.

### **Diagnóstico:**

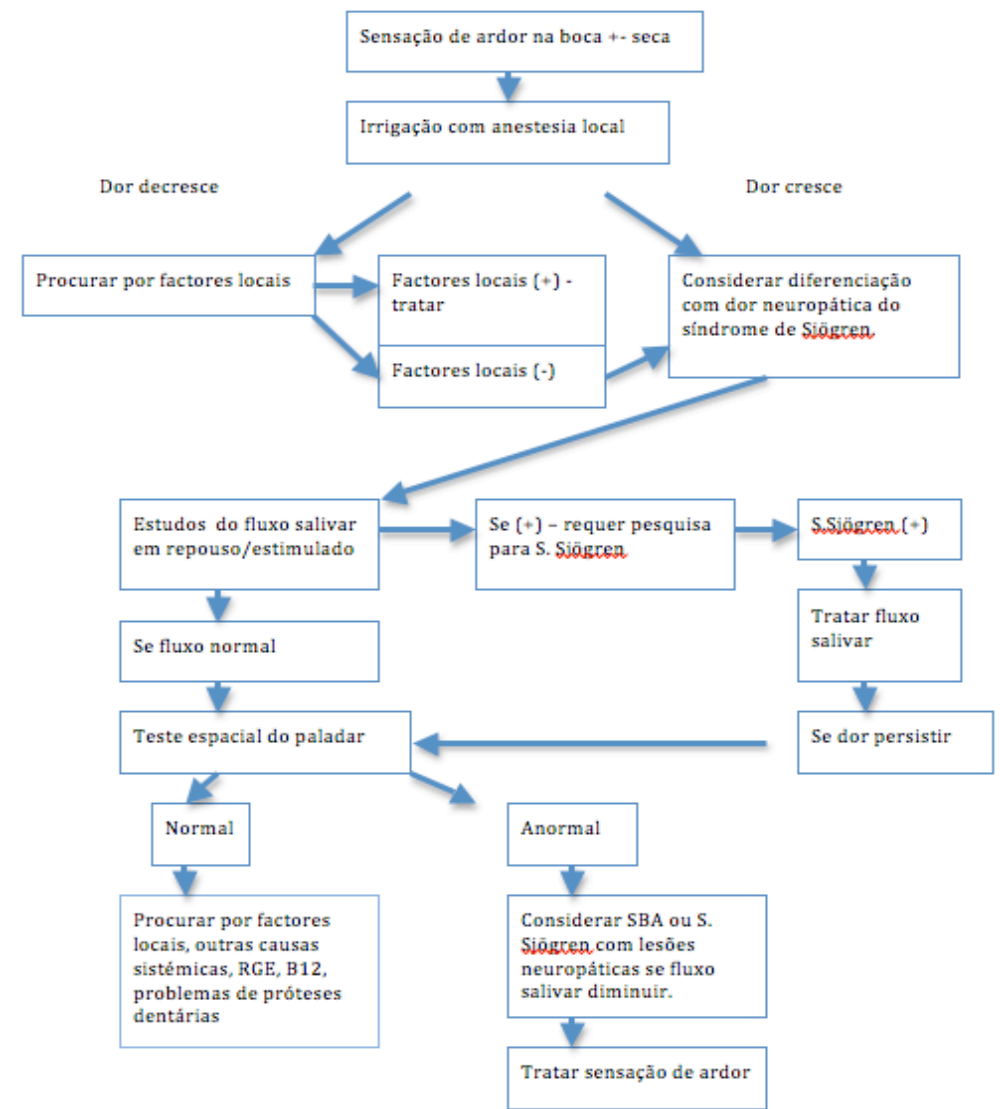
O aparecimento desta síndrome é provavelmente devido a causas multifactoriais <sup>(36)</sup>, e o estabelecimento do diagnóstico exige uma história clínica completa na qual deverá ser efectuada uma correcta observação clínica, tendo em conta as doenças sistémicas, a medicação usada, bem como outros factores <sup>(4, 5, 10)</sup>.

Efectuar um correcto e eficaz diagnóstico desta síndrome não é fácil nem rápido, a abordagem deve ser multidisciplinar e específica para cada paciente. Não se baseia em testes específicos, dada a ausência de lesões objectivas na mucosa oral, baseando-se na exclusão de outras possíveis patologias <sup>(11, 22)</sup>. Como tal a abordagem deve ser esquemática e minuciosa.

A história da dor deve ser caracterizada, tendo em conta a duração, intensidade (escala de 1 a 10) e localização. Deve-se verificar o fluxo salivar, alterações no paladar, questionando também, o tipo de alimentação, o tipo de higiene oral (qual a pasta, escova, colutório usado), quais os hábitos tabágicos e alcoólicos. Tentar verificar a relação da dor com factores locais como aparelhos dentários, próteses ou comportamentos parafuncionais. As medicações utilizadas pelo paciente devem ser relacionadas e avaliadas com o facto de poderem causar xerostomia (ansiolíticos, IECAs, aspirina, codeína e vitaminas). A história e análise psicológica também é importante, questionando-se a ansiedade, depressão e cancerofobia <sup>(36)</sup>.

Deve-se realizar exame físico geral e oral, pormenorizado, avaliando a presença de eritema, glossite, atrofia papilar ou despapilarização, marcas dentárias na língua, candidíase, língua geográfica, líquen plano ou xerostomia <sup>(36)</sup>. De lembrar que doenças auto-imunes costumam manifestar-se primariamente na boca <sup>(28)</sup>. Pacientes que apresentem alterações psicológicas devem ser encaminhados a um psiquiatra que pesquisará a relação entre o aparecimento dos sintomas e factos ocorridos na época, como situações de stress intenso, perda de um familiar, cancerofobia, etc <sup>(36)</sup>.

Baseando na assumpção que a SBA é uma condição dolorosa neuropática secundária à perda da inibição nociceptiva das fibras do trigémio, a abordagem abaixo descrita tem como objectivo despistar os efeitos de boca seca, distúrbios do paladar, assim como os efeitos da anestesia tópica <sup>(29)</sup>.



Esquema 1: Adaptação de um método de diagnóstico proposto <sup>(29)</sup>

Legenda: RGE – refluxo gastro-esofágico

Este método inicia-se com a aplicação de anestesia local em busca de uma alteração da dor. Se esta diminuir devem-se procurar factores locais, e caso se consiga identificá-los efectuar tratamento. Caso a dor aumente considerar diagnóstico diferencial entre dor neuropática e S. Sjögren e efectuar estudo do fluxo salivar (em repouso e em estimulação). Se este teste revelar fluxo salivar anómalo, é necessário despistar o S.Sjögren e repor o fluxo salivar. Se com este tratamento salivar a dor

persistir é necessário realizar testes específicos do paladar. Neste teste, se o resultado for normal pesquisar novamente factores locais, outras causas sistémicas, refluxo gastro-esofágico, deficiência de vitamina B12, ou problemas protéticos. Se este teste revelar anomalia no paladar considerar SBA. Neste último caso trata-se a sensação de ardência <sup>(29)</sup>.

A avaliação laboratorial deve incluir hemograma completo, TSH, T4 livre, glicemia de jejum, ferro, ferritina, transferrina e ácido fólico. Deverão, também, pedir-se testes serológicos para S.Sjögren e para infecção de H.pylori <sup>(28)</sup>. Em caso de pacientes diabéticos verificar se estão controlados, solicitando hemoglobina glicosilada. Provas reumatológicas e auto-imunes podem ser pedidas conforme haja suspeitas clínicas. Cultura para Candida não é necessária, já que este fungo pertence à flora normal da boca, estando o tratamento autorizado por observação clínica. Caso se suspeite de alergia a produtos alimentares, deve ser solicitado testes específicos, como o teste do adesivo. Para se constatarem alterações salivares pode efectuar-se electrogustometria, estudo do fluxo salivar e estudo da composição da saliva <sup>(36)</sup>.

A biópsia da ponta da língua poderá ser útil, pois vai permitir identificar anomalias no epitélio e nas fibras nervosas subpapilares através do recurso a imunohistoquímica e microscopia de varrimento (confocal). Muitos autores consideram desnecessária a biópsia quando o exame clínico é esclarecedor <sup>(28)</sup>. Também é importante pedir um exame gastroenterológico para despiste de gastrite <sup>(28)</sup>.

Na tentativa de um diagnóstico correcto é imperativo que haja uma boa relação de confiança entre os médicos e o paciente. O percurso até se alcançar um diagnóstico efectivo é moroso, com muitos testes e muitas frustrações. O doente é muitas vezes desconfiado, especialmente se esta não for a primeira tentativa de diagnóstico, e sente-se incompreendido. Deve ser informado sobre a natureza idiopática da SBA,

sem causa orgânica conhecida e das dificuldades de se obter uma terapia eficaz. Deve ser tranquilizado para a natureza benigna e em muitos casos transitória da doença <sup>(28)</sup>.

## Tratamento

Em relação às opções de tratamento, várias terapêuticas têm sido testadas, contudo ainda não foi estabelecida uma opção completamente eficaz <sup>(4, 10, 11, 13, 23)</sup>. O tratamento sistémico pode passar por administrações hormonais, agentes antidepressivos e ansiolíticos <sup>(3, 4, 10, 11, 13, 17, 19, 23, 32)</sup>, enquanto o tratamento local inclui a administração tópica de capsaicina, anestésicos, anti-histamínicos, sucralfato e benzidiamina <sup>(11)</sup>.

A caracterização da dor desempenha uma papel fundamental na origem desta. Ao classificar o tipo de dor nos três subtipos consegue-se uma orientação terapêutica. No subtipo 1 as causas não serão psicológicas enquanto no subtipo 2 a ansiedade ou outras causas psicológicas poderão ser a causa primordial. No caso do subtipo 3 as causas terão uma causa local, pelo que passará pela resolução desta <sup>(4)</sup>.

	Clínica	Associação
Tipo 1	Dor diária, não presente ao acordar; Piora ao longo do dia.	Não psiquiátrico.
Tipo 2	Dor constante.	Psiquiátrico, ansiedade crónica.
Tipo 3	Dor intermitente em sítios não-usuais (pavimento da boca).	Estomatite por contacto alérgico a conservantes e aditivos.

Quadro 2: Adaptação de quadro referente ao subtipo de dor na SBA <sup>(36)</sup>.

Se a causa for devida a uma desordem psicológica ou uma somatização da ansiedade e depressão, a psicofarmacoterapia, psicoterapia e métodos psicológicos poderão constituir uma terapia auxiliar nestes pacientes <sup>(3,5)</sup>.

De referir que não existe tratamento efectivo comprovado, sendo por isso difícil e raramente conseguido o sucesso completo no tratamento <sup>(50)</sup>. Como tal, as terapias abaixo citadas, podem não ser efectivas e quando não dão resultado devemos substituí-las por outra alternativa.

- **Tratamento tópico:**

A aplicação tópica de capsaicina <sup>(28, 51)</sup> não é bem tolerada devido ao seu sabor picante. O mecanismo envolvido é a inibição da substância P por depleção do neurotransmissor. Esta substância tem elevada toxicidade gástrica em especial se administrada sistemicamente (outra alternativa) <sup>(28, 51)</sup>.

Outras aplicações, como colutórios orais com hidróclorido de benzidamina (0.15 %) ou colutórios orais picantes, como um colutório à base de molho de tabasco ou com pimenta, são alternativas ainda não estudadas, mas com algumas melhorias <sup>(28)</sup> ou não <sup>(51)</sup>.

Os sialogogos são úteis quando o paciente apresenta boca seca <sup>(28)</sup>.

- **Tratamento sistémico:**

Durante muitos anos a SBA era tratada com baixas doses de antidepressivos tricíclicos. Baseava-se na sua eficiência como antinociceptivo, aliviando a sensação de ardor, mais do que na sua acção antidepressiva <sup>(28,29)</sup>. Muitos foram usados,

incluindo amitriptilina (triptysol), desipramina, nortriptilina, imipramine e clomipramine <sup>(29)</sup>. Usando a amitriptilina a terapia inicia-se com uma dose de 5 a 10 miligrama (mg) por dia, podendo ter que ser alcançados valores de 150 mg por dia para alívio dos sintomas. Muitos autores contraindicam esta terapia, quando há boca seca, pois vai piorar a situação <sup>(28)</sup>.

Em contraste o uso de inibidores selectivos da recaptção de serotonina (ISCRs), como o trazodona (100 mg de doze em doze horas) <sup>(51)</sup>, provaram ser ineficazes contra o SBA <sup>(28, 29, 51)</sup>; apesar disto outros artigos discordam, afirmando melhor tolerância e falta de acção anticolinérgica <sup>(28)</sup>. Yamazaki, et al, estudaram o efeito de paroxetina (10-30 mg por dia) (descrito como o mais potente dos ISCRs) reportando melhorias dos sintomas, mas com alguns efeitos adversos mínimos (como náuseas, dores de cabeça) <sup>(52)</sup>. A sertralina (50 mg por dia) é referida, também de igual modo <sup>(51)</sup>. Existe também a alternativa de se misturarem antidepressivos, usando-se drogas que inibam tanto a serotonina como a noradrenalina, como a duloxetina (na dose 30 a 60 mg por dia) <sup>(28)</sup>.

O uso de antipsicóticos, como a risperidona, é advogado por C. Koblenzer como sendo efectiva na dose de 0,5 mg por dia <sup>(28)</sup>. Houve poucos relatos de tratamento com antipsicóticos atípicos para a BMS, mas alguns casos são descritos usando olanzapina. Usada na dosagem de 2,5-5 mg por dia, fez diminuir os sintomas, passando a dor de severa a moderada ou leve <sup>(53)</sup>. O uso de um atípico antipsicótico, como o amisulpirida (50 mg por dia) é referenciado com alguma regressão dos sintomas da SBA, sem graves efeitos adversos <sup>(51)</sup>.

Estudos variados sugerem que algumas benzodiazepinas podem ser eficazes no tratamento de várias dores orofaciais, incluindo a SBA, especialmente quando há ansiedade <sup>(28, 29)</sup>. Clonazepam (Rivotril) <sup>(29, 51)</sup>, um receptor agonista do GABA (ácido

gamma-aminobutirico), muito usado em pacientes com SBA, tem efeitos no sistema nervoso central e periférico, preferencialmente no primeiro, distinguindo-se das outras benzodiazepinas por isto <sup>(29)</sup>. Grushka et al, mostraram a sua eficácia, na dose de 0,25-3 mg por dia, no alívio das disgeusias e sensação de boca seca <sup>(54)</sup>. Também foi estudado o seu uso tópico (0,5-1 mg duas ou três vezes por dia), considerado eficaz <sup>(51)</sup>. Outro fármaco também preconizado é o Alprazolam (na dose de 0,25 – 2 mg por dia) que apesar de ser altamente aditivo, provou ser eficaz <sup>(28)</sup>.

Poderá usar-se medicação antiepilética (anticonvulsivante) <sup>(28, 55)</sup> para combater a disfunção do sistema dopaminérgico <sup>(51)</sup>. A gabapentina é reportada isoladamente ou associada com uma benzodiazepina. Prescrita numa dose inicial a 100 mg por dia, que poderá ser aumentada, não deve ultrapassar os 300-1600 mg por dia. Os efeitos poderão apenas ser verificados após um mês de terapia <sup>(28)</sup>. Siniscalchi, et al, reporta que se poderá usar a carbamazepina (200 mg de oito em oito horas), mas que tem efeitos adversos (como distúrbios visuais) e persistência da glossodinia. Reporta, também, que o topiramato, um novo fármaco antiepilético com eficácia em nevralgias do trigêmeo e intercostais, pode levar a melhorias das sintomatologias na SBA. Este fármaco tem variados mecanismos, actuando nos níveis de transmissão neuronal bloqueando os canais de sódio e cálcio, reforçando a concentração do GABA e diminuindo a função do glutamato pós-sinápticamente. A sua dosagem inicia-se a 50 mg de doze em doze horas, aumentando-se gradualmente até 150 mg; não se referem efeitos adversos <sup>(55)</sup>.

Foi sugerido que se utilizasse ácido alfa-lipoico nos casos de neuropatias diabéticas (para prevenção e tratamento). Com o seu grande poder antioxidante limita os efeitos dos radicais livres nos tecidos nervosos, regenerando também outros antioxidantes, como vitamina C e E; aumenta os níveis intracelulares de glutatona que recicla as

vitaminas. Graças a estas características reduz os sintomas na maioria dos pacientes com disgeusia idiopática, reduzindo, também a neuropatia periférica diabética <sup>(28)</sup>. Os resultados são controversos, sendo na sua maioria demonstradores de falta de efeito <sup>(43, 56, 57)</sup>, noutros não <sup>(17)</sup>. Fermiano e tal, comprova estas melhorias após 2 meses com administração de 600 mg por dia, e persistência em 70% dos pacientes destes efeitos benéficos após um ano. Em pacientes em que se prescreva este ácido é necessário, também, um protector gástrico <sup>(28)</sup>.

O uso de lafutidine (anti-histamínico) tem efeitos estimulantes nos neurónios aferentes sensitivos à capsaïcina. Comprovou-se que o seu uso, a 20 mg por dia, em pacientes com SBA é seguro e eficiente, diminuindo a intensidade das sensações de dor e ardor <sup>(58)</sup>.

Foi sugerido o recurso a hormonas de substituição para tratamento de SBA <sup>(28, 51)</sup>. Conseguiu-se uma melhoria dos sintomas, especialmente com o uso de tibolone após três meses de tratamento <sup>(28)</sup>.

Num caso (com SBA tipo 1) experimentou-se a terapia electroconvulsiva. Após o uso desta terapia por 12 vezes, verificou-se que a dor diminuiu consideravelmente, tendo os efeitos atenuadores apenas persistido por 24 semanas <sup>(59)</sup>.

O uso de pramipexol, agonista de dopamina com elevada afinidade para receptores D2, é relatado com alguns casos de melhorias, na dosagem de 0,25 mg por dia. A SBA ocorria em pacientes com doença de Parkinson em cerca de 24% dos casos, sendo este agonista usado no tratamento desta doença <sup>(60)</sup>.

Sucralfato, um protector da mucosa digestiva, também foi alvo de testes tentando estender este efeito protector á mucosa oral. Neste estudo, de Campsi et al <sup>(51)</sup>, com recurso a 1g por dia (tratamento tópico) ou 20 % em suspensão, relata-se alguma taxa

de sucesso.

O uso de outros fármacos também pode ser usado para atenuar os sintomas das dores crónicas, como na SBA. Incluí-se o uso combinado de diazepam com sulfato de tranilcipromina (inibidor da monoamina oxidase), e de mexiletine (bloqueador dos canais de sódio - anestésico sistémico) <sup>(29)</sup>. Assim como terapia do comportamento cognitivo <sup>(50)</sup>. Ainda não há estudos controlados que validem a efectividade destes fármacos <sup>(29, 50)</sup>.

**a) Tratamento Sistémico:**

<b>Grupo terapêutico:</b>	<b>Princípio activo:</b>	<b>Dosagem:</b>
Antidepressivos tricíclicos	Amitriptilina	5-150 mg/d
ISCRs	Trazodona	100 mg de 12h em 12h
	Paroxetina	10-30 mg/d
	Sertralina	50 mg/d
Antipsicóticos	Risperidona	0,5 mg/d
	Olanzapina	2,5-5 mg/d
	Amisulpirida	50 mg/d
Benzodiazepinas	Clonazepam	0,25-3 mg/d
	Alprazolam	0,25-2 mg/d
Antipilépticos	Gabapentina	100-1600 mg/d

	Carbamazepina	200 mg de 8h em 8h
	Topiramato	50-150 mg de 12h em 12h
Anti-oxidante	Ác. $\alpha$ -lipídico	600 mg/d
Anti-histamínico	Lafutidine	20 mg/d
Agonista da Dopamina	Pramipexol	0,25 mg/d
Protector Gástrico	Sucralfato	20 % em suspensão/3-4 vezes por dia

**b) Tratamento Tópico:**

<b>Grupo terapêutico:</b>	<b>Princípio activo:</b>	<b>Dosagem:</b>
Colutório	Hidroclorido de benzidamina	0,15 %
	Molho de Tabasco	----
Protector Gástrico	Sucralfato	3-4 g/d
Anestésico	Capsaicína	----
Benzopiazepinas	Clonazepam	0,5-1 mg/2-3 vezes por dia

Quadro 3: Quadro resumo da terapêutica usada na SBA.

Legenda: d - dia

### **Conclusão:**

Apesar de um aumento do conhecimento da SBA, é necessário que se concentrem mais esforços na realização de estudos mais sólidos na pesquisa da sua etiologia, patogénese e tratamento clínico. Novos estudos são necessários para confirmar com certeza as novas evidências do envolvimento do sistema nervoso periférico e central na SBA.

Acredita-se que a alteração sensitiva verificada no tecidos periféricos possa ser devida a lesões ou doenças que causem alterações bioquímicas e patofisiológicas dos neurónios nociceptivos no SNC. Como resultado, o paciente sentirá dor, mesmo com estímulos que outrora não eram nociceptivos. Esta é a opinião mais em voga hoje em dia na SBA que resultaria de desordens sistémicas ou locais com lesões de nervos, quer do trigémio quer de outros que inibam a actividade nociceptiva.

É extremamente importante identificar ou despistar a SBA. Para isto é indispensável um exame clínico minucioso, assim como uma colaboração com o médico assistente, tanto para identificar eventuais causas como conseguir realizar o tratamento adequado e mais eficaz. Como esta síndrome se manifesta no meio oral, o médico dentista deve saber reconhecer esta patologia, encaminhar, e actualizar-se com as novas técnicas de tratamento pois só assim é possível melhorar a qualidade de vida destes pacientes.

### **Bibliografia:**

1. Ito M, Kurita K, Ito T, Arao M (2002).”Pain threshold and pain recovery after experimental stimulation in patients with burning mouth syndrome”. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. **56**: 161-168;

2. Hakeberg M., Regreenn U., Athqwist M., (1997) "Reported burning mouth symtoms among middle-aged and elderly Women". *Eur J Oral Sci*, **105**: 539-543;
3. Sardella A., Lodi G., Demarosi F., Tarozzi M., Canegallo L., Carrassi A; (2008); "Hypericum perfotatum extract in burning mouth syndrome: a randomized placebo- controlled study", *J Oral Pathol Med*.Electronic Publition;
4. Maltsman-Tseikhin, Alexander; Moricca, Paolo; Niv, David; (2007); "Burning mouth syndrome: will better understanding yield better management?", *Pain Practice*, **7**(2): 151-162;
5. Hakeberg M, Halleberg LR-M, Berggren U; (2003); "Burning mouth syndrome: experiences from the perspective of female patients". *Eur J Oral Sci*. **11**: 305-311;
6. Steele JC, Bruce AJ, Drage LA, Rogers RS; (2008); " $\alpha$ - Lipoic acid treatment of 31 patients with sore, burning mouth". *Oral Diseases*. Electronic publication;
7. Terai, H; Shimahara, M; (2007): "Tongue pain: burning mouth syndrome vs Candida-associated lesion", *Oral Disease*, **13**: 440-442;
8. Lamey PJ, Murray BM, Eddie SA, Freeman RE; (2001); "The secretion of parotid saliva as stimulated by 10% citric acid is not related to precipitating factors in burning mouth syndrome." *J Oral Pathol Med*. **30**: 121-124.
9. Sardella A, Lodi G, Demarosi F, Bez C, Cassano S, Carrassi A ; (2006); "Burning mouth syndrome : a retrospective study investigating spontaneous remission and respnse to treatments". *Oral Diseases*. **12**:152-155

10. Moura S. A. B., Sousa J. M. A., Lima D. F., Negreiros A. N. M., Silva F. V., Costa L. J.; (2007); “Burning mouth syndrome (BMS): sialometric and sialochemical analysis and salivary protein profile”. *Gerodontology*, **24**: 173-176;
11. Petruzzi M., Lauritano D., Beniditis M.D, Baldoni M.,Serpico R.; (2004); “Systemic capasaicin for burning mouth syndrome: short- term results of a piloty study”. *J Oral Pathol Med*, **33**: 111-4;
12. Clifford T. J., Warsi M. J., Burnett C. A., Lamey P. J.; (1998); “Burning mouth Parkinson’s Disease suffers.” *Gerodontology Associaton*, **15(2)**: 73-78.
13. Bergdahl J.Anneroth G.; (1993); “Burning Mouth Syndrome: literature review and model for researh and management”. *J Oral Pathol Med*, **22**: 433-8.
14. Bergduhl J., Anneroth G., Anneroth I.; (1994); “Clinical study of patients with burning mouth”. *Sand J Dent Res*; **102**: 299-305.
15. Sardella, André; (2007): “An up-to-date view on burning mouth syndrome”, *Minerva Stomatol*, **56**:327-49.
16. Srinivasan, Mythily; Kodumudi, Krithika N.; Zunt, Susan L.; (2008), “Soluble CD14 and toll-like receptor-2 are potencial salivary biomarkers for oral lichen planus and burning syndrome”, *Clinical Immunology*, **126**: 31-37.
17. López-Jornet, Pia, Camacho-Alonso, Fábio, Lucero-Berdugo, Mayra; (2008), “Quality of life in patients with burning mouth syndrome” ; *J. Oral Pathol. Med.*, **37**: 389-394

18. Heckmanna S. M., Heckmannb J. G, Ungethu ma A., Hujoelc P., Hummeld T.; (2006); “Gabapentin has little or no effect in the treatment of burning mouth syndrome – results of an open-label pilot study”. *European Journal of Neurology* , **13**: e6–e7.
19. Grushka M, Epstein JB, Gorsky M; (2002); “Burning mouth syndrome: differential diagnosis”; *Dermatologic Therapy*. **15**: 287-291.
20. Jerlang B B.; (1997); “Burning mouth syndrome (BMS) and the concept of alexitymia- Apreliminary study”.*J Oral Pathol Med*, **26**: 249-53.
21. Bergdhal M., Bergdhal J.; (1999); “Burning mouth syndrome: prevalence and associated factors”. *J Oral Pathol Med*, **28**:350-4.
22. Department of oral medicine, School Dentistry, Australia.; (2006); “Salivary interleukin-6 and tumor necrosis factor-  $\alpha$  in patients with burning mouth syndrome”. *Oral Diseases*. **12**: 353-355.
23. Cavalcanti D. R., Birman E. G., Migliari D. A., Silveira F. R. X.; (2007); “Burning Mouth Syndrome : Clinical Profile of Brazilian Patients and oral Carriage of *Candida Species*”. *Braz Dent J*, **18(4)**: 341-345.
24. Morton CA, Garioch J, Todd P, Lamey PJ Forsyth; (1995); “A Contact sensitivity to menthol and peppermint patients with intra-oral symptoms”. *Contact Dermatitis*. **32**: 281-284.
25. Kaaber S, Thuling H, Nielsen E; (1979); „Skin sensitivity to denture base materials in the burning mouth Syndrome”. *Contact Dermatitis*. **5**: 90-96.

26. Neville, Brad W.; Damm, Douglas D.; Allien, Carl M.; et al.; “Oral & Maxillofacial Pathology”, WB Saunders Company, 2ª edição, 2002, NY – USA; pag.: 752-753.
27. Petruzi, M.; Benedittis M.D.; Pastore, I.; Serpico R.; (2007); “Vulvostomatodynia” *Maturitas*, **58**: 102-106.
28. Brufau-Redondo, C.; Martín-Bufau,R.; Corbalán-Velez, R.; Concepción-Salesa, A.; (2008); “Burning Mouth Syndrome”, *Actas Dermosifiliogr.* **99** : 431-40.
29. Silverman, Sol; Eversole, L.; Truelove, E.; “Essentials of oral Medicine”, BC Decker Inc, 1ª edição, 2001, Hamilton – Canada; pag.: 354-357.
30. Yilmaz, Z.; Renton, T; Yiangou, Y.; et al; (2006); “Burning mouth syndrome as a trigeminal small fibre neuropathy: Increased heat and capsaicin receptor TRPV1 in nerve fibres correlates with pain score”; *Journal of Clinical Neuroscience*,**14**: 8864-871.
31. Nasri, C.; Teixeira, M.; Okada, M.; et al; (2007); “Burning mouth Complaints: Clinical Characteristics of a Brazilian Sample”, *Clinics*, **62** (5): 561-6.
32. Vitovk L., Weitgasser R., Hannig M., Fuchs K., Krautgartner W. D.; (2003); “Candida- induced stomatopyrosis and its relation to diabetes mellitus.”; *J Oral Pathol Med*, **32**: 46-50.
33. Joost T. V., Van Ulsen J. V., Van Loon A. J.; (1998) ;“Contact allergy to denture materials in the burning mouth syndrome.”, *Contact Dermatitis*, **18**: 97-99.

34. Sardella A, Lodi G, Demarosi F, Uglietti D, Carrassi A; (2006); "Causative or precipitating aspects of burning mouth syndrome: a case control study". *J Oral Pathol Med.* **35**: 466-471'
35. Lamey P-J, Lamb AB, Hughes A, Milligan KA, Forsyth A; (1994); "Type 3 burning mouth Syndrome Psychological and allergic aspects". *Journal of Oral Pathology & Medicine.* **23**:216-219.
36. Cerchiari, D.; Moricz, R.; Sanjar, F.; et al; (2006); "Síndrome da boca ardente: etiologia", *Rev. Brás. Otorrinolaringol.*, **72**(3): 419-24
37. Marino, R.; Capaccio, P.; Pignataro, L.; Spadari, F.; (2009); "Burning mouth syndrome: the role of contact hypersensitivity", *Oral Diseases*, **15**: 255-258.
38. Moura, S.; Sousa, J.; Lima, D.; et al; (2007); "Burning mouth syndrome(BMS): Sialometric and sialochemical analysis and salivary protein profile", *Gerodontology*, **24**: 173-176.
39. Zidverc-Traikjovic, J.; Stanimirovic, D.; Obrenovic, R.; et al; (2009); "Calcitonin gene-related peptide levels in saliva of patients with burning mouth syndrome", *J. Oral Pathol. Med.*, **38**: 29-33.
40. Nóbrega, José C. M. ; Siqueira, Silvia R. D. T.; Siqueira, José T. T.; et all (2007); "Differential diagnosis in atypical facial pain", *Arq Neuropsiquiatr*, **65**(1-A): 256-261.
41. Scardina, G.; Pisano, T.; Carini, F.; et al; (2008) "Burning mouth syndrome: An evaluation of in vivo Microcirculation", *J. Am. Dent. Assoc.*, **139**: 940-946.

42. Femiano, Felice; Lanza, Alessandro; Buonaiuto, Curzio; et al; (2008): “Burning mouth syndrome and burning mouth in hypothyroidism: proposal for a diagnostic and therapeutic protocol”; *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radio Endod*, **105**:e22-e27.
43. Moore, Paul A.; Guggnheimer, James; Orchard, Trevor; (2007); “Burning mouth syndrome and peripheral neuropathy in patients with type 1 diabetes mellitus”, *Journal Diabetes and its complications*, **21**:397-402.
44. Amenábar, José M. ; Pawlowski, Josiane; Hilgert, Juliana; et al; (2008): “Anxiety and salivary cortisol levels in patients with burning mouth syndrome: casa-control study”; *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radio Endod*, **105(4)**:460-5;
45. Merigo E.; Manfredi, M.; Zanetti, M.A.; et al; (2007); “Burning mouth syndrome and personality profiles” *Minerva Stomatologica* **56**:159-67;
46. Sardella, A.; Lodi, G.; Demarosi, F; et al; (2006); “Causative or precipitating aspects of burning mouth syndrome: a case-control study”; *J Oral Pathol Med*, **35**: 466-71
47. Patton, L.L.; Siegel, M.A.; Benoliel, R.; et al; (2007); “Management of burning mouth syndrome: systematic review and management recommendations” *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, **103(suppl 1)**:S39.e1-S39.e13.
48. Lauria, G.; Majorana, A.; Borgna, M.; et al; (2005); “Trigeminal small-fiber sensory neuropathy causes burning mouth syndrome”; *Pain*; **115**: 332-337.

49. Eliav, E.; Kamran, B.; Schaham, R.; et al; (2007); “Evidence of chorda tympani dysfunction in patients with burning mouth syndrome”; *J. Am. Dent. Assoc.*, **138**: 628-633.
50. Fedele, S.; Fricchione, G.; Porter, S.R.; Mignogna, M.D.; (2007); “Burning mouth syndrome (stomatodynia)”, *Q. J. Med*; **100**: 527-530.
51. Serra, M.; Llorca, C.; Donat, F.; (2007); “Pharmacological treatment of burning mouth syndrome: A review and update”; *Med. Oral Patol Oral Cir. Bucal*; **12**:E299-304.
52. Yamazaki, Y.; Hata, Hironobu, H.; Kitamori, S.; et al; (2009); “An open-label, noncomparative, dose escalation pilot study of the effect of paroxetine in treatment of burning mouth syndrome”; *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*; **107**: e6-e11.
53. Ueda, N.; Kodama, Y.; Hori, H.; et al; (2008); “Two cases of burning mouth syndrome treated with olanzapine”; *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, **62**: 359-361.
54. Grushka, M.; Epstein, E.; Mott, A.; (1998); “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.* ; **86**: 557-61.
55. Siniscalchi, A.; Gallelli, L.; Marigliano, N. M.; et al; (2007); “Use of topiramate for glossodynia”; *Pain Medicine*; **8** (6): 531-534.
56. Cavalcanti, D. R.; Silveira, F. R. X.; (2009); “Alpha lipoic acid in burning mouth syndrome – a randomized double-blind placebo-controlled trial”; *J. Oral Pathol Med.* ; **38**: 254-261.

57. Carbone, M.; Pentenero, M.; Carrozzo, M.; et al; (2009); “Lack of efficacy of alpha-lipoic acid in burning mouth syndrome: A double-blind, randomized, placebo-controlled study”; *European Journal of Pain*; **13**: 492-496.
58. Toida, M.; Kato, K.; Makita, H.; et al; (2009); “Palliative effect of lafutidine on oral burning sensation”; *J. Oral Pathol. Med*; **38**: 262-268.
59. Suda, S.; Takagai, S.; Inoshima-Takahashi, K.; et al; (2008); “Case report – Electroconvulsive therapy for burning mouth syndrome”; *Acta Psychiatr. Scand.* ; **118**: 503-504.
60. Stuginski-Barbosa, J.; Rodrigues, G. G.; Bigal, M. E.; et al; (2008); “Burning mouth syndrome responsive to pramipexol”; *J. Hedache Pain*; **9**: 43-45