



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**SÍNDROME DA BOCA ARDENTE: GUIA PARA DIAGNÓSTICO,
TRATAMENTO, E AS SUAS RELAÇÕES SISTÉMICAS**

Trabalho submetido por
Pedro Miguel Dias dos Santos
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

novembro de 2022



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**SÍNDROME DA BOCA ARDENTE: GUIA PARA DIAGNÓSTICO,
TRATAMENTO, E AS SUAS RELAÇÕES SISTÉMICAS**

Trabalho submetido por
Pedro Miguel Dias dos Santos
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutora Júlia Maria Guilherme Ribeiro Antunes

novembro de 2022

Agradecimentos

Agradeço antes de mais à Prof. Doutora Júlia Antunes pela sua compreensão, por desde o primeiro dia se ter mostrado tão solícita para me orientar, pelo seu profissionalismo, esforço e ajuda ao longo deste caminho desafiador.

À minha família, em especial aos meus pais, pela paciência que ao longo destes 5 anos têm tido, por me terem dado esta oportunidade única e por estarem sempre comigo a 100% mesmo quando as coisas não correram de feição. Agradeço também pelos valores que desde tenra idade me inculcaram para que hoje fosse um homem íntegro, olhando sempre pelo próximo e propagando o bem-estar!

Ao João e à Beatriz pela amizade enorme que há largos anos cultivamos, sendo dos meus maiores pilares de apoio em todas as horas, tentando sempre aconselhar pelo melhor! Obrigado, então, ao meu casal favorito por, para além de tudo isto, perdoarem também as vezes que me neguei a sair por razões académicas.

Aos amigos que ao longo deste percurso sinuoso fui recolhendo desde o primeiro dia que entrei nesta casa até aos que me vêm partir no começo do percurso deles. Agradeço em especial ao Duarte, ao Miguel e ao Bruce da Máfia Residencial, e ao Francisco e ao Paulo que se juntaram ao círculo próximo na última metade do curso, pelos momentos intensos e bem vividos e pela amizade que certamente se perpetuará até ao fim das nossas vidas! E claro, não podendo esquecer a Andreia, que na mítica box 30 puxou sempre pelo melhor de nós e juntos conseguimos avançar a pequenos passos para o que somos hoje!

À TinTuna – Tuna Académica da Egas Moniz, meus irmãos de outra mãe, por todas as amizades criadas e perpetuadas ao longo de todos estes anos, por todas as noites boémias, todos os festivais, todas as viagens, todos os pedaços de memórias vagas, por me ter feito crescer e saber assumir as responsabilidades e desafios com unhas e dentes, e por me fazer sempre sentir em casa passe o tempo que passar.

A todos, o meu mais profundo e sincero obrigado!

Resumo

A Síndrome da Boca Ardente é uma das doenças mais comuns da mucosa oral, e que se caracteriza classicamente por uma dor que se assemelha a uma queimadura nesta, mesmo quando aparenta estar clinicamente saudável.

A dor é geralmente bilateral e a língua é o local mais frequentemente afetado. A sua prevalência é ainda indeterminada devido à falta de critérios diagnósticos consensuais e estudos epidemiológicos de alta qualidade e com uma grande amostra, sabendo-se que varia em diferentes regiões com a prevalência mais alta na Europa, sendo as mulheres com mais de 50 anos o grupo mais suscetível.

Apesar do vasto leque de artigos referentes à Síndrome da Boca Ardente, são ainda escassas as informações concretas sobre esta patologia. É necessária, então, uma abordagem que englobe informações concisas sobre o seu diagnóstico e as patologias (quer orais quer sistémicas) que a podem mimetizar, serem escondidas por ela, ou de alguma forma com ela se relacionarem.

É também fundamental estabelecer uma boa base de conhecimento para que se criem hábitos de prescrição/aconselhamento de tratamento, seja pelos métodos mais “tradicionais” e consolidados na comunidade médica ou pelos métodos descobertos recentemente que se consolidam através de dados obtidos experimentalmente.

Com a COVID-19 ainda presente na sociedade, é também necessário ter dados sobre a sua relação com a Síndrome da Boca Ardente. Assim, será abordada esta temática indicando as suas manifestações orais, a sua relação com a da Síndrome em estudo e o seu impacto nos doentes que dela padecem.

O objetivo desta revisão será criar, não só uma fonte confiável de informação recente compilada, mas principalmente conceber um guia para a comunidade médica que possa vir a lidar com a Síndrome da Boca Ardente.

Palavras-chave: Síndrome de Boca Ardente; Diagnóstico; Tratamento; Guia.

Abstract

Burning Mouth Syndrome is one of the most common diseases of the oral mucosa, which is classically characterized by pain that resembles a burn in it, even when it appears to be clinically healthy.

The pain is usually bilateral and the tongue is the most frequently affected site. Its prevalence is still undetermined due to the lack of consensual diagnostic criteria and high quality epidemiological studies with a large sample, knowing that it varies in different regions with the highest prevalence in Europe, with women over 50 years old being the most susceptible group.

Despite the wide range of articles referring to Burning Mouth Syndrome, concrete information about this pathology is still scarce. It is, therefore, necessary to have an approach that encompasses concise information about its diagnosis and the pathologies (whether oral or systemic) that can mimic it, be hidden by it, or in some way relate to it. It is also essential to establish a good knowledge base to create treatment prescription/counseling habits, either through the more “traditional” methods and consolidated in the medical community or through the recently discovered methods that are consolidated through experimentally obtained data.

With COVID-19 still present in society, it is also necessary to have data on its relationship with Burning Mouth Syndrome. This topic will be addressed, indicating its oral manifestations, its relationship with this Syndrome and its impact in this population.

The objective of this review will be to create, not only a reliable source of recently compiled information, but mainly to design a guide for the medical community that may come to deal with Burning Mouth Syndrome.

Keywords: Burning Mouth Syndrome; Pain; Diagnosis; Treatment; Guide.

Índice

I – Introdução.....	15
II – Desenvolvimento	19
2.1 – Diagnóstico	19
2.1.1 – Considerações iniciais e anamnese.....	19
2.1.2 – Exame clínico e meios complementares de diagnóstico	20
2.2 – Multidisciplinariedade no diagnóstico e interação com as diversas especialidades médicas.....	22
2.2.1 - Cuidados adicionais e relações com patologias da cavidade oral	22
2.2.1.1 – Alergia a materiais dentários.....	22
2.2.1.2 – Patologias relacionadas com a cavidade oral	23
2.2.2 – Inter-relação com as restantes especialidades médicas	28
2.2.2.1 – Otorrinolaringologia.....	28
2.2.2.2 – Gastroenterologia	33
2.2.2.3 – Hepatologia	35
2.2.2.4 – Urologia.....	38
2.2.2.5 – Cardiologia	42
2.3 - Tratamento.....	46
2.3.1 – Considerações iniciais e generalidades.....	46
2.3.2 – Métodos específicos de tratamento.....	62
2.4 - COVID-19 – As relações com a cavidade oral e a sua conexão com a SBA....	79
III – Conclusão	83
IV – Bibliografia.....	85

Índice de Figuras:

Figura 1 – A fisiopatologia da SBA (Pereira et al., 2022).....18

Figura 2 – A ação dos canabinóides nos sistemas nervoso central e periférico (Pereira et al. 2022)67

Índice de Tabelas:

Tabela 1 – Síntese da SBA e SV e demonstração das suas semelhanças e diferenças (Suga et al., 2021)32

Tabela 2 – As terapias tópica e sistémica, e as suas vantagens e desvantagens individuais (Ritchie & Kramer, 2018)50

Tabela 3 – Fármacos permitidos para prescrição relacionados com canabinóides (Pereira et al., 2022).70

Índice de Siglas

2-AG - 2-araquidonoil-glicerol

AC – Adenilil ciclase

ACE 2 - Enzima conversora de angiotensina 2

ACI - Anomalia da carótida interna

AEA – anandamida

AAL - Ácido alfa lipóico

CAT – Capacidade antioxidante total

CBC – Canabicromeno

CBD – Canabidiol

CBG – Canabigerol

CBN – Canabinol

CDCS - Condições de dor crónica sobreposta

CI/SDB - Cistite intersticial/síndrome da dor na bexiga

CID-11 - 11^a revisão da Classificação Internacional de Doenças

COEE – Carcinoma Oral das Células Escamosas

CUPRAC - CUPric Reducing Antioxidant Capacity

DBA – Desordem de Boca Ardente

DC/TMD - *Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders*

DRGE - Doença do refluxo gastroesofágico

DTM - Disfunção temporomandibular

eCB – Canabinóides endógenos

EEI – Esfíncter esofágico inferior

EES – Esfíncter esofágico superior

EGI – Endoscopia gastrointestinal

EM/SFC - Encefalomielite miálgica/síndrome da fadiga crónica

EROs – Espécies que reagem ao oxigénio

ESE - Escala de Sonolência de Epworth

EVA – Escala visual analógica

FM – Fibromialgia

FRAP - Fluorescence recovery after photobleaching

GABA - Ácido gama-aminobutírico

GCPS V2 – 2^a versão da *Graded Chronic Pain Scale*

GUPI - *General-practice Users Perceived-need Inventory*

HAD - Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão

HAM - Escala de Avaliação de Hamilton para Ansiedade

HEMII-pH - monitorização do teste de impedância-pH intraluminal multicanal hipofaríngeo-esofágico

IBP – Inibidores da bomba de prótons

IECA - Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina

IPSS - *International Prostate Symptom Score*

LPO – Líquen Plano Oral

LPR – Líquen Plano Reticular

LVO - Óleo extra virgem enriquecido com licopeno

MAPKs - Proteínas quinases ativadas por mitogénicos

MCD – Meios complementares de diagnóstico

mmHg – Milímetro de mercúrio

NADA - N-araquidonoil dopamina

NAT - Transportador de noradrenalina

NF-κB - Fator nuclear kappa B

Ng – Nanograma

NIH-CPSI - Índice de Sintomas de Prostatite Crónica do Instituto Nacional de Saúde

NO – Óxido nítrico

NS5A - Nonstructural protein 5A

OHIP-14 - Oral Health Impact Profile-14

OMS – Organização Mundial de Saúde

PC/SDPC - Prostatite crónica/síndrome da dor pélvica crónica

PCR – Proteína C reativa

PGIC - *Patient Global Improvement Change Scale*

pH – Potência de hidrogénio

PHQ-9 - Health Questionnaire-9

PI3K - Fosfoinosítídeo 3-quinase

PKB - proteína quinase B

RAPPN - Recetor ativado por proliferador de peroxissoma nuclear

RLF – Refluxo laringofaríngeo

RM – Ressonância magnética

RSS-12 - *Reflux Symptom Score-12*

rTMS - Estimulação magnética transcraniana
SARS-CoV-2 - Coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave
SBA – Síndrome de Boca Ardente
SCL-90-R - *Symptom Checklist-90-Revised*
SDPCU - Síndrome da dor pélvica crónica urológica
SERT - Transportador de serotonina
SF-36 – Short-Form 36
SFMPQ - *short-form McGill pain questionnaire*
SIDA - Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SII – Síndrome do intestino irritável
STUI - Sintomas do trato urinário inferior
SV - Schwannoma Vestibular
TCC - Terapia cognitivo-comportamental
TEAC - Trolox Equivalent Antioxidant Capacity
THC - 9-tetrahydrocannabinol
TLBI - Terapia com laser de baixa intensidade
TRPV1 - Recetor de capsaïcina transitório do recetor potencial vaniloide 1
umPEA - Palmitoiletanolamida ultramicronizada
VHC – Vírus da hepatite C
VO – Vortioxetina
Zn – Zinco

I – Introdução

Antes de qualquer consideração, há que referir que, apesar de não ser nos moldes que a conhecemos hoje, a Síndrome de Boca Ardente (SBA) tem registos que remontam a 1803 e é possível traçar uma linha cronológica com as alterações ao conceito e perceção de como a conhecemos (Périer & Boucher, 2018).

Segundo a Sociedade Chinesa de Medicina Oral (2020), a SBA é uma das doenças mais comuns da mucosa oral que se caracteriza por uma dor semelhante a uma queimadura na mucosa oral, podendo mesmo esta, e na maioria dos casos, apresentar-se clinicamente saudável. A dor geralmente é bilateral e a língua é o local mais frequentemente acometido.

A etiologia da SBA ainda não é clara, podendo estar relacionada a fatores locais, sistémicos e neuropsicológicos. Os fatores locais incluem próteses desadaptadas, patologias das glândulas salivares, disbiose, hábitos parafuncionais, hipersensibilidade e muito mais. Os fatores sistémicos incluem deficiência de nutrientes, alterações nos níveis de estrogénio, diabetes, doenças da tiroide, supressão da função imunológica, etc.

Quanto aos fatores neuropsiquiátricos o foco deve incidir sobre as alterações subclínicas no sistema nervoso periférico e central, humor indesejável e doença mental, estando estes dois últimos tópicos muito presentes nas patologias crónicas, e no caso particular, na SBA (Chen et al., 2020).

O diagnóstico de SBA é um diagnóstico quase exclusivamente baseado em sintomas clínicos típicos, mas carecemos de critérios diagnósticos universalmente aceites. A título de exemplo, na classificação internacional de cefaleias, 3ª edição (ICHD-3), foi dado um critério diagnóstico de SBA. De acordo com a Sociedade Chinesa de Medicina Oral (2020), na China, os clínicos geralmente diagnosticam a SBA após excluir outras doenças orais definíveis de acordo com a dor de queimadura na mucosa oral, bem como as características da inconsistência entre sintomas e sinais clínicos.

Em 2021 foi publicado um consenso, realizado através da técnica Delphi, com vista a chegar a um consenso para melhorar o CID-11 em relação aos critérios da SBA.

Segundo Ziglio (1996), a técnica *Delphi* é um método misto de pesquisa qualitativo-quantitativo desenvolvido para alcançar sistematicamente o consenso mais confiável entre especialistas em questões que carecem de dados empíricos claros e consistentes. A técnica estimula o pensamento independente do especialista, considera a igualdade nas ideias propostas por todos os especialistas e diminui a conformidade devido à dinâmica de grupo (Dalkey & Helmer-Hirschberg, 1962; Dworkin et al., 2005).

Foi então assim que se resolveu determinar a revisão na nomenclatura e nomes alternativos para SBA, identificar áreas de consenso entre os especialistas para mudanças na descrição da doença e propor critérios diagnósticos de SBA conforme descrito na CID-11 (OMS).

Após discussão sobre esta temática, os especialistas concordam que devem ser feitas revisões na nomenclatura da CID-11, na descrição da doença e nos critérios diagnósticos propostos para SBA, e renomear essa condição como Desordem de Boca Ardente (DBA), isto porque, segundo estes, uma síndrome está associada a um conjunto de características, no entanto, “ardor oral ou disestesia” é a única característica consistente entre todos os pacientes; os outros sintomas variam na sua associação com a condição.

Existem, no entanto, alguns tópicos que permaneceram controversos, tais como a duração dos sintomas, a descrição de sintomas e o papel dos sintomas subjetivos (tais como a xerostomia ou a disgeusia), portanto, os especialistas consideram que serão necessários esforços adicionais de pesquisa. Em última análise, a fim de estabelecer o *gold standart* para o diagnóstico de DBA (como estes a classificam), a validação dos critérios diagnósticos é essencial e é necessária uma reavaliação contínua com base em evidências emergentes.

Incidindo agora sobre a prevalência, para uma melhor percepção da realidade clínica, observe-se o artigo “Worldwide prevalence estimates of burning mouth syndrome: A systematic review and meta-analysis” publicado há pouco mais de um ano. É certo que só incidiram em parte da Ásia, América e da Europa, mas permita-se a generalização.

O estudo em causa faz a distinção entre estudos populacionais e clínicos, apresentando assim sempre duas percentagens diferentes. É apresentada uma prevalência geral de SBA de 1,73% em estudos populacionais e 7,72% em estudos clínicos.

Relativamente à distribuição geográfica conclui-se que nos estudos populacionais a prevalência asiática é de 1,05%, europeia de 5,58% e 1,10% de prevalência americana. Já nos estudos clínicos, a Ásia apresenta 8,96% de prevalência, 6,05% na América e 6,46% na Europa.

No fator género, a proporção de indivíduos do sexo masculino é 49% e 51% nas mulheres quando falamos dos estudos populacionais. Já nos estudos clínicos há uma alteração ficando 60,1% para as mulheres e 39,9% para os homens.

Por último há que fazer referência à idade, em que é clara a diferença entre a população a partir de 50 anos que padece desta síndrome, comparativamente à população mais jovem.

Resumindo, a prevalência combinada de SBA foi relativamente alta tanto na população geral quanto em pacientes clínicos, confirmando assim que merece atenção dos profissionais da Medicina Dentária e da área da saúde na sua generalidade. Além disso, os resultados mostraram que a prevalência de SBA foi variada nas diferentes regiões, maior no sexo feminino do que no masculino e maior em pessoas com mais de 50 anos. Contudo, visto que ainda é escassa a informação sobre este tipo de dados, serão necessários mais levantamentos epidemiológicos de SBA de alta qualidade, mais extensos e exaustivos e usando critérios de diagnóstico uniformes para determinar assim a prevalência global de SBA com mais precisão.

Relativamente à qualidade de vida de quem padece desta condição é possível afirmar, de acordo com Pereira et al. (2021), que tanto a qualidade de vida em relação à saúde na sua generalidade como a qualidade de vida relativamente à saúde oral estão comprometidas tendo a SBA um impacto negativo, afetando tanto o estado emocional dos seus portadores como o seu bem-estar, reduzindo também a sua vida social. Apesar desta breve conclusão sobre esta temática será um assunto que será abordado mais à frente associado aos diversos tópicos a tratar.

Por fim, tenhamos presente a Figura 1, adaptada de Pereira et al. (2022).

A SBA tem alterações significativas no Sistema Nervoso Central, entre elas estão a sinalização dopaminérgica estriatal alterada e padrões de conexão variados entre as regiões do cérebro envolvidas no processamento da dor. Já no Sistema Nervoso Periférico muitos indivíduos têm disfunção trigeminal, lesão de fibras pequenas periféricas e ativação alterada do recetor local.

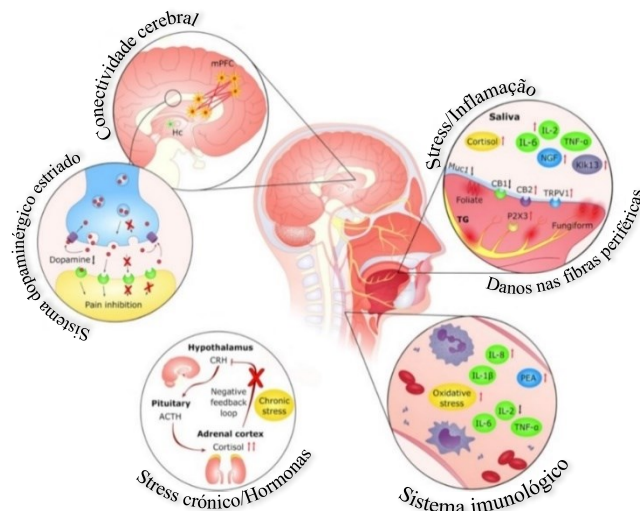


Figura 1 – A fisiopatologia da SBA (adaptado de Pereira et al. (2022))

Mecanismo neuroinflamatório dessa síndrome: a dor neuropática pode ser causada e agravada pela desregulação na produção de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, que está ligada ao dano do *stress* oxidativo. Por último, mas não menos importante, a patogénese da SBA pode ser potencialmente influenciada pela menopausa.

II – Desenvolvimento

2.1 – Diagnóstico

2.1.1 – Considerações iniciais e anamnese

Apesar de ser desconhecida de uma grande percentagem da população em geral, e até mesmo de uma fatia relativamente grande da comunidade ligada à saúde como me foi possível constatar quando abordei este tema tanto junto da minha comunidade escolar como amigos que exercem profissões relacionadas com a saúde, é crucial obter um diagnóstico concreto.

Isto importa tanto para quem padece desta condição, que vê a sua situação prontamente amenizada e aprende mais sobre a sua enfermidade para conseguir conviver melhor com ela, como para o profissional de saúde que fortalece o seu julgamento clínico.

Assim, quando é presente a mais um caso, isto ajuda-o tanto a nível académico como clínico e consegue aconselhar e consciencializar, tanto os seus pares como a comunidade na sua generalidade, para que não haja um atraso no tratamento desde o primeiro sintoma (algo que acontece com bastante regularidade).

Para além dos diversos métodos disponíveis para o profissional de saúde, como a microbiologia ou o recurso a anestésicos, é muito importante, como nos é apontado por Currie et al. (2020), que haja o *report* de sintomas por parte do doente. Para a orientação mental do doente e conseguir extrair toda a informação possível do mesmo é sugerido um instrumento dividido em quatro partes.

Antes de mais há que focar na descrição dos sintomas e dados primários em que se podem incluir:

- Demografia do doente;
- Descrição e localização dos sintomas;
- Início dos sintomas (para um acompanhamento superior a 3 meses);
- Duração dos sintomas (para um acompanhamento superior a 2 horas por dia);
- Variação ao longo do dia;
- Fatores que acentuem ou melhorem esta condição;
- Intensidade dos sintomas.

Para síntese e organização dos dados recolhidos sugere-se o uso simultâneo do questionário da dor de McGill, espaços de descrição livre para relato dos sintomas com uso dos termos do doente e o diagrama de dor presente no questionário DC/TMD com um diagrama adicional da língua para que se marque de forma inquestionável as zonas que mais são afetadas. Para registar a intensidade da dor sugere-se o uso da escala graduada de dor crónica (GCPS V2).

2.1.2 – Exame clínico e meios complementares de diagnóstico

Após concluída a anamnese é tempo de partir para o exame clínico em que deve ser feito o despiste de desordens salivares, doenças mucosas (autoimunes, infecciosas ou vesiculo bolhosas), inflamação mucocutânea crónica (líquen plano), idiopática (*eritema migrans*), trauma (químico, térmico, por radiação ou mecânico), anemia ou diversas alergias. Deve então executar-se exame intra e extra oral e meios complementares de diagnóstico (MCD).

A examinação pelo clínico deve ser realizada com o protocolo normal acrescentando pontos específicos para o diagnóstico da SBA, devendo ser examinados tecidos duros e moles, próteses ou qualquer elemento que possa ser alvo de suspeita.

Um detalhe curioso no exame intraoral é a distribuição das papilas fungiformes nos doentes com SBA. Segundo Naud et al. (2018), a densidade destas papilas é desigual quando dividida a língua num plano sagital, sugerindo uma inervação lingual assimétrica nestes doentes. Para além disto, chegou-se também à conclusão de que há um aumento tanto da dor como da perceção gustativa na porção anterior da língua, apesar do gosto ser aumentado na sua generalidade relativamente à área da língua.

Como terceira parte desta bateria de testes deve realizar-se uma avaliação psicossocial. Para tal, o doente deve ser submetido a vários excertos de questionários relativos a dor e à sua condição psicológica para melhor noção de até onde deve ir o tratamento.

Já a quarta e última parte é referente a biomarcadores, contudo não existe nada concreto de como proceder relativamente a estes, visto que o questionário/método ainda está em versão experimental (até onde me foi possível apurar).

Quanto aos MDC deve recorrer-se a exames hematológicos, recolha intraoral para cultura de *candida*, testes quantitativos sensoriais e testes dermatológicos, caso a anamnese e o exame clínico assim o indiquem.

Por último aconselha-se também uma avaliação periodontal pois segundo Gao et al. (2009), após análise monofatorial da periodontite na SBA foi possível concluir que a periodontite é um fator de risco para a SBA.

Suplementando toda esta metodologia podemos também recorrer a técnicas anestésicas. Segundo Trelidal et al. (2019), que realizou um estudo com placebo e bupivacaína, foi possível concluir que o efeito da anestesia local indica neuropatia periférica envolvendo falta de estrogénio e regulação dos recetores do mesmo e sem qualquer efeito a nível dos mecanismos de indução de inflamação sistémica que aumentem os níveis de citocinas plasmáticas.

Como forma de complemento a esta via de diagnóstico deixo algumas considerações da Sociedade Chinesa de Medicina Oral (2021).

O profissional de saúde deve questionar o seu doente relativamente à sua medicação na generalidade, visto que antibióticos, antidepressivos, colutórios, fármacos direcionados para tumores, psicotrópicos, antiretrovirais, inibidores da bomba de prótons, analgésicos e inibidores da enzima conversora de angiotensina, foram relatados como contribuidores para a SBA.

Deve também ser feito o controlo da hemoglobina pois cerca de 22% dos pacientes apresentam esta proteína tanto abaixo dos valores regulares como do grupo controlo (Lin et al., 2013). Ainda na vertente analítica devemos recorrer também ao exame de glucose no sangue e ao de níveis de estrogénio.

Em termos bioquímicos há que referir também que a anemia e as deficiências nutricionais são causas reversíveis da SBA. Entre estas últimas devemos salientar a deficiência de vitamina B12, de ferro e de ácido fólico, tendo sempre também em conta a prevalência dispar entre populações de cada continente. Quando os doentes que padecem de SBA são suplementados para colmatar a sua deficiência nutricional os sintomas relativos à SBA desaparecem entre 5 e 10 meses (Radochová, Slezák & Radocha, 2020).

2.2 – Multidisciplinabilidade no diagnóstico e interação com as diversas especialidades médicas

Apesar de ser um aspeto que se integraria facilmente no diagnóstico, para fins de organização e simplificação deste guia dividir-se-á da restante informação, visto que o que será apresentado de seguida é algo pouco usual, sendo, contudo, importante.

2.2.1 - Cuidados adicionais e relações com patologias da cavidade oral

Denote-se também que por vezes há fatores que dificultam o diagnóstico do clínico e acabam por levantar dúvidas no diagnóstico diferencial. Seguir-se-ão diferentes situações que relatam isso mesmo.

2.2.1.1 – Alergia a materiais dentários

Visto que a distribuição etária dos doentes com SBA se situa com maior expressão da meia-idade em diante, um dos aspetos a analisar é a alergia aos materiais dentários, tanto os utilizados em todas as idades, como os utilizados com mais frequência na população geriátrica ou de meia-idade.

O primeiro exemplo que ilustra isto mesmo é um *case report* elaborado conjuntamente entre departamentos de dermatologia e alergologia em Espanha de uma idosa de 89 anos portadora de prótese total, que descrevia sintomas dolorosos e ardor na língua e nas gengivas desde há pelo menos dois anos antes da sua visita à Unidade de Alergia Cutânea do Hospital General Universitari d'Alacante (Sánchez-Herrero, 2019). Para retenção da mesma utilizaria dois cremes fixadores (*Kukident Pro Dual Protection* e *Corega*).

Após uma análise verificou-se que o creme fixador da *Kukident* possuía cinamaldeído, eugenol e limoneno como fragâncias, contrariamente ao outro que a doente também utilizaria. Após diversos testes alergológicos detetou-se que o cinamaldeído causaria uma reação alérgica pois foi o único em que se verificou alguma manifestação ao fim do quarto dia de aplicação. Considerou-se assim que existia SBA provocada pelo cinamaldeído.

Outro exemplo, de Bui, T., Mose, K. & Andersen, F. (2018), será uma alergia ao eugenol que mimetiza a SBA. Trata-se então de um caso de uma idosa de 68 anos que compareceu no Departamento de Dermatologia do Odense University Hospital na Dinamarca para

observação visto que se encontrava com a língua fissurada e suspeitas de SBA presente há dois anos.

A doente foi então testada com materiais dentários e de higiene oral visto que a primeira suspeita foi estomatite de contacto. Após os testes com tempo de exposição de dois dias as únicas reações a relatar foram ao bochecho que usava e ao eugenol 2%, sugerindo um contacto alérgico ao eugenol. Quando questionada sobre potenciais exposições ao eugenol para além do bochecho, a doente relatou o consumo diário matinal de iogurte onde adicionava canela em pó e que mascava cravinho durante o dia para refrescar o hálito.

Após cessação ou diminuição destes hábitos nefastos para a sua saúde num *follow-up* foi verificado que a sensação de ardor tinha diminuído significativamente, mas a língua ainda se apresentava fissurada.

2.2.1.2 – Patologias relacionadas com a cavidade oral

Deve também olhar-se para além dos materiais dentários para os casos de Patologia Oral que por vezes nos podem chegar à consulta.

- **Carcinoma Oral das Células Escamosas (COEE)**

O carcinoma Oral das Células Escamosas (COEE) é o tipo mais comum de malignidade oral, e a metástase é responsável pelo mau prognóstico do COEE. O COEE é o oitavo cancro mais prevalente no mundo, surge da interação de múltiplos fatores, incluindo tabaco e consumo de álcool.

Suga et al. (2021) apresentam três casos clínicos que descrevem o Carcinoma Oral das Células Escamosas (COEE) como diagnóstico diferencial apesar dos doentes comparecerem com sintomas que à primeira vista seriam de SBA. Serve isto para dizer que há que ter cuidado com as patologias que possam mimetizar a SBA.

No primeiro dos casos a doente de 68 anos apresentava ardor e dor na margem esquerda da língua que se prolongava para o lado direito da mesma quando a doente falava, comia ou recebia estímulos não dolorosos. Não apresentava antecedentes familiares psiquiátricos ou oncológicos e quanto aos antecedentes pessoais apenas cataratas e doença de Ménière.

Após a primeira observação apenas foi detetada uma leucoplasia no bordo lateral esquerdo da língua, aparentemente benigna. Sem razão aparente para mais diagnósticos foi medicada com amitriptilina (10mg/dia) para a SBA que, posteriormente, devido à sensação de náusea foi reduzida a posologia para metade.

Após minimizar os sintomas apresentados acreditou-se que efetivamente seria SBA, contudo recidivou e a sensação de ardor passou a situar-se em ambos dos lados e na mucosa jugal, que piorou progressivamente durante os dois meses e meio seguintes, levando até à perda de apetite. Foi nessa altura que o otorrinolaringologista decidiu realizar uma biópsia à leucoplasia revelando um tumor classe IIIa que se diferenciou em COEE (Suga et al., 2021). Após a remoção deste, os sintomas de SBA tiveram melhorias, contudo ainda permaneceram no bordo lateral direito da língua.

No segundo caso, o doente de 70 anos compareceu na consulta com sensação de ardor e paralisia no lado direito da língua há seis meses (Suga et al., 2021). O diagnóstico de SBA foi confirmado por diversas especialidades, mas em nada melhorava. Como antecedentes pessoais apenas uma hérnia discal lombar a referir e sem qualquer desordem psiquiátrica diagnosticada. Como hábitos deletérios apenas um consumo considerável de tabaco e quanto à sua atividade profissional apesar de reformado era operário fabril.

Aquando da primeira examinação não só referiu distúrbios de gosto como disfasia, algo incomum na SBA. Após alguns procedimentos realizados verificou-se uma mobilidade reduzida da língua e perda de sensação. No exame visual não foram detetadas quaisquer anormalidades além de “um durão” no pavimento da cavidade oral do lado direito. Numa ressonância magnética observa-se uma massa de dimensões 37 por 23 mm e um aumento de tamanho dos nódulos linfáticos de ambos os lados. Foi então encaminhado para um cirurgião oral para realizar uma biópsia para diagnóstico diferencial (Suga et al., 2021). Verificou-se que era um carcinoma e o doente preferiu a radio-quimioterapia à cirurgia. Foram encontradas metástases do COEE nos nódulos linfáticos do pescoço e da coluna torácica. Devido aos efeitos causados pelo tratamento oncológico (xerostomia e estomatite) não foi possível aferir a melhoria dos sintomas da SBA.

No terceiro e último caso relatado um doente de 90 apresentava ardor na ponta da língua e há quase um ano e quatro meses antes teria sido diagnosticado com cancro do estômago (Suga et al., 2021). De referir que perdeu 15 kg, mas recusou cirurgia. Tinha sido previamente diagnosticado com SBA, contudo não foi feito qualquer tipo de tratamento específico e a dor persistiu. Apesar de não possuir qualquer passado psiquiátrico referiu

que se encontrava ligeiramente deprimido e o *score* de auto percepção de depressão foi 49, que configura uma pontuação acima do limite normal.

Durante o exame intraoral foi então detetado “um durão” no pavimento da boca, apurando-se posteriormente através de uma ressonância magnética que existia uma massa de dimensões 12 por 12 mm na região anterior da mandíbula com reabsorção óssea e outra de dimensões 38 por 25 mm no lado direito do pavimento da cavidade oral. Foi executada uma biópsia e o relatório da Anatomia Patológica confirmou o diagnóstico de Carcinoma de Células Escamosas sem ulcerações (Suga et al., 2021). O paciente recusou intervenção cirúrgica e acabou por falecer.

- **Líquen Plano e Líquen Plano Reticular**

Por vezes existe também SBA associada a líquen plano reticular (LPR). Apesar deste ser geralmente assintomático, Adamo et al. (2018), através do seu estudo, constataram que foram encontrados sintomas pouco usuais, não relacionados com as características clínicas desta patologia, mas muito similares aos descritos por pacientes com SBA.

Estes sintomas associavam-se também à ansiedade e sentimento depressivo, que seria mais intenso do que no grupo controlo. A partir deste conceito Adamo et al. (2018) resolveram pegar em 28 pacientes com LPR cujos sintomas que mimetizavam a SBA e não respondiam às terapias convencionais.

Surpreendentemente 4 destes pacientes apresentaram total remissão dos sintomas apenas utilizando clonazepam de forma tópica enquanto os restantes 24 responderam parcialmente e foram-lhe prescritos fármacos psicotrópicos sistémicos. Optaram pela clássica combinação de benzodiazepina com antidepressivos não só porque os seus sintomas eram similares à SBA e os pacientes não responderam à terapia convencional para o LPR, mas também devido à complexa relação entre a disposição (*mood*) e os distúrbios de sono e dor crónica.

Guarneri, Guarneri & Marini (2014) colocaram a hipótese de a neuroinflamação ter um papel importante na patogénese do LPR, e, após um longo período, causar ardor oral. Tendo em conta que as benzodiazepinas sistémicas modelam a neuroinflamação através de ação central e periférica é justificável o clínico servir-se desta terapêutica. Quanto aos antidepressivos houve uma escolha cuidadosa na sua prescrição evitando paroxetina e mirtazapina nos doentes obesos e paroxetina e citalopram nos doentes com doenças cardiovasculares pré-existent.

Podemos concluir, apesar do tamanho da amostra ser reduzido e ausência de grupo de controlo, que este estudo nos indica que é possível tratar o LPR que mimetiza a SBA com o uso de benzodiazepinas e antidepressivos, tendo também em conta um estudo do bem-estar psicológico do doente e se este tem algum distúrbio no sono. Apesar de não haver uma explicação concreta para esta terapêutica resultar aponta-se para o desconforto oral poder ser induzido por uma neuropatia periférica causada pela inflamação crónica do LPR.

Ainda ligando o líquen plano oral (LPO) com a SBA olhemos para os fatores de stress oxidativo e para a proteína C reativa (PCR) nos indivíduos com esta patologia. O stress oxidativo está descrito como desequilíbrio entre os radicais livres e o estado antioxidante e está relacionado com diversas patologias, entre as quais a aterosclerose, doenças neurodegenerativas, diabetes, entre outras (Tóthová, Kamodyová, Červenka & Celec, 2015).

A presença de stress oxidativo na saliva está associada com a doença periodontal e a cárie dentária (Scala, Checchi, Montevecchi, 2003; Wang et al., 2015). Enquanto no LPO está mais ou menos consensualizado que o stress oxidativo desempenha um papel importante, na SBA ainda não se realizaram estudos específicos para estes pacientes, apenas no papel que o stress oxidativo tem na patogénese da dor.

No geral, pesquisas sobre marcadores de stress oxidativo como meio de explicar o papel que a saliva pode desempenhar no LPO e SBA são escassas e mal documentadas. Por esta razão, o estudo de Tvarijonaviciute, Cayuela, Rubio & Ceron (2016) teve como objetivo estudar o stress oxidativo na saliva de pacientes com LPO e SBA, medindo a capacidade antioxidante total (CAT), estado de oxidação de proteínas salivares e espécies que reagem ao oxigénio (EROs). Além disso, os níveis de NO, nitratos, nitritos e proteína C reativa também foram determinados.

O NO e os nitritos foram, em termos estatísticos, significativamente maiores no grupo de pacientes com LPO quando comparados aos saudáveis e SBA.

O grupo que padecia de LPO apresentou níveis de PCR salivar, em termos estatísticos, significativamente maiores quando comparados aos grupos saudável e SBA.

Correlações do grupo com LPO: Foram identificadas correlações entre os resultados do Inventário de Xerostomia e TEAC1; FRAP; CUPRAC; e TEAC2.

Correlações do grupo SBA: Foram identificadas correlações entre os resultados do Inventário de Xerostomia e EROs; e Nitratos. Também foram identificadas correlações entre o *score* médio de qualidade de vida do OHIP-14 e EROs.

Em conclusão, o estudo encontrou aumento de EROs em pacientes com LPO e SBA. Níveis aumentados do marcador de inflamação PCR foram observados em pacientes com LPO, assim como aumento da produção de NO. À luz das evidências apresentadas a avaliação desses marcadores pode ser benéfica na prática clínica para classificar o risco de novos eventos e auxiliar na escolha de intervenções diferenciais para essa população. Considera-se então que deverá haver mais investigação para identificar potenciais “biomarcadores salivares” para diagnóstico precoce e/ou monitorização de doenças.

2.2.2 – Inter-relação com as restantes especialidades médicas

Um pouco à semelhança de como foi documentada a relação com as diversas patologias orais, de seguida irei sequenciar as mais variadas especialidades médicas e a/as patologias ou fármacos que poderão ter um papel no diagnóstico do clínico. Será então este tema tratado quase na totalidade com recurso a casos clínicos ou estudos, que por vezes terão uma amostra reduzida, pois, como se entenderá, não é uma situação de todo comum haver este tipo de interligação.

2.2.2.1 – Otorrinolaringologia

- **Schwannoma vestibular**

Iniciando agora o campo das patologias estranhas à cavidade oral que podem de alguma forma colocar problemas de diagnóstico diferencial, apresento dois casos de schwannoma vestibular (SV).

O SV é um tumor benigno raro que se desenvolve na bainha de Schwann do nervo acústico e representa aproximadamente 13% dos tumores intracranianos e 90% dos tumores do ângulo pontocerebelar (Brackmann & Bartels, 1979; Vernooij et al., 2007). A incidência de SV é estimada em 1,2 por 100.000 habitantes, e a idade mediana situa-se nos 55 anos. Os sintomas comuns de SV incluem perda auditiva, zumbido e sensação de vertigem, que tendem a ser considerados como queixas não identificadas ou sintomas clinicamente inexplicáveis.

Segundo Ferguson & Burton (1990), cerca de 10% dos pacientes com SV apresentam queixas adicionais de sintomas atípicos como dor orofacial ou parestesia, e, em alguns casos, os doentes apresentam dor orofacial ou dentária e são encaminhados para o Médico Dentista.

Devido à íntima relação com o nervo trigémio, o SV é às vezes o causador de sintomas do nervo trigémio, sendo a nevralgia do trigémio associada ao SV frequentemente relatada (Suga et al., 2021). Contudo, a SV acompanhada de sintomas que simulam SBA é raramente relatada.

Suga et al. (2021) reportam um caso de uma doente de 35 anos que apresentava queixas de sensação de ardor e adormecimento do lado direito do lábio e da língua assim como xerostomia e diferença no gosto do lado direito da língua. Estes sintomas eram contínuos

e não apresentavam nenhuma variação significativa em nenhum período do dia. É desconhecido o *trigger* e clinicamente não foi possível observar algo que indicasse patologia.

Para além da consulta dos autores do artigo a doente também compareceu na consulta do Departamento de Cirurgia Oral de um hospital central onde lhe foi prescrito um gel de lidocaína e carbamazepina 200 mg por dia, contudo os sintomas não foram amenizados. Devido ao seu historial de insónias, vida stressante e ativa e SII foi encaminhada para uma clínica dentária.

Foi efetuada uma anamnese e examinação intraoral e nada de anormal foi detetado. Não existia alodinia, ulceração ou edema da língua e foi excluída a hipótese de infeção por herpes através de testes de anticorpos. O *score* da escala visual analógica (EVA) para a intensidade da dor foi 69 e o *score* da escala de autoavaliação de depressão de Zung foi 48, enquadrando-se assim quase no limite superior do que se considera normal (Suga et al., 2021).

Para os testes neurológicos, o teste de monofilamento de Semmes-Weinstein na região do segundo e terceiro ramos do nervo trigémio também não apresentou alteração sensorial. Ao contrário da característica típica da SBA, a ingestão de alimentos não aliviou os sintomas.

Posto isto, foi agendado o exame de ressonância magnética (RM) para descartar causas intracranianas. Este MCD mostrou uma massa bem delimitada de aproximadamente 30 por 30 mm localizada no ângulo pontocerebral direito comprimindo o nervo trigémio, que foi diagnosticado como schwannoma do nervo auditivo direito (Suga et al., 2021).

Os sintomas adicionais descritos, além da dor, podem ter ocorrido devido à compressão tumoral acometendo o VII par craniano. A doente foi então encaminhada para um neurocirurgião que confirmou que esta sofria de perda auditiva há três meses. O tumor foi removido com sucesso através de cirurgia.

Histologicamente a coloração com hematoxilina e eosina mostrou células fusiformes e um padrão fasciculado em paliçada. As células apresentaram positividade para a proteína S-100, um marcador tumoral. O diagnóstico de schwannoma do nervo auditivo direito foi confirmado (Suga et al., 2021).

Embora a sua paralisia facial tenha apresentado ligeira melhoria, a sensação de ardor oral e dormência da doente persistiram por ano e meio após a cirurgia. Apesar de a doente não conseguir distinguir gostos azedos e salgados, relatou, no entanto, uma vaga percepção de doces e amargos.

Face a tudo o que foi descrito acima podemos verificar que, apesar da etiologia da SBA ter uma marcada presença de fatores psicossociais, neste caso as condições prévias da doente levaram a um erro no diagnóstico e em primeira instância o tumor passaria despercebido. É assim importante que os médicos considerem os tumores de cabeça e pescoço no seu diagnóstico diferencial de SBA. Em pacientes com sintomas semelhantes aos da SBA facilmente considerados psicogénicos, não é fácil eliminar todas as doenças que podem causar sensação de ardor oral, portanto, mais atenção e um exame cuidadoso são necessários para descartar outras patologias.

O segundo caso também de Suga et al. (2021) põe-nos a questão de se a sensação de ardor na mucosa oral num caso de schwannoma vestibular será uma complicação cirúrgica ou SBA.

Apesar das técnicas cirúrgicas se terem aprimorado a cada dia que passa na Medicina Moderna, a remoção do schwannoma vestibular ainda acarreta por vezes algumas complicações. A recuperação destas complicações são frequentemente difíceis e podem ocasionalmente levar a algum dano permanente, no entanto, sintomas trigeminais tratáveis podem ser perdidos em casos atípicos.

Uma mulher de 46 anos com queixa de um ardor e dor na parte posterior das narinas, ardor na língua e maxila e um gosto amargo espontâneo (Suga et al., 2021). Todos estes sintomas manifestavam-se apenas no lado esquerdo.

A dor não era característica nem havia qualquer sinal de paralisia. Apresentou, no entanto, variações ao longo do dia, havendo um alívio pela manhã e piorando à noite. Quatro anos antes da primeira visita da doente na consulta dos autores, a dor facial e a sensação de ardor na língua tinham-se agravado repentinamente sem nenhum *trigger* identificável. Esta visitou o departamento de neurocirurgia de um hospital universitário e foi encontrado um SV localizado no ângulo pontocerebelar esquerdo.

O nervo trigémio esquerdo estava envolvido na massa. Após a remoção quase total do tumor a dor facial, a sensação de ardor na língua e o gosto amargo melhoraram, mas ainda assim recidivaram (Suga et al., 2021).

No que diz respeito às diversas terapêuticas utilizadas nesta doente, nos quatro anos prévios à consulta, os diversos sintomas muitas vezes flutuaram, mas eram suportáveis, e, posto isto, um neurocirurgião prescreveu mecobalamina mas esta apresentou-se ineficaz.

Nos dois meses progressos à primeira consulta a dor teve o seu ponto alto, sendo até maior do que o episódio inicial. A doente começou então a ser vista por um psiquiatra devido a

um ataque de pânico e deixou o seu emprego como enfermeira. Este clínico diagnosticou-a com transtorno de sintomas somáticos e depressão, prescrevendo-lhe sertralina 100 mg, zolpidem 5 mg e lorazepam 1 mg e encaminhou-a para a consulta de Suga e do seu departamento (Suga et al., 2021).

Na primeira visita, não foram detetados sinais intraorais ou extraorais anormais. O resultado do teste Saxon foi de 2,03 gramas em 2 minutos (dentro da normalidade). O teste de monofilamento de Semmes-Weinstein na distribuição cutânea do segundo e terceiro ramos do nervo trigémio também não revelou anormalidade sensorial.

Intraoralmente não existiam sinais de ulceração, vermelhidão ou edema da mucosa oral. A ingestão de alimentos não amenizou o que a doente sentia.

Apesar de existir uma normalidade na percepção gustativa no lado direito, o teste do disco de papel filtro revelou perda severa do paladar no lado esquerdo da língua, localização esta onde a doente não conseguia sentir gostos doces ou amargos e possuía dificuldade de percepção de gostos salgados ou azedos (Suga et al., 2021).

O nervo trigémio esquerdo não foi representado nitidamente na ressonância magnética. O diagnóstico diferencial foi neuropatia trigeminal secundária por consequência da cirurgia de SV. Não obstante, com base na ausência de sintomas neuropáticos periféricos os sintomas pareciam não se encaixar bem com a dor típica da neuropatia.

Assim, foi feito o diagnóstico de SBA em comorbidade com dor facial atípica. Devido à remissão parcial devido à sertralina, a amitriptilina foi iniciada na dose de 10 mg/dia e aumentada para 30 mg com observação cuidadosa da sua eficácia e efeitos secundários.

Num espaço de um mês e meio a dor facial e a sensação de ardor da língua e maxila desapareceram quase completamente, enquanto o sabor amargo apresentou apenas uma melhoria moderada. A doente conseguiu finalmente retornar à sua atividade profissional e até gozar a vida, coisas que seriam antes impensáveis.

Nos dois anos seguintes, a paciente continuou a tomar amitriptilina 30 mg/dia sem efeitos nefastos ao seu bem-estar e a sua dor facial e sensação de ardor na língua desapareceram completamente (Suga et al., 2021).

Para fechar este tema e acabar por clarificar sinteticamente as diferenças e semelhanças (estas últimas sombreadas a verde) mais observadas entre SBA e SV, apresenta-se a Tabela 1, adaptada de um artigo de Suga et al. (2021).

	SBA	SV
Lateralidade	Maioritariamente bilateral	Unilateral
Sensação de ardor	Sim	Sim
Flutuação ao longo do dia	Sim	Não
Distúrbios no gosto	69%	30 a 40,8%
Disfunção do V par craniano	Sim	Sim
Maior faixa etária de prevalência	60 a 69 anos	52 a 55 anos
Anormalidade neurológica	Não	Sim
Perda de audição	Não	Sim

Tabela 1 – Síntese da SBA e SV e demonstração das suas semelhanças e diferenças (adaptado de Suga et al. (2021))

2.2.2.2 – Gastroenterologia

- **Refluxo gastroesofágico**

A fisiopatologia da SBA primária pode envolver doença psiquiátrica, alterações estruturais e funcionais no sistema nervoso e interrupção do ritmo circadiano. Outras condições podem estar envolvidas no desenvolvimento da doença tais como refluxo laringofaríngeo (RLF), fármacos ou deficiências nutricionais.

Segundo Lechien et al. (2019), o RLF é uma condição inflamatória dos tecidos dos tratos aéreo e digestivo superior relacionada com o efeito direto e indireto do refluxo do conteúdo gastroduodenal, induzindo concludentemente modificações morfológicas desta região. É do conhecimento da comunidade médica que as lesões da mucosa dos tratos aéreo e digestivo superior estão relacionadas maioritariamente à atividade da pepsina, que foi amplamente estudada nas cavidades laríngea e faríngea de pacientes com RLF, mas não na mucosa oral.

O objetivo do estudo que será posteriormente exposto foi investigar a prevalência e as características do refluxo laringofaríngeo em pacientes com SBA primária por meio de monitorização do teste de impedância-pH intraluminal multicanal hipofaríngeo-esofágico (HEMII-pH) e medição de pepsina na saliva (Lechien et al., 2019).

Relativamente ao teste, o dispositivo era composto por oito segmentos de impedância e dois elétrodos de pH. Seis segmentos de impedância foram colocados ao longo das zonas do esófago acima do esfíncter esofágico inferior (EEI). Dois segmentos de impedância adicionais foram colocados acima do esfíncter esofágico superior (EES) na laringofaringe.

Os elétrodos de pH foram colocados 2 cm acima do EEI e 1 a 2 cm abaixo do EES, respetivamente.

Para efeitos de contextualização seguir-se-ão algumas definições que ajudarão a tirar conclusões mais tarde. O evento de refluxo distal foi definido como um episódio atingindo os dois sensores de impedância mais próximos do EEI. Já o refluxo proximal foi definido como um episódio que atingiu dois sensores de impedância na laringofaringe (Lechien et al., 2019). O episódio de refluxo ácido consistiu num episódio com pH igual ou inferior a 4,0. O episódio de refluxo não ácido consistiu em um episódio com pH superior a 4,0. O diagnóstico de RLF foi compatível com a ocorrência de mais do que um episódio proximal.

O RLF foi definido como ácido quando a razão entre o número de episódios de refluxo ácido/número de episódios de refluxo não ácido foi superior a 2. O RLF foi definido como não ácido quando a razão entre o número de episódios de refluxo ácido e o número de episódios de refluxo não ácido foi inferior a 0,5. O refluxo misto ou ácido fraco consistiu numa razão que variou de 0,51 a 2,0.

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) foi definida como um período superior a 4% do registo de 24 horas gasto abaixo de pH 4,0 ou uma pontuação DeMeester superior a 14,72 (Lechien et al., 2019).

Os pacientes foram tratados com uma combinação de dieta, mudanças comportamentais, Inibidores da Bomba de Prótons (IBP) (pantoprazol), alginato ou magaldrato por três meses, dependendo das características do HEMII-pH.

Decidindo com evidência num algoritmo de gestão recente, os pacientes com RLF ácido receberam IBP em jejum uma vez (eventos de refluxo diurnos) ou duas vezes (eventos de refluxo diurnos e noturnos) diariamente e alginato pós-prandial. Pacientes com RLF não ácido receberam apenas alginato ou magaldrato pós-prandial, enquanto aqueles com RLF misto receberam IBPs e alginato ou magaldrato pós-prandial. Foi aconselhada uma dieta antirrefluxo e incentivado um maior controlo do stress e/ou da ansiedade.

A sensação de ardor na cavidade oral foi avaliada com uma escala de 25 pontos, considerando a gravidade e a frequência dos sintomas. O impacto desta sensação na qualidade de vida foi avaliado com uma escala de 5 pontos, variando de 0 (sem impacto na qualidade de vida) a 5 (impacto grave na qualidade de vida). A prevalência de sintomas orais e laringofaríngeos foi avaliada com os 24 itens da versão completa do *score* de sintomas de refluxo. Os sintomas laringofaríngeos foram avaliados com o *Reflux Symptom Score-12* (RSS-12) do pré ao pós-tratamento. O RSS é um questionário de medida de resultado relatado pelo doente de 12 pontos, confiável e válido, que é usado em ambulatório para sugerir e monitorizar o RLF.

Uma proporção significativa de pacientes com SBA relatou eventos de refluxo faríngeo, podendo estes ser de natureza ácida, fracamente ácida ou não ácida. A maioria dos pacientes com RLF e SBA apresentou concentração de pepsina salivar positiva, o que pode permitir aos clínicos no contexto da Medicina Dentária, Estomatologia ou Maxilofacial suspeitar de RLF (Lechien et al., 2019). Os sintomas de SBA e RLF melhoraram significativamente na maioria dos pacientes que foram tratados com um regime terapêutico personalizado, incluindo dieta, IBPs, alginato e magaldrato.

2.2.2.3 – Hepatologia

• **Hepatite C**

Como a hepatite é um dos principais riscos na Medicina Dentária, e dado que é este o grosso do público-alvo deste documento, há que ter em especial atenção os cuidados necessários para evitar o contacto com a mesma e também perceber tudo sobre ela, de modo que todas as situações que ocorram tanto no âmbito pessoal como para aconselhamento do doente seja feito com a maior segurança, quer física quer intelectual. A infeção pelo vírus da hepatite C (VHC) é a principal causa de cirrose hepática e cancro, além de induzir manifestações extra-hepáticas como o líquen plano (Nagao & Sata, 2004; Regezi, Sciubba & Jordan, 2016).

Ainda a propósito disto existe um produto, o REFRECARE-H, que se apresenta sob a gel de higiene oral, contém hinoquitiol, e é utilizado em pacientes com líquen plano oral associado à infeção pelo VHC. Este pode remover manchas dentárias e detritos orais em geral, e é eficaz na prevenção do mau hálito e doenças das gengivas.

O VHC também apresenta um desafio psiquiátrico. Pacientes com VHC são mais propensos a ter transtornos psiquiátricos, sendo a depressão a mais frequente e clinicamente importante.

Trago então um caso clínico publicado por Nagao et al (2017) de uma mulher de 42 anos com infeção por VHC, que foi diagnosticada com SBA e, posteriormente, tratada com REFRECARE-H. Os focos de estudo foram a EVA, que já se demonstrou ser uma ferramenta de extrema utilidade transversal a todos os estudos, e os efeitos do REFRECARE-H nesta doente.

A doente de 42 anos visitou um hospital japonês queixando-se de desconforto na língua antes do tratamento com interferão para hepatite C crónica. Foi também diagnosticada com SBA por um cirurgião oral especialista. Não foram observados quaisquer sinais ou sintomas de líquen plano oral, síndrome de Sjögren, *Candida albicans* ou cancro oral na cavidade oral desta doente.

Não relato de transfusão de sangue, tatuagem ou uso de drogas injetáveis, e, em adição a tudo isto, não possuía quaisquer hábitos etílicos ou tabágicos. Subsequentemente, fez terapia com Peg-interferon alfa-2b e ribavirina para hepatite C crónica por 48 semanas, mas não obteve uma resposta virológica sustentada.

Passados dois anos a doente recebeu antivirais de ação direta, daclatasvir (inibidor NS5A) juntamente com Peg-interferon alfa-2a e ribavirina por 24 semanas. No caso desta senhora é possível afirmar que, ao que tudo indica, a erradicação do VHC foi bem-sucedida.

No entanto, após alcançar uma resposta virológica sustentada após o tratamento, o desconforto na mucosa oral não desapareceu completamente.

Ao fim de 8 anos desde a primeira consulta, consultou o mesmo cirurgião oral sobre o desconforto na sua cavidade oral, mas continuou sem se observar algo que pudesse ditar o que poderia ser.

Um ano se passou e a doente voltou a aparecer com queixa de sensação de ardor e formigueiro na língua, não revelou nenhum distúrbio gustativa e adicionou à informação necessário aos médico que estaria sob medicação e tratamentos (etizolam e medicina tradicional chinesa) para sintomas relacionados à menopausa; no entanto, novamente, os sintomas intraorais não foram aliviados (Nagao et al., 2017).

Um gel de higiene oral (REFRECARE-H), foi aplicado como uma camada fina na membrana oral após cada refeição por dois meses.

A doente, para também fornecer um *report* consistente da sua situação, foi fazendo a EVA todos os dias, de 2 de fevereiro de 2017 a 30 de abril de 2017, antes da aplicação do gel, dois meses durante a aplicação do gel e um mês após o término da aplicação.

Conclui-se que a aplicação deste gel melhorou a qualidade de vida visto que houve uma melhoria de formigueiro, desconforto oral, mau hálito, distúrbio do sono, humor depressivo e nervosismo. Num *follow-up* de um mês a doente continuou sem sintamologia.

O presente caso é um bom exemplo de estudo porque o paciente apresentou hepatite C no início da SBA, e pacientes com hepatite C apresentam altas taxas de sintomas psicológicos e redução da qualidade de vida quando comparados com a população geral. Ora, se no início as suas faculdades psíquicas não serão as melhores isto foi algo que dificultou a tarefa em si. Contudo, ajudou porque se com um caso mais difícil se resolveu em grande parte, melhor será quando tudo do foro psíquico esteve melhor.

A prevalência de depressão em indivíduos com infeção por HCV é de 24 a 28% (Rodger et al., 1999; Cordoba et al., 2003). Neste relato, a razão para o aparecimento da SBA é desconhecida, mas a infeção pelo HCV pode ter agido como um *trigger* para o desenvolvimento da SBA.

A infeção subclínica por *Candida* tem sido sugerida como um dos fatores etiológicos em pacientes com SBA. O gel com eficácia contra *Candida albicans* utilizado neste caso

pode ter auxiliado na minimização da dor de formiguelo e desconforto oral, melhorando assim a qualidade de vida da doente.

Em conclusão, este relato demonstra que o gel de higiene oral pode ser usado para tratar os sintomas subjetivos e melhorar a qualidade de vida de um paciente com SBA.

2.2.2.4 – Urologia

- **Síndrome da dor pélvica crónica urológica**

De acordo com Henningsen et al. (2018), as síndromes somáticas funcionais são um grupo complexo de doenças crónicas em que os sintomas não estão correlacionados com alterações estruturais e/ou causa orgânica. São algumas delas a síndrome do intestino irritável (SII), síndrome da fadiga crónica, fibromialgia (FM), dor torácica inespecífica, dor pélvica crónica, cefaleia tensional, disfunção temporomandibular (DTM), dor facial atípica, síndrome da hiperventilação e cistite intersticial (mais comuns num grande grupo de pessoas).

A dor crónica é uma das razões mais comuns pelas quais as pessoas consultam médicos para assistência, com alta prevalência de síndromes relacionadas à dor, apresentando assim a principal causa de inaptidão e carga de doenças em todo o mundo.

Foi através do “World Mental Health Survey” da Organização Mundial da Saúde (OMS) que incidiu sobre dez países desenvolvidos, que se conclui que cerca de 37% dos adultos apresentavam dor crónica, interferindo em múltiplos aspetos da vida do doente.

A coexistência de diferentes síndromes somáticas varia de 10% a 50%, apresentando alto grau de sobreposição e baixo percentual de tipo puro. O alto grau de sobreposição de muitos distúrbios dolorosos crónicos também foi reconhecido pelo Instituto Nacional de Saúde e pelo Congresso dos EUA, definindo-os como condições de dor crónica sobreposta (CDCS) que incluem DTM, FM, SII, vulvodinia, encefalomielite miálgica/síndrome da fadiga crónica (EM/SFC), cistite intersticial/síndrome da bexiga dolorosa, endometriose, cefaleia tensional crónica, enxaqueca e dor lombar crónica (Crocetto et al., 2020).

A gestão destes problemas é um desafio para os clínicos, e a sobreposição destas síndromes complica os planos de tratamento, as linhas por onde seguir e o seu acompanhamento.

Embora a sobreposição entre algumas condições esteja bem documentada na literatura, como dor no pescoço, cefaleia, lombalgia e dor na mandíbula/face, poucos dados são apresentados sobre a conexão entre a SBA e a síndrome da dor pélvica crónica urológica (SDPCU).

De acordo com Fusco et al. (2017) a SDUPCU caracteriza-se principalmente pela presença de dor e desconforto na região pélvica, genital e perineal, estando ligada à

disfunção urinária e sexual, para as quais não se acha uma causa passível de ajudar no diagnóstico. Esta condição, que engloba tanto a cistite intersticial/síndrome da dor na bexiga (CI/SDB) como a prostatite crónica/síndrome da dor pélvica crónica (PC/SDPC), é frequentemente associada à SII, SFC, DTM, vulvodinia e FM.

Foi com estes pressupostos que Crocetto et al. (2020) se propuseram a avaliar a comorbidade entre SBA e SDPCU através da investigação da existência de sintomas urinários e orais.

Moisset et al. (2016) relataram coocorrência rara de dor e SBA, frequentemente representada por cefaleia, DTMs, dor facial atípica, neuralgia do trigémio, dor facial pós-herpética, dor nas costas, FM, dor nas articulações, dor abdominal, dor retal ou vulvodinia. Um estudo anterior destacou também a coexistência entre SBA e outras algias como carotidinia, orquidínia e coccigodinia.

Mais evidências são apresentadas sobre a sobreposição entre SBA e FM/dor muscular. Recentemente, Mignogna et al. (2011) observaram alta percentagem de pacientes com SBA com uma ou várias comorbidades somáticas extraorais, incluindo sintomas oculares, otorrinolaringológicos, neurológicos, cardiológicos, gastrointestinais e dermatológicos, sendo os mais prevalentes os oculares e os gastrointestinais.

Estes autores referem também uma prevalência de SDPCU estimada em 64,5%, com sintomas como micção frequente, disfunção ejaculatória e sensações genitais desagradáveis associadas a esta síndrome.

Segundo Magistro et al. (2016), o primeiro passo para o diagnóstico da SDPCU é a avaliação dos sintomas por meio do questionário Índice de Sintomas de Prostatite Crónica do Instituto Nacional de Saúde (NIH-CPSI) seguido de um exame completo da genitália, períneo, próstata e abdómen para descartar outras causas que possam ser a etiologia dos sintomas dolorosos. Uma avaliação adicional com análise microbiológica e estudos urodinâmicos pode ser considerada de acordo com o perfil clínico e os sintomas prevalentes.

Considerando que a presença de uma CDCS aumenta a probabilidade de incorrer, no mesmo indivíduo, noutras condições análogas, é possível, que pacientes que padecem de SBA possam desenvolver ou relatar uma síndrome do tipo SDPCU. Além disso, diferentes exemplos de algias orofaciais coexistindo com sintomas urológicos já são relatados na literatura.

Denotou-se no trabalho de Crocetto et al. (2020) que há uma prevalência significativa de sintomas urinários funcionais e dor urológica em pacientes com SBA com pior qualidade

de vida geral em comparação com grupo de controlo saudável. Em particular, a análise do questionário *International Prostate Symptom Score* (IPSS) para ambos os grupos mostrou que 24% dos pacientes com SBA relataram sensação de que em pelo menos metade das vezes ao urinar não teria sido feito o despejo total da bexiga comparativamente aos 6% no grupo de controlo. Da mesma forma, 14% dos pacientes com SBA relataram a necessidade de urinar várias vezes para esvaziar completamente a bexiga metade das vezes (comparativamente aos 2% no grupo de controlo).

Além disso, 24% dos pacientes com SBA queixaram-se da necessidade de urinar com frequência (num período inferior a 2 horas) pelo menos metade das vezes, o que se verificou em apenas 14% dos controlos saudáveis. Este resultado, contudo, não atingiu significância estatística suficiente, sendo possível que esta consideração possa ser confirmada por um número maior de pacientes inscritos num ensaio futuro (Crocetto et al., 2020).

No geral, 44% dos pacientes com SBA queixaram-se de sintomas urinários moderados a graves com uma deficiente qualidade de vida comparativamente com, respetivamente, 28% e 16% dos pacientes saudáveis. Da mesma forma, a análise dos questionários NIH-CPSI/*General-practice Users Perceived-need Inventory* (GUPI) relatou 54% e 60% dos pacientes com SBA com uma pontuação sensivelmente mais alta, respetivamente, no domínio dor (valores superiores a 10) e domínio de qualidade de vida (com valores superiores a 5) em confronto com os 12 % e 30% de pacientes saudáveis.

É de notar a relevância elevada dos questionários utilizados para aferir estes resultados, pois estes são comumente usados na prática clínica diária para avaliar sintomas e a qualidade de vida em homens com prostatite não bacteriana crónica e mulheres com cistite intersticial. Por esta razão, os questionários focam mais na dor e desconforto do que nos sintomas urinários, para os quais se recorreu ao IPSS que permite avaliar a presença e gravidade de sintomas do trato urinário inferior (STUI).

As síndromes de dor crónica têm etiologia multifatorial e partilham de mecanismos patogénicos comuns, além de haver uma via única para cada patologia. A estrutura e a função do cérebro desempenham um papel importante na patogénese da dor crónica. Os dados de neuroimagem em pacientes com SDPCU mostraram alterações nas áreas mediais do córtex motor e sensorial, na ínsula posterior direita e na área cinzenta periaquedutal do tronco encefálico (Crocetto et al., 2020). Também se observou uma alteração da estrutura da substância cinzenta, estrutura da substância branca e função em estado de repouso. São mostrados também na ressonância magnética funcional de

pacientes com SBA que mostram alterações na ínsula (ínsula/opérculo frontal), no giro cingulado anterior e na área somatossensorial primária.

Fica então assim estabelecido que a SBA e a SDPCU partilham alterações cerebrais estruturais e funcionais e têm um fenótipo comum de dor centralizada que poderia explicar a associação entre essas duas síndromes somáticas. Além das alterações do sistema nervoso central, em ambas as patologias há uma neuropatia periférica dolorosa de pequenas fibras. Entre os fatores de risco para neuropatia de pequenas fibras, os efeitos neurotóxicos do álcool e do tabaco são amplamente descritos; no entanto, estudos anteriores sobre o papel do estilo de vida na patogénese da SBA e SDPCU são controversos, com resultados discordantes.

2.2.2.5 – Cardiologia

- **Artéria Carótida Interna Anatomicamente Enrolada**

Segundo Smolock et al. (2014) existem relatos de casos limitados publicados com uma anomalia da carótida interna (ACI) que resultam em disfagia grave ou SBA, e, uma quantidade menor ainda descreve o reparo cirúrgico em adultos. A etiologia da tortuosidade, torção e enrolamento da artéria carótida interna não foi definitivamente estabelecida, contudo mete-se a hipótese de se dever a uma série de fatores incluindo aterosclerose, displasia fibromuscular, idade, hipertensão ou persistência da estrutura embriológica. Estes autores defendem ainda que o tratamento é recomendado em casos com sintomas persistentes e comprometimento da atividade normal do indivíduo.

Olhe-se então para o caso de uma mulher de 65 anos que apresenta sintomas de disfagia devido a uma ACI, mais propriamente, a artéria carótida interna esquerda enrolada, solucionada posteriormente com ressecção e reparo primário (Smolock et al., 2014). A disfagia lusória é mais comumente causada por anomalias do arco aórtico, artérias subclávias aberrantes ou carótidas comuns. A tortuosidade carotídea interna decorrida de disfagia grave e SBA é altamente incomum.

Esta doente apresentou-se na consulta com um longo historial de disfagia e dor no lado esquerdo da garganta assim como um enorme ardor na mesma. De referir que a doente necessita de medicação crónica para esta algia.

A avaliação da dita disfagia consistiu nas laringoscopia e esofagogastroduodenoscopia, sendo que ambas não revelam anormalidades luminais. Foi realizado também um esofagograma que se revelou normal. Visto encontrar-se tudo dentro da normalidade, a procura adicional consistiu numa tomografia computadorizada dos tecidos moles do pescoço que revelou uma anomalia na carótida interna esquerda (enrolada) nas proximidades da parte dolorosa da laringofaringe e situada numa localização retrofaríngea (Smolock et al., 2014). A sua dor na garganta e ardor foram “dissecados” com recurso a uma ressonância magnética dos tecidos moles do pescoço que revelou tecidos moles normais e enrolamento semelhante da artéria carótida interna esquerda.

A artéria carótida interna direita encontrava-se dentro da normalidade. A doente foi diagnosticada com SBA e foi-lhe prescrita medicação para dor multimodal como terapêutica. Contudo, apesar de longos anos com este esquema medicamentoso, a dor e o

ardor tornaram-se debilitantes para esta doente o que acabou por limitar a sua capacidade de deglutir alimentos e levar a sua vida de forma regular.

Dado os fatores de sintomatologia significativa desta ACI esquerda (enrolada) e não existir risco proibitivo para realização de cirurgia, foi executada cirurgia aberta com o fim de reparar esta anomalia.

No *follow-up* de um mês, a doente não apresentava sintomas de disfagia ou dor na garganta. Um duplex carotídeo (teste de ultrassom que mostra quão bem o sangue está a fluir através das artérias carótidas) mostrou uma anastomose amplamente patente. Houve então resolução completa da disfagia e SBA. O tratamento com recurso a analgesia foi suspenso.

Embora a SBA nesta doente possa ser atribuída a razões psicossomáticas, a resolução completa da SBA após a cirurgia coloca a dúvida se não terá sido o enrolamento da carótida interna esquerda como uma etiologia mecânica para causar SBA (Smolock et al., 2014).

- **Síndrome de Boca Ardente induzida por Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA)**

De seguida trataremos de um caso decorrido no Japão a propósito do uso de IECA, fármacos utilizados essencialmente para a hipertensão arterial, mas também com indicações para patologias do coração e dos rins.

Uma mulher de 53 anos indicou como motivo da consulta possuir nas três semanas anteriores um gosto estranho e ardor na língua (Obara et al., 2020). Isto acabou por desencadear perda de apetite, distúrbios do sono e cansaço. Não possuía quaisquer hábitos aditivos e a sua história médica pregressa referia que padecia de hipertensão, sendo esta regulada com besilato de anlodipino 5 mg/dia. O captopril, um IECA, foi acrescentado na altura em que surgiram os sintomas citados devido ao mau controlo da hipertensão.

O exame físico revelou uma pessoa aparentemente saudável, cooperativa, consciente, bem orientada e bem nutrida. Possuía sinais vitais dentro da normalidade e a sua pressão arterial era de 134/88 mmHg. A sua frequência cardíaca era de 74 batimentos por minuto. O exame intraoral revelou mucosa oral normal, saudável e sem quaisquer lesões mucosas que pudessem ser a etiologia da dor.

A secreção salivar parecia adequada e a doente não referiu sintomas associados à síndrome depressiva. Quanto ao estudo analítico observou-se um perfil químico sérico e

hemograma normais, para além dos níveis séricos de ferro, zinco e vitamina B12 se apresentarem também normais.

A paciente foi então conduzida para uma clínica dentária e um Médico Dentista acabou por diagnosticá-la com SBA. Por sua vez este encaminhou a doente para a Psiquiatria e foi iniciado tratamento com alprazolam.

Contudo, apesar da terapêutica com ansiolíticos os seus sintomas bucais não diminuíram, até pelo contrário, acabaram por aumentar gradualmente nas semanas seguintes.

Posto isto, o julgamento clínico teve de ser posto em jogo de novo. Sabe-se que provavelmente será SBA, mas o tratamento convencional não o melhorou. O que se pode equacionar é que o último fármaco introduzido antes da consulta que inicia este caso, o IECA, seja o principal causador deste transtorno.

Assim, como os seus sintomas podem ser um efeito colateral do IECA, interrompeu-se este fármaco e substituiu-se por um betabloqueador. Após meio mês foi possível verificar uma melhoria nos seus sintomas, a perceção gustativa voltou ao normal, terminou a sensação de ardor, e, conseqüentemente o seu apetite aumentou e o seu humor ficou estável.

A SBA é um efeito adverso raramente relatado do tratamento com captopril e é ainda menos frequentemente relatado com outros IECA que atuam sobre o sistema angiotensina-renina. Esses efeitos adversos foram relatados como sendo atribuídos à estrutura química das drogas, embora essa relação seja motivo de algum debate.

Existe um conflito entre a associação da SBA com uma grande variedade de medicamentos e a observação de grandes diferenças entre medicamentos da mesma classe, indicando que a SBA provavelmente não está relacionada a um efeito farmacológico (Obara et al., 2020).

Assim, a evidência para esta relação ainda é ambígua. O início da SBA após o uso do IECA não é totalmente compreendido, e a razão para a ocorrência desse efeito colateral após o uso a longo prazo sem problemas permanece inexplicada.

Em literatura analisada anteriormente por Obara et al. (2020) o intervalo entre o início do inibidor da ECA e o início da SBA variou de 6 dias a 7 anos. A SBA pode estar relacionada à dose e são esperadas alterações farmacodinâmicas e fisiológicas em muitos pacientes idosos. No entanto, a patogénese da SBA não foi totalmente elucidada.

Recentes estudos neuropatológicos, neurofisiológicos, psicofísicos e funcionais de imagem revelaram que vários mecanismos neuropáticos, principalmente subclínicos, atuam em diferentes níveis neuroaxiais e contribuem para a fisiopatologia da SBA.

Estudos imunohistoquímicos de espécimes biopsados de línguas de pacientes com SBA revelaram uma correlação significativa entre o *score* de dor e o calor e o recetor de capsaïcina transitório do recetor potencial vaniloide 1 (TRPV1), bem como o seu fator regulador de crescimento nervoso.

A identificação da etiologia subjacente é o objetivo e o tratamento da SBA. A determinação da etiologia exata pode ser alcançada após a exclusão de outras causas potenciais. Assim, basicamente, a SBA é um diagnóstico de exclusão. Se o doente toma um inibidor da ECA, a interrupção do medicamento é a melhor maneira de tratar os sintomas após consultar um médico para controlo da hipertensão.

2.3 - Tratamento

2.3.1 – Considerações iniciais e generalidades

Aprendido um método de anamnese, identificadas as possíveis causas desta Síndrome e conhecida a vasta matéria com que se pode trabalhar para se ser efetivo no diagnóstico, é tempo de nos debruçarmos sobre o tratamento. Dado ser um assunto não tão falado, seja por desconhecimento do mesmo, ineficácia dos clínicos em serem consistentes na maneira de lidarem com esta Síndrome, ou por ser algo relativamente recente em termos de produção de conteúdo científico, é importante olhar para além da clássica combinação de antidepressivo com benzodiazepina.

Surgiram diversas vertentes tanto naturais no verdadeiro sentido da palavra, seja pelo próprio corpo seja por elementos que estão disponíveis na natureza, como através de métodos mais tecnológicos que recorrem a biofotomodulação.

O assunto será então primeiramente tratado na sua generalidade, passando depois a situações mais específicas explicitando os diversos métodos em pormenor. É importante notar que há uma necessidade de trabalho contínuo para determinar as modalidades de tratamento ideais para SBA, pois uma recente revisão sistemática do banco de dados Cochrane de estudos publicados entre 1995 e 2015 descobriu que faltam evidências em relação às recomendações de tratamento específico para essa condição (McMillan et al. 2016; Fischhoff e Spivakovsky 2017).

Assim, estudos duplamente cegos controlados por placebo com acompanhamento de longo prazo serão fundamentais para estabelecer terapias baseadas em evidências (Kisely et al. 2016).

O primeiro passo no tratamento de pacientes que apresentam SBA é determinar se os sintomas estão associados a condições sistémicas, fatores locais ou se a causa é idiopática. Os fatores locais englobam hábitos parafuncionais, candidíase, língua geográfica e xerostomia, enquanto as condições sistémicas incluem refluxo esofágico, diabetes e deficiências nutricionais. Se a origem do desconforto oral for determinada, o paciente não preenche os critérios diagnósticos para SBA (Spanemberg et al. 2012).

No entanto, se nenhuma causa subjacente da sensação de queimadura, desconforto ou dor for identificada, o paciente deve ser diagnosticado com SBA.

Sucintamente podemos categorizar os modos de tratamento em terapia tópica, terapia sistêmica, estratégias comportamentais e abordagens terapêuticas emergentes.

Visto serem as abordagens mais clássicas agregue-se então as terapias tópica e sistêmica.

- **Terapia tópica**

Na terapia tópica opta-se essencialmente por clonazepam, capsaïcina e laser. Relativamente ao clonazepam uma meta-análise recente revelou que este benzodiazepínico que agoniza o recetor GABA (ácido gama-aminobutírico) – reduz efetivamente os sintomas associados à SBA (Cui et al. 2016). É importante ressaltar que o clonazepam tópico foi considerado uma modalidade de tratamento eficaz em intervalos de curto prazo e longo prazo, um período inferior ou superior a 10 semanas, respetivamente (Cui et al. 2016). Os efeitos colaterais deste tratamento incluíram xerostomia, letargia e fadiga.

É importante informar os pacientes que o clonazepam pode causar dependência, pois os sintomas podem retornar quando a medicação é retirada (Cui et al. 2016). No entanto, o clonazepam tópico pode ser uma boa opção para a gestão da SBA, principalmente para indivíduos que não desejam ou não podem tomar medicamentos sistêmicos.

Já a capsaïcina (*Capsicum frutescens*) é um analgésico que atua nos neurónios sensoriais aferentes para controlar a dor neuropática (Spanemberg et al. 2012). Este liga-se ao TRPV1, já referenciado anteriormente, inativando assim as respostas neuronais ao calor (Kisely et al. 2016).

A exposição prolongada à capsaïcina esgota o TRPV1, levando à dessensibilização dos recetores da dor (Kisely et al. 2016).

Três estudos que examinaram a eficácia da capsaïcina revelaram melhoria significativa nos sintomas de queimadura quando comparados com placebo (Kisely et al. 2016). Os efeitos adversos desta terapia incluem um aumento da sensação de ardor imediatamente após a aplicação de formulações tópicas e dispepsia, especialmente se a capsaïcina for ingerida sob a forma de cápsula (Liu et al. 2017). Isso deve ser levado em consideração quando a capsaïcina é prescrita, principalmente para pacientes com histórico de distúrbios gástricos.

A terapia com este produto pode proporcionar um alívio significativo do ardor oral.

Para encerrar esta subdivisão temos a terapia com recurso a laser. A terapia com laser de baixa intensidade (TLBI) está associada a propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e bioestimuladoras.

Este tratamento reduz a sensação de queimadura aumentando a síntese e libertação de serotoninas e β -endorfinas, diminuindo a secreção de bradicinina. Além disso, o TLBI bloqueia a despolarização das fibras C, que transmitem estímulos de calor e dor (Al-Maweri et al. 2017). Uma revisão sistemática sobre esta modalidade de tratamento nos doentes com SBA indicou que a terapia a laser é eficaz na redução desta. No entanto, muitas variações foram relatadas nos parâmetros de uso do laser, portanto, é necessário mais trabalho para desenvolver recomendações de tratamento padronizadas (Al-Maweri et al. 2017).

- **Terapia sistémica**

Já relativamente às terapêuticas sistémicas são apresentadas soluções que diria serem transversais ao longo de quase todos os casos que já foram explanados, como naqueles publicados por Smolock et al. (2014), Nagao et al (2017), Adamo et al. (2018) e Suga et al. (2021), e outras, que apesar de menos convencionais, podem ser o principal meio para conseguirmos combater esta Síndrome.

Inicie-se então por uma das soluções que está amplamente espelhada pelos casos acima. Há evidências para apoiar a afirmação de que o clonazepam sistémico reduz significativamente a dor em pacientes com SBA (Miziara et al. 2015; Cui et al. 2016; Kisely et al. 2016; Fenelon et al. 2017). O clonazepam sistémico foi mais eficaz para pacientes com produção salivar normal, aqueles que relataram os piores sintomas na primeira consulta e aqueles que não tomaram medicamentos psicotrópicos, de acordo com um estudo com 100 pacientes (Ko et al. 2012). Embora este tratamento pareça ser eficaz no tratamento da dor, dados preliminares demonstram que este medicamento não melhorou o humor, a disfunção do paladar ou a xerostomia (Heckmann et al. 2012).

Para pessoas com SBA, este medicamento pode ser uma boa opção terapêutica a curto prazo. É importante notar que o uso de clonazepam sistémico a longo prazo ainda não foi avaliado em profundidade, e são necessários mais estudos para avaliar sua segurança e eficácia neste contexto (Kisely et al. 2016).

A coenzima mitocondrial ácido alfa lipóico (AAL) tem qualidades antioxidantes e neuroprotetoras e pode promover a produção de fatores de crescimento neural (Kisely et

al. 2016), contudo, as vantagens terapêuticas do AAL para a SBA não são claras. Apenas 2 de 5 estudos duplamente cegos mostraram uma diferença nos *scores* médios de dor quando o AAL foi comparado com um placebo, apesar do facto de que estudos não cegos e simples-cegos relataram consistentemente reduções significativas na intensidade da dor com o uso sistémico de AAL (Kisely et al. 2016; Liu et al. 2017).

De acordo com um estudo, os efeitos colaterais mais comuns da terapia com AAL foram dores de cabeça e dores de estômago, embora essas diferenças fossem insignificantes quando comparadas ao placebo (Liu et al. 2017). Embora o AAL seja promissor para o tratamento da SBA, tal como no fármaco anterior, são necessários mais estudos para estabelecer sua eficácia para essa condição.

Segue-se a gabapentina, considerada por alguns especialistas ibéricos como a primeira linha de ação para resolver a SBA. Agonista do neurotransmissor inibitório GABA, a gabapentina é uma substância anticonvulsivante. Pacientes com SBA tomaram gabapentina, AAL ou uma combinação dos dois num estudo cruzado controlado por placebo. No grupo gabapentina, 50% dos indivíduos reportaram *scores* de dor mais baixos comparativamente aos 15% no grupo placebo (Liu et al. 2017). Num valor bastante otimista e esperançoso 70% dos pacientes apresentaram redução da dor quando gabapentina e AAL foram combinados (Liu et al. 2017). Embora sejam necessárias mais estudos e evidências, a gabapentina é considerada particularmente promissora porque é bem-sucedida no tratamento de uma variedade de condições relacionadas, incluindo neuralgia do glossofaríngeo e dor neuropática generalizada (Liu et al. 2017).

O antidepressivo tricíclico amitriptilina também tem propriedades analgésicas. Num estudo retrospectivo recente, a capacidade da amitriptilina e do clonazepam de diminuir a dor oral foi comparada. Os pacientes foram avaliados mês e meio e três meses após o tratamento. Em ambas estas fases os dois grupos de pacientes relataram dor diminuída e não houve diferenças discerníveis entre eles (Fenelon et al. 2017). A astenia foi um efeito colateral observado em ambos os grupos de tratamento, e a quem foi administrada amitriptilina também apresentou boca seca (Fenelon et al. 2017).

Com este estudo conseguimos tirar a ilação que a amitriptilina pode ser um tratamento útil para a dor relacionada à SBA, mas deve-se ter cautela ao prescrever medicamentos que podem causar boca seca nessa população de pacientes visto que pode agravar o desconforto oral quando usados por um período prolongado, causando assim o efeito contrário ao pretendido.

De modo a sintetizar tudo o que foi descrito sobre estas terapêuticas, seguir-se-á a Tabela 2, adaptada de Ritchie & Kramer (2018), em que a terapêutica tópica estará com as células da tabela numa cor mais escuras e a terapêutica sistémica estará a branco.

<i>Terapêutica</i>	<i>Vantagens</i>	<i>Desvantagens</i>
<i>Tópica</i>		
<i>Clonazepam</i>	Alívio dos sintomas de SBA	Pode causar sonolência e a boca seca Possibilidade de desenvolver dependência Astenia
<i>Capsaicina</i>	Diminui a sensação de ardor	Aumenta a sensação de ardor logo após a sua aplicação Dispepsia associada à terapêutica oral
<i>Terapia com laser de baixa intensidade</i>	Diminui a sensação de ardor	Ainda não estão definidos parâmetros ótimos
<i>Sistémico</i>		
<i>Clonazepam</i>	Diminui a sensação de ardor	Sem melhoria no <i>mood</i> , gosto ou xerostomia
<i>Ácido alfa lipóico</i>	Diminui a sensação de ardor	Pode ter de ser usado em conjunto com a terapia comportamental
<i>Gabapentina</i>	Melhoria nos <i>scores</i> de dor, em particular quando usado juntamente ao AAL	Sonolência
<i>Amitriptilina</i>	Diminuição da dor	Pode causar boca seca Astenia

Tabela 2 – As terapias tópica e sistémica, e as suas vantagens e desvantagens individuais (adaptado de Ritchie & Kramer (2018))

- **Estratégias comportamentais**

Fazendo então o seguimento, trata-se agora das estratégias comportamentais. Apesar de ser uma dor neuropática, por vezes a alteração do comportamento do indivíduo desempenha um papel importante na atenuação ou eliminação da mesma, visto que em alguns casos de SBA se confirma com *follow-ups* a atenuação ou a supressão das mesmas. Uma terapia psicológica chamada terapia cognitivo-comportamental (TCC) é usada para tratar sintomas físicos e psicológicos de depressão e ansiedade (Matsuoka et al. 2017). Técnicas como biofeedback, relaxamento, exposição e reestruturação cognitiva são exemplos de métodos específicos. Na gestão da SBA, o relaxamento e a reestruturação cognitiva são importantes. Como o nome sugere, as técnicas de relaxamento incluem respiração focada e relaxamento muscular progressivo para aliviar o desconforto, enquanto a reestruturação cognitiva visa reconhecer e alterar pensamentos prejudiciais associados a problemas emocionais e comportamentais (Matsuoka et al. 2017). O direcionamento da catastrofização da dor é particularmente crucial no contexto da SBA. Conhecida como uma orientação cognitivo-afetiva mais intensamente negativa em relação à dor, a catastrofização da dor é um dos preditores fisiológicos mais confiáveis dos resultados da dor (Schutze et al. 2017). O objetivo das sessões de TCC é educar os pacientes, desviar sua atenção, identificar pensamentos automáticos prejudiciais e substituí-los por outros mais proveitosos (Matsuoka et al. 2017).

Diversos estudos mostraram que a TCC é eficaz no tratamento de pacientes com SBA visto que esta condição é crónica. Os pacientes acabaram por experienciar menos dor e desconforto após receberem 12 a 15 sessões de TCC, e os sintomas continuaram a melhorar seis meses depois (Bergdahl et al. 1995).

Os tratamentos que se concentram em minimizar os componentes cognitivos disfuncionais, como a catastrofização da dor, são particularmente bem-sucedidos na redução dos sintomas relacionados à SBA (Matsuoka et al. 2017). Embora sejam necessárias mais pesquisas para identificar as combinações precisas que são melhores na manipulação da SBA, algumas evidências sugerem que a terapia cognitiva combinada com AAL pode ser mais benéfica do que qualquer estratégia sozinha (Miziara et al. 2015).

- **Abordagens terapêuticas emergentes**

Existem vários outros tratamentos possíveis para a SBA indicados na literatura, mas muitos deles são relatórios únicos, portanto, é fundamental avaliar esses medicamentos em *coortes* maiores de pacientes.

De acordo com pesquisas recentes, a bupivacaína tópica pode ser um anestésico tópico eficaz para tratar os sintomas da SBA (Tredal et al. 2016). Além disso, uma pesquisa de dose ascendente de 12 semanas sobre paroxetina mostrou-se promissora (Miziara et al. 2015). Além disso, pesquisas preliminares indicam que a melatonina pode reduzir a ansiedade em pacientes com SBA, mas a importância clínica desta descoberta é desconhecida (Varoni et al. 2018). Catuama, um suplemento fitoterápico brasileiro, foi objeto de uma investigação. *Paullinia cupana* (guaraná), *Trichilia catigua* (catuaba), *Zingiber officinale* (gengibre) e *Ptychopetalum olacoides* são as quatro plantas terapêuticas combinadas na preparação fitoterápica catuama. Essas ervas trabalham juntas para ter efeitos antinociceptivos, antidepressivos e vasorelaxantes. De acordo com este estudo, a catuama diminuiu os sintomas no grupo com SBA quando comparado ao controle (Miziara et al. 2015). Será necessária mais evidência para concluir se esta terapêutica é bem tolerada e eficaz a longo prazo em pacientes com SBA, dada a natureza aparentemente promissora destes estudos.

Dada uma ideia do que existe é interessante tirar algumas informações de uma revisão sistemática sobre o tratamento da SBA. Incidiremos essencialmente na eficácia de diversos tratamentos e nos seus efeitos visto que parece ser a informação mais útil que nele consta.

Para maior facilidade de compreensão dividir-se-á em várias classes ou grupos, sendo assim mais fácil ao clínico de fazer o seu juízo.

- **Anticonvulsivantes**

- Clonazepam

Este fármaco revela capacidade da redução dos sintomas dolorosos da SBA, como anteriormente visto, e a curto e longo prazo (2 meses, e 4 e 6 meses, respetivamente) demonstra características diferentes.

A curto prazo o tratamento dos sintomas de dor da SBA com clonazepam sistémico com 0,5 mg/dia mostrou resultados favoráveis de redução do *score* de dor, mas não foi estatisticamente significativo. Apesar da melhoria no sabor, odor e taxa de fluxo salivar, não houve diferenças estatisticamente significativas na melhoria entre os grupos clonazepam e placebo no sabor e fluxo salivar (Tan, Smith, Hoffman & Renton, 2021).

Já a longo prazo a administração de 2 mg de clonazepam reduz significativamente o *score* EVA em 4 meses. É também de referir que 8 dos 25 participantes desenvolveram efeitos colaterais como tontura, diarreia transitória e mialgia com o uso de clonazepam.

Quando realizado um estudo, dentro do grupo clonazepam, 70% dos pacientes descreveram uma melhoria na intensidade da dor, e três participantes estavam completamente assintomáticos após 6 meses de lavagem diária com 0,5 a 2,0 mg de clonazepam (Tan, Smith, Hoffman & Renton, 2021).

A aplicação de clonazepam tópico diminuiu mais significativamente o *score* EVA dos pacientes, em comparação ao placebo, do que a ingestão oral de clonazepam e não houve diferença significativa no número total de comprimidos dissolvidos na boca como aplicação tópica entre os grupos clonazepam e placebo. Seis meses de lavagem com clonazepam reduziram significativamente os *scores* de dor numa proporção de 13 vezes.

- Gabapentina

A gabapentina tem um efeito sobretudo a curto prazo. O ácido alfa lipóico (AAL) e a gabapentina (300 mg) têm efeitos semelhantes nos pacientes, com metade dos pacientes dos estudos a relatar um alívio da dor ou recuperação completa da dor (López-D'alessandro & Escovich, 2011).

Na avaliação de curto prazo de 20 pacientes com SBA, o uso de gabapentina foi associado a uma probabilidade de mudança positiva maior que três vezes comparativamente ao placebo. Quando administrado com AAL, é provável uma redução de aproximadamente cinco vezes nos níveis de dor quando em relação ao placebo.

- Pregabalina

Já a pregabalina foi estudada a longo prazo, mais propriamente a 4 meses. Ao fim deste período uma dosagem de 150 mg de pregabalina mostrou uma redução significativa nos *scores* EVA. Apenas de referir que 6 dos 25 participantes tiveram efeitos colaterais como

aumento do apetite, vertigem, náusea leve e diarreia (Tan, Smith, Hoffman & Renton, 2021).

- **Antidepressivos**

- Trazodona

Sobre a trazodona sabemos que foi estudada a curto prazo (2 meses) e a sua administração numa dose de 100 mg diariamente nos primeiros 4 dias, seguida de 200 mg por 8 semanas, diminuiu significativamente a intensidade da dor na EVA dos pacientes em relação à linha de base, mas não houve diferença significativa com o grupo placebo (Tammiala-Salonen & Forssell, 1999). Numa avaliação baseada na avaliação "*Patients' Global Assessment of Improvement*", os grupos trazodona e placebo relataram uma melhoria na intensidade da dor de 73% e 76%, respetivamente. Um paciente do grupo trazodona relatou agravamento dos sintomas.

Os efeitos colaterais mais comuns foram tontura e sonolência, com a desistência de 7 doentes devido à sensação de tontura. Incluem-se também entre os efeitos secundários palpitações, dores abdominais, dor de cabeça, xerostomia, tremores e incontinência urinária.

- Citalopram

O efeito do citalopram foi observado durante 11 semanas (curto prazo) e o seu uso em 10 mg por dia, seguido de um aumento para 20 mg após 1 semana, mostrou melhorias no *score* EVA de 87,45%. Contudo, quando comparado com a crocina (substância encontrada no açafão e na gardénia) não houve uma diferença considerável entre os *scores* EVA quando medidos numa fase posterior ao tratamento. A análise dos questionários de Hamilton, destinados essencialmente à perceção da ansiedade (daí ser também chamada de escala de ansiedade de Hamilton), revelou uma redução significativa dos *scores* de depressão e ansiedade (Tan, Smith, Hoffman & Renton, 2021).

- **Fitomedicina**

- Capsaicina tópica

Em relação à capsaicina tópica, disponível tanto em adesivo cutâneo como emplastro medicamentoso, numa observação de 2 meses, o *score* da EVA foi significativamente reduzido após a lavagem com 250 mg de pimenta em pó emulsionada em 50 ml de água, sendo a concentração utilizada de 3,54 mg/ml de capsaicina, havendo então 76% dos indivíduos com melhoria de sintomas e apenas 1 indivíduo relatando agravamento destes (Tan, Smith, Hoffman & Renton, 2021).

A capsaicina é, segundo relatos, 21 vezes mais eficaz do que um placebo para proporcionar um alívio nos casos de dor aguda a curto prazo. Apesar de, quando comparadas as EVAs, não haver um grande destaque, há que referir que a capsaicina tópica demonstrou um melhor resultado clínico no controlo da dor do que o AAL via oral e a lisozima lactoperoxidase.

Já a longo prazo (4 meses), a capsaicina mostrou superioridade na manutenção da redução do *score* EVA quando comparada com a lisozima lactoperoxidase, bochechos de ácido bórico e AAL. Também demonstra benefícios sustentáveis na administração de longo prazo e revelou-se 13 vezes melhor do que o placebo. Houve uma melhoria na intensidade da dor em 67% dos indivíduos enquanto um paciente permaneceu o mesmo e reportou que a dor havia piorado. Nenhum efeito adverso foi observado.

- Palmitoiletanolamida ultramicronizada (umPEA)

Segundo Paladini et al. (2016), a palmitoiletanolamida ultramicronizada (umPEA) é um ácido gordo endógeno que suprime a descarga de mediadores pró-inflamatórios de mastócitos e microglia durante a inflamação, prevenindo assim que haja lesão neuronal e dor crónica. Estes referem ainda uma meta-análise que relatou esta substância como um novo tratamento para a dor neuropática crónica causada por neuroinflamação. A curto prazo existe evidência de existência de benefício (60 dias) com 1200 mg/dia de umPEA em pacientes com SBA, mas diminuiu o alívio da dor em 4 meses em comparação com o grupo placebo. Não foram observados efeitos colaterais em pacientes tratados com umPEA.

- Catuama de ervas

A curto prazo (3 meses), catuama (um método tradicional indígena brasileiro, sendo o nome um vocábulo da língua indígena Tupi), mostra resultados promissores de redução de pontuação da EVA em relação ao placebo com um efeito adverso mínimo de alteração do sono observado no estudo. Esta terapia mostra um maior alívio dos sintomas dos doentes e a maioria dos pacientes tolerou bem o tratamento, e, inclusivamente, nenhum dos doentes do grupo de teste relatou xerostomia (Tan, Smith, Hoffman & Renton, 2021). Os efeitos colaterais relatados incluem sonolência e ganho de peso, insónia e exacerbação da intensidade dos sintomas de dor na primeira semana de tratamento.

- *Hypericum perforatum* (erva de São João ou hipericão)

Com a utilização desta erva num período de 3 meses, aconteceu uma redução dos locais de queimadura da mucosa oral e uma melhor capacidade de controlar a dor decorrente desta no final de 12 semanas de tratamento, mas não houve diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo placebo (Tan, Smith, Hoffman & Renton, 2021). Os questionários HAD, utilizados para avaliação da ansiedade e da depressão, revelaram que, na conclusão do experimento, quase 50% dos pacientes, tanto no grupo que tomou esta erva como no placebo demonstraram melhoria no controle dos sintomas da dor.

Na quinta semana de terapia ativa, houve o relato de um indivíduo que apresentou uma forte dor de cabeça.

- Crocina (proveniente do açafraão)

Sem muito a relatar em 11 semanas a crocina mostrou uma redução significativa no *score* da EVA e tem uma melhoria análoga ao citalopram. Foi também descrita uma melhoria relativamente ao sentimento de depressão e ansiedade, e apresentou efeitos semelhantes ao citalopram no tratamento da dor sob a forma de ardor, depressão e ansiedade (Tan, Smith, Hoffman & Renton, 2021).

- Óleo extra virgem enriquecido com licopeno (LVO)

Uma combinação de spray tópico e administração oral de 900 ppm de LVO diariamente por 12 semanas conduziu a uma redução significativa de dor e a avaliação dos *scores* dos questionários SF-36 e OHIP-14, contudo, não mostrou diferença nas mudanças na qualidade de vida entre os grupos de tratamento e placebo (Tan, Smith, Hoffman & Renton, 2021). Os *scores* de ansiedade HAD também não diferiram entre os grupos de tratamento e os níveis de colesterol e triglicérides não estiveram notavelmente elevados após 12 semanas de administração de LVO.

Dado que o AAL pode ter um efeito por si só, de seguida será apresentado o seu efeito, quer sozinho, quer em associação com outras substâncias.

- **Ácido alfa lipóico**

Abordando primeiro as perspetivas a curto prazo, há evidência de que o AAL promove a redução da dor, no entanto, dois estudos chegaram a uma conclusão que destoa desta afirmação. Devido ao desconforto gastrointestinal, incluindo náusea, dispepsia e pirose, um doente teve de parar de receber terapia durante um dos estudos analisados.

Já ao longo do tempo (4 meses e 12 meses), 2 estudos avaliaram a melhoria observada por dois meses após a interrupção da terapia e relataram um declínio constante no *score* EVA. De acordo com as alterações da pontuação média da EVA e a probabilidade de melhoria, a administração do AAL a longo prazo não produziu nenhum benefício estatisticamente significativo em relação ao placebo.

Aos 4 meses de seguimento, uma pesquisa que colocava frente a frente o AAL 600 mg com clonazepam e pregabalina não revelou melhoria apreciável. Estavam entre a sintomatologia indesejável, a náusea leve e mialgia relatada por 3 dos 25 participantes. No entanto, nem tudo é negativo, pois em 73% dos pacientes, um acompanhamento de 1 ano revelou uma redução persistente na intensidade da dor (Tan, Smith, Hoffman & Renton, 2021).

Neste estudo, os pacientes com sinais de melhoria nos primeiros 4 meses de tratamento receberam um tratamento prolongado de 1 mês de AAL 600 mg.

- AAL e gabapentina

Iniciando então as associações do AAL veremos como se comporta juntamente com a gabapentina. A curto prazo uma associação de 600 mg de AAL e 300 mg de gabapentina num ensaio clínico randomizado e duplamente cego descreveu uma notável redução da dor, com 70% dos pacientes a mostrar melhoria parcial ou completa na intensidade da dor em comparação com 15% no grupo placebo. O uso combinado de AAL e gabapentina deu uma probabilidade de cinco vezes de diminuir a intensidade da dor enquanto apenas AAL tem quatro vezes a probabilidade de efeito benéfico (Tan, Smith, Hoffman & Renton, 2021).

- AAL e vitaminas

Já a combinação de 800 mg de AAL com vitaminas como vitamina C, B1,2,3, 6, 12 e E, bem como ácido fólico, melhorou consideravelmente a pontuação da EVA, e, ainda uma diminuição adicional na pontuação EVA foi observada dois meses depois de se ter dado por concluído o tratamento (Tan, Smith, Hoffman & Renton, 2021). No entanto, em avaliações de curto e longo prazo, não houve diferença discernível entre AAL e vitaminas em comparação com a monoterapia com AAL ou placebo. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos AAL (monoterapia), AAL mais vitamina (combinação) e placebo, no entanto, AAL como monoterapia levou a uma queda maior na pontuação EVA em 2 meses em comparação com a linha de base. De referir que não houve efeitos adversos observados.

- **Melatonina**

Quando observada a 2 meses, a melatonina teve o comportamento que se descreverá de seguida. Segundo Varoni et al. (2018), uma intervenção com alta dosagem de melatonina (12 mg/dia) não melhorou a qualidade do sono nem reduziu a dor quando comparada ao placebo. Conclui-se que 10 pessoas disseram que os seus sintomas se mantiveram iguais e uma disse que piorou (Tan, Smith, Hoffman & Renton, 2021).

Dois pacientes do grupo em que se utilizou a melatonina mostraram uma associação entre os *scores* da EVA mais pequenos e maior duração do sono. O grupo da melatonina pontuou, contudo, consistentemente mais alto nas avaliações da Escala de Avaliação de

Hamilton para Ansiedade (HAM) do que o grupo placebo, e os níveis de ansiedade diminuíram de forma estatisticamente significativa. Quando a melatonina foi usada em vez de um placebo houve um *report* de cerca do dobro dos doentes de que existia uma interrupção do seu sono (Tan, Smith, Hoffman & Renton, 2021).

Sonolência diurna leve foi observada nos grupos de melatonina e placebo, com altos *scores* na Escala de Sonolência de Epworth (ESE), contudo, quando comparados, não se denotou uma diferença clara. Os principais efeitos adversos da melatonina, que levaram à descontinuação do tratamento em 4 pacientes, foram a manifestação de sintomas como tremor intenso, visão turva, distúrbios sexuais e tontura grave.

- **Terapia com laser de baixa intensidade**

Uma redução significativa no *score* de dor em três a cinco unidades foi observada no estudo aquando da utilização do laser vermelho e infravermelho (Tan, Smith, Hoffman & Renton, 2021). O grupo do laser vermelho não demonstrou diferença significativa em relação ao grupo de controlo, mas tanto o IRW1 quanto o IRW3 (tipos de laser) apresentaram diferença estatisticamente significativa do grupo de controlo. Não foram observados efeitos colaterais da terapia a laser. Isto tudo foi considerado a curto prazo.

No que diz respeito ao longo do tempo (4 meses) sugere-se que o benefício da fotobiomodulação no tratamento da dor neuropática orofacial, incluindo a SBA, tem uma probabilidade significativa de 4,5 vezes de redução da dor em comparação com placebo e uma diminuição de mais de 1 ponto na EVA, mas sem melhoria no estado psicológico ou qualidade de vida dos pacientes. O grupo de fotobiomodulação superou significativamente o grupo placebo em termos de sensibilidade interpessoal, somatização e ansiedade na escala *Symptom Checklist-90-Revised* (SCL-90-R), escala essa amplamente utilizada para autorrelato de sofrimento psíquico e múltiplos aspetos da psicopatologia, como parte da avaliação de pacientes com dor crónica. Não foram observadas consequências negativas.

- **Substitutos salivares**

- Lisozima tópica lactoperoxidase (vulgo *Biotene*)

A utilização da lisozima lactoperoxidase (*Biotene*) costuma ser recomendada a doentes com SBA que foram diagnosticados com xerostomia. A avaliação de curto prazo mostrou uma redução do *score* de dor, mas a avaliação de longo prazo não revelou nenhum benefício acima do placebo (Tan, Smith, Hoffman & Renton, 2021). Em comparação com o placebo, houve um aumento de 13 e 9 vezes na probabilidade de alívio da dor nas análises de curto e longo prazo, respetivamente. Não houve diferença discernível entre a lactoperoxidase de lisozima e a utilização da capsaïcina e do AAL oral, no entanto, com lisozima de lactoperoxidase diminuiu muito a pontuação EVA. A sensação de dor permaneceu como inicialmente.

- Ureia tópica

A análise estatística não mostrou diferença estatisticamente significativa entre a aplicação de ureia a 10% por 3 meses e o grupo placebo. Não há diferença na intensidade da dor após o tratamento, embora clinicamente 58,3% dos pacientes tenham demonstrado redução na intensidade da dor (Tan, Smith, Hoffman & Renton, 2021).

- **Estimulação magnética transcraniana (rTMS)**

Relativamente à rTMS, há a informação que 10 dias de 30.000 pulsos rTMS no Córtex Pré-Frontal Dorsolateral esquerdo diminuíram significativamente os *scores* da EVA, tendo 75% dos pacientes relatado uma redução na intensidade da dor de mais de 50% da linha de base (Tan, Smith, Hoffman & Renton, 2021). Comparado ao placebo, houve uma mudança substancial.

O *short-form McGill pain questionnaire* (SFMPQ) sensorial melhorou significativamente no grupo rTMS, mas não houve diferença nos *scores* do SFMPQ de intensidade de dor afetiva ou atual. Alterações positivas do paciente do grupo rTMS foram observadas nas avaliações do *Patient Global Improvement Change Scale* (PGIC). Com base no Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9), não houve alterações apreciáveis no humor do doente.

- **Protetor de língua**

A hipótese de usar o protetor de língua para evitar a irritação contínua da língua nos dentes ou na prótese, tem diferença estatisticamente significativa na melhoria do *score* EVA entre usuários e não usuários com lembrete de evitação habitual (Tan, Smith, Hoffman & Renton, 2021). Os doentes não mostraram nenhuma melhoria no *score* de depressão e ansiedade. Houve uma melhoria significativa na qualidade de vida do paciente com base nas avaliações do *Test-Retest Reliability of Oral Health Impact Profile* (OHIP-49) e Questionário de estado de saúde (SF36).

- **Terapia cognitiva**

Na terapia cognitiva os doentes relataram uma melhoria considerável na pontuação de dor na conclusão da terapia comportamental semanal por 12 a 15 semanas, e os efeitos a longo prazo persistiram por 6 meses após o tratamento (Tan, Smith, Hoffman & Renton, 2021). As diferenças entre a terapia e o grupo placebo foram estatisticamente significativas.

2.3.2 – Métodos específicos de tratamento

Generalidades à parte, é então tempo de incidir mais detalhadamente sobre certas classes ou métodos. Iniciar-se-á pela maneira mais natural (seja primeiro pela maneira como o próprio corpo reage seja por produtos naturais) seguindo depois para métodos farmacológicos e terminando no laser e biofotomodulação.

- **Reação natural do corpo**

Como é de conhecimento até do mais leigo dos cidadãos, o corpo é a primeira fase de reação a qualquer situação que perturbe o bem-estar do indivíduo. É por isto então que acho necessário referenciar o modo como este se comporta ou deve comportar na presença da SBA. Seguidamente começarei por introduzir a opiorfina e a presença desta em indivíduos com SBA, e de seguida o efeito das ilusões multissensoriais na dor e na percepção da sensação de queimadura na SBA.

A opiorfina foi descoberta por uma abordagem bioquímica funcional após a caracterização da sialorfina, o péptido análogo em ratos. Segundo Salaric, Sabalic & Alajbeg (2017) a opiorfina é um pentapéptido isolado da saliva humana que suprime a dor de inflamação quimicamente induzida e a dor física aguda.

Boucher et al. (2016) acrescentam que esta substância deriva da maturação seletiva do gene PROL1 que é expresso entre outros tecidos nas glândulas salivares, principalmente nas submandibulares.

A opiorfina acaba por atuar como um duplo inibidor fisiológico da endopeptidase neutra humana e da N-aminopeptidase, ectoenzimas implicadas na rápida inativação de neuropéptidos opioides endógenos. Assim, ao proteger as encefalinas da degradação por essas ectoenzimas, a opiorfina melhora a ligação específica de péptidos relacionados à encefalina aos recetores opioides de membrana.

Apesar do estudo de Boucher et al. (2016) não terem obtido valores muito diferentes dos doentes com SBA comparativamente ao controlo consideram que, no entanto, níveis mais elevados de opiorfina no sangue podem refletir uma desregulação sistémica na SBA idiopática.

Salaric, Sabalic & Alajbeg (2017) dão-nos também a nível clínico uma conclusão ou conselhos que a opiorfina pode ser um biomarcador quantificável para dor persistente, o que seria útil para objetivar o que de outra forma seria apenas uma sensação subjetiva.

Um sinal abrangente e objetivo de circunstâncias dolorosas pode transcrever-se em níveis elevados de opiorfina. A opiorfina também pode refletir desequilíbrios emocionais e interpessoais associados à SBA, tornando-se um potencial biomarcador para a doença. Compreender como as opiorfinas funcionam nas vias da dor pode ajudar no desenvolvimento de novas técnicas de diagnóstico clínico da SBA.

Segundo Nguyen et al. (2020), estudos recentes demonstraram que o *input* sensorial do corpo e como o corpo é visto (dependendo dessa entrada sensorial) pode ter uma influência poderosa na dor. A título de exemplo, ver o próprio corpo pode ser analgésico, e o quanto essa analgesia induzida visualmente uma pessoa experienta pode depender de quão grande ela pensa que seu corpo é. Em particular, aumentar o tamanho da mão por ilusão visual pode aumentar a analgesia para a dor causada experimentalmente, mas diminuir o tamanho da mão diminui a analgesia. Efeitos semelhantes são observados na dor clínica, e uma meta-análise recente descobriu que as ilusões fisiológicas têm potencial como um tipo de tratamento para uma variedade de problemas de dor.

Para pacientes com osteoartrite dolorosa do joelho, as ilusões físicas que alteram o tamanho do joelho podem ser analgésicas. Quando comparado a quando são feitos movimentos regulares, a redução do tamanho do membro afetado – que geralmente é descrito como sensação de inchaço – ajudou as pessoas com síndrome de dor regional complicada a sentir menos dor e inchaço.

Dado que os pacientes com SBA frequentemente afirmam que sua língua está edemaciada, apesar de, na verdade, não haver um edema real. Quando tomado como um todo, a pesquisa disponível sugere que a SBA também pode se beneficiar de ilusões de redimensionamento que usam a visão do próprio corpo do participante.

Ilusões que mudam a cor do corpo podem ser úteis no tratamento da dor. Há muito se pensa que a dor é influenciada pela cor. Pessoas que sofrem de dor crônica, por exemplo, tendem a descrever sua agonia mais severa como sendo vermelha. Além disso, a cor também afeta quanta dor é sentida. Por exemplo, um estímulo frio nocivo sente-se menos quando é precedido por uma sugestão de pele azul do que quando é precedido por uma sugestão de pele vermelha. Isto levanta a eventualidade de que pessoas com SBA possam experimentar alívio das sensações de dor lancinante por meio de uma ilusão visual que transforma a cor da língua em azul, dadas as associações entre vermelho, calor e dor extrema.

Por último, mas não menos importante, a posse do corpo – a crença de que se possui o próprio corpo – também tem sido associada à modulação da dor. Tem sido sugerido que

algumas ilusões corporais fornecem à parte real do corpo correspondente uma sensação de desapropriação, que pode atuar como um mecanismo de analgesia no corpo real. Apesar da natureza conflitante desta pesquisa, é crucial levar em conta como a posse do corpo (não afetada pela cor e tamanho) afeta a dor.

Mesmo que a conexão não seja clara, pesquisas experimentais e clínicas referidos por Boesch, Bellan, Moseley & Stanton (2016) mostraram que pode haver uma conexão entre a representação do corpo e a dor e sublinhou a necessidade de mais pesquisas nessa área. Após cuidada análise de dados recolhidos após experimentação destes métodos, descobriu-se que uma ilusão de cor diminuiu significativamente a sensação de queimadura oral em pacientes que padecem de SBA.

Afirma-se inclusive que a mudança da cor principal da língua de vermelho para azul reduziu o desconforto de ardor relatado em 32%.

Embora não tenham tido impacto estatisticamente significativo na dor, movimentos incongruentes e ilusões de redimensionamento podem precisar de mais investigação devido ao alvo muito limitado da avaliação (por exemplo, apenas ilusões de encolhimento). Embora encorajadora, a natureza exploratória deste estudo de Nguyen et al. (2020) enfatiza a necessidade de estudos maiores e mais bem controlados em SBA, dor orofacial e uma maior variedade de síndromes de dor crónica em geral.

- **Produtos naturais**

Iniciando então nos produtos naturais começamos pela *matricaria recutita*, ou como é vulgarmente conhecida, a camomila.

A associação desta com terapia cognitiva pode ter um efeito positivo nos indivíduos com SBA. Observe-se então dois casos documentados por Milani et al. (2018), ambos de doentes do sexo feminino e caucasianas. Não são certamente os primeiros a utilizar esta opção, mas já se apresentaram factos que a camomila pode ser útil em doenças orais visto que esta possui propriedades antioxidantes, antimicrobianas e anti-inflamatórias. Sendo assim, foi uma hipótese que se decidiu colocar em prática.

Faça-se então a introdução do primeiro caso. Uma mulher de 68 anos que se queixava de secura e sensação de queimadura no lábio inferior e no lado direito da língua foi examinada no Departamento de Medicina Oral da Universidade Luterana do Brasil. Na sua história pregressa temos ansiedade e está atualmente em tratamento psiquiátrico. Os resultados do exame oral e dos exames laboratoriais, incluindo os níveis séricos de ferro,

ácido fólico, vitamina B12, folato e ácido fólico, encontravam-se dentro da normalidade. A doente teve um *score* na escala analógica visual um 8 de 10 (EVA).

Foi então informada sobre as causas das suas enfermidades e consequentes efeitos emocionais. Recebeu também a garantia de que não teria nenhum tipo de cancro oral. A sua condição foi posteriormente determinada como sendo do Tipo I ou SBA idiopática (Milani et al., 2018).

A doente foi instruída a beber muita água e chá de camomila sem açúcar para a terapia tópica. Quatro vezes ao dia, o chá deve ser mantido na boca por três minutos. O seu médico recebeu uma carta descrevendo a SBA e a potencial aplicação da TC para fins terapêuticos; ele aprovou o plano de tratamento sugerido.

Ela voltou ao médico para outra avaliação após duas semanas, e desta vez ela afirmou que o ardor havia diminuído muito e o seu bem-estar geral havia melhorado. Na EVA, ela teve um *score* de 4 em 10. Com visitas a cada duas semanas nos primeiros dois meses e depois a cada mês, a terapia foi ininterrupta por um ano inteiro. Na sua mais recente visita, o seu resultado na EVA foi 3. Esta teve ainda *scores* de 0 e 1 ao longo de dois meses.

No que diz respeito ao caso 2, uma mulher de 59 anos, com ardor nos lábios há cerca de ano e meio, o que a levou a procurar ajuda (Milani et al., 2018). Acrescentou ainda que nos três meses anteriores, a sensação de ardor se iniciava pela manhã e persistia ao longo do dia. Nos seus antecedentes pessoais conta com hipertensão bem controlada, sendo esta tratada com dieta saudável, exercícios regulares e 50 mg de *Losartan* por dia. Há o registo que este medicamento não causou hipossalivação, portanto podemos concluir que foi eficaz.

A doente também não relatou ter xerostomia. Os resultados dos exames orais e laboratoriais foram normais e revelaram apenas variações na normalidade das varizes da língua, grânulos de Fordyce e mucosa oral.

Após duas semanas, a doente retornou para um *follow-up* e referiu uma redução considerável da sensação de ardor, bem como um maior bem-estar. Além disso, o *score* na EVA foi reduzido para três. O cronograma de *follow-up* foi o mesmo da primeira doente. O *score* na EVA da última consulta do paciente foi de 2 em 10 e, após um mês, foi zero. Apesar disto, após quatro meses, teve um *score* de 1 visto que por vezes regressou a sensação de ardor devido a um aumento de situações de stress.

Expostos então estes dois casos, experienciou-se então que o acompanhamento comportamental teve um bom impacto nas suas melhorias visto que cada uma à sua

maneira não mostravam bem-estar psicológico. Há que considerar também que, atendendo à idade das mesmas, é provável que se encontrem na fase da menopausa, período também de difícil estado emocional para as mulheres.

Tendo agora em vista o foco deste ponto, a camomila foi usada com o objetivo de prevenir a boca de secar. Contudo, esta tem também diversas indicações e vantagens, como o seu custo-benefício, ajuda no controlo da placa, não demonstra efeitos nefastos ao indivíduo, ajuda na cura de aftas e no tratamento da doença periodontal. Rematando então o tema, vemos que sim, a camomila tem uma influência positiva na resolução da SBA, conjuntamente com a terapia comportamental.

- **Cannabis e os seus derivados**

Os canabinóides incluem fitocannabinóides sintetizados pela planta dioica anual *Cannabis sativa* L. (*C. sativa*), ligantes canabinóides endógenos (os eCBs) e compostos canabinóides sintéticos (Lu & Mackie, 2016).

Os fitocannabinóides mais prevalentes são o canabinol (CBN), um metabolito do fitocannabinóide psicoativo 9-tetrahydrocannabinol (THC), canabidiol (CBD), canabicromeno (CBC) e canabigerol (CBG) (Chandra et al., 2017; Booth & Bohlmann, 2019).

Os eCBs são uma classe de mensageiros lipídicos que podem interagir com os recetores canabinóides no sistema eCB e são gerados quando necessário. São alguns exemplos deste a anandamida (anandamida; AEA), 2-araquidonoil-glicerol (2-AG), O-araquidonoil etanolamina (virodamina), N-araquidonoil dopamina (NADA) e 2-araquidonoil-glicerol éter (éter de noladina) (Storozhuk & Zholos, 2018). Por fim, os canabinóides sintéticos são derivados de fitocannabinóides e são criados para ter efeitos no sistema eCB que são específicos do recetor.

As moléculas canabinóides exercem o seu trabalho tanto no sistema nervoso periférico como no sistema nervoso central. Isto é feito essencialmente através de dois recetores acoplados a proteínas G, mais propriamente o CB1 e o CB2.

A interação do recetor CB1 está normalmente ligada à analgesia enquanto o CB2 está mais presente nas propriedades imunomodulatórias das moléculas (Pellati et al., 2018).

Como se tem conhecimento da biologia celular e molecular, área comum aos cursos de saúde, dependendo da estrutura das moléculas assim será a afinidade aos recetores e interação com os agonistas, antagonistas e/ou agonistas inversos.

Como referido por Demuth & Molleman (2006), as moléculas podem modular múltiplas vias de sinalização intracelular envolvendo a adenilil ciclase (AC), as proteínas quinases ativadas por mitogénicos (MAPKs), fosfoinosítideo 3-quinase (PI3K) /proteína quinase B (PKB) e canais iónicos dependentes de voltagem (K^+ , Ca^{2+} , Na^+).

Como já diversas vezes abordado, o TRPV1 é um dos recetores "não clássicos" que é altamente expresso em células de mamíferos e medeia várias funções fisiológicas, incluindo perceção de temperatura, dor e inflamação (Yoo et al., 2019).

Os efeitos anti-inflamatórios dos canabinóides também são mediados pela ativação do recetor ativado por proliferador de peroxissoma nuclear (RAPPN), que inibe as vias de sinalização pró-inflamatórias, incluindo o fator nuclear kapa B (NF-kB) e promove a libertação de mediadores anti-inflamatórios, de acordo com vários estudos (Paterniti et al., 2013; Cheng et al., 2019). Além disso, a atividade do RAPPN pode ajudar a reduzir a dor, causando sinalização de TRPV1 e subsequente dessensibilização (Ambrosino et al., 2014). Além disso, o recetor GPR55, que regula os processos de memória, ansiedade e libertação de glutamato no hipocampo (no sistema nervoso central), pode ser ativado por canabinóides (Marichal-Cancino, Fajardo-Valdez, Ruiz-Contreras, Mendez-Diaz e Prospero-Garcia, 2017). Teremos então de seguida a figura 2, adaptada de Pereira et al. (2022) que esquematiza de forma simples como os fito e endocanabinóides atuam nos sistemas nervosos central e periférico.

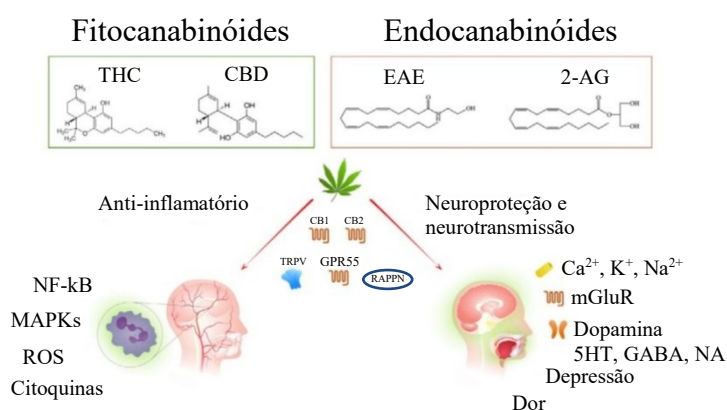


Figura 2 – A ação dos canabinóides nos sistemas nervoso central e periférico (adaptado de Pereira et al. (2022))

De entre as múltiplas aplicações dos canabinóides destacam-se a sua capacidade de neuroprotecção, neurotransmissão e propriedades anti-inflamatórias.

No que concerne à neuroprotecção, ao controlar as sinapses excitatórias e inibitórias em resposta a eventos específicos, acredita-se que o sistema eCB desempenha um papel

significativo na plasticidade sináptica. Essas alterações neuroquímicas ajudam em funções como memória, aprendizagem e adaptação comportamental (Xu & Chen, 2015). Acrescente-se que a libertação de neurotransmissores pré-sinápticos é inibida pela libertação de eCBs em neurónios pós-sinápticos.

Para curar a SBA inibindo a excitotoxicidade induzida pelo glutamato, os canabinóides podem ser úteis (Kano, 2014). Os canabinóides podem aumentar a sobrevivência das células e prevenir danos neuronais na lesão isquémica cerebral, evitando o mau funcionamento mitocondrial (Ma et al., 2018). Os canabinóides podem também diminuir a formação de ROS e a peroxidação lipídica em modelos neurodegenerativos e ainda reduzir a neurotoxicidade relacionada ao *stress* oxidativo, regulando a sinalização de *stress* do retículo endoplasmático (Iuvone et al., 2004; Vrechi, Crunfli, Costa e Torrao, 2018).

A título informativo ressaltam-se também as ideias de que os processos inflamatórios causam uma redução da neurodegeneração e, conseqüentemente, levam a uma neuroprotecção.

A neuroprotecção proporcionada pelos canabinóides fornece uma possível abordagem terapêutica para pacientes com SBA, dada a natureza neuropática da doença. Além disso, dado que os pacientes com SBA apresentam alterações significativas no GMV, o papel das neurotrofinas nas ações mediadas por canabinóides (e vice-versa) pode ser extremamente relevante (Lee et al., 2019).

Em relação à prescrição em clínica, indicarei 4 fármacos que, até onde me foi possível investigar, são permitidos em Portugal e serão apresentados pelo seu nome comercial, para ser mais fácil a sua pesquisa complementar (se o leitor o desejar fazer). Farei uma breve introdução de cada um dos produtos e mais tarde será complementada a informação com um quadro adaptado de Pereira et al. (2022).

- *Sativex*

O *Sativex* resulta da combinação em proporções iguais de THC e CBD (2,7 mg de THC e 2,5 de CBD) e o seu foco de uso é o tratamento da espasticidade e dor em pacientes adultos com esclerose múltipla. Um dos benefícios da associação entre o THC e o CBD é a redução do efeito do THC, que, como é de conhecimento geral, é o que provoca o efeito nefasto nos consumidores do produto como ele é encontrado na natureza (Pereira et al., 2022).

- *Epidiolex*

Esta solução purificada de CBD com uma concentração de 100 mg/ml tem provas dadas em diversas síndromes e no controlo de ataques de epilepsia (Pereira et al., 2022). Ao ser puramente CBD, e, conseqüentemente, sem efeitos psicotrópicos, torna-se uma opção que seduz bastante os prescritores de fármacos.

- *Marinol*

O *Marinol* é uma formulação farmacêutica de THC sintético, estando disponível em cápsulas de 2,5, 5 ou 10 mg. Em efeito prático já se demonstrou útil na dor neuropática na esclerose múltipla, na perda de apetite em doentes com SIDA e nos sintomas de náusea e vômitos em doentes sujeitos a quimioterapia (Pereira et al., 2022).

- *Cesamet*

O *Cesamet* é uma substância sintética análoga ao THC, disponível em cápsulas de 1 mg, e está aprovada essencialmente para doentes a fazer quimioterapia. Contudo, com recurso a ensaios clínicos, foi possível constatar que também se demonstra eficaz na dor neuropática, dor crónica não relacionada ao cancro e na amenização da fibromialgia (Pereira et al., 2022). Segundo Turcott et al. (2018) a sua biodisponibilidade é maior quando comparado com o *Marinol*.

Nome	Composição	Indicação	Via de administração	Mecanismo de ação	Efeitos sec. mais comuns
Sativex	THC: CBD 1:1	Esclerose múltipla; Dor provocada por cancro; Dor neuropática.	Spray oral	Recetores canabinóides CB1 e CB2; Recetores acoplados à proteína G: GPR55 e 5HT1A.	Fadiga Tontura
Epidiolex	CBD (altamente purificado)	Síndrome de Lennox-Gastaut; Síndrome de Dravet; Antiepilético para tratamento de ataques.	Solução oral	Recetores acoplados à proteína G: GPR55 e 5HT1A; Canais iónicos GlyR, Cav3.x e VDAC1.	Sonolência Diarreia Perda de apetite
Marinol (Dronabinol)	THC	Perda de apetite em doentes com SIDA; Amenização de vômitos e náuseas em doentes a fazer quimioterapia.	Cápsula Solução oral	Recetores canabinóides CB1 e CB2	Boca seca Euforia Tonturas Sonolência
Cesamet (Nabilona)	Sintético análogo ao THC	Amenização de vômitos e náuseas em doentes a fazer quimioterapia	Cápsula	Recetores canabinóides CB1 e CB2	Boca seca Euforia Tonturas Sonolência

Tabela 3 – Fármacos permitidos para prescrição relacionados com canabinóides (adaptado de Pereira et al. (2022)).

- **Vitamina B, Zinco e Capsaicina**

Encerrando os produtos naturais observe-se um estudo de Jankovskis & Selga (2021) que incide sobre a vitamina B, o zinco e a capsaicina. Irei primeiro abordar apenas as vitaminas e o zinco pois a capsaicina já foi vastamente descrita ao longo dos tópicos anteriores.

Os suplementos vitamínicos podem ajudar a curar a dor neuropática de duas maneiras: reduzindo os efeitos dos danos nos nervos (vitamina B12) e agindo como antinociceptivo e anti-hiperalgésico (vitamina B1, B6). No passado, foi relatado que indivíduos com SBA que não tinham vitaminas B1, B2 e B6 receberam suplementos de vitamina B ou um medicamento placebo, embora nenhum deles tivesse qualquer efeito discernível sobre a condição. De acordo com Lamey, alguns pacientes com SBA apresentavam deficiências de vitaminas B1, B2 e/ou B6, com resultados terapêuticos esperançosos após a terapia de reposição vitamínica (Jankovskis & Selga, 2021).

De acordo com um estudo diferente, a suplementação oral de B12 (1-2 mg por dia) foi tão bem-sucedida no tratamento de anemia e sintomas neurológicos quanto a via de administração parentérica. Scala também destacou dois estudos anteriores que detalham a terapia de reposição do complexo de vitamina B, mas frequentemente demonstram sua ineficácia para o alívio da dor (Hugoson & Thorstensson, 1991).

O zinco (Zn), um oligoelemento essencial, tem uma variedade de atividades fisiológicas e é necessário para o desenvolvimento e funcionamento do sistema imunológico. É possível supor que os distúrbios da mucosa oral sejam influenciados pela insuficiência de zinco e baixos níveis séricos de zinco.

Cho relatou que a deficiência de zinco pode ser uma causa potencial de SBA numa investigação animal, no entanto, nenhuma evidência conclusiva foi descoberta para apoiar essa hipótese (Jankovskis & Selga, 2021). De acordo com um estudo, a terapia de reposição de zinco ajudou pacientes com SBA e deficiência de zinco a terem menos desconforto após seis meses. De acordo com Cho, os pacientes com deficiência de zinco responderam melhor à terapia de reposição de zinco do que a outras terapias sintomáticas (Jankovskis & Selga, 2021).

A sensação de ardor diminuiu após a terapia com suplementos de vitamina B e zinco, contudo, ainda era evidente que a dor e a sensação de ardor pioravam ao longo do dia, com os níveis mais baixos ocorrendo pela manhã e os mais altos à noite. A terapia oral

com capsaïcina foi usada para pacientes que não se recuperaram o suficiente após receber suplementação de vitamina B e zinco.

Após a terapia com bochechos com capsaïcina oral, houve redução da dor e da sensação de queimadura, embora ainda tenha havido um aumento do período matutino para o noturno.

No que concerne à EVA, a terapia com suplementos de vitamina B e zinco mostrou uma diminuição de 1 ponto, 2 pontos, 2,5 pontos de níveis de dor/queimadura pela manhã, tarde, noite, respetivamente, mas a terapia de bochecho com capsaïcina levou a que decrescesse em 2 pontos, 1,5 pontos, 2 pontos dos níveis de dor/ardor durante a manhã, tarde e noite, respetivamente. Podemos assim tirar a ilação que ambos os métodos resultam para o combate à SBA, visto que na EVA em ambas as abordagens os valores diminuíram. De se referir que, apesar de os dois resultarem a capsaïcina se demonstrou mais efetiva.

Em jeito de conclusão, no que diz respeito ao artigo de Jankovskis & Selga (2021), houve um decrescer dos níveis de dor/ardor (nos três períodos do dia) em doentes com SBA utilizando uma terapia de suplemento de combinação de vitamina B e zinco. Os pacientes que achavam que a sua saúde não tinha melhorias por não notarem diminuição do desconforto e do ardor acabaram por fazer um bochecho tópico com capsaïcina.

Sabemos assim que os doentes com SBA podem beneficiar da terapia tópica de capsaïcina, terapia com suplementos de vitamina B e zinco, visto que estes reduzem os níveis de desconforto e sensação de queimadura.

Ainda tendo em vista a capsaïcina olhemos para a sua capacidade de analgesia.

A capsaïcina (trans-8-metil-N-vanilil-6-nonenamida), que é encontrada principalmente em fibras C polimodais, liga-se a nociceptores, especificamente o recetor TRPV1, aumentando a sensibilidade a estímulos térmicos e mecânicos dolorosos após uma ativação neuronal inicial e libertação de mediadores pró-inflamatórios (hiperalgesia). No entanto, a administração repetida de capsaïcina resulta na ativação persistente do TRPV1, o que prejudica a nocicepção local por longos períodos e resulta na perda do funcionamento do recetor. A depleção local da substância P já foi considerada o mecanismo de alívio da dor. Um processo conhecido como "desfuncionalização" de nociceptores, de acordo com pesquisas mais recentes, pode realmente ser o mecanismo de ação causador, e que a depleção da substância P é apenas um evento secundário à aplicação de capsaïcina.

Constatamos com um artigo de Jørgensen & Pedersen (2016) que efetivamente há um período que carece de melhoria da condição em foco ao fim de 14 dias de aplicação das diversas concentrações do gel de capsaicina e ocorre uma dessensibilização dos recetores que permitem a analgesia induzida por esta substância natural. Põe-se, porém, a hipótese de se um alargar do período de tratamento além destas duas semanas poderia ter um efeito positivo na melhoria dos doentes.

- **Métodos farmacológicos**

De modo a abranger o maior leque possível sem tornar o assunto enfadonho o foco neste tópico será mais em torno de drogas que não foram faladas ainda e uma leve passagem por algumas já anteriormente referidas.

- Vortioxetina

Num estudo piloto envolvendo uma amostra de 30 doentes com SBA, o inovador antidepressivo multimodal vortioxetina (VO) produziu bons resultados, revelando uma nova oportunidade na Medicina Dentária para o tratamento deste tipo de indivíduos (Adamo, Pecoraro, Aria, et al., 2020; Adamo, Pecoraro, Fortuna, et al., 2020).

De seguida será apresentado uma parte de um estudo que testou a eficácia e tolerabilidade de uma dose fixa de VO (15 mg) contra quatro antidepressivos comumente prescritos (paroxetina 20 mg, sertralina 50 mg, citalopram 10 mg e duloxetina 60 mg) usados como comparadores ativos no tratamento de pacientes com SBA no dia a dia clínico. De referir que todas as dosagens são referentes ao valor por dia.

Ficámos então a saber que a vortioxetina é bem tolerada e eficaz no tratamento desta síndrome, estabelecendo então um novo caminho na gestão da doença e de outras dores crónicas. Para além da tolerância e segurança que oferece também tem a vantagem de ter uma latência de ação baixa, especialmente na população geriátrica ou de meia-idade com comorbilidades médicas.

Abre-se assim uma porta para ser usado como elemento prioritário de combate à doença ou ser uma segunda opção quando a anteriormente usada se revelou inadequada ou provocou algum efeito indesejado.

Adama et al. (2020) sugerem que a dose pode ir até 20 mg por dia, mas há que ter em atenção que por vezes este antidepressivo pode causar náuseas e levar a que se abandone

esta terapêutica. Deste modo, aconselham a que se faça a troca por outro antidepressivo, preferencialmente a sertralina. Recomendam então que a extensão do tratamento seja de pelo menos 1 ano e que o desmame seja feito com cautela para não despontar uma recaída ou recidiva da doença.

- Duloxetina

Classificada como inibidor de recaptção de serotonina e noradrenalina (IRSN), a duloxetina é usada para tratar distúrbios depressivos graves, bem como a neuropatia. Atua ao bloquear o transportador de serotonina (SERT) e o transportador de noradrenalina (NAT) do cérebro e de outros tecidos, que ativam as vias inibitórias descendentes (Bannister & Dickenson, 2017; Bravo et al., 2019; Hayashida & Obata, 2019). Dado que a SBA tem em parte a ver com a desregulação neurológica este fármaco torna-se uma hipótese viável no que à teoria diz respeito.

Depois de analisados todos os processos biológicos necessários e conjuntamente com uma avaliação dos doentes em si, foi possível a Nakamura et al. (2021) apurar que, tanto através da EVA como da análise das proteínas, a duloxetina tem, de facto, um impacto positivo nos doentes com SBA. Simplificando tudo o que se pôs em causa houve um decréscimo da expressão do SERT induzido pela duloxetina, o que pode ter ajudado no combate à doença.

Rematando então o assunto, a eficácia da duloxetina no alívio da dor em doentes com SBA pode ser influenciada pela regulação negativa da proteína SERT. A expressão da proteína SERT pode servir como possível biomarcador para o diagnóstico de SBA, embora seja necessária mais evidência para apoiar esta hipótese.

- Clonazepam e a sua combinação com N-acetilcisteína

Como visto no ponto 2.2.1.2, o stress oxidativo merece a sua atenção no que concerne à SBA. Ora tendo isto em conta, talvez adicionar um antioxidante ao rol deva ser algo a considerar. Já que a N-acetilcisteína se tem mostrado como uma opção em diversas doenças crónicas foi estudada a hipótese de a associar ao clonazepam e observar efeitos. De acordo com Notartomaso et al. (2020) a N-acetilcisteína demonstrou ter efeito terapêutico na diabetes neuropática através da modulação dos recetores de glutamato, do recetor TRPV1 e trocador de membrana de cistina/glutamato. Sem precisar de se fazer

muito esforço é possível relembrar que a maioria, senão todos estes elementos, já foram referidos em algum momento deste documento, por isso será lógico que se tentará usar esta substância.

Após um tratamento de 8 semanas foi possível concluir que, quando comparado com monoterapia, esta associação da N-acetilcisteína com o clonazepam mostrou-se realmente mais eficaz no combate à SBA.

- **Terapia com laser de baixa intensidade**

A temática da biofotomodulação através da TLBI é algo relativamente recente e o seu grande obstáculo segundo uma revisão sistemática de Al-Maweri et al. (2017) têm sido tanto a variações de metodologia e de parâmetros do laser, e também a falta de evidência através mais ensaios clínicos para que haja uma prova mais robusta tanto do seu resultado como um consenso nos valores a usar no laser. Não obstante, nesta revisão observou-se que na maioria dos estudos este método é eficaz na SBA.

Para tratar esta temática far-se-á uma compilação de ideias que derivam de um ensaio clínico randomizado, seguindo-se da dosagem a usar para a SBA, observação de variações morfológicas no leito capilar e por fim comparação de duas fontes relativamente à eficácia da TLBI.

Esta técnica baseia-se no fundamento que a TLBI aumenta a função mitocondrial, os níveis de serotonina, endorfinas, colagénio e adenosina trifosfato. A analgesia é facilitada por essas ações bioestimuladoras e anti-inflamatórias (Pandeshwar et al., 2016). A biofotomodulação aumenta a serotonina e algumas endorfinas ao despolarizar as fibras C, isoladamente ou em combinação com outras terapias (de Pedro, López-Pintor, de la Hoz-Aizpurua, Casaas & Hernández, 2020).

A nível celular a inibição da ciclooxigenase, que resulta numa menor formação de prostaglandinas e serve como um mediador crítico da resposta inflamatória aguda, sendo um dos alvos biológicos da biofotomodulação.

No ensaio clínico referido foi utilizada um dose de 12 joules por centímetro quadrado em 10 sessões bissemanais durante 5 semanas num grupo, enquanto o grupo placebo tinha o laser desligado. Foi feito *follow-up* ao fim de 1 e 4 meses.

A aplicação do laser foi feita a uma distância de 2 milímetros em 56 localizações, sendo 3 na mucosa por vestibular dos 4 quadrantes, 4 na mucosa labial, 6 na mucosa jugal, 6 no

palato duro, 4 nos bordos da língua, 6 no seu dorso e por fim 4 por sublingual. De referir que o laser deve ser apontado perpendicularmente à mucosa e que este é indolor.

Quando realizados o *follow-up* de 1 mês a totalidade dos indivíduos sujeitos ao laser mostraram melhoria, refletindo isso na EVA. Já ao fim de 4 meses 90% dos indivíduos apresentavam melhorias. Já os doentes não sujeitos ao laser apresentaram inalteração do seu estado e, conseqüentemente, dos questionários a que foram submetidos.

Visto ter sido um estudo de grande sucesso apesar da diminuída amostra e *follow-up* apenas até 4 meses é vantajoso utilizar esta técnica numa ação multidisciplinar no combate à SBA, juntamente com o acompanhamento psicológico ou os métodos farmacológicos referidos anteriormente. De referir também que é uma opção interessante em doentes polimedicados ou medicamento comprometidos visto que não oferece riscos nem efeitos indesejados, até ao que foi possível apurar.

Passa-se agora para um aprofundar sobre os parâmetros de dosagem na biofotomodulação com recurso a uma revisão sistemática e meta-análise de Cronshaw et al. (2020).

Um estudo realizado recentemente considerando a transiluminação gengival usando um laser de 660 nm revelou que isso resultou numa perda de potência de cerca de 50% a uma profundidade de 5 mm. O tipo de tecido, edema, eritema, espessura da epiderme e presença de qualquer pigmentação escura são fatores que afetam a consistência do tecido e a transmissão ótica.

Os comprimentos de onda comuns utilizados na biofotomodulação caem entre 650 e 1200 nanómetros no espectro do vermelho para o infravermelho.

Recomenda-se que a dose aplicada na superfície seja aumentada para aproximadamente 10 vezes para alvos subsuperficiais em função da perda de energia. A título demonstrativo, uma aplicação de superfície de 50 joules por centímetro quadrado é recomendada para fornecer uma dose de 5 joules por centímetro quadrado a um alvo com 1 centímetro de profundidade.

Com base nesta ideia podem realizar-se cálculos para atingir níveis de exposição radiante em contacto com os tecidos em níveis muito baixos de irradiância, que podem parecer proporcionais aos parâmetros de dose recomendados de 2 a 10 joules por centímetro quadrado para produtividade celular ideal, ou 10 a 30 joules por centímetro quadrado para analgesia.

Segundo Cronshaw et al. (2020), particularmente em alvos de tecidos mais profundos, uma área restrita de exposição e o uso de uma pequena quantidade geral de energia podem

levar a um resultado clínico deficiente. Ao usar um tamanho de ponto ótico pequeno, a dosimetria total pode estar muito abaixo da dosagem planeada para o nível alvo.

Estes acrescentam que o uso de um foco ótico de superfície mais ampla em vez de um tamanho de ponto ótico minúsculo, juntamente com um aumento na quantidade total de energia fornecida para colmatar a atenuação ótica, pode aumentar a probabilidade de sucesso clínico com base nos resultados favoráveis previamente obtidos. Para além disso um maior foco economiza tempo pois pode tratar uma área maior mais rapidamente.

Além disso, um tamanho de ponto ótico maior aumenta a quantidade total de energia fornecida ao alvo, mantendo a dose terapêutica dentro da faixa recomendada de 2 a 8 joules por centímetro quadrado para cicatrização acelerada e 10 a 30 joules por centímetro quadrado para analgesia. Os autores sugerem que um melhor resultado clínico pode estar relacionado à maior quantidade de tecidos tratados.

Sugere-se que um resultado clínico insatisfatório pode resultar da não consideração do volume e da profundidade do tecido.

Da perspetiva da física ótica, o uso de tamanhos de pontos óticos de superfície maiores serve para tratamentos de camada superior e inferior, e é aconselhável usar maior dosimetria de superfície para fornecer uma dose realista ao alvo do tecido, a fim de levar em conta a atenuação do tecido em profundidade causada pela dispersão e a difusão de fotões resultante. Além disso, como a exposição radiante média numa região maior pode ser baixa, é possível melhorar a saída de energia geral do dispositivo. Como resultado, mais energia pode ser fornecida em uma região mais ampla, economizando tempo e expondo mais tecido a uma dosagem terapêutica de energia não tóxica.

No que às variações morfológicas do leito capilar diz respeito, o estudo realizado por Scardina, Casella, Bilello & Messina (2020) foi feito com um videocapilaroscópio de luz polarizada para fazer um exame preliminar do leito vascular. Em seguida, veio o procedimento clínico, que foi seguido por um exame com o aparelho anteriormente referido. Foi possível constatar uma melhoria sustentada nos sintomas no grupo de indivíduos que receberam tratamento a laser e observou-se ainda uma redução de 3 μm no diâmetro capilar na mucosa jugal, 3 μm no diâmetro capilar no lábio superior, 3 μm no diâmetro capilar no lábio inferior e 2 μm no diâmetro capilar na superfície lingual dorsal. Os indivíduos do grupo do laser também tiveram um aumento no comprimento capilar em toda a linha.

De acordo com o estudo anteriormente referido, o enrolamento e diâmetro dos capilares alteram-se com mais frequência do que outros e ao longo de períodos claramente

definidos nos pacientes que receberam tratamento com laser. Descobriram também que houve um aumento no comprimento capilar e uma diminuição na largura capilar no ponto de maior redução da sensação de queimadura, que os pacientes relataram usando a EVA. Ao fim de dois meses os doentes que apresentavam uma recaída pertenciam ao grupo de placebo e os que mostravam remissão foram os tratados com recurso à biofotomodulação. Deste modo, similarmente a outros estudos, os dados apresentados pelos autores mostram que no placebo pode existir uma melhoria, mas esta tem caráter provisório. Acrescenta-se também que os doentes submetidos ao laser sofreram uma modificação estável do leito vascular, garantindo-se que, pelo menos, aconteceu enquanto houve observação, e extrapola-se também que isso poderá ser associado a um intervalo mais estendido de remissão dos sintomas.

Por fim, encerrando o tratamento, há que discutir apesar das provas dadas, a eficácia da biofotomodulação.

Começando a eventual opção por este tratamento, a meta-análise de Zhang, Hu, Zhao & Yan (2020) demonstrou que a biofotomodulação foi eficaz na amenização da dor quando confrontada com o placebo. Acrescentam também que doses diminuídas de luz não produzem efeito mais doses maiores até chegar ao plateau têm resultados favoráveis. Há que ter também em atenção que o aumento excessivo da energia usada pode fazer o efeito contrário ao pretendido. A segunda revisão em análise de Matos et al. (2021) ajuda a compreender este último ponto pois ocorre a produção de espécies reativas de oxigénio excessivas, e este evento pode levar a que haja uma inibição da produção de energia mitocondrial e gerar apoptose.

Não houve eventos adversos graves documentados no que diz respeito à biofotomodulação e a taxa de efeitos negativos é modesta. A maioria dos potenciais efeitos negativos são oculares visto que os dispositivos emitem feixes divergentes, e o risco ocular diminui com o aumento da distância (dentro de alguns metros). Como resultado, o operador deve certificar-se de que os feixes de laser não estão apontados para os olhos de ninguém, e todos nas proximidades, incluindo pacientes e equipa da consulta, devem usar óculos de segurança com o comprimento de onda adequado.

Há também o conhecimento que não devemos iluminar a mesma localização com diferentes comprimentos de onda e frequências sob pena de ocorrer inibição ou interferência, o que compromete o sucesso da intervenção. Com a necessidade de maior profundidade de penetração e tempos de tratamento mais curtos, os lasers super pulsados podem funcionar terapêuticamente sem produzir efeitos colaterais.

2.4 - COVID-19 – As relações com a cavidade oral e a sua conexão com a SBA

Apesar de já não surtir grande medo na maior parte da população, o COVID-19 ainda não foi erradicado e tão cedo não o será, dada a sua capacidade de modificação e o surgir de novas estirpes. Assim, não é por se baixarem as medidas que devemos baixar os cuidados e dado que apesar de pouca, já existe alguma informação sobre o que provoca na cavidade oral e houve logo a extensão para ver a sua intimidade com a SBA.

A nova doença de coronavírus conhecida como COVID-19 é provocada pelo vírus de RNA de cadeia única conhecido como coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2). Febre, dor de cabeça, dor de garganta, dispneia, tosse seca, desconforto estomacal, vômitos e diarreia são os sinais clínicos mais típicos (Iranmanesh, Khalili, Amiri, Zartab & Aflatoonian, 2021).

Sabe-se que o SARS-CoV-2 se liga ao recetor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE 2), que está presente nos pulmões, fígado, rim, trato gastrointestinal, bem como nas superfícies epiteliais das glândulas salivares e endotélio das artérias papilares dérmicas. Lesões variceliformes, pseudofrieira, lesões semelhantes a eritema multiforme, forma de urticária, maculopapular, petéquias e púrpura, manchas e lesões semelhantes a livedo reticular são apenas alguns dos sinais cutâneos da doença COVID-19 documentados até agora.

Dado que até já foi possível detetar a doença na saliva, até sendo um teste mais sensível do que os demais, não é estranho que acabe por ter efeitos na cavidade oral. Segundo o que foi possível recolher de todos os artigos analisados e informação absorvida ao longo dos anos clínicos a disgeusia foi o primeiro ou o mais marcante dos sintomas que o COVID-19 provoca.

Úlcera, erosão, bolha, vesícula, pústula, língua fissurada ou despapilada, mácula, pápula, placa, pigmentação, halitose, manchas brancas, crosta hemorrágica, necrose, petéquias, edema, eritema e sangramento espontâneo estavam entre os sintomas orais.

Estomatite aftosa, lesões herpetiformes, candidíase, vasculite, mucosite, erupção medicamentosa, doença periodontal necrosante, queilite angular, síndrome de doce atípica e síndrome de Melkerson-Rosenthal foram diagnósticos sugeridos para as lesões (Iranmanesh, Khalili, Amiri, Zartab & Aflatoonian, 2021). Em 68% dos pacientes, as lesões orais eram sintomáticas (dolorosas, em queimadura ou prurido).

Acrescente-se ainda que a frequência de alterações do paladar entre pacientes com COVID-19 em todo o mundo é de 45% (Amorim dos Santos et al., 2021).

De acordo com Gonzalez et al. (2021) a sensação de ardor na língua, em toda a cavidade oral ou ardor na boca, já foi previamente relacionada ao COVID-19. Acrescentam ainda que num estudo italiano sobre manifestações bucais por COVID-19 em 20 pacientes, 15% apresentaram ardor bucal, um pouco superior ao estudo dos autores, 5,3%. Noutro estudo do Irão, os autores agrupam os sintomas orais em dor, queimadura ou prurido e relatam que até 68% dos pacientes com COVID-19 podem apresentar esses sintomas. Estes eventos podem estar relacionados ao dano neurológico causado pelo COVID-19. Associamos assim que essa sensação de ardor na boca pode ser um sinal de infeção por SARS-CoV-2.

Segundo Thomas et al. (2022), em relação à disgeusia como sintoma de COVID-19 pode também relacionar com a SBA e ser acompanhada de mudanças no sabor. Entre eles está a fantogeusia (qualidade amarga, metálica, ardente). Supõe-se que as características amargas e metálicas que os pacientes com SBA descrevem, sejam causadas pelo IX par craniano não ser inibido como resultado de provável lesão ou hipofunção do nervo corda do tímpano. Como resultado, foi observado na literatura que indivíduos com SBA experienciam alívio dos sintomas após a ingestão de alimentos doces ou açucarados, o que pode ativar um neurónio da corda do tímpano que não está em correta função. Todos os gostos, com exceção do *umami*, supostamente viram um aumento no limiar do paladar (ou uma diminuição na sensibilidade do paladar).

Tem sido sugerido que os indivíduos sensíveis no paladar, que parecem estar em risco elevado de desenvolver SBA, façam uma contagem mais alta de papilas fungiformes. De ressaltar que a parte psicológica pode também influenciar sobre a disgeusia.

Por último, e para fechar este guia, observemos o impacto que este coronavírus tem sobre os indivíduos que padecem de SBA.

Um modo fácil que associar todo o rol é demonstrando com algo prático, um caso clínico. Nagao, Nakagaki & Tsuji (2021) relatam o caso de uma senhora de 74 anos na altura que compareceu na consulta reportando de uma dor de formigamento, sequeidão na língua e um gosto salgado na boca quando em repouso.

Quando esta foi submetida a testes com diferentes concentrações de sal foi para ela indistinguível qualquer diferença que ocorresse. No exame intraoral está tudo conforme o normal e foi mais tarde diagnosticada com SBA. Como história pregressa tem depressão, hipertensão, angina de peito, estenose lombar e cervical. Refere ainda fibrilação atrial idiopática quando atingiu a meia-idade.

Com a depressão não controlada e o aparecimento de patologias benignas e malignas é provável um avanço da doença psiquiátrica.

Foi-lhe prescrito um gel para higiene oral e encaminhada para iniciar de novo o tratamento psicológico. O uso do gel melhorou a sua qualidade de vida.

Tudo isto ocorre numa fase anterior à pandemia.

Quando a SARS-CoV-2 começa a ter uma alta prevalência, a doente inicia o desenvolvimento de pensamentos suicidas, os quais comunicou ao Médico Dentista cada vez que era presente a uma consulta (Nagao, Nakagaki & Tsuji, 2021).

Esta informação foi passada aos demais médicos que a seguiam e através de um tratamento multidisciplinar esta foi melhorando, cessando estas ideias nefastas em dezembro de 2020. Mesmo tendo um acidente grave que lhe implicou graves problemas nunca mais referiu ideias suicidas e ao longo do tempo conseguiu retomar a saúde oral.

Apresentou um défice de zinco, mas este foi corrigido com a prescrição de suplementos, contudo estes foram descontinuados após efeitos adversos e mesmo assim manteve a melhoria dos sintomas, podendo atribuir assim tudo o que a perturbava à depressão, e não a outro fator.

Conclui-se assim que, apesar de indiretamente, visto que não contraiu SARS-CoV-2, esta foi influenciada pela pandemia que juntando à perda de familiares próximos quebrou a sua sanidade mental e despontou um episódio de SBA.

Num estudo de Candela et al. (2021) foi comparada a situação psicológica comparando o pré e o “pós” pandemia e foi notável a diferença que existe nos indivíduos em estudo. Nos doentes de dor crónica mesmo aqueles com uma dor diminuída antes da pandemia mostraram uma diferença significativa quando comparada a situação pós pandemia.

Como resultado da ansiedade, depressão, baixa tolerância ao *stress* e mais neuróticos, estes indivíduos são mais suscetíveis a qualquer circunstância que possa tornar sua vida quotidiana mais complicada. Uma prova disso é a constatação de que o início dos sintomas na SBA está frequentemente correlacionado com algum evento traumático da vida que desestabiliza emocionalmente o doente. Outros traços mencionados incluem uma propensão ao comportamento hipocondríaco e à catastrofização da dor, que são cruciais no cenário de uma pandemia (restrição de mobilidade, isolamento, medo e solidão no caso da população geriátrica). Como resultado, os indivíduos com SBA estão em risco na atual situação de pandemia de COVID-19, o que pode contribuir para a exacerbação de seus sintomas. É assim importante um maior acompanhamento destes

indivíduos, e, se necessário, o encaminhamento para um clínico para tentar sanar este problema psicológico.

III – Conclusão

Por vezes considerada uma queixa fantasmagórica ou esotérica, a Síndrome da Boca Ardente atravessou os tempos, sendo ocasionalmente considerada uma queixa imaginária e nunca desaparecendo de cena, revestindo-se dos mais variados tratamentos, alguns completamente ineficazes, outros proporcionando algum alívio ou cura.

A verdade é que Otorrinolaringologistas, Cirurgiões Plásticos, Neurologistas, Internistas, entre outros tentam dar à sua maneira um contributo na solução deste problema que continua em aberto e a necessitar de investigação, pois as inúmeras variáveis necessitam de ciência e arte, para serem devidamente esclarecidas.

Atualmente, cada vez mais, não só os Médicos Dentistas, mas os clínicos em geral têm de lidar com a doença e a dor crónica, sendo, portanto, essencial perceber a sua etiologia, os seus mecanismos e o que fazer face a esta.

É então necessário desenvolver um método ou protocolo que facilite a intervenção na SBA, que cada vez está mais latente, e prova disso é a alta produção de conteúdo científico que surge a todo o momento, para que os clínicos ganhem mais confiança e se consciencializem da incapacidade que esta síndrome traz.

Como é algo complexo e que requer uma multidisciplinariedade, visto que envolve várias especialidades médicas, serve também para estudantes e clínicos para que nada falhe e se eliminem todos os fatores que possam ser nefastos para a melhoria da condição do indivíduo.

Será necessário, acima de tudo, apostar na higiene oral, check-up regular principalmente nas especialidades referidas, requerer análises laboratoriais e outros meios complementares de diagnóstico, e tentar que, acima de tudo, o doente tenha consciência do que esta doença acarreta e o que é necessário para melhorar.

No que diz respeito ao tratamento há uma vastíssima hipótese para plano de tratamento, devendo assim o clínico ver não só as patologias pregressas e atuais, mas também o que eventualmente pode estar na calha para despontar algum episódio que faça retornar o mal-estar. Mostraram-se então promissores no amenizar ou solucionar a SBA a gabapentina, o AAL, uma combinação destes, o clonazepam, a pregabalina, a capsaïcina e a terapia de laser de baixa intensidade. Como a mente é o melhor amigo do ser humano, já que *alma sana in corpore sano*, é importante investir no acompanhamento cognitivo e comportamental e no que o próprio corpo humano tem para oferecer.

IV – Bibliografia

- Adamo, D., Mignogna, M. D., Pecoraro, G., Aria, M., & Fortuna, G. (2018). Management of reticular oral lichen planus patients with burning mouth syndrome-like oral symptoms: a pilot study. *Journal of Dermatological Treatment*, 29(6), 623–629. <https://doi.org/10.1080/09546634.2018.1425359>
- Adamo, D., Pecoraro, G., Aria, M., Favia, G., & Mignogna, M. D. (2020). Vortioxetine in the treatment of mood disorders associated with burning mouth syndrome: Results of an open-label, flexible-dose pilot study. *Pain Medicine (United States)*, 21(1), 185–194. <https://doi.org/10.1093/pm/pnz120>
- Adamo, D., Pecoraro, G., Coppola, N., Calabria, E., Aria, M., & Mignogna, M. (2021). Vortioxetine versus other antidepressants in the treatment of burning mouth syndrome: An open-label randomized trial. *Oral Diseases*, 27(4), 1022–1041. <https://doi.org/10.1111/odi.13602>
- Adamo, D., Pecoraro, G., Fortuna, G., Amato, M., Marenzi, G., Aria, M., & Mignogna, M. D. (2020). Assessment of oral health-related quality of life, measured by OHIP-14 and GOHAI, and psychological profiling in burning mouth syndrome: A case-control clinical study. *Journal of Oral Rehabilitation*, 47(1), 42–52. <https://doi.org/10.1111/joor.12864>
- Al-Maweri, S. A., Javed, F., Kalakonda, B., AlAizari, N. A., Al-Soneidar, W., & Al-Akwa, A. (2017). Efficacy of low level laser therapy in the treatment of burning mouth syndrome: A systematic review. *Em Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* (Vol. 17, pp. 188–193). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2016.11.017>
- Al-Maweri, S. A., Javed, F., Kalakonda, B., AlAizari, N. A., Al-Soneidar, W., & Al-Akwa, A. (2017). Efficacy of low level laser therapy in the treatment of burning mouth syndrome: A systematic review. *Em Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* (Vol. 17, pp. 188–193). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2016.11.017>
- Ambrosino, P., Soldovieri, M. V., de Maria, M., Russo, C., & Tagliatalata, M. (2014). Functional and biochemical interaction between PPAR α receptors and TRPV1

- channels: Potential role in PPAR α agonists-mediated analgesia. *Pharmacological Research*, 87, 113–122. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2014.06.015>
- Amorim dos Santos, J., Normando, A. G. C., Carvalho da Silva, R. L., Acevedo, A. C., de Luca Canto, G., Sugaya, N., Santos-Silva, A. R., & Guerra, E. N. S. (2021). Oral Manifestations in Patients with COVID-19: A Living Systematic Review. *Em Journal of Dental Research* (Vol. 100, Issue 2, pp. 141–154). SAGE Publications Inc. <https://doi.org/10.1177/0022034520957289>
- Bannister, K., & Dickenson, A. H. (2017). The plasticity of descending controls in pain: translational probing. *Journal of Physiology*, 595(13), 4159–4166. <https://doi.org/10.1113/JP274165>
- Bergdahl, J., Anneroth, G., & Perris, H. (1995). Cognitive therapy in the treatment of patients with resistant burning mouth syndrome: a controlled study. *Journal of oral pathology & medicine: official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, 24(5), 213–215. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.1995.tb01169.x>
- Boesch, E., Bellan, V., Moseley, G. L., & Stanton, T. R. (2016). The effect of bodily illusions on clinical pain: a systematic review and meta-analysis. *Pain*, 157(3), 516–529. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000423>
- Boucher, Y., Braud, A., Dufour, E., Agbo-Godeau, S., Baaroun, V., Descroix, V., Guinépain, M. T., Ungeheuer, M. N., Ottone, C., & Rougeot, C. (2017). Opiorhpin levels in fluids of burning mouth syndrome patients: a case-control study. *Clinical Oral Investigations*, 21(7), 2157–2164. <https://doi.org/10.1007/s00784-016-1991-0>
- Brackmann, D. E., & Bartels, L. J. (1980). Rare tumors of the cerebellopontine angle. *Otolaryngology and head and neck surgery*, 88(5), 555–559. <https://doi.org/10.1177/019459988008800508>
- Bravo, L., Llorca-Torrallba, M., Berrocoso, E., & Micó, J. A. (2019). Monoamines as Drug Targets in Chronic Pain: Focusing on Neuropathic Pain. *Em Frontiers in Neuroscience* (Vol. 13). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01268>

- Bui, T. N. P. T., Mose, K. F., & Andersen, F. (2019). Eugenol allergy mimicking burning mouth syndrome. *Contact Dermatitis*, 80(1), 54–55. <https://doi.org/10.1111/cod.13103>
- Chen, Q., Shi, Y., Jiang, L., Zhou, Y., Dan, H., Jin, X., Sun, S., & Zeng, X. (2020). Management of burning mouth Syndrome: A position paper of the Chinese Society of Oral Medicine. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 49(7), 701–710. <https://doi.org/10.1111/jop.13082>
- Cheng, H. S., Tan, W. R., Low, Z. S., Marvalim, C., Lee, J. Y. H., & Tan, N. S. (2019). Exploration and development of PPAR modulators in health and disease: An update of clinical evidence. *Em International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 20, Issue 20). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms20205055>
- Chmieliauskaite, M., Stelson, E. A., Epstein, J. B., Klasser, G. D., Farag, A., Carey, B., Albuquerque, R., Mejia, L., Ariyawardana, A., Nasri-Heir, C., Sardella, A., Carlson, C., & Miller, C. S. (2021). Consensus agreement to rename burning mouth syndrome and improve International Classification of Diseases-11 disease criteria: an international Delphi study. *Pain*, 162(10), 2548–2557. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002243>
- Córdoba, J., Flavià, M., Jacas, C., Sauleda, S., Esteban, J. I., Vargas, V., Esteban, R., & Guardia, J. (2003). Quality of life and cognitive function in hepatitis C at different stages of liver disease. *Journal of Hepatology*, 39(2), 231–238. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(03\)00189-2](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(03)00189-2)
- Crocetto, F., Coppola, N., Barone, B., Leuci, S., Imbimbo, C., & Mignogna, M. D. (2020). The association between burning mouth syndrome and urologic chronic pelvic pain syndrome: A case-control study. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 49(8), 829–834. <https://doi.org/10.1111/jop.13097>
- Cronshaw, M., Parker, S., Anagnostaki, E., Mylona, V., Lynch, E., & Grootveld, M. (2020). Photobiomodulation Dose Parameters in Dentistry: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Em Dentistry Journal* (Vol. 8, Issue 4). MDPI. <https://doi.org/10.3390/dj8040114>
- Cui, Y., Xu, H., Chen, F. M., Liu, J. L., Jiang, L., Zhou, Y., & Chen, Q. M. (2016). Efficacy evaluation of clonazepam for symptom remission in burning mouth

- syndrome: a meta-analysis. Em *Oral Diseases* (Vol. 22, Issue 6, pp. 503–511). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/odi.12422>
- Currie, C. C., Ohrbach, R., de Leeuw, R., Forssell, H., Imamura, Y., Jääskeläinen, S. K., Koutris, M., Nasri-Heir, C., Huann, T., Renton, T., Svensson, P., & Durham, J. (2021). Developing a research diagnostic criteria for burning mouth syndrome: Results from an international Delphi process. *Journal of Oral Rehabilitation*, 48(3), 308–331. <https://doi.org/10.1111/joor.13123>
- Dalkey, N., & Helmer, O. (1963). An Experimental Application of the DELPHI Method to the Use of Experts. *Management Science*, 9(3), 458–467. <https://doi.org/10.1287/mnsc.9.3.458>
- de Matos, A. L. P., Silva, P. U. J., Paranhos, L. R., Santana, I. T. S., & de Matos, F. R. (2021). Efficacy of the laser at low intensity on primary burning oral syndrome: A systematic review. *Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 26(2), e216–e225. <https://doi.org/10.4317/medoral.24144>
- de Pedro, M., López-Pintor, R. M., Casañas, E., & Hernández, G. (2020). Effects of photobiomodulation with low-level laser therapy in burning mouth syndrome: A randomized clinical trial. *Oral Diseases*, 26(8), 1764–1776. <https://doi.org/10.1111/odi.13443>
- Demuth, D. G., & Molleman, A. (2006). Cannabinoid signalling. Em *Life Sciences* (Vol. 78, Issue 6, pp. 549–563). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.05.055>
- Fan, T., Wang, X., Zhang, S., Deng, P., Jiang, Y., Liang, Y., Jie, S., Wang, Q., Li, C., Tian, G., Zhang, Z., Ren, Z., Li, B., Chen, Y., He, Z., Luo, Y., Chen, M., Wu, H., Yu, Z., Zhang, Z. (2022). NUPR1 promotes the proliferation and metastasis of oral squamous cell carcinoma cells by activating TFE3-dependent autophagy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00939-7>
- Fenelon, M., Quinque, E., Arrive, E., Catros, S., & Fricain, J. C. (2017). Pain-relieving effects of clonazepam and amitriptyline in burning mouth syndrome: a retrospective study. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 46(11), 1505–1511. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2017.03.032>

- Ferguson, J. W., & Burton, J. F. (1990). Clinical presentation of acoustic nerve neuroma in the oral and maxillofacial region. *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology*, 69(6), 672–675. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(90\)90345-s](https://doi.org/10.1016/0030-4220(90)90345-s)
- Fusco, F., Creta, M., Imperatore, V., Longo, N., Imbimbo, C., Lepor, H., & Mirone, V. (2017). Benign Prostatic Obstruction Relief in Patients with Lower Urinary Tract Symptoms Suggestive of Benign Prostatic Enlargement Undergoing Endoscopic Surgical Procedures or Therapy with Alpha-Blockers: A Review of Urodynamic Studies. *Em Advances in Therapy* (Vol. 34, Issue 4, pp. 773–783). Springer Healthcare. <https://doi.org/10.1007/s12325-017-0504-0>
- Gao, J., Chen, L., Zhou, J., & Peng, J. (2009). A case-control study on etiological factors involved in patients with burning mouth syndrome. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 38(1), 24–28. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2008.00708.x>
- Guarneri, F., Guarneri, C., & Marini, H. (2014). Oral lichen planus and neurogenic inflammation: new observations and therapeutic implications from four clinical cases. *Dermatologic therapy*, 27(4), 206–210. <https://doi.org/10.1111/dth.12118>
- Han, S., Lim, J. H., Bang, J., & Cho, J. H. (2021). Use of a combination of N-acetylcysteine and clonazepam to treat burning mouth syndrome. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 132(5), 532–538. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2021.07.016>
- Hayashida, K. I., & Obata, H. (2019). Strategies to treat chronic pain and strengthen impaired descending noradrenergic inhibitory system. *Em International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 20, Issue 4). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms20040822>
- Heckmann, S. M., Kirchner, E., Grushka, M., Wichmann, M. G., & Hummel, T. (2012). A double-blind study on clonazepam in patients with burning mouth syndrome. *Laryngoscope*, 122(4), 813–816. <https://doi.org/10.1002/lary.22490>
- Henningsen, P., Zipfel, S., Sattel, H., & Creed, F. (2018). Management of Functional Somatic Syndromes and Bodily Distress. *Em Psychotherapy and Psychosomatics* (Vol. 87, Issue 1, pp. 12–31). S. Karger AG. <https://doi.org/10.1159/000484413>

- Hugoson, A., & Thorstensson, B. (1991). Vitamin B status and response to replacement therapy in patients with burning mouth syndrome. *Acta Odontologica Scandinavica*, 49(6), 367–375. <https://doi.org/10.3109/00016359109005933>
- Iranmanesh, B., Khalili, M., Amiri, R., Zartab, H., & Aflatoonian, M. (2021). Oral manifestations of COVID-19 disease: A review article. *Em Dermatologic Therapy* (Vol. 34, Issue 1). Blackwell Publishing Inc. <https://doi.org/10.1111/dth.14578>
- Iuvone, T., Esposito, G., Esposito, R., Santamaria, R., di Rosa, M., & Izzo, A. A. (2004). Neuroprotective effect of cannabidiol, a non-psychoactive component from *Cannabis sativa*, on β -amyloid-induced toxicity in PC12 cells. *Journal of Neurochemistry*, 89(1), 134–141. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2003.02327.x>
- Jankovskis, V., & Selga, G. (2021). Vitamin B and Zinc Supplements and Capsaicin Oral Rinse Treatment Options for Burning Mouth Syndrome. *Medicina* (Kaunas, Lithuania), 57(4), 391. <https://doi.org/10.3390/medicina57040391>
- Jørgensen, M. R., & Pedersen, A. M. L. (2017). Analgesic effect of topical oral capsaicin gel in burning mouth syndrome. *Acta Odontologica Scandinavica*, 75(2), 130–136. <https://doi.org/10.1080/00016357.2016.1269191>
- Kano, M. (2014). Control of synaptic function by endocannabinoid-mediated retrograde signaling. *Em Proceedings of the Japan Academy Series B: Physical and Biological Sciences* (Vol. 90, Issue 7, pp. 235–250). Japan Academy. <https://doi.org/10.2183/pjab.90.235>
- Kisely, S., Forbes, M., Sawyer, E., Black, E., & Lalloo, R. (2016). A systematic review of randomized trials for the treatment of burning mouth syndrome. *Journal of Psychosomatic Research*, 86, 39–46. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2016.05.001>
- Ko, J. Y., Kim, M. J., Lee, S. G., & Kho, H. S. (2012). Outcome predictors affecting the efficacy of clonazepam therapy for the management of burning mouth syndrome (BMS). *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 55(3), 755–761. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2011.10.001>
- Landis, G. S., Veith, C. K., Jannat, H., Juneja, A., Etkin, Y., Rubin, D. B., & Patel, K. (2021). Anatomically Coiled Internal Carotid Artery Resulting in Severe Dysphagia

- and Burning Mouth Syndrome. *Annals of Vascular Surgery*, 73, 509.e1-509.e4. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2020.10.044>
- Lechien, J. R., Hans, S., de Marrez, L. G., Dequanter, D., Rodriguez, A., Muls, V., ben Abdelouahed, F., Evrard, L., Maniaci, A., Saussez, S., & Bobin, F. (2021). Prevalence and Features of Laryngopharyngeal Reflux in Patients with Primary Burning Mouth Syndrome. *Laryngoscope*, 131(10), E2627–E2633. <https://doi.org/10.1002/lary.29604>
- Lee, Y. C., Jahng, G. H., Ryu, C. W., & Byun, J. Y. (2019). Change in gray matter volume and cerebral blood flow in patients with burning mouth syndrome. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 48(4), 335–342. <https://doi.org/10.1111/jop.12838>
- Lin, H. P., Wang, Y. P., Chen, H. M., Kuo, Y. S., Lang, M. J., & Sun, A. (2013). Significant association of hematinic deficiencies and high blood homocysteine levels with burning mouth syndrome. *Journal of the Formosan Medical Association*, 112(6), 319–325. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2012.02.022>
- Liu, Y. F., Kim, Y., Yoo, T., Han, P., & Inman, J. C. (2018). Burning mouth syndrome: a systematic review of treatments. *Em Oral Diseases* (Vol. 24, Issue 3, pp. 325–334). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/odi.12660>
- López-D'alessandro, E., & Escovich, L. (2011). Combination of alpha lipoic acid and gabapentin, its efficacy in the treatment of Burning Mouth Syndrome: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*, 16(5), e635–e640. <https://doi.org/10.4317/medoral.16942>
- Lu, H. C., & MacKie, K. (2016). An introduction to the endogenous cannabinoid system. *Em Biological Psychiatry* (Vol. 79, Issue 7, pp. 516–525). Elsevier USA. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2015.07.028>
- Ma, L., Niu, W., Yang, S., Tian, J., Luan, H., Cao, M., Xi, W., Tu, W., Jia, J., & Lv, J. (2018). Inhibition of mitochondrial permeability transition pore opening contributes to cannabinoid type 1 receptor agonist ACEA-induced neuroprotection. *Neuropharmacology*, 135, 211–222. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.03.024>
- Magistro, G., Wagenlehner, F. M. E., Grabe, M., Weidner, W., Stief, C. G., & Nickel, J. C. (2016). Contemporary Management of Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain

- Síndrome. Em *European Urology* (Vol. 69, Issue 2, pp. 286–297). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.08.061>
- Marichal-Cancino, B., Fajardo-Valdez, A., E. Ruiz-Contreras, A., Mendez-Díaz, M., & Prospero-García, O. (2016). Advances in the Physiology of GPR55 in the Central Nervous System. *Current Neuropharmacology*, 15(5). <https://doi.org/10.2174/1570159x14666160729155441>
- Matsuoka, H., Chiba, I., Sakano, Y., Toyofuku, A., & Abiko, Y. (2017). Cognitive behavioral therapy for psychosomatic problems in dental settings. Em *BioPsychoSocial Medicine* (Vol. 11, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13030-017-0102-z>
- McMillan, R., Forssell, H., Buchanan, J. A., Glenny, A. M., Weldon, J. C., & Zakrzewska, J. M. (2016). Interventions for treating burning mouth syndrome. Em *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Vol. 2016, Issue 11). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002779.pub3>
- Meng, X., Lou, Q. Y., Yang, W. Y., Wang, Y. R., Chen, R., Wang, L., Xu, T., & Zhang, L. (2021). The role of non-coding RNAs in drug resistance of oral squamous cell carcinoma and therapeutic potential. Em *Cancer Communications* (Vol. 41, Issue 10, pp. 981–1006). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/cac2.12194>
- Mignogna, M. D., Pollio, A., Fortuna, G., Leuci, S., Ruoppo, E., Adamo, D., & Zarrelli, C. (2011). Unexplained somatic comorbidities in patients with burning mouth syndrome: a controlled clinical study. *Journal of orofacial pain*, 25(2), 131–140. <https://europepmc.org/article/MED/21528120>
- Milani, A. M. C., Macedo, C. L. R., Bello, M. D. C., Klein-Júnior, C. A., & dos Santos, R. B. (2018). A successful approach to control burning mouth syndrome using *matricaria recutita* and cognitive therapy. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 10(5), e499–e501. <https://doi.org/10.4317/jced.54686>
- Miziara, I., Chagury, A., Vargas, C., Freitas, L., & Mahmoud, A. (2013). Therapeutic options in idiopathic burning mouth syndrome: Literature review. Em *International Archives of Otorhinolaryngology* (Vol. 19, Issue 1, pp. 86–89). Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1378138>

- Moisset, X., Calbacho, V., Torres, P., Gremeau-Richard, C., & Dallel, R. (2016). Co-occurrence of pain symptoms and somatosensory sensitivity in burning mouth syndrome: A systematic review. *Em PLoS ONE* (Vol. 11, Issue 9). Public Library of Science. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163449>
- Nagao, Y., Kawahigashi, Y., Kimura, K., & Sata, M. (2017). Effect of Oral Care Gel for Burning Mouth Syndrome in a Patient with Hepatitis C: A Case Report. *Case Reports in Gastroenterology*, 11(2), 480–487. <https://doi.org/10.1159/000479495>
- Nagao, Y., Nakagaki, H., & Tsuji, M. (2021). Effect of Oral Care in a Patient with Depression and Burning Mouth Syndrome during the COVID-19 Pandemic. *Case reports in dentistry*, 2021, 3039269. <https://doi.org/10.1155/2021/3039269>
- Nagao, Y., & Sata, M. (2004). Hepatitis C virus and lichen planus. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 19, 1101–1113. <https://doi.org/10.1111/j.1400-1746.2004.03324.x>
- Nakamura, M., Yoshimi, A., Mouri, A., Tokura, T., Kimura, H., Kishi, S., Miyauchi, T., Iwamoto, K., Ito, M., Sato-Boku, A., Ozaki, N., Nabeshima, T., & Noda, Y. (2022). Duloxetine attenuates pain in association with downregulation of platelet serotonin transporter in patients with burning mouth syndrome and atypical odontalgia. *Human Psychopharmacology*, 37(2). <https://doi.org/10.1002/hup.2818>
- Naud, J. M., Benca, L., Drangsholt, M. T., LeResche, L., & Coldwell, S. E. (2018). A case-control evaluation of fungiform papillae density in burning mouth syndrome. *Laryngoscope*, 128(4), 841–846. <https://doi.org/10.1002/lary.26828>
- Notartomaso, S., Scarselli, P., Mascio, G., Liberatore, F., Mazzon, E., Mammana, S., Gugliandolo, A., Cruccu, G., Bruno, V., Nicoletti, F., & Battaglia, G. (2020). N-Acetylcysteine causes analgesia in a mouse model of painful diabetic neuropathy. *Molecular Pain*, 16. <https://doi.org/10.1177/1744806920904292>
- Nuño González, A., Magaletskyy, K., Martín Carrillo, P., Lozano Masdemont, B., Mayor Ibarguren, A., Feito Rodríguez, M., & Herranz Pinto, P. (2021). Are Oral Mucosal Changes a Sign of COVID-19? A Cross-Sectional Study at a Field Hospital. *Actas Dermo-Sifiliograficas*, 112(7), 640–644. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2021.02.007>

- Obara, T., Naito, H., Nojima, T., Koga, H., & Nakao, A. (2020). Burning Mouth Syndrome Induced by Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.11376>
- Paladini, A., Fusco, M., Cenacchi, T., Schievano, C., Piroli, A., & Varrassi, G. (2016). Palmitoylethanolamide, a Special Food for Medical Purposes, in the Treatment of Chronic Pain: A Pooled Data Meta-analysis. *Pain physician*, 19(2), 11–24.
- Pandeshwar, P., Roa, M. D., Das, R., Shastry, S. P., Kaul, R., & Srinivasreddy, M. B. (2016). Photobiomodulation in oral medicine: a review. Em *Journal of investigative and clinical dentistry* (Vol. 7, Issue 2, pp. 114–126). <https://doi.org/10.1111/jicd.12148>
- Paterniti, I., Impellizzeri, D., Crupi, R., Morabito, R., Campolo, M., Esposito, E., & Cuzzocrea, S. (2013). Molecular evidence for the involvement of PPAR- δ and PPAR- γ in anti-inflammatory and neuroprotective activities of palmitoylethanolamide after spinal cord trauma. *Journal of Neuroinflammation*, 10. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-10-20>
- Pellati, F., Borgonetti, V., Brighenti, V., Biagi, M., Benvenuti, S., & Corsi, L. (2018). Cannabis sativa L. and Nonpsychoactive Cannabinoids: Their Chemistry and Role against Oxidative Stress, Inflammation, and Cancer. Em *BioMed Research International* (Vol. 2018). Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2018/1691428>
- Pereira, J. V., Normando, A. G. C., Rodrigues-Fernandes, C. I., Rivera, C., Santos-Silva, A. R., & Lopes, M. A. (2021). The impact on quality of life in patients with burning mouth syndrome: A systematic review and meta-analysis. Em *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* (Vol. 131, Issue 2, pp. 186–194). Mosby Inc. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2020.11.019>
- Pereira, S. R., Tello Velasquez, J., Duggan, S., Ivanisevic, B., McKenna, J. P., McCreary, C., & Downer, E. J. (2022). Recent advances in the understanding of the aetiology and therapeutic strategies in burning mouth syndrome: Focus on the actions of cannabinoids. Em *European Journal of Neuroscience* (Vol. 55, Issue 4, pp. 1032–1050). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/ejn.14712>
- Périer, J.-M., & Boucher, Y. (2019). History of burning mouth syndrome (1800-1950): A review. *Oral Diseases*, 25(2), 425–438. <https://doi.org/10.1111/odi.12860>

- Phoon Nguyen, A. H., Balasubramaniam, R., Bellan, V., Newport, R. N., & Stanton, T. R. (2020). The effect of multisensory illusions on pain and perceived burning sensations in patients with Burning Mouth Syndrome: A proof-of-concept study. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, 49(6), 505–513. <https://doi.org/10.1111/jop.13065>
- Radochová, V., Slezák, R., & Radocha, J. (2020). Oral Manifestations of Nutritional Deficiencies: Single Centre Analysis. *Acta Medica (Hradec Kralove)*, 63(3), 95–100. <https://doi.org/10.14712/18059694.2020.25>
- Regezi, J. A. Sciubba, J. J, Jordan, R. C. K. (2017). *Oral Pathology: Clinical Pathologic Correlations*
- Ritchie, A., & Kramer, J. M. (2018). Recent Advances in the Etiology and Treatment of Burning Mouth Syndrome. *Em Journal of Dental Research* (Vol. 97, Issue 11, pp. 1193–1199). SAGE Publications Inc. <https://doi.org/10.1177/0022034518782462>
- Rodger, A. J., Jolley, D., Thompson, S. C., Lanigan, A., Crofts, N., & Rodger, A. (1999). The Impact of Diagnosis of Hepatitis C Virus on Quality of Life. <https://doi.org/10.1002/hep.510300504>
- Salarić, I., Sabalić, M., & Alajbeg, I. (2017). Opiorphin in burning mouth syndrome patients: a case-control study. *Clinical Oral Investigations*, 21(7), 2363–2370. <https://doi.org/10.1007/s00784-016-2031-9>
- Sánchez-Herrero, A., Vergara-de Caso, E., Vera-Álvarez, S., Espinosa-Hidalgo, I., & Silvestre Salvador, J. F. (2019). Burning mouth syndrome triggered by cinnamal present in a denture fixative cream. *Contact Dermatitis*, 81(2), 147–149. <https://doi.org/10.1111/cod.13267>
- Scala, A., Checchi, L., Montevecchi, M., Marini, I., & Giamberardino, M. A. (2003). Update on burning mouth syndrome: overview and patient management. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 14(4), 275–291. <https://doi.org/10.1177/154411130301400405>

- Scardina, G. A., Casella, S., Bilello, G., & Messina, P. (2020). Photobiomodulation Therapy in the Management of Burning Mouth Syndrome: Morphological Variations in the Capillary Bed. *Dentistry Journal*, 8(3). <https://doi.org/10.3390/dj8030099>
- Schütze, R., Rees, C., Smith, A., Slater, H., Campbell, J. M., & O'Sullivan, P. (2018). How Can We Best Reduce Pain Catastrophizing in Adults With Chronic Noncancer Pain? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Em Journal of Pain* (Vol. 19, Issue 3, pp. 233–256). Churchill Livingstone Inc. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2017.09.010>
- Smolock CJ, Anaya-Ayala J, Vykoukal D, et al. Carotid artery kinks and coils. In: *Current Therapy in Vascular and Endovascular Surgery*. 5th ed. Philadelphia: Saunders, 2014. pp 9e10.
- Spanemberg, J. C., Cherubini, K., de Figueiredo, M. A. Z., Yurgel, L. S., & Salum, F. G. (2012). Aetiology and therapeutics of burning mouth syndrome: An update. *Em Gerodontology* (Vol. 29, Issue 2, pp. 84–89). <https://doi.org/10.1111/j.1741-2358.2010.00384.x>
- Storozhuk, M., & Zholos, A. (2017). TRP Channels as Novel Targets for Endogenous Ligands: Focus on Endocannabinoids and Nociceptive Signalling. *Current Neuropharmacology*, 16(2). <https://doi.org/10.2174/1570159x15666170424120802>
- Suga, T., Takenoshita, M., Tu, T. T. H., Sugawara, T., Kirimura, S., & Toyofuku, A. (2021). A case of vestibular schwannoma mimicking burning mouth syndrome. *BioPsychoSocial Medicine*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s13030-021-00209-y>
- Suga, T., Tu, T. T. H., Sakamoto, J., & Toyofuku, A. (2021). A case of vestibular schwannoma with oral burning sensation: surgical complication or burning mouth syndrome? *BioPsychoSocial Medicine*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s13030-021-00215-0>
- Suga, T., Tu, T. T. H., Takenoshita, M., Mikuzuki, L., Umezaki, Y., Shimamoto, H., Michi, Y., Hong, C., Abiko, Y., Ikeda, T., Uzawa, N., Harada, H., & Toyofuku, A. (2021). Case Report: Hidden Oral Squamous Cell Carcinoma in Oral Somatic Symptom Disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 12. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.651871>

- Tammiala-Salonen, T., & Forssell, H. (1999). Trazodone in burning mouth pain: a placebo-controlled, double-blind study. *Journal of orofacial pain*, 13(2), 83–88.
- Tan, H. L., Smith, J. G., Hoffmann, J., & Renton, T. (2022). A systematic review of treatment for patients with burning mouth syndrome. *Em Cephalalgia* (Vol. 42, Issue 2, pp. 128–161). SAGE Publications Ltd. <https://doi.org/10.1177/03331024211036152>
- Thomas, D. C., Chablani, D., Parekh, S., Pichammal, R. C., Shanmugasundaram, K., & Pitchumani, P. K. (2022). Dysgeusia: A review in the context of COVID-19. *Em Journal of the American Dental Association* (Vol. 153, Issue 3, pp. 251–264). American Dental Association. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2021.08.009>
- Tóthová, L., Kamodyová, N., Červenka, T., & Celec, P. (2015). Salivary markers of oxidative stress in oral diseases. *Em Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* (Vol. 5, Issue OCT). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2015.00073>
- Tredal, C., Petersen, J., Mogensen, S., Therkildsen, C., Jacobsen, J., Andersen, O., & Pedersen, A. M. L. (2020). Characterization of burning mouth syndrome profiles based on response to a local anaesthetic lozenge. *Oral Diseases*, 26(3), 656–669. <https://doi.org/10.1111/odi.13267>
- Turcott, J. G., del Rocío Guillen Núñez, M., Flores-Estrada, D., Oñate-Ocaña, L. F., Zatarain-Barrón, Z. L., Barrón, F., & Arrieta, O. (2018). The effect of nabilone on appetite, nutritional status, and quality of life in lung cancer patients: a randomized, double-blind clinical trial. *Supportive Care in Cancer*, 26(9), 3029–3038. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4154-9>
- Tvarijonavičiute, A., Aznar-Cayuela, C., Rubio, C. P., Ceron, J. J., & López-Jornet, P. (2017). Evaluation of salivary oxidate stress biomarkers, nitric oxide and C-reactive protein in patients with oral lichen planus and burning mouth syndrome. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 46(5), 387–392. <https://doi.org/10.1111/jop.12522>
- Varoni, E., lo Faro, A., Lodi, G., Carrassi, A., Iriti, M., & Sardella, A. (2018). Melatonin Treatment in Patients with Burning Mouth Syndrome: A Triple-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Randomized Clinical Trial. *Journal of Oral & Facial Pain and Headache*, 32(2), 178–188. <https://doi.org/10.11607/ofph.1913>

- Vernooij, M. W., Arfan Ikram, M., Tanghe, H. L., JPE Vincent, A., Hofman, A., Krestin, G. P., Niessen, W. J., Breteler, M. M., van der Lugt, A., Mwv, B., Mwv, R., & Informatics, M. (2007). Incidental Findings on Brain MRI in the General Population From the Departments of Epidemiology A b s t r a c t. *Em N Engl J Med* (Vol. 357). www.nejm.org
- Vrechi, T. A., Crunfli, F., Costa, A. P., & Torrão, A. S. (2018). Cannabinoid Receptor Type 1 Agonist ACEA Protects Neurons from Death and Attenuates Endoplasmic Reticulum Stress-Related Apoptotic Pathway Signaling. *Neurotoxicity Research*, 33(4), 846–855. <https://doi.org/10.1007/s12640-017-9839-1>
- Wang, J., Schipper, H. M., Velly, A. M., Mohit, S., & Gornitsky, M. (2015). Salivary biomarkers of oxidative stress: A critical review. *Free Radical Biology and Medicine*, 85, 95–104. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.04.005>
- Xu, J. Y., & Chen, C. (2015). Endocannabinoids in synaptic plasticity and neuroprotection. *Em Neuroscientist* (Vol. 21, Issue 2, pp. 152–168). SAGE Publications Inc. <https://doi.org/10.1177/1073858414524632>
- Yoo, M. H., Rhee, Y. H., Jung, J. Y., Lee, S. J., Moon, J. H., Mo, J. H., & Chung, P. S. (2020). TRPV1 regulates inflammatory process in the tongue of surgically induced xerostomia mouse. *Head and Neck*, 42(2), 198–209. <https://doi.org/10.1002/hed.25980>
- Zhang, W., Hu, L., Zhao, W., & Yan, Z. (2021). Effectiveness of photobiomodulation in the treatment of primary burning mouth syndrome—a systematic review and meta-analysis. *Em Lasers in Medical Science* (Vol. 36, Issue 2, pp. 239–248). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1007/s10103-020-03109-9>
- Ziglio, E. (1996). The Delphi Method and its contribution to decision making. In M. Adler, & E. Ziglio (Eds.), *Gazing into the oracle: The Delphi method and its application to social policy and public health* (pp. 3-33). London: Kingsley.

