

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

Biomarcadores no Síndrome da boca ardente (BMS)

Trabalho submetido por

Anis Bouaita

para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Junho 2025

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

Biomarcadores no Síndrome da boca ardente (BMS)

Trabalho submetido por

Anis Bouaita

para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por

Prof. Catedrático **Carlos Zagalo**

Trabalho co-orientado por

Prof. Doutor **Paulo Mascarenhas** / Mestre **Mariana Machete**

Junho 2025

AGRADECIMENTOS

Gostaria de começar por expressar a minha mais profunda gratidão aos meus professores orientadores, o Professor Catedrático Carlos Zagalo e o coorientador Professor Doutor Paulo Mascarenhas, bem como à Mestre Mariana Machete, pelo acompanhamento atento, pela exigência construtiva e pelos conselhos preciosos ao longo de todo este ano académico. A sua orientação foi fundamental para a concretização deste trabalho de tese.

Um agradecimento especial à Academia EGAS MONIZ, instituição que me acolheu e me proporcionou todas as condições humanas, técnicas e científicas para me formar plenamente como futura médico dentista.

À minha família, devo tudo. Sem o seu apoio constante e o seu amor incondicional, nada disto teria sido possível. O seu acompanhamento diário, o seu empenho incansável e a sua coragem inabalável foram, e continuam a ser, o meu exemplo maior. À minha mãe, que é tudo para mim. Estou profundamente grata pelo seu amor incondicional, por me ter transmitido valores sólidos, por acreditar sempre em mim e por me acompanhar diariamente com carinho, força e dedicação em todas as etapas da minha vida.

Aos meus irmãos e irmãs, Walid, Khaoula, Amel e Mohamed, o meu agradecimento profundo e emocionado. O vosso apoio constante, os vossos inúmeros deslocamentos, o tempo que me dedicaram e os muitos favores e gestos de carinho ao longo dos anos foram essenciais. Esta conquista é também vossa.

À minha irmã gémea Inès, com quem partilho o quotidiano desde o primeiro dia da minha vida, quero deixar um agradecimento muito especial. Sempre presente, sempre atenta, desde a infância até hoje, a tua presença constante tem sido o meu maior conforto e o meu mais sólido apoio.

Por fim, aos meus amigos e companheiros de percurso Maïssa, Amine, Héba, Manu, Nour, Anis e todos os outros, obrigado pela vossa presença, pela vossa ajuda e pela amizade sincera que partilhámos durante estes cinco anos. A vossa companhia tornou este caminho mais leve, mais alegre e inesquecível.

A todos vós, o meu mais sincero OBRIGADO.

RESUMO

A síndrome da boca ardente (BMS) é uma condição dolorosa crônica, sem causa aparente, que afeta sobretudo mulheres após a menopausa. O seu impacto na qualidade de vida é significativo, e o diagnóstico continua a representar um desafio clínico. Nos últimos anos, a investigação tem-se centrado na identificação de biomarcadores salivares e séricos com potencial diagnóstico e terapêutico.

Objetivos: Avaliar as evidências científicas disponíveis até à data sobre os biomarcadores salivares e séricos no contexto do BMS, através de uma revisão Umbrella, sintetizando e refletindo criticamente sobre a robustez e a relevância dos dados existentes.

Materiais e Métodos: Este estudo foi conduzido segundo a metodologia PRISMA. Foram definidos critérios de inclusão e exclusão e realizada uma pesquisa nas bases PubMed, Embase, Web of Science, Scopus, TRIP e Google Scholar, com foco exclusivo em revisões sistemáticas e meta-análises. Não foram aplicadas limitações de idioma nem de data de publicação.

Resultados: Foram inicialmente identificadas 561 referências, das quais 40 duplicadas. Após leitura de títulos e resumos, restaram 10 artigos para leitura integral. Destes, 6 cumpriram os critérios de inclusão e foram analisados. A qualidade metodológica foi avaliada com a ferramenta AMSTAR 2.

Conclusões: Alguns biomarcadores, como o cortisol e a alfa-amilase, revelam potencial promissor para elucidar os mecanismos do BMS e apoiar o diagnóstico. Contudo, a heterogeneidade metodológica limita a solidez das evidências. São necessários estudos mais robustos e padronizados para confirmar a utilidade clínica destes marcadores.

Palavras-chave: “Burning mouth syndrome” ; “serum biomarkers” ; “salivary biomarkers” ; “systematic review”.

ABSTRACT

Burning Mouth Syndrome (BMS) is a chronic pain condition of unknown origin that predominantly affects postmenopausal women. Its impact on quality of life is considerable, and diagnosis remains a clinical challenge. In recent years, research has increasingly focused on identifying salivary and serum biomarkers with diagnostic and therapeutic potential.

Objectives: To assess the scientific evidence available to date regarding salivary and serum biomarkers in the context of BMS, through an Umbrella review, in order to critically synthesise and reflect on the robustness and relevance of the existing data.

Materials and Methods: This study was conducted in accordance with the PRISMA methodology. Inclusion and exclusion criteria were defined, and a comprehensive search was carried out in the PubMed, Embase, Web of Science, Scopus, TRIP and Google Scholar databases, focusing exclusively on systematic reviews and meta-analyses. No restrictions were applied regarding language or publication date.

Results: A total of 561 references were initially identified, of which 40 were duplicates. After screening titles and abstracts, 10 full-text articles were selected. Of these, 6 met the inclusion criteria and were analysed. The methodological quality of the studies was assessed using the AMSTAR 2 tool.

Conclusions: Certain biomarkers, such as cortisol and alpha-amylase, show promising potential for elucidating the mechanisms underlying BMS and supporting diagnosis. However, methodological heterogeneity limits the strength of the current evidence. More robust and standardised studies are needed to confirm the clinical utility of these biomarkers.

Keywords: “Burning mouth syndrome” ; “serum biomarkers” ; “salivary biomarkers” ; “systematic review”.

RÉSUMÉ

Le syndrome de la bouche brûlante (BMS) est une affection douloureuse chronique, d'origine inconnue, qui touche principalement les femmes après la ménopause. Son impact sur la qualité de vie est important, et son diagnostic demeure un véritable défi clinique. Ces dernières années, la recherche s'est orientée vers l'identification de biomarqueurs salivaires et sériques présentant un potentiel diagnostique et thérapeutique.

Objectifs: Évaluer les preuves scientifiques disponibles à ce jour concernant les biomarqueurs salivaires et sériques dans le contexte du BMS, à travers une revue Umbrella, afin de synthétiser et d'analyser de manière critique la solidité et la pertinence des données existantes.

Matériels et Méthodes: Cette étude a été menée conformément à la méthodologie PRISMA. Des critères d'inclusion et d'exclusion ont été définis, et une recherche approfondie a été effectuée dans les bases de données PubMed, Embase, Web of Science, Scopus, TRIP et Google Scholar, en se concentrant exclusivement sur les revues systématiques et les méta-analyses. Aucune restriction de langue ni de date de publication n'a été appliquée.

Résultats: Un total de 561 références a été initialement identifié, dont 40 étaient des doublons. Après lecture des titres et résumés, 10 articles ont été sélectionnés pour une lecture intégrale. Parmi eux, 6 répondaient aux critères d'inclusion et ont été analysés. La qualité méthodologique des études a été évaluée à l'aide de l'outil AMSTAR 2.

Conclusions: Certains biomarqueurs, tels que le cortisol et l'alpha-amylase, présentent un potentiel prometteur pour éclairer les mécanismes du BMS et contribuer au diagnostic. Toutefois, l'hétérogénéité méthodologique des études limite la solidité des preuves actuelles. Des études plus rigoureuses et standardisées sont nécessaires pour confirmer l'utilité clinique de ces biomarqueurs.

Mots-clés: "Burning mouth syndrome" ; "biomarqueurs sériques" ; "biomarqueurs salivaires" ; "revue systématique".

ÍNDICE

I. Introdução

1.1 Definição da síndrome da boca ardente (BMS)-----	15
1.2 Epidemiologia -----	19
1.3 Impacto na qualidade de vida dos doentes-----	22
1.4 Classificação da síndrome da boca ardente-----	24
1.5 Anatomia da cavidade oral -----	26
1.6 Fisiopatologia da síndrome da boca ardente -----	28
1.7 Etiologia da síndrome da boca ardente-----	35
1.7.1 Fatores locais -----	35
1.7.2 Fatores sistêmicos -----	37
1.7.3 Fatores psicogénicos -----	38
1.7.4 Fatores neuropáticos-----	39
1.8 Diagnóstico atual da síndrome da boca ardente-----	40
1.9 Tratamento da síndrome da boca ardente-----	41
2. Generalidades sobre biomarcadores (salivares e séricos)-----	47
2.1 importância da saliva -----	50
2.2 Revisões Sistemáticas Sobre Biomarcadores no BMS-----	52

II. Materiais e Métodos

1. Critérios de Elegibilidade -----	53
2. Estratégia de Pesquisa -----	54
3. Seleção de Estudos -----	54
4. Extração de dados -----	55
5. Avaliação do risco de viés-----	55

III. Resultados

1. Seleção e características dos estudos -----	57
2. PRISMA Flow-Chart -----	58

3. Risco de viés (Quality Assesment)-----	58
4. Síntese de resultados -----	59
4.1 Biomarcadores relacionados com a dor -----	60
4.2 Biomarcadores associados à inflamação-----	63
4.3 Biomarcadores do stress -----	64
4.4 Oligoelementos e Aniões -----	65
4.5 Outros Biomarcadores específicos-----	65
4.6 Método de análise-----	65
IV. Discussão	
1. Limitações deste estudo-----	72
V. Conclusões	
VI. Referências Bibliográficas	

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Original – Diagrama de barras da prevalência da síndrome da boca ardente em vários estudos-----	20
Figura 2 Original – Diagrama de barras da prevalência da síndrome da boca ardente por Continente, Sexo e Idade -----	21
Figura 3 Original – Esquema da inervação sensitiva da língua -----	27
Figura 4 Original – Mecanismos de ação do recetor TRPV1 -----	30
Figura 5 Original – Função do NGF em condições fisiológicas e em caso de lesão --	32
Figura 6 Original – Sistema dopaminérgico Nigrostriatal -----	34
Figura 7 Original – Função da saliva -----	51
Figura 8 Original – Diagrama do processo de exclusão e inclusão da revisão de literatura -----	58

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 Classificação proposta por Lamey e Lewis em 1989 (Lamey & Lewis, 1989)	
-----	25
Tabela 2 Justificações para exclusão de artigos -----	57
Tabela 3 Risco de viés de revisões sistemáticas (ferramenta AMSTAR 2) -----	59
Tabela 4 Características das Revisões Sistemáticas e/ou Meta-análises incluídas ----	66

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ADP – Adenosina Difosfato

ALA – Ácido Alfa Lipóico

AMSTAR 2 – A MeaSurement Tool to Assess Systematic Reviews – versão 2

ATP – Adenosina Trifosfato

B, Cr, Li, Ni, Pb e Sr – Boro, Crómio, Lítio, Níquel, Chumbo e Estrôncio

BMS – Síndrome da Boca Ardente (Burning Mouth Syndrome)

Curvas ROC – Curvas de Característica de Operação do Recetor

DHEA – Desidroepiandrosterona

DRGE – Doença do Refluxo Gastroesofágico

DSM-5 – Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5.^a edição

FSH – Hormona Folículo Estimulante

GABA – Ácido γ -aminobutírico

IASP – International Association for the Study of Pain

ICD-11 – International Classification of Diseases – 11th Revision

ICOP – International Classification of Orofacial Pain

IgA – Imunoglobulina A

IL-2 / IL-6 / IL-4, IL-10, IL-1 β – Interleucinas 2, 6, 4, 10 e 1 beta

IRMf – Imagem por Ressonância Magnética funcional

LLLT – Terapia de Laser de Baixa Intensidade (Low-Level Laser Therapy)

NGF – Fator de Crescimento Nervoso

NO – Óxido Nítrico

OHIP-49 – Perfil de Impacto da Saúde Oral com 49 itens (Oral Health Impact Profile-49)

P2X3 – Recetor purinérgico tipo P2X, subtipo 3

pH – Potencial Hidrogeniónico

PICO – Paciente, Intervenção, Comparação, Resultado

PRISMA – Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

ROS – Espécies Reativas de Oxigénio

SF-36 – Short Form Health Survey com 36 itens

TCC – Terapia Cognitivo-Comportamental

TEP – Tomografia por Emissão de Positrões

TrkA – Recetor da tirosina-quinase A

TRPV1 – Recetor Vaniloide Transiente Potencial tipo 1

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

I. Introdução

1.1 Definição da síndrome da boca ardente (BMS)

A síndrome da boca ardente (BMS), também conhecida como glossodinia quando afeta apenas a língua (Porporatti et al., 2023; Teruel & Patel, 2019), é uma condição de dor orofacial crônica caracterizada por sensação de queimadura na mucosa oral na ausência de lesões orais visíveis ou causas que podem explicar a dor (Adamo & Spagnuolo, 2022; Rinaldi et al., 2025; Scala et al., 2003).

Afeta principalmente mulheres de meia-idade pós-menopáusicas e idosas, estando frequentemente associada a variações hormonais ou a fatores psicogénicos (Jung & Lee, 2023; Meneguette et al., 2020; Orliaguet & Misery, 2021, 2021; Périer & Boucher, 2019; Porporatti et al., 2023; Rinaldi et al., 2025; Scala et al., 2003).

Esta síndrome manifesta-se clinicamente por uma variedade de sintomas orais crónicos, como uma dor com sensação de ardor intraoral bilateral, formigueliro, uma alteração do paladar (Disgeusia) ou mesmo uma sensação de boca seca (xerostomia)(Kappes & Kappes Biomarqueurs, 2023; Meneguette et al., 2020; Tan & Renton, n.d.; Zhang et al., 2024) . Estes sintomas geralmente atingem o seu pico no final do dia (Grushka, 1987; Grushka et al., 2002).

As sensações de ardor podem ocorrer em vários locais dentro e à volta da cavidade oral. A língua é uma das áreas mais frequentemente afetadas, particularmente a ponta e os dois terços anteriores (Fernández-Agra et al., 2023; Grushka, 1987; GRUSHKA et al., 2002; Gurvits, 2013; Jung & Lee, 2023; Kappes et al., 2023; Munerato et al., 2016, 2016; Pereira et al., 2021; Rinaldi et al., 2025, 2025; Russo et al., 2022; Tan & Renton, n.d.). Seguem-se, por ordem de frequência, o palato duro, os lábios (parte mucosa) e os rebordos alveolares (especialmente em utilizadores de próteses). Também foram registadas sensação de queimadura na mucosa oral, orofaringe e pavimento da boca (Aravindhan et al., 2014). A pele do rosto geralmente não é afetada.

Quanto à designação, diversos sinónimos como: Glossodinia, Glossopirose, Stomatopirose, Estomatodinia, Dor bucal, o mesmo Disestesia bucal, são e foram usados de forma intercambiável para descrever a natureza e/ou a localização da dor sentida na

cavidade oral (Coculescu et al., 2014; Gurvits & Tan, 2013; Munerato et al., 2016; Scala et al., 2003; Tan & Renton, n.d.; Tomova et al., 2024).

Mesmo que o BMS se manifeste mais frequentemente de forma espontânea (Zhang et al., 2024), alguns pacientes relatam o seu aparecimento após procedimentos dentários, tratamentos medicamentosos ou episódios de stress significativo na sua vida (Adamo & Spagnuolo, 2022; Gurvits, 2013; Meneguetta et al., 2020; Munerato et al., 2016). Em alguns pacientes alimentos, especialmente picantes ou ácidos, podem desencadeá-la (Meneguetta et al., 2020; Rinaldi et al., 2025), enquanto noutros, o frio local pode aliviá-la (Russo et al., 2022; Tan & Renton, n.d.).

Além disso, no que diz respeito a evolução natural da síndrome da boca ardente é ainda pouco conhecida. Alguns estudos referem que em cerca de dois terços dos doentes, pode ocorrer espontaneamente uma recuperação parcial no prazo de seis a sete anos após o início dos sintomas. Esta recuperação manifesta-se frequentemente por uma transição de uma sensação de ardor constante para episódios de ardor mais intermitentes (Ship et al., 1995).

No entanto, estudos mais recentes sugerem que a remissão espontânea completa ocorre em menos de 5% dos pacientes nos cinco anos após o aparecimento do BMS. Além disso, menos da metade das pessoas afetadas observaram uma melhora significativa dos sintomas, apesar do tratamento terapêutico (Rinaldi et al., 2025; Russo et al., 2022; Tan & Renton, 2020; Zhang et al., 2024).

Até à data, não existe consenso sobre a definição da síndrome da boca ardente. Contudo, pode ser descrita de diferentes formas, consoante a abordagem clínica e os critérios utilizados:

Segundo a ICOP (Classificação Internacional da Dor Orofacial), o BMS é descrito como uma dor intraoral crónica, geralmente descrita como uma sensação de ardor, que se manifesta na ausência de qualquer lesão clínica ou anomalia biológica identificável, presente diariamente durante mais de duas horas por dia durante um período de pelo menos 3 meses (Fernández-Agra et al., 2023; (International Classification of Orofacial Pain [ICOP], 2020); Pereira et al., 2021; Rinaldi et al., 2025).

A International Association for the Study of Pain (IASP) define o BMS como uma dor neuropática, caracterizada por dores ardentes recorrentes ou disestesia, sem causa local ou sistémica identificável (Ji et al., 2017; López-Jornet et al., 2008; Wu et al., 2022).

A International Headache Society descreve o BMS como uma sensação de ardor persistente na boca, com duração superior a duas horas por dia durante pelo menos três meses, sem lesão observável que explica os sintomas e que não é causada por qualquer outra condição ou doença (Kappes et al., 2023; Kappes & Kappes Biomarqueurs, 2023; López-Jornet et al., 2008; Munerato et al., 2016; Orliaguet & Misery, 2021a, 2021b; Périer & Boucher, 2019).

Uma melhor compreensão da evolução histórica da síndrome da boca ardente permitiria melhorar os cuidados prestados aos doentes e a compreensão da doença e da sua etiologia. É por isso que J-M Périer e Y Boucher, no seu estudo (Périer & Boucher, 2019), tentam resumir a história do BMS, dos primeiros casos registados em 1803 até ao desenvolvimento mais recente do conceito:

Uma das primeiras descrições clínicas de dor inexplicável na língua data de 1803. O médico Portal relatou o caso de um doente que apresentava uma dor intensa, crónica e contínua na língua, na ausência de qualquer lesão aparente ao exame. Só mais tarde se descobriu que se tratava, de facto, de uma ulceração sífilica.

No século XIX, diversos termos foram usados para designar essas dores: glossodínia, glossalgia, nevralgia lingual, ou até mesmo "reumatismo lingual".

Desde 1885, algumas publicações alemãs, nomeadamente as de Kaposi, propuseram uma explicação para esta patologia ligada a anomalias no processo de esfoliação do epitélio lingual. Outros autores sugeriram posteriormente causas neurológicas, reumáticas ou gastrointestinais.

A partir de 1887, a Academia Nacional de Medicina francesa desempenhou um papel decisivo no desenvolvimento do conceito desta síndrome, nomeadamente através dos trabalhos de Verneuil. Este introduziu a noção de “úlceras imaginárias da língua”, contribuindo assim para apoiar a hipótese de uma etiologia psicogénica.

Durante o século XX, estudos realizados nos Estados Unidos alargaram as hipóteses etiopatogénicas, sugerindo o envolvimento de deficiências nutricionais, desequilíbrios hormonais ou ainda uma reação induzida pela presença de restaurações dentárias metálicas.

A Síndrome da boca ardente foi reconhecida pela primeira vez como uma doença distinta em 2004 pela «International Headache Society», que definiu a síndrome como “uma sensação de ardor na boca sem causa médica ou dentária identificável » (Gurvits & Tan, 2013).

Mesmo atualmente, estudos recentes, nomeadamente as revisões propostas na Classificação Internacional de Doenças (ICD-11), mostram que não existe um consenso quanto à designação da síndrome da boca ardente: o seu estatuto de «síndrome» é cada vez mais questionado devido à diversidade das apresentações clínicas, e a maioria dos profissionais (88%) já não o considera como tal, enquanto 79% sugerem renomeá-lo utilizando termos como «ardor bucal» ou «distúrbio ». Isto evidencia não só o desconhecimento persistente em torno dessa doença, mas também a imprecisão diagnóstica e o mistério que continuam a associar-se, apesar dos avanços médicos (Brauwers et al., 2024; Chmieliauskaite et al., 2021; Tan & Renton, 2020).

Quanto ao tratamento, várias abordagens foram consideradas ao longo do tempo, como psicoterapia, hidroterapia, uso de sedativos, eletroterapia ou cauterização das áreas dolorosas. No entanto, nenhum desses métodos se revelou completamente eficaz (Liu et al., 2018).

Hoje em dia, o tratamento está mais orientado para uma abordagem direcionada: visa aliviar os sintomas nos casos de BMS primária, enquanto que, na presença de BMS secundária, o tratamento concentra-se na causa subjacente identificada (Périer & Boucher, 2019). A distinção entre BMS primário e secundário será esclarecida posteriormente neste trabalho.

1.2 Epidemiologia

A epidemiologia da síndrome da boca ardente é difícil de estabelecer com precisão devido à ausência de definições universalmente aceites e de um diagnóstico preciso da doença. Por este motivo, até à data, não existem dados precisos sobre a epidemiologia da síndrome da boca ardente. Muitos estudos mostram que a prevalência varia consideravelmente.

No entanto, estima-se que a sua prevalência é entre 2,5% e 5,1%, com uma relação de 7 mulheres para 1 homem (Grushka et al., 2006; Kappes & Kappes Biomarqueurs, 2023; Munerato et al., 2016; Tan & Renton, 2020.; Zakrzewska et al., 2005), com uma prevalência mais elevada nas mulheres pós-menopáusicas (Coculescu et al., 2014; Munerato et al., 2016; Tan & Renton, 2020.).

Os dados publicados sobre a prevalência são poucos e muito variáveis e os resultados devem ser interpretados com cautela.

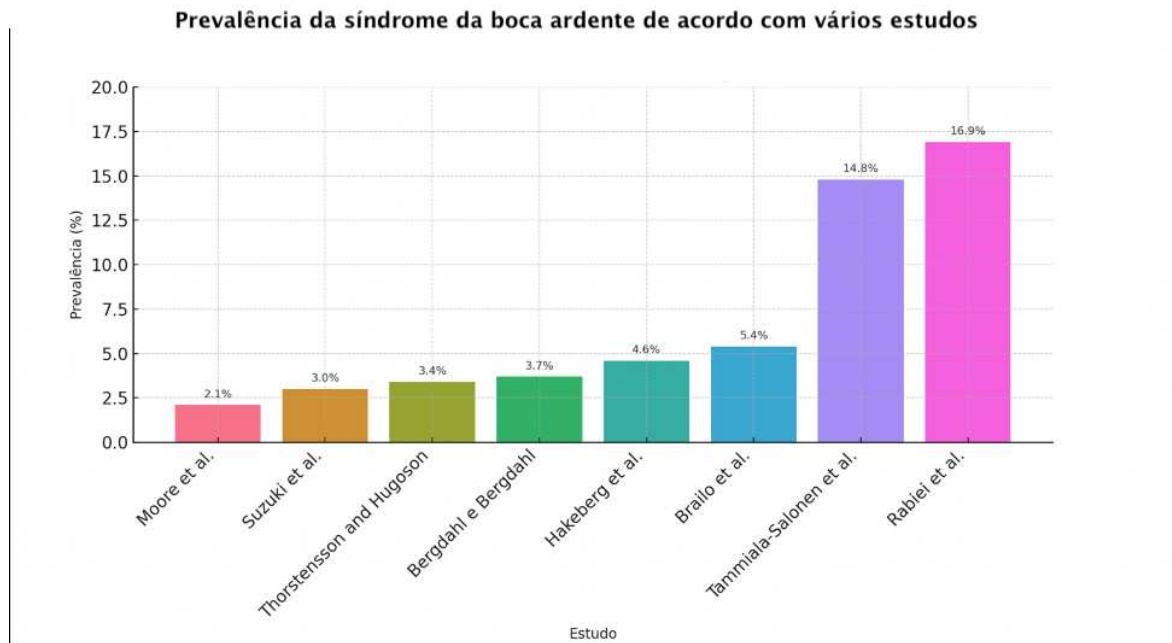


Figura 1 | Original – Diagrama de barras da prevalência da síndrome da boca ardente em vários estudos

Como ilustra claramente este diagrama de barras (**Figura 1**), os estudos revelam uma grande variabilidade na prevalência da síndrome da boca ardente variando de 2,1% no estudo transversal de Moore et al. realizado com 216 voluntários em Pittsburgh (Estados Unidos), a 3% no estudo de Suzuki et al. baseado nas respostas de 2.599 pacientes odontológicos no Japão, 3,4% de acordo com Thorstensson e Hugoson após uma pesquisa com 533 voluntários suecos com idades entre 20 e 70 anos, num estudo de Bergdahl e Bergdahl (1999), a prevalência foi estimada em 3,7% em 1427 indivíduos com idades compreendidas entre os 20 e os 69 anos. 4,6% no estudo de Hakeberg et al. em 1017 mulheres idosas, 5,4% na análise retrospectiva de Brailo et al. em 1399 pacientes na Croácia, 14,8% segundo Tammiala-Salonen et al. em 431 participantes finlandeses e até 16,9% no estudo de Rabiei et al. realizado com residentes de lares de idosos no Irão (Kohorst et al., 2015). Essa variabilidade nos resultados é provavelmente devida aos diferentes critérios utilizados para o diagnóstico do BMS. Por exemplo, quando o BMS foi diagnosticado apenas com base numa sensação de ardor prolongado na mucosa bucal, estimou-se uma prevalência de 14,8% (Tammiala-Salonen et al). No entanto, quando o diagnóstico foi estabelecido com base em critérios mais corretos, a prevalência foi bem menor.

Um estudo mais recente, publicado em março de 2021, pretende determinar a prevalência mundial da síndrome da boca ardente e o seu perfil epidemiológico (Wu et al., 2022):

A prevalência global do BMS foi estimada a 1,73% na população em geral e 7,72% nos doentes clínicos.

A análise por continente revelou uma menor prevalência da síndrome da boca ardente na Ásia (1,05%) em comparação com a Europa (5,58%) e a América do Norte (1,10%).

A análise por género revelou uma prevalência mais elevada entre as mulheres (1,15%) do que entre os homens (0,38%) na população em geral com um rácio médio entre mulheres e homens de 3:1 tanto na população em geral como nos doentes que consultam as clínicas.

Relativamente à idade, a prevalência é mais elevada nas pessoas com mais de 50 anos (3,31%) do que nas pessoas com menos de 50 anos (1,92%).

Para ilustrar melhor os resultados de prevalência apresentados neste estudo, reorganizei-os em forma de diagrama de barras (**Figura 2**):

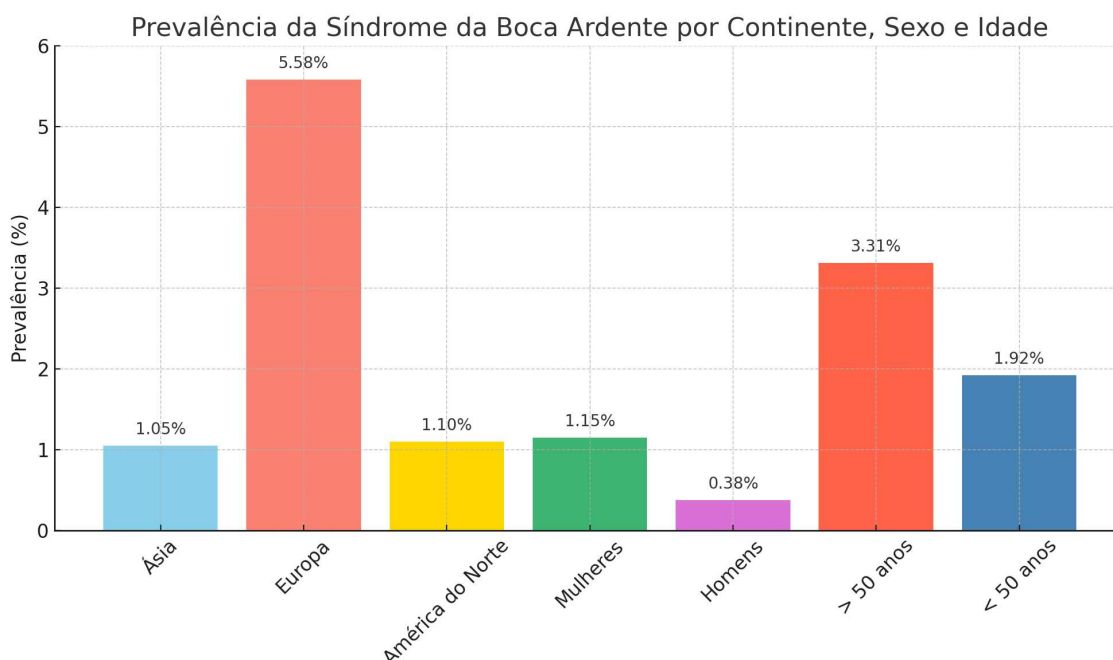


Figura 2 | Original – Diagrama de barras da prevalência da síndrome da boca ardente por Continente, Sexo e Idade

O diagnóstico da síndrome da boca ardente tem evoluído ao longo dos anos com a melhoria dos critérios clínicos e o reconhecimento do BMS como uma entidade patológica distinta. De facto, o diagnóstico do BMS evoluiu de uma abordagem vaga antes dos anos 2000, quando a síndrome era frequentemente confundida com outras patologias orais ou psicogénicas, a uma abordagem mais estruturada durante os anos 2000. Assim, este estudo destaca a importância de reconhecer o BMS como um problema de saúde pública particularmente em mulheres idosas, embora os dados sobre a prevalência sejam ainda imprevisíveis e pouco fiáveis (Munerato et al., 2016).

1.3 Impacto na qualidade de vida dos doentes

A síndrome da boca ardente é uma perturbação funcional que prejudica o bem-estar físico, psicológico e social e está frequentemente associada ao stress crónico que resulta em incapacidade, distúrbios emocionais e sociais, e comprometimento do bem-estar e da qualidade de vida (Pereira et al., 2021; Zhang et al., 2024).

Além disso, os doentes com BMS consultam, em média, vários profissionais de saúde sem obterem um diagnóstico claro e definitivo, o que aumenta a sua ansiedade (Meneguette et al., 2020).

Por outro lado, cerca de 70% das pessoas que sofrem de BMS relatam distúrbios de humor e mais de metade altera os seus hábitos alimentares após o aparecimento dos sintomas. Mais preocupante ainda, quase um quarto dos pacientes sofre de depressão e os sintomas como sensação de queimadura, formigueiro ou secura bucal persistente, muitas vezes causam dificuldades na fala, o que pode limitar as atividades sociais diárias dos pacientes, causar ansiedade e stress e contribuir para uma deterioração significativa da sua qualidade de vida (Kappes et al., 2023). Um caso de suicídio relacionado à BMS foi até mesmo documentado na literatura (Russo et al., 2022; Tan & Renton, 2020.).

Para além disso, os doentes que sofrem de perturbações orais inexplicáveis são muitas vezes reencaminhados de um profissional de saúde para outro, sem que lhes seja proposto um tratamento realmente eficaz. Esta falta de conhecimento gera um sofrimento emocional significativo para os doentes, que podem ser injustamente considerados como exagerando ou mesmo inventando os seus sintomas (Grushka et al., 2002).

Foi neste contexto que um estudo realizado em 2007 na Faculdade de Medicina e Odontologia da Universidade de Múrcia, em Espanha, avaliou a qualidade de vida dos doentes que sofrem do BMS, comparando-a com a de um grupo de controlo saudável. O estudo também analisou o impacto de diferentes tratamentos na qualidade de vida dos pacientes. Os participantes foram divididos em quatro grupos: o primeiro grupo não recebeu qualquer tratamento; o segundo grupo foi tratado com agentes psicoativos; o terceiro grupo tomou ácido alfa-lipóico; e o quarto grupo recebeu um tratamento antisséptico local (clorexidina). O objetivo era comparar a eficácia destas abordagens terapêuticas na melhoria da qualidade de vida dos doentes com BMS (López-Jornet et al., 2008).

Foi pedido aos doentes que preenchessem dois questionários:

O questionário SF-36 (Medical Outcome Short Form Health Survey Questionnaire), especificamente concebido para avaliar a qualidade de vida em 8 dimensões, com uma pontuação de 0 (saúde precária) a 100 (saúde ideal): Funcionamento físico, Limitações devidas à saúde física, Dor física, Saúde geral, Vitalidade, Funcionamento social, Limitações devidas à saúde emocional e Saúde mental.

O questionário OHIP-49 (Oral Health Impact Profile) foi desenvolvido para fornecer uma avaliação aprofundada do impacto dos problemas de saúde oral em termos de disfunção, dor e limitações na vida quotidiana. Nesta escala, quanto mais elevada for a pontuação, maior é o impacto na qualidade de vida associado à saúde oral.

Os doentes com BMS tiveram pontuações significativamente mais baixas do que os controlos em todos os domínios do SF-36 e do OHIP-49, indicando uma qualidade de vida reduzida, tanto em termos gerais como orais (López-Jornet et al., 2008).

Vários fatores podem contribuir para uma pior qualidade de vida nos doentes com BMS, como a presença de comorbidades, ao aumento do consumo de medicamentos, a perturbações do sono e a uma maior vulnerabilidade psicológica (Pereira et al., 2021).

Relativamente aos tratamentos, foram observadas diferenças significativas nos domínios da limitação funcional e da dor física, com pontuações mais elevadas nos doentes tratados com ácido alfa-lipóico, sugerindo uma pior qualidade de vida neste grupo. Não foram encontradas diferenças significativas consoante os hábitos para funcionais (como o bruxismo) ou a presença de próteses.

O BMS tem um grande impacto negativo na qualidade de vida dos doentes, afetando tanto a sua saúde geral como o seu bem-estar oral (Pereira et al., 2021). Os tratamentos atuais, incluindo os agentes psicoativos e o ácido alfa-lipóico, não parecem oferecer qualquer melhoria significativa, podendo mesmo agravar certos aspetos em alguns doentes.

1.4 Classificação da síndrome da boca ardente

A síndrome da boca ardente é classificada de diferentes formas devido à sua complexidade e à falta de conhecimentos precisos sobre os seus mecanismos. Pode ser distinguida de acordo com a sua etiologia (primária, sem causa identificável, ou secundária, associada a uma patologia subjacente), ou a sua evolução clínica ao longo do dia (Aravindhan et al., 2014).

A classificação proposta por Lamey e Lewis em 1989 (Lamey & Lewis, 1989) divide a síndrome da boca ardente em três tipos, de acordo com os períodos de apresentação dos sintomas durante o dia (Aravindhan et al., 2014; Meneguetto et al., 2020; Orliaguet & Misery, 2021; Porporatti et al., 2023; Rinaldi et al., 2025a; Tomova et al., 2024).

Tipo I (35% dos casos): Ardência que aumenta durante o dia, atingindo um pico de intensidade à tarde e desaparecendo durante a noite. Está frequentemente associada a carências nutricionais e a perturbações endócrinas, como o diabetes mellitus (Grushka, 1987).

Tipo II (55% dos casos): Caracteriza-se por uma sensação de ardor contínua ao longo do dia, presente ao acordar e que causa dificuldade em adormecer. Este tipo está frequentemente ligado a fatores psicológicos como a ansiedade, a depressão ou o stress crónico.

Tipo III (10% dos casos): Caracteriza-se por sintomas intermitentes com períodos sem dor durante o dia. Este tipo está frequentemente associado a alergias.

Tabela 1 | Classificação proposta por Lamey e Lewis em 1989(Lamey & Lewis, 1989)

Tipo	Prevalência	Características principais
Tipo I	35 %	Piora ao longo do dia; ligada a deficiências nutricionais e diabetes
Tipo II	55 %	Queimadura constante associada a fatores psicológicos
Tipo III	10 %	Sintomas intermitentes; frequentemente ligada a alergias

Em 2003, Scala A et al (Scala et al., 2003) propuseram outra classificação baseada na etiologia distinguindo o BMS primário ou idiopático do BMS secundário (Porporatti et al., 2023; Tomova et al., 2024; Rinaldi et al., 2025; Orliaguet & Misery, 2021; Munerato et al., 2016).

Atualmente, esta classificação tende a ser preferida na prática. Assim, é feita uma distinção entre o BMS primário ou idiopática e o BMS secundário.

O BMS primário ou idiopática caracteriza-se por uma sensação de ardor sem causa aparente ou justificável, seja ela local ou sistêmica.

O BMS secundário é o resultado de fatores patológicos identificados, de origem local ou sistêmica, tais como deficiências nutricionais, traumatismos dentários, alterações hormonais (particularmente relacionadas com a menopausa) ou alergias.

1.5 Anatomia da cavidade oral

Para ilustrar de forma mais precisa como funciona a síndrome da boca ardente e para compreender melhor os mecanismos subjacentes a esta doença, é importante começar por uma visão geral da anatomia da cavidade oral. Isto irá proporcionar uma melhor compreensão das estruturas envolvidas e da forma como podem ser afetadas por esta doença.

A cavidade oral tem um papel essencial na ingestão e mastigação dos alimentos. Anatomicamente, é delimitada à frente pelos lábios, lateralmente pelas bochechas, atrás pela orofaringe, em cima pelo palato e em baixo pelo pavimento da boca (Standring, S., & Gray, H. (2008). *Gray's anatomy: The anatomical basis of clinical practice* (40th ed., pp. 499–525). Churchill Livingstone).

A cavidade oral contém várias estruturas essenciais para a função oral. Estas incluem a dentição superior e inferior, a língua, as glândulas salivares major (parótida, submandibular e sublingual) e numerosas glândulas menores distribuídas por toda a mucosa oral.

A cavidade oral é continuamente humedecida pelas secreções das glândulas salivares, que não só mantêm um ambiente propício à digestão e à fala, como também proporcionam uma função sensorial (perceção do gosto, da dor, da temperatura) e imunitária, graças à presença de componentes protetores como as imunoglobulinas salivares (Schünke, M. (2007). *Thieme atlas of anatomy: Head and neuroanatomy* (pp. 102–114). Georg Thieme Verlag).

A superfície superior da língua está coberta de papilas, pequenas estruturas salientes do epitélio que contribuem para a textura da língua e são essenciais para a perceção dos sabores. Existem quatro tipos principais de papilas (Standring, 2008):

- Papilas filiformes: são as mais numerosas, mas também as mais pequenas. Não detetam o sabor, mas são utilizadas para manipular e limpar os alimentos.
- Papilas fungiformes: situadas na parte anterior e lateral da língua, detetam os sabores doce, salgado e ácido.

- Papilas caliciformes: Grandes e dispostas em forma de V na parte posterior da língua, sensíveis aos sabores amargos.
- Papilas foliadas: localizadas nos bordos laterais, estão principalmente envolvidas nos sabores ácidos.

Portanto a língua desempenha igualmente um papel na percepção da temperatura, do tato e da dor, graças a recetores sensoriais específicos.

A inervação da língua é muito complexa, pois é motora, sensitiva e gustativa, e é feita exclusivamente a partir de nervos cranianos, que nascem no encéfalo (Schünke et al., 2007).

A língua é dividida em duas zonas de inervação sensitiva: os dois terços anteriores são inervados pelo ramo lingual do nervo mandibular (V3) e o terço posterior é inervado pelo nervo glossofaríngeo. Estes nervos detetam estímulos mecânicos, térmicos e tácteis através das papilas gustativas da língua (Gurvits, 2013):

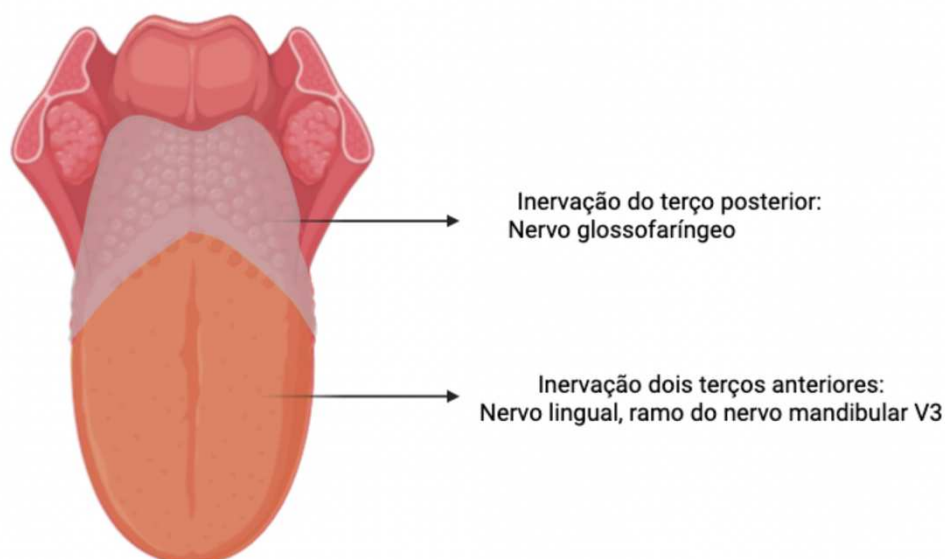


Figura 3 | Original – Esquema da inervação sensitiva da língua

A inervação gustativa da língua (percepção do sabor) é assegurada por nervos diferentes, dependendo da região da língua: Os dois terços anteriores da língua são innervados pelo cordão timpânico, um ramo do nervo facial (VII). O terço posterior é innervado pelo nervo glossofaríngeo (IX). Cada nervo transporta as informações gustativas das papilas gustativas para o cérebro, permitindo a percepção dos sabores (Munerato et al., 2016; Gurvits, 2013).

Por fim relativamente à salivação, as células gustativas e mecânicas da cavidade oral transmitem mensagens ao tronco cerebral, que estimula a secreção de saliva através de vias parassimpáticas e simpáticas para as glândulas salivares (parótida, submandibular, sublingual). Este mecanismo assegura a hidratação, a digestão e a proteção da mucosa oral.

1.6 Fisiopatologia da síndrome da boca ardente

A fisiopatologia do BMS primário ainda não está completamente elucidada (López-Jornet et al., 2008; Pereira et al., 2021; Rinaldi et al., 2025; Tan & Renton, 2020 ; Zhang et al., 2024). Muitas hipóteses foram exploradas, como o envolvimento de distúrbios neurológicos, hormonais ou psicológicos. No entanto, nenhuma dessas hipóteses, por si só, explica totalmente a origem da doença.

No entanto, estudos biológicos e neurofisiológicos, psicossensoriais e de imagem cerebral documentaram alterações nos sistemas nervoso central e periférico, sugerindo fortemente mecanismos neuropáticos na origem do BMS (Meneguetto et al., 2020; Minguez-Sanz et al., 2011; Orliaguet & Misery, 2021; Rinaldi et al., 2025; Teruel & Patel, 2019). Mas, continua a ser controverso se o BMS é causado por uma disfunção periférica ou central (Schünke et al., 2007).

Outros estudos evidenciaram comorbidades frequentes com distúrbios psicossociais e psiquiátricos, tais como ansiedade, depressão ou certos traços de personalidade (Orliaguet & Misery, 2021; Savage & Abetz, 2009).

O papel dos distúrbios psicossociais e psiquiátricos no desenvolvimento do BMS não é totalmente claro, pois ainda existe uma controvérsia em relação aos fatores psicogénicos (se são eventos primários ou secundários em pacientes com BMS), mas é certo que eles são fatores agravantes do BMS (Adamo & Spagnuolo, 2022).

Estas duas grandes teorias, a teoria neuropática e a teoria psiquiátrica são as duas principais teorias predominantes e embora pareçam opostas, podem ser compatíveis se considerarmos que o funcionamento psíquico depende do equilíbrio dos neurotransmissores e que o stress pode causar dor crónica, como na síndrome da boca ardente (BMS) (Hooten, 2016).

Na presente tese, vamos concentrar-nos mais no desenvolvimento da teoria neuropática, seja ela periférica ou central, pois é a teoria que prevalece atualmente.

Neuropatia das pequenas fibras sensoriais

Primeiro, alguns estudos sugerem que o BMS pode estar relacionado a uma lesão nos nervos periféricos. Biópsias da língua em pacientes com BMS mostram uma diminuição no número de fibras nervosas, o que sugere uma degeneração das pequenas fibras sensoriais. Isso apoia a ideia de que o BMS pode ser uma forma de neuropatia que afeta o nervo trigémio (Gurvits, 2013; Jung & Lee, 2023; Lauria et al., 2005; Munerato et al., 2016; Orliaguet & Misery, 2021; Rinaldi et al., 2025; Tan & Renton, 2020; Tomova et al., 2024).

Superexpressão dos recetores nociceptivos

Além disso, estudos recentes sobre a fisiopatologia do BMS demonstraram uma superexpressão do recetor TRPV1, do fator de crescimento nervoso (NGF) e do recetor purinérgico P2X3 (Beneng et al., 2010; Yilmaz et al., 2007; Jääskeläinen, 2012; Adamo & Spagnuolo, 2022; Borelli et al., 2010; Jung & Lee, 2023; Ritchie & Kramer, 2018; Orliaguet & Misery, 2021; Tan & Renton, 2020):

Os recetores TRPV1, também conhecidos como recetores vanilóides de tipo 1, são canais iónicos envolvidos na deteção da dor e de temperaturas elevadas(Rinaldi et al., 2025). Podem ser ativados por estímulos como o calor intenso, substâncias ácidas ou capsaicina o agente ativo da pimenta malagueta (Gurvits, 2013).Estes recetores encontram-se nas terminações das fibras nervosas periféricas Aδ e C, que são responsáveis pela transmissão de sinais de dor e de temperatura e também nos gânglios sensoriais da raiz dorsal e do nervo trigémeo (Tan & Renton,2020).

A ativação excessiva do TRPV1 pode levar a uma hipersensibilidade nervosa, frequentemente associada a dores de tipo neuropático, como as observadas na síndrome da boca ardente. Esta ativação leva à libertação de neuropeptídeos, incluindo a substância P e a neuroquinina A , que estão envolvidos na génese da inflamação, da hiperalgesia e da dor persistente.

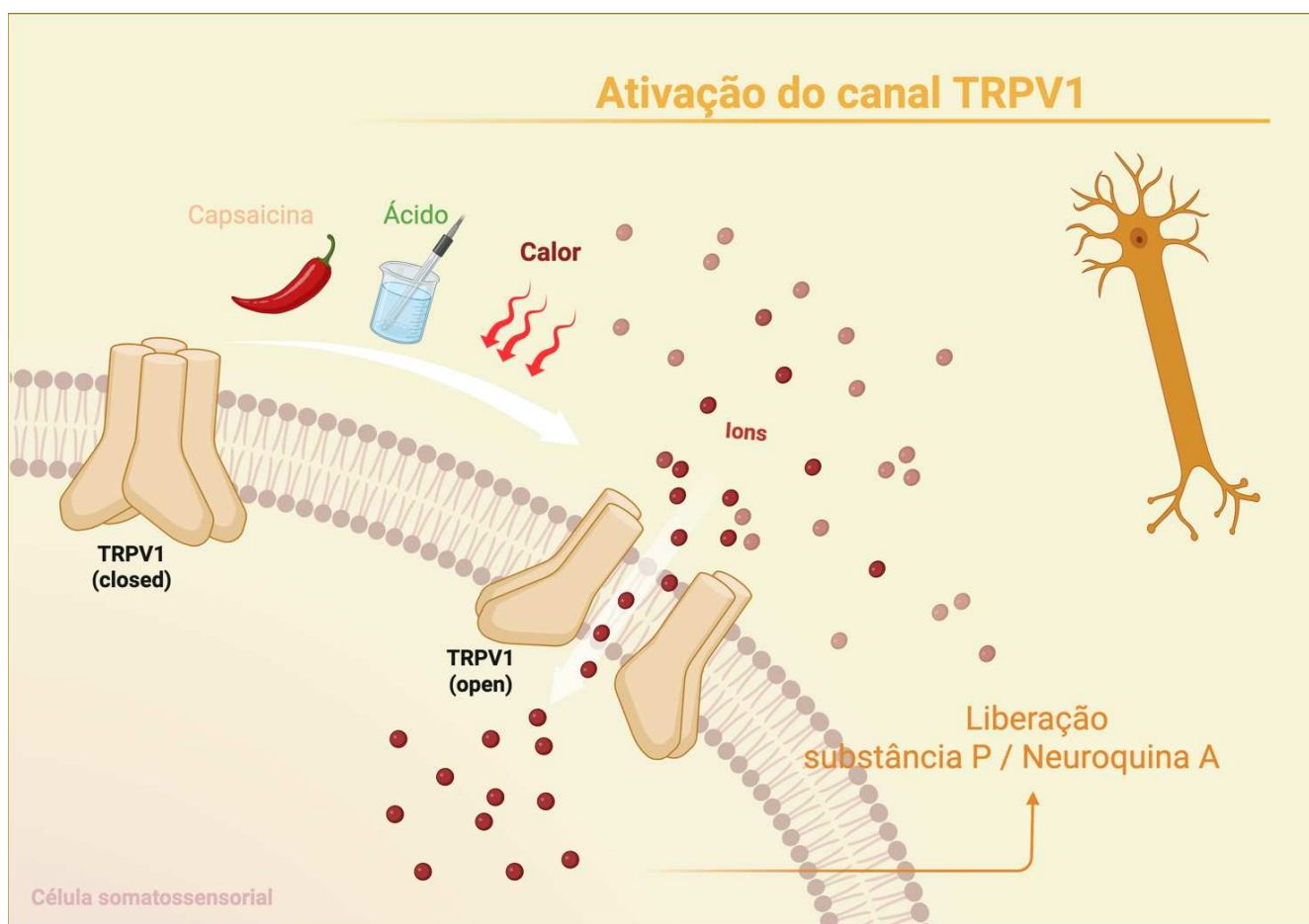


Figura 4 | Original – Mecanismos de ação do recetor TRPV1

Os recetores purinérgicos, nomeadamente o subtipo P2X3, constituem uma família de recetores ativados por purinas como o ATP o ADP e a adenosina. Embora o ATP seja mais conhecido pelo seu papel no metabolismo energético celular, também atua como um importante sinal extracelular (Orliaguet & Misery, 2021).

Em particular, está envolvido em vários processos fisiopatológicos, incluindo a transmissão da dor, as respostas inflamatórias e a comunicação entre os neurónios. O recetor P2X3, em particular, está fortemente envolvido na sinalização nociceptiva.

Em relação ao NGF, é um fator de crescimento essencial para o desenvolvimento, a sobrevivência e a plasticidade neuronal.

Em condições fisiológicas, liga-se ao recetor TrkA na superfície do neurónio, o que ativa vias de sinalização intracelulares e permite a sobrevivência neuronal e a regeneração axonal (Tan & Renton, 2020).

Em caso de lesão, a sua produção aumenta e a sua ligação ao recetor TrkA provoca uma transcrição aumentada dos genes que codificam os recetores TRPV1 e P2X3, o que provoca um aumento da sensibilidade (Tan & Renton, 2020).

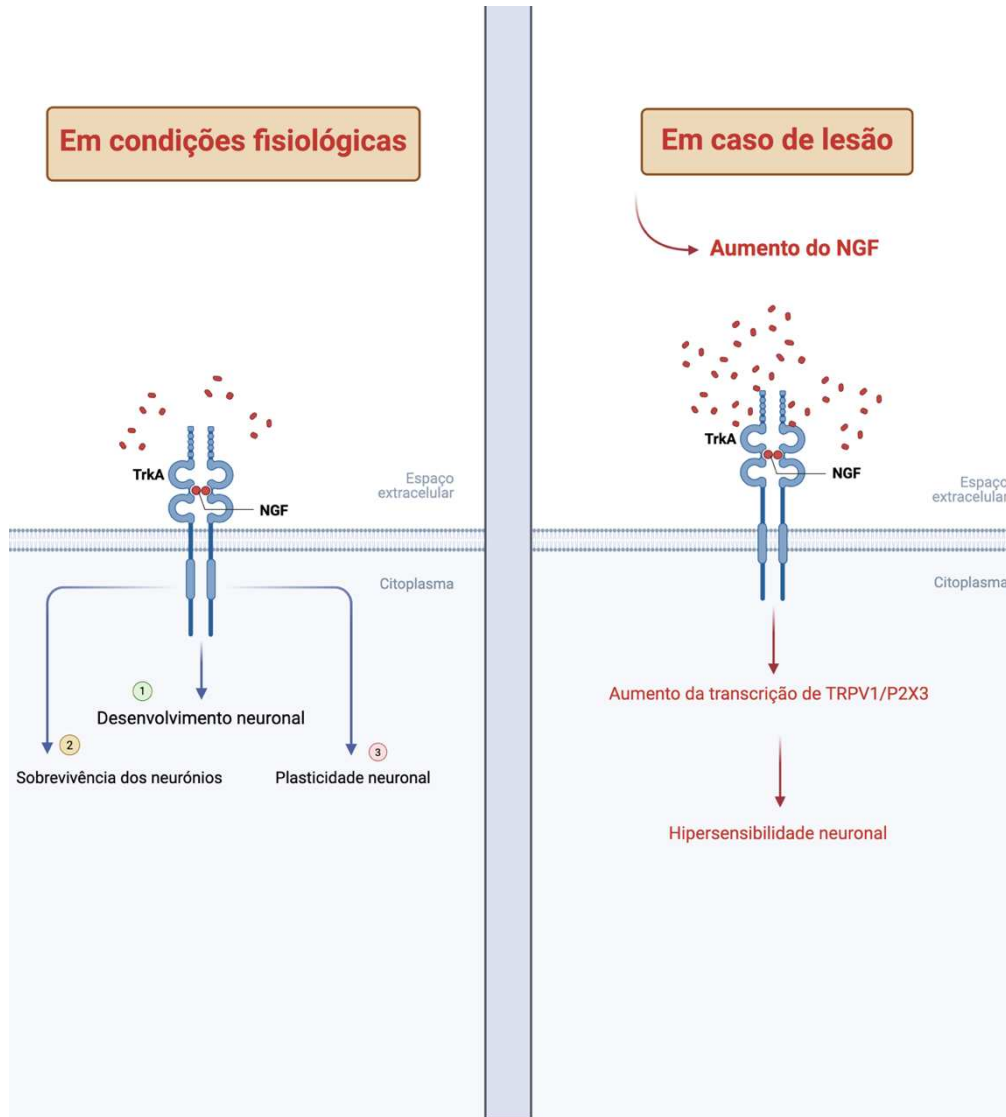


Figura 5 | Original – Função do NGF em condições fisiológicas e em caso de lesão

Disfunção gustativa

Para além disso, alguns estudos sugerem que o disfuncionamento do nervo corda do tímpano pode desempenhar um papel no desenvolvimento do BMS (Russo et al., 2022; Gurvits, 2013; Munerato et al., 2016; Orliaguet & Misery, 202; Tan & Renton, 2020).

De facto, o sistema nervoso possui mecanismos de inibição que permitem controlar ou frear a dor, a fim de evitar uma resposta excessiva. Certas fibras gustativas, como as do nervo da corda do tímpano, participam indiretamente nesse controlo, modulando os sinais sensoriais que chegam ao cérebro.

Se estas fibras gustativas forem danificadas ou alteradas, a sua influência inibidora diminui. Esta desinibição conduz a uma hipersensibilidade do nervo trigêmeo, que é responsável pela percepção da dor e da temperatura na cavidade oral (Russo et al., 2022).

Essa hipótese é reforçada pelos trabalhos de (Jung & Lee, 2023; Just et al., 2010), que demonstraram que os pacientes com BMS apresentam tanto uma diminuição da sensibilidade gustativa avaliada por testes gustativos regionais e por eletrogustometria e uma alteração na percepção da dor na língua, medida pelo limiar de capsaicina. No entanto, quando a dor aparece, é significativamente mais intensa (Tomova et al., 2024). Estes resultados sugerem que uma lesão das fibras gustativas periféricas pode contribuir para uma desregulação dos mecanismos inibidores centrais da dor, em particular ao nível do sistema trigémico, e assim participar no aparecimento ou na manutenção dos sintomas dolorosos observados no BMS.

Neuropatia centrais e papel do sistema dopaminérgico

No entanto, dados recentes também sugerem o possível envolvimento do sistema nervoso central na origem da síndrome da boca ardente.

De facto, a ressonância magnética funcional (IRMf) que permite observar a atividade cerebral revelou várias alterações que afetam tanto a estrutura quanto as conexões da matriz cerebral da dor (Albuquerque et al., 2006; Munerato et al., 2016; Orliaguet & Misery, 2021; Tan & Renton, 2020).

Foram observadas diferenças significativas na ativação cerebral em pacientes com BMS em comparação com os grupos controlo, particularmente no giro cingulado anterior, no tálamo bilateral, no giro lingual esquerdo, no giro frontal médio direito, no giro pré-central direito e no lóbulo semilunar inferior direito do cerebelo.

Foi também observada uma redução do volume da matéria cinzenta no córtex pré-frontal medial, acompanhada por uma alteração da conectividade funcional entre essa região (bilateralmente) e a amígdala, bem como uma hipoatividade do tálamo (Gurvits, 2013).

Além disso, os estudos de tomografia por emissão de positrões (TEP) demonstraram uma hipofunção do sistema dopaminérgico nigrostriatal em pacientes com BMS. No entanto, essa via desempenha um papel fundamental no controlo motor, mas também na modulação da dor (Mylius et al., 2015; Rinaldi et al., 2025; Tan & Renton, 2020; Tomova et al., 2024).

Normalmente, a dopamina libertada no striatum ajuda a inibir certos sinais de dor ao nível central. Se este sistema estiver enfraquecido, como é o caso no BMS, o controlo natural da dor diminui, o que pode favorecer uma hipersensibilidade ou dor persistente (Gurvits, 2013; Scala et al., 2003; Jääskeläinen et al., 2001).

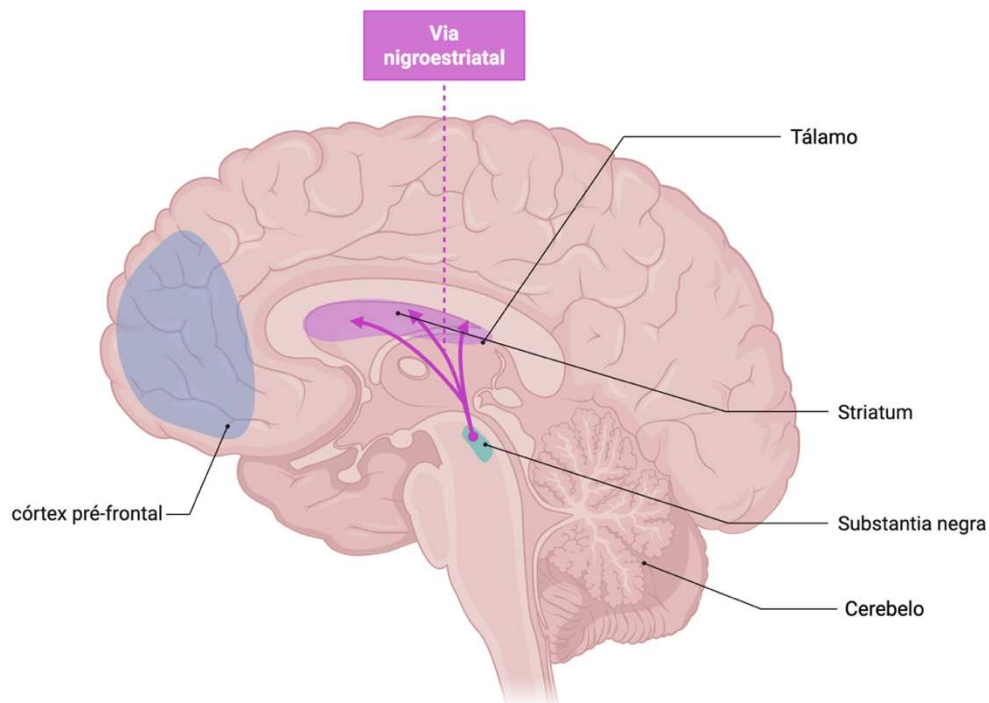


Figura 6 | Original – Sistema dopaminérgico Nigrostriatal

Assim, embora a fisiopatologia da síndrome da boca ardente ainda não esteja completamente esclarecida, um conjunto crescente de dados clínicos, histológicos e neurofuncionais apoia fortemente a hipótese de uma origem neurológica, envolvendo alterações periféricas e centrais do sistema nervoso.

1.7 Etiologia da síndrome da boca ardente

Apesar do desenvolvimento de várias classificações etiológicas para o BMS, nenhuma causa única explica completamente a sua origem e desenvolvimento. Por conseguinte, continua a ser difícil estabelecer uma classificação que englobe todas as manifestações clínicas da síndrome.

A etiologia parece ser complexa e multifatorial e, num grande número de doentes, envolve provavelmente interações entre fatores locais, sistémicos e/ou psicogénicos, incluindo causas neuropsiquiátricas, endócrinas, imunológicas, nutricionais, infecciosas e iatrogénicas (*Cibirka et al., 1997; Jung & Lee, 2023; Kappes & Kappes Biomarqueurs, 2023; Zhang et al., 2024*).

1.7.1 Fatores locais

Estes fatores estão em parte ligados às estruturas orais e aos cuidados dentários, sendo que 65% dos doentes referem o início dos sintomas após um tratamento dentário (*Munerato et al., 2016*).

No que diz respeito às próteses dentárias, alguns estudos sugerem uma correlação, mas os resultados permanecem contraditórios. De facto, alguns estudos relatam que dois terços dos pacientes com BMS usavam uma prótese removível, sendo que algumas estavam mal-adaptadas (*Munerato et al., 2016*).

Entre as infeções orais, a candidíase oral é o agente infeccioso mais frequentemente identificado. Para além disso, 15% dos doentes com BMS apresentam perturbações da mucosa oral, tais como feridas na língua.

Podem também estar envolvidas reações alérgicas a determinados metais utilizados em medicina dentária, como o mercúrio, o níquel ou o cobalto, bem como a materiais utilizados em próteses dentárias (*Tomova et al., 2024*).

Além disso, certas alergias alimentares, incluindo amendoins, ácido sórbico, castanhas e canela, têm sido relacionadas com o BMS (*Munerato et al., 2016*).

Cerca de 70% dos doentes que sofrem de síndrome da boca ardente apresentam também alterações persistentes do paladar (Lamey & Lamb, 1988; Main & Basker, 1983).

Estas alterações, assumem principalmente a forma de uma perceção de sabor amargo ou metálico, ou uma combinação dos dois com sensibilidade reduzida aos sabores doce e salgado. Verificam-se igualmente alterações na intensidade da perceção do gosto.

Esta perturbação do paladar, que está associada a sensações de ardor na boca, parece geralmente diminuir com o consumo de alimentos (Ship et al., 1995).

Uma percentagem mais elevada de pessoas com síndrome da boca ardente tem o perfil chamado “supertaster”, caracterizado por uma sensibilidade particularmente elevada ao paladar (Tan & Renton, 2020).

Esta hipersensibilidade poderia ser explicada por uma maior concentração de papilas gustativas, rodeadas por terminações nervosas ligadas ao nervo trigémeo, o que poderia contribuir para uma perceção mais intensa do desconforto (Whitehead et al., 1985).

Entre 46% e 67% dos pacientes com síndrome da boca ardente referem uma sensação de boca seca (Xerostomia) (M. Bergdahl & Bergdahl, 1999; Grushka, 1987; Tan & Renton, 2020). Esta impressão parece ser geralmente uma perceção subjetiva e não uma redução objetivamente mensurável do fluxo salivar. No entanto, alguns pacientes apresentam alterações quantificáveis na produção salivar, corroborando assim a xerostomia objetivamente mensurável (M. Bergdahl & Bergdahl, 1999; Hugoson & Thorstensson, 1991).

De facto, alguns estudos indicam que as pessoas que sofrem da síndrome da boca ardente apresentam frequentemente uma redução significativa do fluxo salivar, bem como uma saliva não estimulada mais viscosa (Imura et al., 2016; Kappes et al., 2023; Tan & Renton, 2020).

O envelhecimento também pode desempenhar um papel na sensação de boca seca, intensificando-a, uma vez que a maioria dos indivíduos afetados por esta síndrome tem mais de 60 anos (Affoo et al., 2015). Ainda mais porque, com a polimedicação, o risco de desenvolver a síndrome aumenta.

As mulheres na menopausa ou após a menopausa também sofrem uma redução do fluxo de saliva em repouso (Eliasson et al., 2003).

As mulheres na menopausa ou após a menopausa também sofrem uma redução do fluxo de saliva em repouso, isto pode contribuir para a sensação de boca seca sentida pelos doentes com síndrome da boca ardente, uma vez que a saliva não estimulada desempenha um papel fundamental na hidratação e proteção dos tecidos orais.

1.7.2 Fatores sistémicos

Algumas patologias e desequilíbrios biológicos estão frequentemente associados à síndrome da boca ardente (Munerato et al., 2016).

Foram identificadas deficiências de ferro, vitaminas B1, B2, B6, B12 e ácido fólico em alguns doentes com BMS. No entanto, o seu papel exato no desenvolvimento da síndrome permanece incerto. De facto, as tentativas de tratar as deficiências com medicamentos não produziram resultados estatisticamente significativos, nem melhoraram os sintomas em doentes com BMS (Tomova et al., 2024).

O BMS é mais comum nas mulheres, especialmente nas mulheres pós-menopáusicas. O declínio dos níveis de estrogénio e progesterona associado ao envelhecimento contribui para a secura das membranas mucosas. De acordo com os dados atuais, a menopausa e as implicações hormonais que ela acarreta parecem ser um fator de risco que favorece o desenvolvimento do BMS (Tomova et al., 2024a).

Cerca de 10% dos pacientes com BMS têm diabetes, o que sugere uma ligação entre as duas doenças. Existem vários argumentos a favor desta hipótese:

A diabetes pode causar danos nos nervos periféricos, incluindo os nervos responsáveis pela sensação na boca. Esta neuropatia pode causar dor, ardor ou sensações anómalas, sintomas característicos do BMS (Munerato et al., 2016; Tomova et al., 2024).

Além disso, as pessoas que sofrem de diabetes têm muitas vezes a boca seca devido a uma produção de saliva deficiente e também uma alteração do paladar.

Como a diabetes está associada a uma condição inflamatória crónica, isto pode agravar os sintomas de dor e ardor na cavidade oral.

Alguns estudos também estimam que o BMS se trata de uma forma de dor fantasma oral, devido a um desequilíbrio entre os nervos sensoriais orais e os centros de dor no cérebro.

Por último, certas doenças auto-imunes que afetam o tecido conjuntivo, como a síndrome de Sjögren ou o VIH, estão também associadas ao aparecimento do BMS. Ao perturbarem as funções das glândulas exócrinas ou ao provocarem uma inflamação crónica das membranas mucosas, estas doenças podem levar a sintomas orais como secura, irritação e sensação de ardor, que são caraterísticos do BMS.

1.7.3 Fatores psicogénicos

Os fatores psicológicos desempenham um papel importante na síndrome da boca ardente. Numerosos estudos demonstraram uma elevada prevalência de perturbações psiquiátricas em doentes com BMS, incluindo depressão, ansiedade e stress crónico (Galli et al., 2017; Munerato et al., 2016; Rinaldi et al., 2025; Tan & Renton, 2020; Tomova et al., 2024). No entanto, a disfunção psicológica é comum em doentes com dor crónica e pode ser o resultado da dor e não a sua causa.

De facto, embora a doença psiquiátrica tenha sido inicialmente considerada como uma causa primária do BMS, é agora considerada um fator concomitante ou secundário, uma vez que não existe uma correlação definitiva entre o início do BMS e eventos stressantes e foram identificadas muitas outras causas de BMS (Grushka, 1987).

Um estudo mostra que 80% dos doentes com BMS sofrem de depressão, perturbações de ansiedade e outras condições de dor crónica antes do início do BMS (Taiminen et al., 2011; Tan & Renton, 2020), o que pode indicar que estas perturbações são uma consequência e não uma causa do BMS.

No entanto, cerca de 44% dos doentes sofrem de perturbações psiquiátricas, como depressão generalizada ou ansiedade. O stress emocional, frequentemente associado a acontecimentos difíceis da vida, pode agravar os sintomas.

As perturbações da personalidade estão também associadas ao BMS, afetando 86% dos doentes em comparação com 24% dos indivíduos normais, com uma predileção significativa pelas perturbações do grupo A(Maina et al., 2005). As perturbações do grupo A referem-se geralmente a uma classificação das perturbações da personalidade de acordo com o DSM-5 (Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais), utilizado em psiquiatria. O grupo A inclui as chamadas perturbações “excêntricas” ou “bizarras”, caracterizadas por comportamentos ou pensamentos considerados socialmente atípicos(DSM-5-TR Manuel Diagnostique et Statistique Des Troubles Mentaux, Texte Révisé, 2023).

A terapia cognitivo-comportamental e os ansiolíticos têm mostrado resultados positivos, sugerindo uma ligação entre o BMS e os fatores psicológicos.

1.7.4 Fatores neuropáticos

A síndrome da boca ardente é cada vez mais reconhecida como uma doença neuropática, envolvendo disfunção dos sistemas nervosos central e periférico(Tan & Renton, 2020). Os doentes apresentam frequentemente perturbações sensoriais, como alterações do paladar, hipersensibilidade ao calor e reatividade anormal do nervo trigêmeo. A inflamação das fibras nervosas periféricas e a desregulação do sistema dopaminérgico podem também contribuir para a hiperexcitabilidade neuronal(Orliaguet & Misery, 2021).

1.8 Diagnóstico atual da síndrome da boca ardente

Até à data, não existe um protocolo claro e preciso para o diagnóstico e tratamento desta síndrome o que torna o acompanhamento do doente incerto e complicado(Scala et al., 2003).

O diagnóstico diferencial é o ponto de partida para o diagnóstico da síndrome da boca ardente(Meneguette et al., 2020; Munerato et al., 2016; Rinaldi et al., 2025; Tan & Renton, 2020; Zhang et al., 2024), o que implica a exclusão de quaisquer doenças locais ou sistêmicas normalmente associadas a estomatodinia (como a infecção por candida, a diabetes, os distúrbios da tiroide ou as deficiências nutricionais), bem como de outras dores orofaciais crónicas.

A avaliação do BMS requer também uma revisão completa da história recente, incluindo perturbações de humor, hábitos alimentares, procedimentos dentários anteriores, utilização de próteses, deficiências nutricionais e ajustes de medicação. O exame físico incide sobre uma inspeção minuciosa da cavidade oral e dos dentes (Tomova et al., 2024). São também efetuados testes laboratoriais, incluindo um exame hematológico para detetar eventuais deficiências nutricionais, níveis de glicose no sangue, marcadores auto-imunes e concentrações de estrogénios e progesterona. Devem também ser efetuados testes de contacto para avaliar alergias específicas. Por último, deve ser medido o fluxo salivar para completar a avaliação clínica (Gurvits & Tan, 2013).

A dor na boca é o sintoma central do BMS. Manifesta-se como uma sensação de ardor persistente na mucosa oral, comparável em intensidade à dor de dentes, mas de natureza diferente. O seu aparecimento é geralmente espontâneo, sem um fator desencadeante identificável (Tammiala-Salonen et al., 1993).

Na síndrome da boca ardente, a dor deve estar presente de forma contínua durante pelo menos 4 a 6 meses, com uma duração média de 3,4 anos (Browning et al., 1987). A sua intensidade pode variar de ligeira a grave, mas é geralmente moderada (Basker et al., 1978; Jerlang, 1997). É sistematicamente bilateral e pode afetar várias áreas da cavidade oral ao mesmo tempo.

Para ajudar a melhorar o diagnóstico, Scala et al. propuseram 5 critérios fundamentais do BMS (Scala et al., 2003):

- 1) Sensação de ardor diário, profundo e bilateral da mucosa oral
- 2) Sensação de ardor durante pelo menos 4 a 6 meses
- 3) Intensidade constante ou crescente ao longo do dia
- 4) Sem agravamento, mas pode melhorar com a ingestão de alimentos ou bebidas
- 5) Sem interferência com o sono

No entanto, o tempo médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico definitivo é de 12 meses (Tan & Renton, 2020). Os doentes consultam, em média, três profissionais de saúde antes de serem encaminhados para um especialista em medicina oral. Frequentemente, são submetidos a exames de diagnóstico desnecessários (30,4%), recebem diagnósticos incorretos (63,7%) ou são tratados de forma inadequada (78,4%).

A candidíase é o diagnóstico incorreto mais comum (25,5%), seguido das infecções virais e da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE). Os tratamentos mais frequentemente prescritos foram os antifúngicos (27,5%), os anestésicos/analgésicos (24,5%) e os anticonvulsivantes (19,6%) (Freilich et al., 2020).

1.9 Tratamento da síndrome da boca ardente

Até à data, não existe uma cura definitiva para a síndrome da boca ardente, e o seu tratamento continua a ser insatisfatório (Tan & Renton, 2020).

O tratamento desta síndrome começa com a identificação do seu tipo, se é primária ou secundária. No caso do BMS secundário, o tratamento deve ser dirigido em primeiro lugar para o tratamento da doença responsável, quer seja local ou sistémica. Neste caso, a melhoria dos sintomas é geralmente satisfatória quando a causa é efetivamente tratada.

No entanto, a forma primária, que é frequentemente idiopática, continua a ser difícil de tratar. Apesar dos ensaios com várias classes de medicamentos, os resultados continuam a ser contraditórios. Esta variabilidade pode estar relacionada com a complexidade da fisiopatologia do BMS primário. Por conseguinte, a estratégia terapêutica atual de base centra-se na redução da dor e na eliminação dos sintomas concomitantes do BMS (Jung & Lee, 2023; Rinaldi et al., 2025).

Várias estratégias terapêuticas têm sido exploradas, embora a sua eficácia nem sempre tenha sido demonstrada de forma fiável na literatura. As opções disponíveis são largas e incluem por exemplo benzodiazepinas, antidepressivos, capsaicina tópica, ácido alfa-lipóico, terapia de substituição hormonal, anticonvulsivantes e abordagens psicossociais ou cognitivo-comportamentais (Gurvits & Tan, 2013).

As revisões descrevem várias abordagens para o tratamento do BMS, algumas indicando a eficácia das abordagens farmacológicas (de Souza et al., 2018; Zakrzewska et al., 2005), enquanto outras relatam a eficácia das terapias não farmacológicas (Reyad et al., 2020). Por conseguinte, nesta dissertação, tentaremos resumir os tratamentos mais eficazes para esta síndrome (Tan et al., 2022):

Clonazepam

A administração oral e a aplicação tópica de clonazepam demonstraram uma eficácia significativa na redução da dor associada à síndrome da boca ardente durante um período de dois a seis meses (Rinaldi et al., 2025; Tan et al., 2022; Tan & Renton, n.d.).

A aplicação tópica, em particular por via intra-oral, revelou-se particularmente interessante, uma vez que reduz os sintomas, limitando os efeitos secundários tipicamente associados à administração sistémica, como a sonolência, a fadiga e as dores de cabeça.

Em comparação com a administração oral, a via tópica proporciona um alívio mais rápido, embora de curta duração. Os doentes relataram uma redução significativa da dor nos dez minutos seguintes à dissolução do comprimido diretamente na boca, tendo os sintomas regressado, em média, três a quatro horas mais tarde.

Esta forma de tratamento caracteriza-se pela sua facilidade de utilização, rápido início de ação e baixo risco de efeitos secundários sistémicos, o que a torna particularmente adequada para uma utilização repetida. Permite aos doentes adaptar melhor o seu tratamento às suas necessidades quotidianas e melhorar a sua qualidade de vida.

O clonazepam é um fármaco da classe das benzodiazepinas, utilizado principalmente pelas suas propriedades anticonvulsivantes, ansiolíticas e antiepilépticas. O seu mecanismo de ação baseia-se na potenciação do efeito do GABA (ácido γ -aminobutírico), o principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central. Ao ligar-se aos receptores GABA-A, facilita a abertura dos canais de cloreto, induzindo assim uma hiperpolarização neuronal e reduzindo a excitabilidade neuronal excessiva (Tan & Renton, 2020).

Esta modulação da atividade neuronal contribui para a ativação das vias descendentes de inibição da dor, tanto periférica como centralmente, o que a torna um agente eficaz no tratamento de certas dores neuropáticas.

Quando administrado por via sistémica, o clonazepam exerce uma ação depressora sobre o sistema nervoso central, produzindo efeitos como o relaxamento muscular, a sedação e uma sensação de tranquilidade.

Gabapentina e a Pregabalina

A gabapentina e a pregabalina são amplamente reconhecidas pela sua eficácia no tratamento da dor neuropática, nomeadamente na neuropatia diabética. A sua utilização no tratamento da síndrome da boca ardente também mostrou resultados encorajadores em termos de redução da dor.

Embora estruturalmente semelhantes ao GABA, estas moléculas não atuam diretamente nos recetores GABAérgicos. O seu mecanismo de ação baseia-se na sua afinidade com a subunidade $\alpha 2\delta$ dos canais de cálcio dependentes da voltagem presentes nos neurónios. Ao ligarem-se a estes canais, inibem a libertação de neurotransmissores excitatórios como o glutamato e a substância P, o que leva a uma redução da excitabilidade neuronal e a um efeito analgésico significativo (Rinaldi et al., 2025; Tan et al., 2022).

Ácido alfa-lipóico (ALA)

O ácido alfa-lipóico (ALA) é um dos tratamentos mais amplamente estudados para a síndrome da boca ardente. Embora as análises científicas globais não tenham demonstrado uma redução significativa da intensidade da dor em comparação com o placebo, uma proporção significativamente mais elevada de pacientes que receberam ALA relatou, no entanto, uma melhoria subjetiva dos sintomas dolorosos. Estes resultados sugerem um potencial efeito benéfico em certos pacientes, apesar da ausência de superioridade estatisticamente estabelecida em relação ao placebo (Liu et al., 2018; Rinaldi et al., 2025; Tan & Renton, 2020; Tomova et al., 2024).

O ALA é um composto naturalmente presente no organismo e que se encontra também em determinados alimentos. O ALA atua como um “antioxidante universal”, capaz de neutralizar os radicais livres e de quelar os metais pesados, ajudando a eliminá-los do organismo. Graças aos seus efeitos anti-inflamatórios e neuroprotetores, nomeadamente reduzindo o stress oxidativo e protegendo as fibras nervosas, o ALA poderia desempenhar um papel na modulação da dor neuropática. A sua utilização como adjuvante dos tratamentos farmacológicos convencionais poderia oferecer benefícios adicionais, melhorando a tolerância aos medicamentos, reduzindo potencialmente as doses necessárias e, conseqüentemente, limitando os efeitos secundários.

Capsaicina

No âmbito das abordagens não farmacológicas do BMS, algumas ervas medicinais, em particular a capsaicina em concentrações baixas (0,02%), demonstraram ser eficazes na redução dos sintomas (Tomova et al., 2024; Rinaldi et al., 2025; Orliaguet & Misery, 2021; Tan & Renton, 2020).

Derivada do princípio ativo da pimenta, a capsaicina atua ativando os recetores TRPV1, que estão envolvidos na perceção da dor.

Aplicada localmente, esta preparação tópica é utilizada para aliviar as dores neuropáticas ou músculo-esqueléticas ligeiras.

Com uma utilização prolongada, até quatro meses a capsaicina induz a dessensibilização das fibras nociceptivas, principalmente das fibras C, favorecendo a depleção da

substância P, um neuropeptídeo chave na transmissão da dor. Esta ação progressiva conduz a uma redução significativa da dor na zona tratada.

As principais vantagens deste tipo de tratamento à base de vegetais residem no seu bom perfil de tolerância, na notável ausência de efeitos secundários sistêmicos e na sua facilidade de utilização, tornando-os acessíveis e bem aceites pelos pacientes (Kisely et al., 2016; Reyad et al., 2020).

Low-Level Laser Therapy (LLLT)

A fotobiomodulação por terapia laser de baixo nível (LLLT) é também reconhecida na literatura pela sua eficácia no alívio dos sintomas da síndrome da boca ardente, graças às suas propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e regenerativas dos tecidos. Pensa-se que o efeito analgésico da LLLT se deve principalmente à inibição de certos mediadores da dor e à modulação do potencial da membrana celular, o que abranda a condução dos impulsos nervosos e, assim, ajuda a reduzir a perceção da dor (Orliaguet & Misery, 2021; Reyad et al., 2020; Rinaldi et al., 2025; Tan & Renton, 2020).

Dos vários tipos de lasers disponíveis, o laser de diodo é o mais utilizado na prática clínica e em estudos recentes. É apreciado pela sua manobrabilidade, estabilidade e capacidade de penetrar eficazmente nos tecidos moles orais sem os danificar.

Um outro tipo de laser, o laser de hélio-néon (He-Ne), também foi utilizado, mas tende a ser substituído pelos lasers de diodo, mais compactos e versáteis.

Os protocolos variam de acordo com os estudos, mas a LLLT é geralmente aplicada em baixa potência, em várias sessões semanais, visando as áreas sintomáticas da cavidade oral (língua, mucosas, palato, etc.). Esta abordagem terapêutica não invasiva oferece uma opção complementar interessante que pode ser integrada num tratamento multimodal que combine medicação e apoio psicológico. Os benefícios clínicos da LLLT parecem manter-se durante um período de um a quatro meses após um protocolo padrão de dez sessões (de Pedro et al., 2020).

Protetor de língua

A utilização de um protetor de língua demonstrou ser benéfica no tratamento da síndrome da boca ardente, ajudando a reduzir o desconforto e a melhorar a saúde oral e a qualidade de vida dos doentes (López-Jornet et al., 2011).

O BMS afeta frequentemente os dois terços anteriores da língua, bem como as suas superfícies dorsal e lateral. Neste contexto, o protetor de língua atua como uma barreira mecânica, ajudando a evitar a exposição a determinados estímulos, como alimentos quentes, picantes ou ácidos, bem como microtraumas devido ao contacto accidental com dentes ou próteses.

Além disso, o aparelho pode ter um efeito psicológico tranquilizador em alguns pacientes, criando uma impressão de proteção, o que também contribui para uma redução percebida da dor.

Terapia cognitivo-comportamental (TCC)

Finalmente, as abordagens psicoterapêuticas, em particular as intervenções psiquiátricas, parecem ser opções prometedoras na gestão da síndrome da boca ardente (Rinaldi et al., 2025a; Tan & Renton, 2020).

Um estudo demonstrou que sessões semanais de terapia cognitivo-comportamental (TCC) com uma duração de 12 a 15 semanas conduziram a uma redução significativa dos sintomas em todos os doentes tratados, em comparação com um grupo de controlo que recebeu um placebo.

Em particular, cerca de 27% dos participantes no grupo da TCC estavam livres de sintomas seis meses após a intervenção, em comparação com nenhum no grupo do placebo (Bergdahl et al., 1995).

Estes resultados sugerem que a TCC pode constituir uma abordagem complementar eficaz, nomeadamente nas formas de BMS associadas a perturbações psicológicas ou emocionais (Bergdahl et al., 1995).

Assim, é crucial que os doentes que sofrem de BMS recebam um acompanhamento regular durante as fases sintomáticas, bem como apoio psicológico para aliviar a componente psicogénica da doença.

2. Generalidades sobre biomarcadores (salivares e séricos)

Devido à complexidade do diagnóstico da Síndrome da Boca ardente, cujos sintomas são muitas vezes subjetivos e variados, a identificação e a utilização de biomarcadores no soro e na saliva podem representar uma abordagem inovadora para melhorar a precisão do diagnóstico, compreender melhor os mecanismos subjacentes à doença e assegurar um acompanhamento mais objetivo da sua evolução e da eficácia dos tratamentos (Fernandes et al., 2009; Fernández-Agra et al., 2023; He et al., 2024; Jung & Lee, 2023; Kappes et al., 2023; Malamud, 2011).

De facto, os biomarcadores são definidos por Hulka e seus colaboradores como alterações celulares, bioquímicas ou moleculares que podem ser medidas em vários meios biológicos, tais como tecidos humanos, células ou fluidos corporais (Hulka & Wilcosky, 1988).

Mais recentemente, a definição de biomarcadores foi alargada de modo a incluir qualquer característica biológica que possa ser objetivamente medida e utilizada como indicador de processos fisiológicos normais, mecanismos patológicos ou respostas a intervenções terapêuticas (Naylor, 2003).

Na prática, os biomarcadores são ferramentas essenciais para compreender a causa de uma doença, efetuar um diagnóstico, acompanhar a sua evolução, prever o seu resultado ou avaliar a eficácia de um tratamento.

A saliva e os fluidos séricos são fontes biológicas de grande importância, ricas em biomarcadores variados e informativos, que desempenham um papel fundamental no diagnóstico de muitas doenças (He et al., 2024).

A saliva é de fácil acesso e reflete processos locais e sistémicos, sendo a sua recolha simples, indolor e não invasiva, o que a torna um método ideal para os pacientes, particularmente aqueles que receiam a colheita de sangue ou procedimentos mais invasivos (Campello et al., 2020; Fernández-Agra et al., 2023; Kappes et al., 2023; Kappes & Kappes Biomarqueurs, 2023; Malamud, 2011).

Embora a colheita de sangue seja mais invasiva, continua a ser um método comum e bem estabelecido em medicina, oferecendo uma fonte rica de informações biológicas (Kang & Kho, 2019).

Por conseguinte, o soro oferece uma visão global do estado fisiológico ou patológico do organismo. Em conjunto, proporcionam uma abordagem de diagnóstico mais completa e precisa, captando tanto os sinais locais como os sistémicos.

Esta abundância de biomarcadores facilita não só a deteção precoce da doença, mas também a diferenciação entre patologias com sintomas semelhantes, a monitorização da progressão da doença e a avaliação da resposta ao tratamento.

Proporcionam uma medida objetiva, reduzindo a subjetividade associada à interpretação dos sintomas por parte dos doentes ou dos clínicos.

No caso do BMS, a utilização de biomarcadores séricos e salivares poderia (He et al., 2024):

- Identificar marcadores inflamatórios, hormonais ou neurológicos específicos da doença
- Distinguir o BMS de outras doenças orais com sintomas semelhantes
- Monitorizar o curso da doença e adaptar os tratamentos de acordo com os resultados

Embora os biomarcadores sejam instrumentos muito úteis, a sua variabilidade, ou seja, o facto de os resultados poderem variar de um indivíduo para outro ou mesmo dentro da mesma pessoa, é um problema importante a ter em conta. Esta variabilidade pode distorcer os resultados e complicar a sua interpretação.

Existem 3 tipos de variabilidade: a variabilidade inter-individual (entre pessoas diferentes), a variabilidade intra-individual (dentro da mesma pessoa em momentos diferentes) e a variabilidade entre grupos (Mayeux, 2004):

Variabilidade inter-individual:

Esta variabilidade pode estar relacionada com:

- Exposição externa (algumas pessoas estão mais expostas a uma substância do que outras)
- Diferenças genéticas ou biológicas na forma como o organismo metaboliza a substância

Variabilidade intra-individual:

Pode resultar de:

- Erros de medição laboratorial
- Alterações nas condições de vida ou na exposição da pessoa em momentos diferentes

Variabilidade entre grupos:

Este fator é frequentemente desejado nos estudos para demonstrar que um biomarcador pode distinguir um grupo de outro (doente vs não doente, exposto vs não exposto).

Esta capacidade é avaliada através de medidas como a sensibilidade (deteção correta) e a especificidade (exclusão de falsos positivos).

Mesmo que os biomarcadores forneçam valores numéricos precisos, isso não garante que sejam fiáveis ou válidos. Como quaisquer outros dados utilizados na investigação, os biomarcadores estão sujeitos a limitações metodológicas que podem distorcer os resultados se não forem devidamente controlados (Mayeux, 2004).

Quando um biomarcador é utilizado, devem ser avaliados vários critérios, tal como para qualquer outra variável, assim a sua fiabilidade, validade, sensibilidade, especificidade e a possível presença de enviesamento devem ser rigorosamente avaliadas:

A sua fiabilidade, validade, sensibilidade, especificidade e a eventual presença de enviesamento devem ser rigorosamente avaliadas, quer se trate de um estudo clínico ou epidemiológico (Mayeux, 2004).

A fiabilidade, ou reprodutibilidade, é essencial: um biomarcador não fiável pode levar a uma classificação incorreta da exposição ou da doença.

A fiabilidade pode ser afetada por alterações nos métodos laboratoriais, no pessoal ou nas condições de transporte e armazenamento.

A validade de um biomarcador depende da sua capacidade de representar com precisão um processo biológico, de ser consistente com outros indicadores e de prever corretamente uma doença. Para avaliar o desempenho, são utilizadas ferramentas como a sensibilidade, a especificidade e as curvas ROC (Schulte & Perera, 1993).

Por fim, a utilização de biomarcadores para avaliar e diagnosticar uma doença pode ser altamente benéfica, fornecendo dados fiáveis e objectivos. No entanto, é essencial seguir um protocolo rigoroso para evitar quaisquer erros.

2.1 Importância da saliva

A presença de saliva é essencial para manter a saúde bucal, graças à sua composição especial e riqueza em proteínas e diferentes enzimas, ela tem várias funções, tais como (Jung & Lee, 2023; Malamud, 2011):

Lubrificação das mucosas graças à água e ao muco que contém, proteção dos tecidos bucais, efeito antibacteriano, neutralização do pH, início da digestão graças à amilase salivar, que começa a degradar os açúcares na boca, e ainda funções gustativas.

De facto, devido à sua composição única e muito rica (imunoglobulinas, proteínas ricas em prolina, mucinas, hormonas e outras moléculas como glicose, aminoácidos, lípidos, azoto...), poderia servir como fluido de diagnóstico (Chimenos-Küstner & Marques-Soares, 2002).

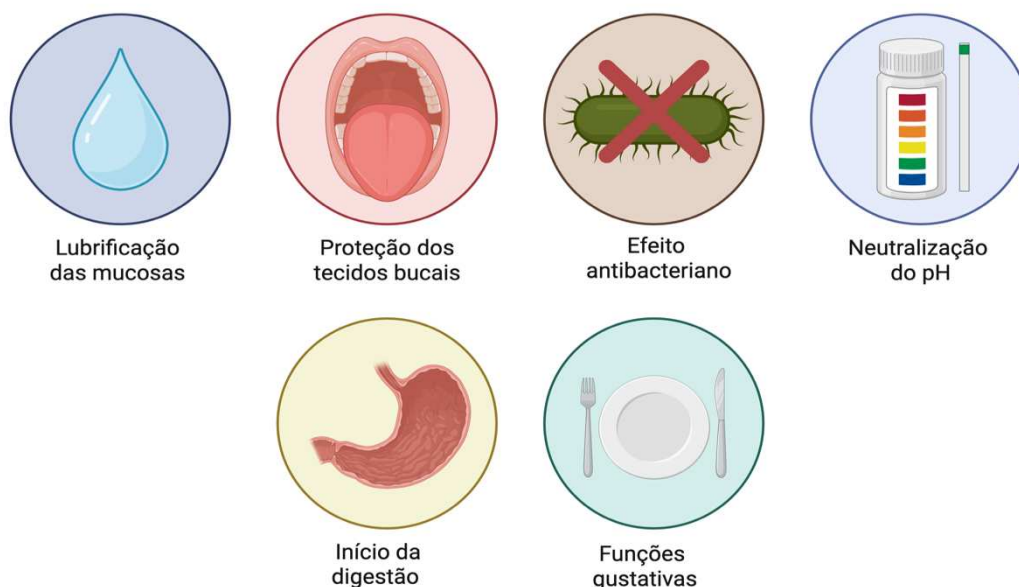


Figura 7 | Original – Função da saliva

Hoje em dia, a saliva tornou-se uma ferramenta de diagnóstico muito útil, pois é facilmente recolhida através de um procedimento não invasivo e barato, que permitiu obter biomarcadores para várias doenças bucodentais e sistêmicas (Roi et al., 2019).

Devido à ausência de lesões clínicas no BMS, é particularmente importante encontrar marcadores específicos que nos ajudem a compreender a patogénese, diagnosticar e monitorizar a doença.

Por este motivo, foram realizados vários estudos com o objetivo de identificar e quantificar biomarcadores salivares (Fernández-Agra et al., 2023; Kappes & Kappes Biomarqueurs, 2023). Várias moléculas, como biomarcadores da dor com DHEA (dehidroepiandrosterona), biomarcadores do stress com cortisol ou α -amilase, biomarcadores da inflamação com IL-2 / IL-6 ou ainda componentes como compostos químicos e IgA, foram estudados. No entanto, os resultados são por vezes contraditórios e não existe um consenso real sobre o biomarcador a utilizar no BMS.

2.2 Revisões Sistemáticas Sobre Biomarcadores no BMS

Nos últimos anos, vários trabalhos de revisão sistemática exploraram este tema. Seguindo uma estratégia de pesquisa rigorosa e critérios precisos para a inclusão e extração de dados, para a realização desta revisão umbrella. O objetivo desta abordagem foi analisar as revisões sistemáticas e as meta-análises relativas aos biomarcadores associados à síndrome da boca ardente e reunir as evidências científicas existentes a partir da seguinte questão: «É possível identificar biomarcadores na saliva e no sangue de pacientes com síndrome da boca ardente em comparação com um grupo de controlo?».

II. Materiais e Métodos

A presente Umbrella review foi desenvolvida de acordo com as diretrizes PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), atualizadas em 2020.

A questão clínica formulada foi: «É possível identificar biomarcadores na saliva e no sangue de pacientes com síndrome da boca ardente em comparação com um grupo de controlo?». As seguintes declarações PICO foram definidas: “Em pacientes com síndrome da boca ardente (P), a análise de biomarcadores salivares e séricos (I), comparada com a sua ausência ou com controlos saudáveis (C), permite melhorar o diagnóstico e o tratamento da síndrome? (O)”.

1. Critérios de Elegibilidade

Foram incluídas: (1) revisões sistemáticas com ou sem meta-análises; (2) que examinam os biomarcadores salivares e/ou séricos associados ao BMS; (3) com acesso total aos resultados, dados e conclusões, nessas bases de dados.

Os estudos selecionados devem incluir (4) adultos (com idade igual ou superior a 18 anos) diagnosticados com a síndrome da boca ardente.

Não tendo sido imposta qualquer limitação quanto ao ano de publicação ou ao idioma dos estudos.

Foram excluídos: (1) artigos não científicos; (2) estudos primários; (3) estudos de caso; e (4) revisões narrativas. Esta seleção garante o rigor científico e a relevância da informação analisada.

2. Estratégia de Pesquisa

As bases de dados utilizadas foram as seguintes: PubMed / Medline, Scopus, Google Scholar, Web of science, TRIP (Turning Research into Practice) e o Embase.

As bases de dados selecionadas oferecem uma ampla cobertura da literatura científica em medicina e odontologia, permitindo a identificação de estudos relevantes sobre a síndrome da boca ardente, bem como sobre a utilização de biomarcadores salivares e séricos para fins de diagnóstico.

As pesquisas serão realizadas através de palavras-chave específicas relacionadas com o tema, como: (“Burning mouth syndrome”; “Stomatodynia”; “Glossodynia”; “Biomarkers”; “serum biomarkers”; “salivary biomarkers”; “systematic review”; “meta-analysis”). Estas palavras-chave foram consolidadas numa chave de pesquisa única, nas bases de dados utilizadas.

A chave de pesquisa foi: ("Burning Mouth Syndrome"(MeSH) OR "Burning Mouth Syndrome" OR "Stomatodynia" OR "Glossodynia") AND ("Biomarkers"(MeSH) OR "salivary biomarkers" OR "serum biomarkers" OR saliva OR serum) AND ("systematic review" OR "meta-analysis" OR "metanalysis").

3. Seleção de Estudos

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica exaustiva, incluindo todas as revisões sistemáticas e/ou meta-análises relevantes e recentes especialmente os publicados nos últimos cinco a dez anos para garantir que a informação recolhida está atualizada e reflete os desenvolvimentos atuais no campo.

A pesquisa bibliográfica permitiu identificar um grande número de publicações potencialmente relevantes. Estas foram avaliadas de acordo com critérios de inclusão e exclusão predefinidos. Após a remoção dos duplicados, os títulos e resumos restantes foram cuidadosamente analisados e, em seguida, o artigo foi lido na íntegra para garantir a relevância dos estudos selecionados.

4. Extração de dados

Após aplicados dos critérios de inclusão/exclusão, a seleção de artigos será submetida a uma avaliação do risco de viés através da aplicação de uma ferramenta adequada, o AMSTAR 2 (A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews).

A extração dos dados foi realizada de acordo com critérios previamente estabelecidos, de forma imparcial, a partir dos dados obtidos nas seguintes revisões sistemáticas e meta-análises.

Foram extraídos dados como:

Autor (Ano), Método de Análise, Motores de busca, Localização, Período de pesquisa, Número de artigos, Objetivo, Número de biomarcadores estudados, Conclusão e Ferramenta de avaliação da qualidade.

5. Avaliação do risco de viés

Para avaliar a qualidade metodológica dos artigos potencialmente incluídos, é conveniente utilizar ferramenta AMSTAR 2, que avalia a fiabilidade das revisões sistemáticas através de 16 critérios. Este sistema classifica a qualidade dos estudos em quatro níveis: Elevada (nenhuma ou uma fraqueza menor), indicando um resumo preciso e completo dos resultados; Moderada (mais de uma fraqueza menor), sugerindo um resumo exato dos estudos incluídos; Fraca (uma falha crítica), indicando que a revisão pode não estar completa ou exata; e criticamente fraca (mais de uma falha crítica), significando que a revisão não pode ser considerada um resumo fiável.

A ponderação dos estudos foi realizada utilizando a ferramenta AMSTAR2 (https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php).

III. Resultados

1. Seleção e características dos estudos

A totalidade das referências identificadas com potencial de relevância, através da chave referida previamente, foi de 561, sendo que 11 foram identificadas na PubMed, 15 na Web of Science, 9 no Scopus e no TRIP e 491 no Google Scholar.

Procedeu-se à eliminação, neste total de referências, de 40 referências duplicadas, resultando em 521 para consequente leitura do título e do abstract. Após a leitura do título e abstract foram excluídos 511 artigos, restando assim 10 artigos para leitura integral.

De seguida, e em consonância com os critérios de inclusão e exclusão previamente elaborados para este estudo, procedeu-se à eliminação de 4 artigos, restando 6 artigos para serem incluídos na revisão Umbrella. As descrições dos motivos para estas exclusões encontram-se explícitas na Tabela 2.

Tabela 2 | Justificações para exclusão de artigos

Nº	Referências	Motivo
1	Porporatti AL, de Oliveira Machado CA, Alajbeg I, Alajbeg IZ, Paszynska E, Dmitrzak-Weglarz M, Braud A, Boucher Y. Opiorphin as a biomarker of orofacial conditions: a meta-analysis. Sci Rep. 2023 Sep 19;13(1):15533. doi: 10.1038/s41598-023-42051-y. PMID: 37726305; PMCID: PMC10509258.	NR
2	Campello CP, Pellizzer EP, Vasconcelos BCDE, Moraes SLD, Lemos CAA, Muniz MTC. Evaluation of IL-6 levels and +3954 polymorphism of IL-1 β in burning mouth syndrome: A systematic review and meta-analysis. J Oral Pathol Med. 2020 Nov;49(10):961-968. doi: 10.1111/jop.13018. Epub 2020 May 30. PMID: 32274841.	NR
3	Evaluation of the relation between salivary alpha-amylase level and oral diseases with the stress etiology: a systematic review and meta-analysis	Classificação Amstar 2 Criticamente fraco
4	Investigation of Salivary Biomarkers IL-6, IL-1 β , and TNF- α in Burning Mouth Syndrome: A Systematic Review	Classificação Amstar 2 Criticamente fraco

NR = Não relevante

2. PRISMA Flow-Chart

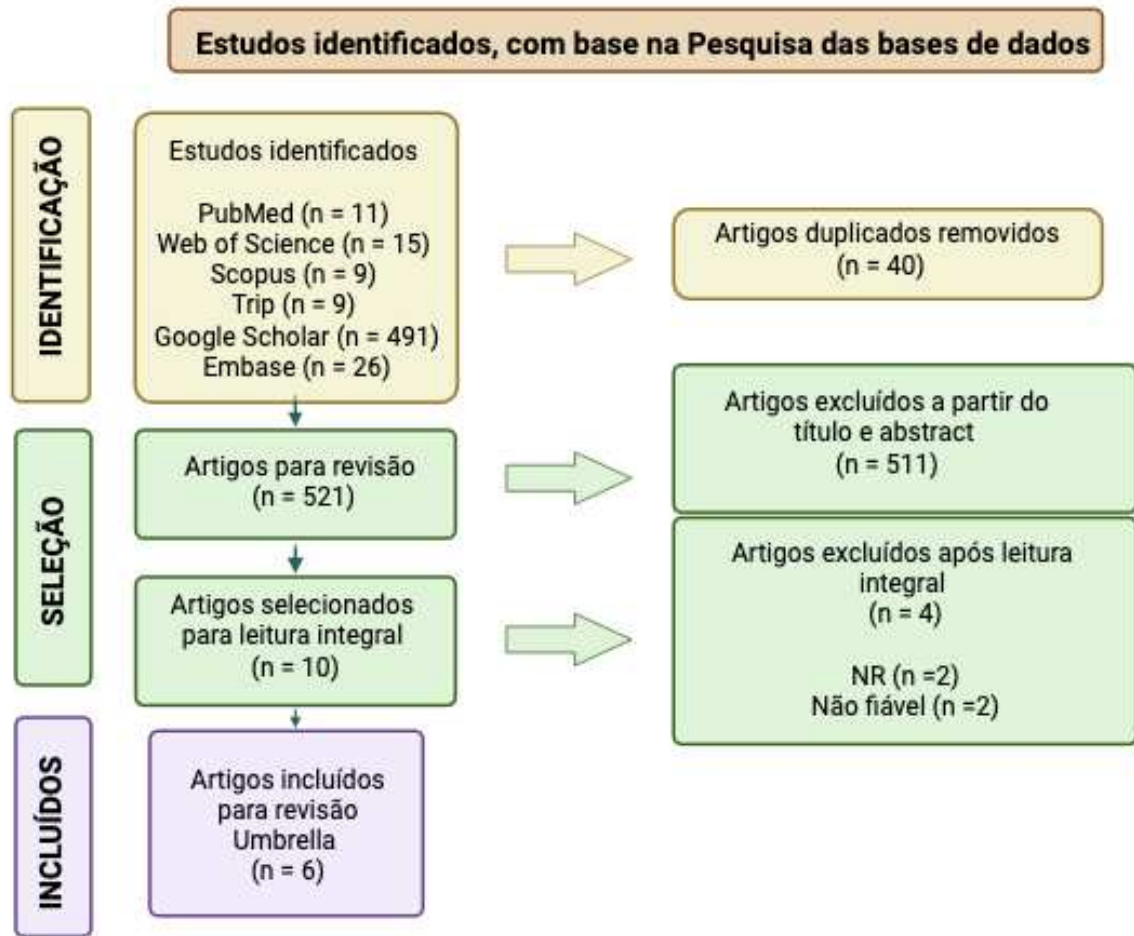


Figura 8 | Original – Diagrama do processo de exclusão e inclusão da revisão de literatura

3. Risco de viés (Quality Assesment)

Dos 6 artigos analisados, dois tiveram um resultado de qualidade de Moderada a Elevada, três tiveram um resultado de Moderada e, por fim um foi avaliado Baixa a Moderada segundo os critérios do AMSTAR2. Esta avaliação dos resultados é apresentada na Tabela 3.

Tabela 3 | Risco de viés de revisões sistemáticas (ferramenta AMSTAR 2)

Autor / ano	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Em geral
(Fernández-Agra et al., 2023)	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	N	S	S	S	S	Moderada a Elevada
(Kappes et al., 2023)	S	N	S	S	S	S	PS	S	S	S	N	N	S	N	S	S	Moderada
(Kishore et al., 2019)	S	N	S	S	S	S	S	S	S	N	N	N	S	N	S	S	Baixa a Moderada
(He et al., 2024)	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	PS	N	S	N	S	S	Moderada a Elevada
(Porporatti et al., 2023)	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	Moderada
(Brauwers et al., 2024)	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	PS	N	S	N	S	S	Moderada

S - Sim; *PS* - Parcialmente Sim; *N* – Não

4. Síntese de resultados

A extração de dados em todas as revisões foi realizada de acordo com as bases de dados padrão: PubMed / Medline, EMBASE e Cochrane Library. Além destas bases de dados, houve autores que consultaram mais bases como, Web of Science (Brauwers et al., 2024; Fernández-Agra et al., 2023; Kappes et al., 2023; Porporatti et al., 2023), Livio(Porporatti et al., 2023) e SCOPUS (Brauwers et al., 2024; Fernández-Agra et al., 2023; Porporatti et al., 2023).

A literatura cinzenta foi consultada num estudo (Porporatti et al., 2023) e incluiu Google Scholar, Open Grey, ProQuest et Clinical trial.

As seis estudos selecionados para esta revisão exploraram a presença de biomarcadores em pessoas com síndrome da boca ardente, comparando-os com indivíduos que não apresentavam essa patologia. O objetivo comum dessas pesquisas é compreender melhor os mecanismos biológicos envolvidos nesse distúrbio ainda amplamente desconhecido e avaliar a presença de biomarcadores presentes em pacientes com BMS. Entre as seis

revisões sistemáticas analisadas, dois se concentraram exclusivamente nos biomarcadores da saliva (Fernández-Agra et al., 2023a; Kappes et al., 2023), enquanto as outras quatro (Brauwers et al., 2024; He et al., 2024; Kishore et al., 2019; Porporatti et al., 2023) alargaram o seu campo de análise aos biomarcadores presentes tanto na saliva como no soro, permitindo assim uma abordagem mais global e comparativa.

Para facilitar a compreensão e organizar os resultados de forma mais clara, os biomarcadores identificados nos diferentes estudos foram agrupados em 5 categorias: (1) biomarcadores relacionados com a dor, (2) biomarcadores associados à inflamação, (3) biomarcadores de stress, (4) oligoelementos e aníons, e (5) outros biomarcadores específicos, tais como certas imunoglobulinas:

4.1 Biomarcadores relacionados com a dor

A dehidroepiandrosterona (DHEA) é uma hormona esteróide produzida principalmente pelas glândulas suprarrenais, mas também em quantidades menores pelos ovários e testículos e pelo sistema nervoso central através da medula espinal. É um precursor de outras hormonas sexuais, como os estrogénios e a testosterona. Este esteróide revelou-se envolvido na modulação dos processos sensoriais, nomeadamente na dor neuropática (Fernandes et al., 2009).

Segundo (Brauwers et al., 2024; Fernández-Agra et al., 2023), os dados disponíveis sobre os níveis de DHEA em pacientes com BMS são contraditórios. Um estudo evidencia uma diminuição significativa dessa hormona nos pacientes, enquanto outro relata níveis mais elevados em comparação com o grupo de controlo, sem que essa diferença seja estatisticamente significativa. Por fim, um terceiro estudo não relata nenhuma diferença entre os dois grupos.

Segundo (Kappes et al., 2023) os resultados estão de acordo com os de Fernández-Agra, também se encontram níveis mais baixos de DHEA em pacientes com BMS num estudo e dois outros estudos que não mostraram diferença significativa.

De acordo com (He et al., 2024; Porporatti et al., 2023) os níveis de DHEA, são significativamente mais baixos em pacientes com BMS.

A opiorfina é um peptídeo endógeno que possui propriedades analgésicas potentes, impedindo a degradação das enkefalinas, moléculas que aliviam a dor, o que reforça o seu efeito.

Segundo (Fernández-Agra et al., 2023), os resultados são contraditórios, pois um estudo encontrou níveis mais baixos de opiorfina salivares em pacientes com BMS, mas sem significância estatística, enquanto outro observou que os níveis de opiorfina salivares em pacientes com BMS eram significativamente mais elevados.

De acordo com (Kappes et al., 2023), um estudo mostra níveis mais elevados de opiorfina na saliva não estimulada em pacientes com BMS, enquanto outro não mostra diferença.

Para (He et al., 2024), os níveis de opiorfinas eram significativamente mais elevados no grupo BMS do que no grupo saudável.

Para terminar (Porporatti et al., 2023), em relação à opiorfina salivar, não foram observadas diferenças significativas entre os pacientes com BMS e os indivíduos do grupo de controlo. Por outro lado, os níveis séricos de opiorfina foram aproximadamente duas vezes mais elevados nos pacientes com BMS em comparação com o grupo de controlo.

Como explicado anteriormente neste trabalho, o NGF (Fator de Crescimento Nervoso) é uma proteína essencial para o desenvolvimento e a sobrevivência dos neurónios. Em caso de lesão, a sua produção aumenta, provocando uma superexpressão dos genes que codificam os recetores TRPV1 e P2X3, envolvidos na transmissão da dor.

(Fernández-Agra et al., 2023) encontraram níveis significativamente mais elevados de NGF em pacientes com BMS.

Além disso (Kappes et al., 2023), encontra níveis de NGF mais elevados em pacientes com BMS num estudo e iguais noutro.

A substância P é um neuropeptídeo que desempenha um papel importante na transmissão da dor. É libertada pelos neurónios sensoriais em resposta a estímulos dolorosos.

Segundo (Fernández-Agra et al., 2023), os resultados são contraditórios, pois um estudo mostra níveis significativamente mais elevados de substância P em pacientes com BMS, enquanto outro mostra níveis significativamente mais baixos.

De acordo com (Kappes et al., 2023), os níveis salivares de substância P são mais baixo num estudo e igual numa outra.

O estradiol e a progesterona são duas hormonas sexuais femininas importantes, que desempenham um papel central no ciclo menstrual, na fertilidade e na regulação de várias funções corporais, incluindo a perceção da dor. O estradiol pode modular a dor de forma variável, enquanto a progesterona tende a reduzi-la.

Segundo (Brauwers et al., 2024; Fernández-Agra et al., 2023; Kappes et al., 2023) num estudo, os níveis de estradiol na saliva são mais elevados em pacientes com BMS, e noutro estudo, foram encontrados níveis significativamente mais baixos deste biomarcador em pacientes com BMS. O mesmo aconteceu com a progesterona, embora sem significância estatística em nenhum dos estudos.

A calprotectina é uma proteína que marca a inflamação, libertada pelos neutrófilos e a triptase é uma enzima dos mastócitos, envolvida nas respostas inflamatórias e na dor neurogênica.

De acordo com (Fernández-Agra et al., 2023), as concentrações salivares de triptase e calprotectina são mais elevadas em pacientes com BMS, mas apenas o aumento da triptase é estatisticamente significativo. No entanto,segundo (Kappes et al., 2023) os níveis de calprotectina são iguais em pacientes com BMS.

4.2 Biomarcadores associados à inflamação

As citocinas são um conjunto de proteínas produzidas pelas células do sistema imunitário. Elas desempenham um papel fundamental na regulação das respostas do organismo às infecções, participando na regulação dos mecanismos imunitários, inflamatórios e relacionados com lesões teciduais. O stress influencia fortemente as concentrações de citocinas no organismo, devido à sua estreita ligação com vários neurotransmissores essenciais (Kishore et al., 2019).

A IL-2 e a IL-6 são duas citocinas envolvidas na resposta imunitária: a IL-2 está envolvida na ativação dos linfócitos T, enquanto a IL-6 desempenha um papel importante na inflamação crónica.

(Fernández-Agra et al., 2023), observam níveis mais baixos de IL-2 e mais elevados de IL-6 em pacientes com BMS, sem significância estatística em ambos os casos.

De acordo com (Kishore et al., 2019) : relativamente à interleucina 2 (IL-2), os resultados são contraditórios: dos quatro estudos que a analisaram, um relata níveis mais baixos em pacientes com BMS, outro observa níveis mais elevados, enquanto dois estudos não encontram nenhuma diferença estatisticamente significativa entre pacientes com BMS e controles saudáveis.

Em relação à interleucina 6 (IL-6), quatro estudos mostraram níveis semelhantes entre os grupos BMS e controle, dois relataram níveis elevados no BMS e um observou, ao contrário, níveis mais baixos nos pacientes com BMS.

Além disso, no que diz respeito às interleucinas IL-4, IL-10, IL-1 β e o interferon gama, todos os estudos relatam a ausência de diferenças significativas nos níveis dessas citocinas entre os pacientes com BMS e os grupos de controlo. Enquanto que para o TNF- α e IL-8 os resultados são contraditórios. Por fim, os níveis de IL-18 parecem ser mais elevados em pacientes com BMS.

Para (He et al., 2024), os níveis de interleucina 2 são significativamente mais baixos. (Porporatti et al., 2023) Não encontra diferenças nos níveis de IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 e TNF- α .

O óxido nítrico (NO), os nitratos, os nitritos e os radicais livres de oxigénio (ROS) são moléculas envolvidas no stress oxidativo e nos processos inflamatórios.

Segundo (Fernández-Agra et al., 2023; Kappes et al., 2023) valores mais elevados, embora não estatisticamente significativos, de NO, nitritos e nitratos foram observados no grupo BMS em comparação com o grupo de controlo. No entanto, os níveis de radicais livres de oxigénio (ROS) estavam significativamente reduzidos nos pacientes com BMS.

4.3 Biomarcadores do stress

O cortisol é um glucocorticóide secretado pela glândula corticossurrenal que regula homeostase em caso de stress emocional e físico.

Segundo (Brauwers et al., 2024; Fernández-Agra et al., 2023; He et al., 2024; Porporatti et al., 2023) os níveis de cortisol são mais elevados em pacientes com BMS.

Quatro estudos demonstraram níveis mais elevados de cortisol em pacientes com BMS, enquanto dois outros estudos relataram níveis iguais entre pacientes com BMS e controles saudáveis (Kappes et al., 2023).

A α -amilase é um dos componentes salivares mais abundantes, produzido pelas glândulas salivares, especialmente nas glândulas parótidas. A sua principal função é contribuir para a decomposição dos hidratos de carbono complexos durante o processo de digestão.

De acordo com (Fernández-Agra et al., 2023; He et al., 2024; Kappes et al., 2023; Porporatti et al., 2023) os níveis de α -amilase salivar são mais elevados em pacientes com BMS.

4.4 Oligoelementos e Aniões

Segundo (Fernández-Agra et al., 2023), um estudo evidenciou níveis significativamente mais elevados de K, cloreto e P no grupo BMS, enquanto (Fernández-Agra et al., 2023; He et al., 2024) encontrou níveis significativamente mais elevados de B, Cr, Li, Ni, Pb e Sr no grupo BMS em comparação com o grupo controle.

De acordo com (Kappes et al., 2023.), a análise estatística mostra que as concentrações salivares de cálcio, potássio e zinco em pacientes com BMS são globalmente semelhantes às de indivíduos saudáveis. No entanto, para o potássio e o zinco, a forte heterogeneidade dos dados limita a confiabilidade das conclusões. Por outro lado, foi observada uma redução significativa do magnésio salivar em pacientes com BMS em comparação com o grupo de controle.

4.5 Outros Biomarcadores específicos

A IgA é uma glicoproteína imunológica que atua como defesa contra os agentes patogénicos.

(Fernández-Agra et al., 2023; He et al., 2024; Kappes et al., 2023; Porporatti et al., 2023) Evidenciou taxas de IgA mais elevadas no grupo BMS do que no grupo de controle.

A FSH (hormônio folículo-estimulante) é um hormônio gonadotrópico secretado pela hipófise. Ela desempenha um papel fundamental na regulação do ciclo menstrual nas mulheres e na espermatogênese nos homens. (Brauwers et al., 2024) Verificou-se que a FSH era estatisticamente mais elevada no grupo BMS do que no grupo de controle.

4.6 Método de análise

Dos estudos analisados, dois (Brauwers et al., 2024; Kishore et al., 2019) são revisões sistemáticas. Quatro estudos (Fernández-Agra et al., 2023a; He et al., 2024; Kappes et al., 2023; Porporatti et al., 2023) são revisões sistemáticas e/ou meta-análises.

Tabela 4 | Características das Revisões Sistemáticas e/ou Meta-análises incluídas

Autor	Método de Análise	Motores de Busca	Localização	Período de pesquisa	No de artigos
(Fernández-Agra et al., 2023)	RS-MA	PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Cochrane Library	Espanha (Universidade de Madrid)	Até 5 de julho de 2022	17 estudos
(Kappes et al., n.d.) 2023	RS-MA	PubMed, Web of Science, Cochrane Library	França (CHU Clermont-Ferrand)	Até setembro de 2022	- 29 estudos em análise qualitativa - 15 meta-análise
(Kishore et al., 2019)	RS	PubMed/MEDLINE, Embase	Paquistão (Universidade Ziauddin, Karachi)	Novembro de 1986 a novembro de 2018	8 estudos
(He et al., 2024)	RS-MA	PubMed, Embase, Cochrane Library	China (Hospital Central do Distrito de Longhua, Shenzhen, e Universidade Médica do Sudoeste, Luzhou)	Até 15 de março de 2023	12 estudos
(Porporatti et al., 2023)	RS-MA	EMBASE, LIVIVO, PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar, Open Grey, ProQuest, Clinical trial.	Universidade Paris Cité, França, NARSM Brésil	Até 12 de janeiro de 2022	30 estudos
(Brauwers et al., 2024)	RS	PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, Embase	Brasil	Até outubro de 2022	4 estudos

Tabela 4 | Características das Revisões Sistemáticas e/ou Meta-análises incluídas

Autor	Objetivo	Número de biomarcadores estudados	Conclusão	Ferramenta de avaliação da qualidade	AMSTAR 2
(Fernández-Agra et al., 2023)	Avaliar biomarcadores salivares alterados em pacientes com BMS	54 biomarcadores salivares	O cortisol salivar é o único biomarcador que apresenta um aumento significativo no BMS	Newcastle-Ottawa Scale (NOS)	Moderada a elevada
(Kappes et al., n.d.)	Realizar uma síntese qualitativa e quantitativa dos biomarcadores salivares no BMS em comparação com indivíduos saudáveis	74 biomarcadores salivares, 9 incluídos na meta-análise	O cortisol e a IgA salivar são significativamente mais elevados em pacientes com BMS. Outros biomarcadores apresentam resultados heterogêneos	Newcastle-Ottawa Scale	Moderada
(Kishore et al., 2019)	Avaliar a expressão das citocinas e o seu papel na fisiopatologia da BMS	8 citocinas	As citocinas parecem estar envolvidas na BMS, mas os resultados são heterogêneos e insuficientes para designar biomarcadores fiáveis	Newcastle-Ottawa Scale	Baixa a moderada
(He et al., 2024)	Avaliar se biomarcadores salivares e séricos podem ser usados para detectar distúrbios psicológicos (ansiedade, depressão) em pacientes com BMS	43 biomarcadores salivares e 35 biomarcadores séricos	O cortisol salivar é significativamente mais elevado em pacientes com BMS e pode ser um biomarcador útil para avaliar o estado psicológico	Newcastle-Ottawa Scale	Moderada a elevada

Tabela 4 | Características das Revisões Sistemáticas e/ou Meta-análises incluídas

Autor	Objetivo	Número de biomarcadores estudados	Conclusão	Ferramenta de avaliação da qualidade	AMSTAR 2
(Porporatti et al., 2023)	Existe uma associação entre o BMS e o stress, em comparação com pessoas saudáveis, e quais são os biomarcadores que diferem?	13 biomarcadores	O stress e níveis de de cortisol, α -amilase, IgA e biomarcadores IL-8 era significativamente mais elevado no grupo BMS do que nos indivíduos de controlo	JBI	Moderada
(Brauwers et al., 2024)	Examinar as variações hormonais sexuais em pacientes com BMS e sua possível correlação com os sintomas e a qualidade de vida	4 hormonas sexuais : estradiol, DHEA, progesterona, FSH	Algumas hormonas (em particular o estradiol e a FSH) são alteradas no BMS, mas não foi observada qualquer correlação clara com a gravidade dos sintomas	Newcastle-Ottawa Scale	Moderada

IV. Discussão

Esta revisão *umbrella* teve como objetivo sintetizar os dados disponíveis provenientes de revisões sistemáticas e meta-análises sobre biomarcadores salivares e séricos associados à síndrome da boca ardente. O objetivo foi esclarecer a sua potencial implicação na fisiopatologia do BMS, bem como a sua utilização para melhorar o diagnóstico de pacientes com esta síndrome.

A decisão de realizar uma revisão *umbrella* baseia-se em vários fatores, principalmente:

Primeiramente, o BMS continua a ser uma doença orofacial mal compreendida, multifatorial, sem lesões visíveis e frequentemente difícil de diagnosticar. Essa falta de conhecimento nos dados contribui para que os doentes com BMS continuem a receber cuidados insuficientes, muitas vezes devido a diagnósticos tardios ou errados, devido à ausência de marcadores objetivos e critérios diagnósticos bem estabelecidos. Uma revisão *umbrella* permitiria esclarecer se os biomarcadores biológicos fornecem elementos objetivos e padronizáveis para compreender melhor a sua patogénese e simplificar o diagnóstico.

Além disso, vários estudos exploraram biomarcadores relacionados ao stress, inflamação, desequilíbrios hormonais ou stress oxidativo, mas os resultados são heterogêneos, por vezes contraditórios, e ainda não foi publicada nenhuma revisão *umbrella* sobre biomarcadores nesta síndrome.

Todas as seis revisões sistemáticas incluídas nesta revisão *umbrella* concordam com a importância crescente atribuída à identificação de biomarcadores, tanto salivares como séricos, no BMS. Embora as metodologias variem, todos estes estudos visam compreender melhor os mecanismos biológicos subjacentes a esta doença (Brauwers et al., 2024; Fernández-Agra et al., 2023; He et al., 2024; Kappes et al., 2023; Kishore et al., 2019; Porporatti et al., 2023).

Os estudos incluídos distinguem-se, em primeiro lugar, pela abordagem metodológica relativa ao tipo de biomarcadores analisados: enquanto duas revisões se concentram exclusivamente em biomarcadores salivares (Fernández-Agra et al., 2023; Kappes et al., 2023), as outras quatro alargam o seu campo de investigação, incluindo também biomarcadores séricos (Brauwers et al., 2024; He et al., 2024; Kishore et al., 2019; Porporatti et al., 2023). Essa complementaridade enriquece a compreensão global do BMS, mas também introduz uma certa heterogeneidade nos resultados, tornando sua comparação mais complexa.

Os resultados obtidos, devido à sua heterogeneidade metodológica e às diferenças entre as populações estudadas, não nos permitem chegar a uma conclusão clara, uniforme e consensual. No entanto, nos seis artigos analisados, emerge um interesse recorrente na exploração de biomarcadores, nomeadamente o cortisol e a alfa-amilase, cuja relevância no contexto da síndrome da boca ardente é regularmente destacada. Estes marcadores parecem ser pistas promissoras para uma melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos, bem como para permitir objetivar e simplificar o diagnóstico na prática clínica.

Os biomarcadores relacionados com a dor, tais como o DHEA, a substância P, a opiorfina ou ainda o NGF, apresentam resultados muito heterogêneos. Enquanto alguns estudos revelam níveis mais baixos de DHEA (He et al., 2024; Porporatti et al., 2023), outros, como (Brauwers et al., 2024; Fernández-Agra et al., 2023; Kappes et al., 2023), relatam resultados contraditórios ou mesmo insignificantes.

O mesmo se aplica à opiorfina, cujos níveis salivares variam significativamente entre os estudos, com alguns a encontrar um aumento significativo (He et al., 2024) e outros nenhuma diferença para os níveis de opiorfina salivares, mas significativamente mais elevados para os níveis de opiorfina séricas (Porporatti et al., 2023). Por isso, seria interessante realizar outros estudos sobre a opiorfina sérica no futuro, a fim de verificar se ela pode realmente ser utilizada para o diagnóstico do BMS.

No entanto, o NGF parece ser consensual em dois estudos embora sem muitas provas significativas (Fernández-Agra et al., 2023; Kappes et al., 2023) que relatam um aumento em pacientes com BMS, o que corrobora as hipóteses de sensibilização periférica relacionada à dor neuropática.

Em relação aos biomarcadores inflamatórios, particularmente as citocinas, os resultados são igualmente variados. Por exemplo, os níveis de IL-2 e IL-6 não mostram uma tendência clara; alguns estudos encontram-nos aumentados, outros diminuídos (Fernández-Agra et al., 2023; He et al., 2024) e outros iguais (Porporatti et al., 2023). Apenas o IL-18 pareceu estar significativamente elevado em pacientes com BMS (Kishore et al., 2019).

Os marcadores de stress, como o cortisol e a α -amilase salivar, parecem mais consistentes e mais úteis para o futuro: vários estudos relatam o seu aumento em pacientes com BMS, sugerindo uma ligação plausível entre o stress crónico e o BMS (Brauwers et al., 2024; He et al., 2024; Porporatti et al., 2023). Tendo em conta estes resultados, seria pertinente que estudos futuros avaliassem se os tratamentos do BMS permitem reduzir os níveis de cortisol nos pacientes, uma vez que a medição do cortisol salivar pode constituir um biomarcador objetivo para o acompanhamento e a eficácia terapêutica.

No entanto, (Kappes et al., 2023) nuanciam esta constatação, apontando níveis semelhantes aos dos grupos de controlo em alguns casos para os níveis de cortisol.

Da mesma forma, em relação à alfa-amilase, os estudos concordam que os níveis são mais elevados em pacientes com BMS o que também o torna um potencial biomarcador para o diagnóstico de pacientes com BMS. No entanto, em relação à alfa-amilase, a maioria dos estudos indica que não foi possível realizar uma meta-análise sobre este biomarcador devido às diferentes unidades de medida utilizadas nos estudos (Fernández-Agra et al., 2023; He et al., 2024; Kappes et al., 2023). Apenas um estudo (Porporatti et al., 2023) sugere um aumento significativo de cerca de 40,62% nos níveis de alfa-amilase em pacientes com BMS. Assim, no futuro, serão necessários outros estudos com resultados apresentados numa escala internacional para confirmar este resultado. Por isso, o aumento dos biomarcadores do stress em pacientes com BMS reforça a relação entre o estado emocional de ansiedade e depressão e a presença de BMS.

Os dados relativos aos oligoelementos e aos aniões também revelam uma grande heterogeneidade. Se alguns minerais, como o magnésio, apresentam uma diminuição significativa nos pacientes (Kappes et al., 2023), outros, como o potássio, o zinco ou o cálcio, apresentam resultados mais variáveis. Além disso, elementos menos comuns,

como boro, chumbo ou lítio, são relatados em excesso em pacientes com BMS (Fernández-Agra et al., 2023; He et al., 2024).

Por fim, outros biomarcadores específicos, como IgA, são encontrados em níveis mais elevados em pacientes com BMS em alguns estudos. Meta-análises também mostraram resultados conclusivos, pelo que este biomarcador também poderia ser utilizado para diagnosticar o BMS (Fernández-Agra et al., 2023; He et al., 2024; Kappes et al., 2023; Porporatti et al., 2023), mas ainda são pouco estudados e requerem investigações adicionais.

Os resultados relativos ao FSH são um pouco menos conclusivos e numerosos, uma vez que apenas um estudo verifica que os níveis de FSH são mais elevados em pacientes com BMS (Brauwers et al., 2024).

1. Limitações deste estudo

Este estudo apresenta algumas limitações que devem ser consideradas na interpretação dos resultados.

As revisões analisadas apresentam, em primeiro lugar, grande heterogeneidade nos diferentes critérios de inclusão e a seleção de pacientes com BMS.

Outra limitação é que a maioria dos biomarcadores não foi analisada vezes suficientes para se chegar a conclusões fiáveis. Parece necessário que estudos futuros, idealmente prospectivos, sejam realizados com uma caracterização rigorosa da população estudada, incluindo variáveis como sexo, idade, comorbidades e tratamentos em curso. Além disso, um protocolo metodológico padronizado deve ser adotado, especialmente na escolha dos métodos de dosagem, dos tipos de amostras biológicas (saliva estimulada ou não, soro), bem como na categorização precisa dos critérios diagnósticos do BMS.

Por outro lado, poucos estudos distinguem os tipos de BMS (primário vs. secundário) ou levam em consideração o estado hormonal, a idade ou o sexo na interpretação dos biomarcadores.

Por fim, algumas revisões sistemáticas incluíram artigos com algumas limitações metodológicas, o que influencia esta revisão *umbrella*.

V. Conclusões

Esta revisão umbrella permitiu reunir e sintetizar os dados científicos atualmente disponíveis sobre biomarcadores salivares e séricos associados à síndrome da boca ardente, com base em seis revisões sistemáticas. Apesar de os resultados se manterem heterogêneos, especialmente no que diz respeito aos biomarcadores relacionados com a dor e a inflamação, alguns marcadores de stress, como o cortisol e a α -amilase salivar, mostram-se mais consistentes e promissores. No entanto, são necessários estudos adicionais não só para confirmar a sua utilidade diagnóstica, mas também para avaliar o impacto dos tratamentos na evolução destes biomarcadores. A opiorfina sérica também se destaca como um biomarcador potencialmente relevante, embora ainda pouco explorado. Investigações complementares são essenciais para compreender melhor o seu mecanismo de ação e a sua utilidade clínica. O BMS continua a ser uma patologia pouco reconhecida, muitas vezes desvalorizada, e até hoje não existe qualquer tratamento curativo validado. Assim, é fundamental intensificar a investigação e promover uma maior consciencialização em relação a esta síndrome.

VI. Referências bibliográficas

- Adamo, D., & Spagnuolo, G. (2022). Burning Mouth Syndrome: An Overview and Future Perspectives. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(1). <https://doi.org/10.3390/IJERPH20010682>
- Affoo, R. H., Foley, N., Garrick, R., Siqueira, W. L., & Martin, R. E. (2015). Meta-Analysis of Salivary Flow Rates in Young and Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 63(10), 2142–2151. <https://doi.org/10.1111/JGS.13652>
- Albuquerque, R. J. C., de Leeuw, R., Carlson, C. R., Okeson, J. P., Miller, C. S., & Andersen, A. H. (2006). Cerebral activation during thermal stimulation of patients who have burning mouth disorder: an fMRI study. *Pain*, 122(3), 223–234. <https://doi.org/10.1016/J.PAIN.2006.01.020>
- Aravindhan, R., Vidyalakshmi, S., Kumar, M. S., Satheesh, C., Murali Balasubramaniam, A., & Srinivas Prasad, V. (2014). Burning mouth syndrome: A review on its diagnostic and therapeutic approach. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 6(SUPPL. 1). <https://doi.org/10.4103/0975-7406.137255>
- Beneng, K., Yilmaz, Z., Yiangou, Y., McParland, H., Anand, P., & Renton, T. (2010). Sensory purinergic receptor P2X3 is elevated in burning mouth syndrome. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 39(8), 815–819. <https://doi.org/10.1016/J.IJOM.2010.03.013>
- Bergdahl, J., Anneroth, G., & Ferris, H. (1995). Cognitive therapy in the treatment of patients with resistant burning mouth syndrome: a controlled study. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 24(5), 213–215. <https://doi.org/10.1111/J.1600-0714.1995.TB01169.X>
- Bergdahl M, Bergdahl J. Burning mouth syndrome: prevalence and associated factors. *J Oral Pathol Med*. 1999 Sep;28(8):350-4. doi: 10.1111/j.1600-0714.1999.tb02052.x. PMID: 10478959.
- Borelli, V., Marchioli, A., Di Taranto, R., Romano, M., Chiandussi, S., Di Lenarda, R., Biasotto, M., & Zabucchi, G. (2010). Neuropeptides in saliva of subjects with burning mouth syndrome: a pilot study. *Oral Diseases*, 16(4), 365–374. <https://doi.org/10.1111/J.1601-0825.2009.01648.X>
- Brailo V, Vučičević-Boras V, Alajbeg IZ, Alajbeg I, Lukenda J, Aćurković M. Oral burning symptoms and burning mouth syndrome-significance of different variables in 150 patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006 May 1;11(3):E252-5. PMID: 16648763.
- Brauwiers, K. G., Bueno, V. M., Calcia, T. B. B., & Daroit, N. B. (2024). Sexual hormones changes in burning mouth syndrome: A systematic review. *Journal of Oral Rehabilitation*, 51(11). <https://doi.org/10.1111/JOOR.13831>
- Campello, C. P., Pellizzer, E. P., Vasconcelos, B. C. do E., Moraes, S. L. D., Lemos, C. A. A., & Muniz, M. T. C. (2020). Evaluation of IL-6 levels and +3954 polymorphism of IL-1β in burning mouth syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 49(10), 961–968. <https://doi.org/10.1111/JOP.13018>

- 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>
- Cibirka, R. M., Nelson, S. K., & Lefebvre, C. A. (1997). Burning mouth syndrome: a review of etiologies. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 78(1), 93–97. [https://doi.org/10.1016/S0022-3913\(97\)70089-1](https://doi.org/10.1016/S0022-3913(97)70089-1)
- Coculescu, E. C., Tovar, S., & Coculescu, B. I. (2014). Epidemiological and etiological aspects of burning mouth syndrome. *Journal of Medicine and Life*, 7(3), 305. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4206710/>
- 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>
- de Souza, I. F., Mármora, B. C., Rados, P. V., & Visioli, F. (2018). Treatment modalities for burning mouth syndrome: a systematic review. *Clinical Oral Investigations*, 22(5), 1893–1905. <https://doi.org/10.1007/S00784-018-2454-6/TABLES/6>
- DSM-5-TR Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, texte révisé. (2023). 1296.
- Eliasson, L., Carlén, A., Laine, M., & Birkhed, D. (2003). Minor gland and whole saliva in postmenopausal women using a low potency oestrogen (oestriol). *Archives of Oral Biology*, 48(7), 511–517.
[https://doi.org/10.1016/S0003-9969\(03\)00094-3](https://doi.org/10.1016/S0003-9969(03)00094-3)
- Eslami, H., Azad, S. E., Shafiee-Kandjani, A. R., Tavakoli, F., & Fakhrzadeh, V. (2023). Investigation of Salivary Biomarkers IL-6, IL-1 β , and TNF- α in Burning Mouth Syndrome: A Systematic Review. *Middle East Journal of Rehabilitation and Health Studies* 2023 10:1, 10(1).
<https://doi.org/10.5812/MEJRH-131734>
- Fernandes, C. S. D., Salum, F. G., Bandeira, D., Pawlowski, J., Luz, C., & Cherubini, K. (2009). Salivary dehydroepiandrosterone (DHEA) levels in patients with the complaint of burning mouth: a case-control study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 108(4), 537–543.
<https://doi.org/10.1016/J.TRIPLEO.2009.06.022>
- Fernández-Agra, M., González-Serrano, J., de Pedro, M., Virto, L., Caponio, V. C. A., Ibáñez-Prieto, E., Hernández, G., & López-Pintor, R. M. (2023). Salivary biomarkers in burning mouth syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Oral Diseases*, 29(7), 2600–2613.
<https://doi.org/10.1111/ODI.14390>
- Freilich, J. E., Kuten-Shorrer, M., Treister, N. S., Woo, S. Bin, & Villa, A. (2020). Burning mouth syndrome: a diagnostic challenge. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 129(2), 120–124.
<https://doi.org/10.1016/J.OOOO.2019.09.015>
- Galli, F., Lodi, G., Sardella, A., & Vegni, E. (2017). Role of psychological factors in burning mouth syndrome: A systematic review and meta-

- analysis. *Cephalalgia*, 37(3), 265–277.
<https://doi.org/10.1177/0333102416646769/FORMAT/EPUB>
- Grushka, M. (1987). Clinical features of burning mouth syndrome. *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology*, 63(1), 30–36.
[https://doi.org/10.1016/0030-4220\(87\)90336-7](https://doi.org/10.1016/0030-4220(87)90336-7)
- GRUSHKA, M., EPSTEIN, J. B., & GORSKY, M. (2002). Burning Mouth Syndrome. *American Family Physician*, 65(4), 615–621.
<https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2002/0215/p615.html>
- Gurvits, G. E. (2013). Burning mouth syndrome. *World Journal of Gastroenterology*, 19(5), 665. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i5.665>
- Hakeberg M, Berggren U, Hägglin C, Ahlqvist M. Reported burning mouth symptoms among middle-aged and elderly women. *Eur J Oral Sci*. 1997 Dec;105(6):539-43. doi: 10.1111/j.1600-0722.1997.tb00214.x. PMID: 9469602.
- He, M., Huoshen, W., Li, X., & Sun, C. (2024). Salivary and serum biomarkers to evaluate psychological disorders in burning mouth syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 53(3), 182–192.
<https://doi.org/10.1111/JOP.13526>
- Hooten, W. M. (2016). Chronic Pain and Mental Health Disorders: Shared Neural Mechanisms, Epidemiology, and Treatment. *Mayo Clinic Proceedings*, 91(7), 955–970.
<https://doi.org/10.1016/J.MAYOCP.2016.04.029>
- Hulka, B. S., & Wilcosky, T. (1988). Biological markers in epidemiologic research. *Archives of Environmental Health*, 43(2), 83–89.
<https://doi.org/10.1080/00039896.1988.9935831>
- Imura, H., Shimada, M., Yamazaki, Y., & Sugimoto, K. (2016). Characteristic changes of saliva and taste in burning mouth syndrome patients. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 45(3), 231–236.
<https://doi.org/10.1111/JOP.12350>
- International Classification of Orofacial Pain, 1st edition (ICOP). (2020). *Cephalalgia : An International Journal of Headache*, 40(2), 129–221.
<https://doi.org/10.1177/0333102419893823>
- Ji, E. H., Diep, C., Liu, T., Li, H., Merrill, R., Messadi, D., & Hu, S. (2017). Potential protein biomarkers for burning mouth syndrome discovered by quantitative proteomics. *Molecular Pain*, 13.
<https://doi.org/10.1177/1744806916686796>
- Jung, W., & Lee, K.-E. (2023). Potential Biomarkers for an Evidence-Based Diagnosis of Burning Mouth Syndrome. *Journal of Oral Medicine and Pain*, 48(4), 131–136. <https://doi.org/10.14476/JOMP.2023.48.4.131>
- Just, T., Steiner, S., & Pau, H. W. (2010). Oral pain perception and taste in burning mouth syndrome. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 39(1), 22–27. <https://doi.org/10.1111/J.1600-0714.2009.00824.X>
- Kang, J. H., & Kho, H. S. (2019). Blood contamination in salivary diagnostics: current methods and their limitations. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 57(8), 1115–1124.
<https://doi.org/10.1515/CCLM-2018-0739>
- Kappes, F., & Kappes Biomarqueurs, F. (2023). *Biomarqueurs salivaires et burning mouth syndrome : revue systématique et méta-analyse de la*

- littérature*. Retrieved May 19, 2025, from <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04472904v1>
- Kappes, F., Kerrad, S., Grémeau-Richard, C., Devoize, L., & Devoize Salivary, L. (2023). Salivary biomarkers and burning mouth syndrome: a systematic review and meta-analysis of the literature Systematic Review Salivary biomarkers and burning mouth syndrome: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Journal of Oral Medicine and Oral Surgery*, 2023(3), 10. <https://doi.org/10.1051/mbcb/2023024i>
- 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>
- Kishore, J., Shaikh, F., Mirza, S., Raffat, M. A., Ikram, S., & Akram, Z. (2019). Cytokine levels and their role in the etiopathogenesis of Burning Mouth Syndrome: A systematic review. *Cephalalgia : An International Journal of Headache*, 39(12), 1586–1594. <https://doi.org/10.1177/0333102419854052>
- Kohorst, J. J., Bruce, A. J., Torgerson, R. R., Schenck, L. A., & Davis, M. D. P. (2015). The Prevalence of Burning Mouth Syndrome: A Population-Based Study. *The British Journal of Dermatology*, 172(6), 1654. <https://doi.org/10.1111/BJD.13613>
- Lamey, P. J., & Lamb, A. B. (1988). Prospective study of aetiological factors in burning mouth syndrome. *British Medical Journal (Clinical Research Ed.)*, 296(6631), 1243–1246. <https://doi.org/10.1136/BMJ.296.6631.1243>
- Lamey, P. J., & Lewis, M. A. (1989). Oral medicine in practice: burning mouth syndrome. *British Dental Journal*, 167(6), 197–200. <https://doi.org/10.1038/SJ.BDJ.4806969>
- Lauria, G., Majorana, A., Borgna, M., Lombardi, R., Penza, P., Padovani, A., & Sapelli, P. (2005). Trigeminal small-fiber sensory neuropathy causes burning mouth syndrome. *Pain*, 115(3), 332–337. <https://doi.org/10.1016/J.PAIN.2005.03.028>
- Liu, Y. F., Kim, Y., Yoo, T., Han, P., & Inman, J. C. (2018). Burning mouth syndrome: a systematic review of treatments. *Oral Diseases*, 24(3), 325–334. <https://doi.org/10.1111/ODI.12660>
- López-Jornet, P., Camacho-Alonso, F., & Andujar-Mateos, P. (2011). A prospective, randomized study on the efficacy of tongue protector in patients with burning mouth syndrome. *Oral Diseases*, 17(3), 277–282. <https://doi.org/10.1111/J.1601-0825.2010.01737.X>
- López-Jornet, P., Camacho-Alonso, F., & Lucero-Berdugo, M. (2008). Quality of life in patients with burning mouth syndrome. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 37(7), 389–394. <https://doi.org/10.1111/J.1600-0714.2008.00672.X>
- Main, D. M., & Basker, R. M. (1983). Patients complaining of a burning mouth. Further experience in clinical assessment and management. *British Dental Journal*, 154(7), 206–211. <https://doi.org/10.1038/SJ.BDJ.4805042>
- Maina, G., Albert, U., Gandolfo, S., Vitalucci, A., & Bogetto, F. (2005). Personality disorders in patients with burning mouth syndrome. *Journal*

- of *Personality Disorders*, 19(1), 84–93.
<https://doi.org/10.1521/PEDI.19.1.84.62182>
- Malamud, D. (2011). Saliva as a diagnostic fluid. *Dental Clinics of North America*, 55(1), 159–178. <https://doi.org/10.1016/J.CDEN.2010.08.004>
- Mayeux, R. (2004). Biomarkers: Potential Uses and Limitations. *NeuroRx*, 1(2), 182–188. <https://doi.org/10.1602/NEURORX.1.2.182/METRICS>
- Meneguette, A. F., Moraes, P. de C., Guimarães, A. S., Rodrigues, L., & Cruz, M. M. e. (2020). Pain perception and quality of life in burning mouth syndrome. *BrJP*, 3, 153–157. <https://doi.org/10.5935/2595-0118.20200027>
- Minguez-Sanz, M. P., Salort-Llorca, C., & Silvestre-Donat, F. J. (2011). Etiology of burning mouth syndrome: a review and update. *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 16(2).
<https://doi.org/10.4317/MEDORAL.16.E144>
- Moore PA, Guggenheimer J, Orchard T. Burning mouth syndrome and peripheral neuropathy in patients with type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2007 Nov-Dec;21(6):397-402. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2006.08.001. PMID: 17967714.
- Munerato, M. C., Susana, O., & Piñeyro De Serrano, T. (2016). Burning Mouth Syndrome-Latest update. *International Journal of Dentistry Research*, 1(1), 14–23. www.dentistryscience.com
- Mylius, V., Ciampi de Andrade, D., Cury, R. G., Teepker, M., Ehrt, U., Eggert, K. M., Beer, S., Kesselring, J., Stamelou, M., Oertel, W. H., Möller, J. C., & Lefaucheur, J. P. (2015). Pain in Parkinson's Disease: Current Concepts and a New Diagnostic Algorithm. *Movement Disorders Clinical Practice*, 2(4), 357–364.
<https://doi.org/10.1002/MDC3.12217>
- Naylor, S. (2003). Biomarkers: current perspectives and future prospects. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 3(5), 525–529.
<https://doi.org/10.1586/14737159.3.5.525>
- Orliaguet, M., & Misery, L. (2021). Neuropathic and Psychogenic Components of Burning Mouth Syndrome: A Systematic Review. *Biomolecules*, 11(8). <https://doi.org/10.3390/BIOM11081237>
- Pakravan, F., Chatraei, F., Heidari, Z., Nilchian, F., Ghazavi, R., & Isfahani, M. N. (2023). *Evaluation of the relation between salivary alpha-amylase level and oral diseases with the stress etiology: a systematic review and meta-analysis*. <https://doi.org/10.21203/RS.3.RS-3318020/V1>
- 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. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 131(2), 186–194.
<https://doi.org/10.1016/J.OOOO.2020.11.019>
- 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>
- Porporatti, A. L., Schroder, Â. G. D., Lebel, A., Moreau, N., Misery, L., Alajbeg, I., Braud, A., & Boucher, Y. (2023). Is burning mouth syndrome associated with stress? A meta-analysis. *Journal of Oral Rehabilitation*, 50(11), 1279–1315. <https://doi.org/10.1111/JOOR.13536>

- Rabiei M, Leili EK, Alizadeh L. Burning Mouth Syndrome: A Comparative Cross-sectional Study. *Contemp Clin Dent*. 2018 Sep;9(Suppl 2):S256-S260. doi: 10.4103/ccd.ccd_175_18. PMID: 30294154; PMCID: PMC6169285.
- Reyad, A. A., Mishriky, R., & Girgis, E. (2020). Pharmacological and non-pharmacological management of burning mouth syndrome: A systematic review. *Dental and Medical Problems*, 57(3), 295–304.
<https://doi.org/10.17219/DMP/120991>
- Rinaldi, F., Gerardi, D., Burdo, P., Angiolani, F., Mendes, G. D., Piattelli, M., & Varvara, G. (2025). Burning mouth syndrome: review of etiopathogenetic factors and update on clinical management strategies. *Oral and Implantology: A Journal of Innovations and Advanced Techniques for Oral Health*, 17(1), 35–43.
<https://doi.org/10.11138/OI.V17I1.118>
- Ritchie, A., & Kramer, J. M. (2018). Recent Advances in the Etiology and Treatment of Burning Mouth Syndrome. *Journal of Dental Research*, 97(11), 1193–1199. <https://doi.org/10.1177/0022034518782462>
- Roi, A., Rusu, L. C., Roi, C. I., Luca, R. E., Boia, S., & Munteanu, R. I. (2019). A New Approach for the Diagnosis of Systemic and Oral Diseases Based on Salivary Biomolecules. *Disease Markers*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/8761860>
- Russo, M., Crafa, P., Guglielmetti, S., Franzoni, L., Fiore, W., & Di Mario, F. (2022). Burning Mouth Syndrome Etiology: A Narrative Review. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases : JGLD*, 31(2), 223–228. <https://doi.org/10.15403/JGLD-4245>
- Savage, N. W., & Abetz, L. M. (2009). Burning mouth syndrome and psychological disorders. *Australian Dental Journal*, 54(2), 84–93. <https://doi.org/10.1111/J.1834-7819.2009.01099.X>
- 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 and Medicine*, 14(4), 275–291. <https://doi.org/10.1177/154411130301400405>
- Schulte, P. A. ., & Perera, F. P. . (1993). *Molecular epidemiology : principles and practices*. 588.
- Schunke M. *Thieme atlas of anatomy: head and neuroanatomy*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2007: 102-114 - Recherche Google. (n.d.). Retrieved April 15, 2025, from <https://www.google.com/search?client=safari&rls=en&q=Schunke+M.+Thieme+atlas+of+anatomy:+head+and+neuroanat-+omy.+Stuttgart:+Georg+Thieme+Verlag,+2007:+102-114&ie=UTF-8&oe=UTF-8>
- Ship, J. A., Grushka, M., Lipton, J. A., Mott, A. E., Sessle, B. J., & Dionne, R. A. (1995). Burning mouth syndrome: an update. *Journal of the American Dental Association (1939)*, 126(7), 842–853. <https://doi.org/10.14219/JADA.ARCHIVE.1995.0305>
- Suzuki N, Mashu S, Toyoda M, Nishibori M. Oral burning sensation: prevalence and gender differences in a Japanese population. *Pain Pract*. 2010 Jul-Aug;10(4):306-11. doi: 10.1111/j.1533-2500.2010.00361.x. Epub 2010 Mar 2. PMID: 20230455.

- Taiminen, T., Kuusalo, L., Lehtinen, L., Forssell, H., Hagelberg, N., Tenovuo, O., Luutonen, S., Pertovaara, A., & Jääskeläinen, S. (2011). Psychiatric (axis I) and personality (axis II) disorders in patients with burning mouth syndrome or atypical facial pain. *Scandinavian Journal of Pain*, 2(4), 155–160. <https://doi.org/10.1016/J.SJPAIN.2011.06.004>
- Tammiala-Salonen T, Hiidenkari T, Parvinen T. Burning mouth in a Finnish adult population. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1993 Apr;21(2):67-71. doi: 10.1111/j.1600-0528.1993.tb00723.x. PMID: 8485972.
- Tan, H. L., & Renton, T. (2020). *Burning mouth syndrome: An update*. <https://doi.org/10.1177/2515816320970143>
- Tan, H. L., Smith, J. G., Hoffmann, J., & Renton, T. (2022). A systematic review of treatment for patients with burning mouth syndrome. *Cephalalgia : An International Journal of Headache*, 42(2), 128–161. <https://doi.org/10.1177/03331024211036152>
- Teruel, A., & Patel, S. (2019). *Burning mouth syndrome: a review of etiology, diagnosis, and management*.
- Thorstensson B, Hugoson A. Prevalence of some oral complaints and their relation to oral health variables in an adult Swedish population. *Acta Odontol Scand*. 1996 Aug;54(4):257-62. doi: 10.3109/00016359609003534. PMID: 8876738.
- Tomova, Z., Chonin, A., Cholakova, R., & Stoeva, I. (2024). Burning mouth syndrome - known and unknown. *Folia Medica*, 66(6), 770–775. <https://doi.org/10.3897/FOLMED.66.E139442>
- Whitehead, M. C., Beeman, C. S., & Kinsella, B. A. (1985). Distribution of taste and general sensory nerve endings in fungiform papillae of the hamster. *The American Journal of Anatomy*, 173(3), 185–201. <https://doi.org/10.1002/AJA.1001730304>
- Wu, S., Zhang, W., Yan, J., Noma, N., Young, A., & Yan, Z. (2022). Worldwide prevalence estimates of burning mouth syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Oral Diseases*, 28(6), 1431–1440. <https://doi.org/10.1111/ODI.13868>
- Yilmaz, Z., Renton, T., Yiangou, Y., Zakrzewska, J., Chessell, I. P., Bountra, C., & Anand, P. (2007). Burning mouth syndrome as a trigeminal small fibre neuropathy: Increased heat and capsaicin receptor TRPV1 in nerve fibres correlates with pain score. *Journal of Clinical Neuroscience*, 14(9), 864–871. <https://doi.org/10.1016/J.JOCN.2006.09.002>
- Zakrzewska, J. M., Forssell, H., & Glenny, A.-M. (2005). Interventions for the treatment of burning mouth syndrome. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002779.PUB2>
- Zhang, Y., Ye, S., Zhang, Y., Sun, H., Zhao, X., Shen, X., & Wu, L. (2024). Potential salivary and serum biomarkers for burning mouth syndrome and their relationship with anxiety/depression. *Journal of Dental Sciences*, 19(2), 1052–1060. <https://doi.org/10.1016/J.JDS.2023.06.003>

