

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

MECANISMOS E EFEITOS DOS FÁRMACOS ANTIDEPRESSIVOS EM INDIVÍDUOS COM SÍNDROME DE BOCA ARDENTE

Trabalho submetido por

Thânia Sousa Zebreiro

para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

junho de 2024

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

MECANISMOS E EFEITOS DOS FÁRMACOS ANTIDEPRESSIVOS EM INDIVÍDUOS COM SÍNDROME DE BOCA ARDENTE

Trabalho submetido por

Thânia Sousa Zebreiro

para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por

Professor Doutor Tiago Ferro

junho de 2024

“Esta insatisfação Não consigo compreender

Sempre esta sensação Que estou a perder

Tenho pressa de sair

Quero sentir ao chegar

Vontade de partir Pra outro lugar

Vou continuar a procurar o meu mundo, o meu lugar”

António Variações

A vocês , mama papa e maninho,

Sem vocês nada seria possível

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Prof. Doutor Tiago Ferro, por todo o apoio e disponibilidade prestados desde o primeiro dia. Agradeço-lhe por todo o interesse e paciência que dedicou à realização deste projeto e por todos os ensinamentos transmitidos. À minha segunda casa, Egas Moniz, por me ter proporcionado os melhores anos da minha vida, onde cresci e vivi experiências que levo para sempre.

Aos meus pais deixo um agradecimento especial, por todo o apoio, carinho e amor que me deram ao longo do meu percurso académico e pelo esforço que fizeram para que a minha formação fosse a melhor possível. Ensinaram-me que com humildade e dedicação tudo se consegue. Mama e Papa um obrigado não chega!

Ao meu maninho, Dylan, por me ter sempre acompanhado nesta jornada, sempre disposto a ajudar e proteger-me de muitas aventuras e peripécias que vivi nos últimos 6 anos, nesta casa. “Faz beicinha”.

Aos meus avós, Chico, João e em especial agradecimento à minha avó Stella, mais conhecida no núcleo das minhas amigas, por Betty, um obrigado por todo o apoio e carinho desde do 1º até ao último dia. À minha bebé branca, Chloe e à Tata Gina, por me terem mostrado que mesmo estando do outro lado do mundo, a amizade e o amor permanecem iguais independentemente da distância.

À box 38, a ti Concha Braga, por todo o companheirismo, dedicação, afeto, preocupação e risadas nas horas e horas que passamos juntas na clínica. Para mim, tornaste mais que uma amiga, uma irmã. Levo para sempre os nossos momentos. Juntas conseguimos realizar o nosso sonho. Um agradecimento a todos os meus colegas e amigos que me acompanharam nesta caminhada, por toda a amizade, apoio, conselhos e por estarem lá para mim sempre. À minha grande amiga Mito, a nossa amizade não se explica sente-se, és a única pessoa que me percebe sem eu dizer uma palavra, serás para sempre a minha Mito. A todas as minhas amigas que a Egas me deu, à Carla, à Bia, à Jacinta, à Paloma que sempre me acompanharam. Um especial agradecimento à minha Ritinha do Alentejo e à Laura, pelas horas a fio passadas a falar e por todo o apoio recebido, são as maiores!! A ti Rafa, à Joaquina e ao Eddy que apesar de não terem estado presentes em todo o meu percurso, marcaram para sempre o meu coração. “Eu ir “

RESUMO

A International Headache Society define a síndrome de boca ardente (SBA) como uma dor neuropática, com sensação de queimadura intraoral ou disestésica, com apresentação diária por mais de 2 horas por dia, com duração mínima de 3 meses, sem nenhuma lesão clinicamente evidente. Diversos locais da região oral podem ser afetados, atingindo principalmente os dois terços anteriores da língua, a metade anterior do palato duro, a mucosa do lábio superior, a gengiva e mucosa jugal.

A SBA afeta principalmente indivíduos do sexo feminino, com idades compreendidas entre os 50 e 70 anos, que se encontram na fase pós-menopausa. Existe alguma evidência que a diminuição dos níveis de estrogénio pode induzir atrofia do tecido da mucosa oral, o que pode deixar a área mais suscetível a alterações inflamatórias e ao desenvolvimento de sintomas de síndrome de boca ardente.

Apesar de uma grande variedade de medicamentos e tratamentos serem propostos para tratamento da SBA, a evidência disponível apenas demonstra uma boa resposta a longo prazo com a utilização de antidepressivos.

Existem diversas classes de fármacos antidepressivos disponíveis no mercado, com diferentes mecanismos de ação e perfis de segurança. Para o tratamento da SBA numa perspetiva de longo prazo, os fármacos mais reportados incluem os antidepressivos tricíclicos e os inibidores seletivos de recaptção de serotonina e noradrenalina.

No entanto é pertinente continuar a investigação da fisiopatofisiologia da doença para permitir obter uma abordagem terapêutica eficaz na redução dos sintomas a longo prazo e, assim, melhorar a qualidade de vida destes pacientes.

Não obstante à elaboração de alguns estudos realizados, ainda não foi possível alcançar um consenso que possibilite a formulação de uma norma de orientação clínica para a elaboração de um plano terapêutico, em pacientes com síndrome de boca ardente.

Palavras-Chave : Síndrome da boca ardente; tratamento da síndrome da boca ardente; glossodinia; dor neuropática; antidepressivos na síndrome da boca ardente

ABSTRACT

The International Headache Society defines burning mouth syndrome (BMS) as neuropathic pain, with a burning sensation in the mouth or dysaesthetic, presenting daily for more than 2 hours a day, lasting at least 3 months, without any clinically evident lesions. Various sites in the oral region can be affected, mainly the anterior two-thirds of the tongue, the anterior half of the hard palate, the mucous membrane of the upper lip, the gums and the jugal mucous membrane.

BMS mainly affects post-menopausal women aged between 50 and 70. There is some evidence that the decrease in oestrogen levels can induce atrophy of the oral mucosa tissue, which can leave the area more susceptible to inflammatory changes and the development of burning mouth syndrome symptoms

Although a wide variety of drugs and treatments have been proposed to treat BMS, the available evidence shows a good response to long-term therapy with antidepressants.

There are several classes of antidepressant drugs available on the market, with different mechanisms of action and safety profiles. For the long-term treatment of SBA, the most widely reported drugs include tricyclic antidepressants and selective serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors.

However, it is important to continue researching the pathophysiology of the disease in order to find a therapeutic approach that is effective in reducing symptoms in the long term and thus improving the quality of life of these patients.

Despite a number of studies, a consensus has not yet been reached that would make it possible to formulate a guideline for the development of a therapeutic plan with antidepressants in patients with burning mouth syndrome.

Key- Words: Burning Mouth Syndrome; burning mouth syndrome treatment ; glossodynia;neuropathic pain ; antidepressants in Burning Mouth Syndrome

ÍNDICE GERAL

I.	INTRODUÇÃO.....	11
II.	DENSENVOLVIMENTO.....	19
	A. SINDROME DE BOCA ARDENTE	19
	1. Definição	19
	2. Aspetos clínicos.....	20
	3. Classificação e subtipos.....	22
	4. Considerações Etiológicas.....	24
	5. Diagnóstico.....	27
	6. Historia clínica.....	30
	7. Exame intra/extra oral	32
	8. Diagnostico diferencial.....	33
	9. Epidemiologia.....	35
	B. EFEITO TERAPÊUTICO DOS ANTIDEPRESSIVOS NA SBA	38
	1. Terapêutica da síndrome de boca ardente.....	38
	2. Antidepressivos	40
	3. Neurotransmissores	42
	4. Teoria Monoaminérgica	43
	5. Mecanismo de ação dos antidepressivos	44
	C. EFEITO TERAPÊUTICO DOS ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS NA SBA.....	44
	1. Introdução	46
	2. Farmacocinética.....	48
	3. Efeitos adversos dos ADT	49
	4. Interações medicamentosas	51
	5. Efeitos dos Antidepressivos Tricíclicos na SBA.....	52
	D. EFEITO TERAPÊUTICO DOS ANTIDEPRESSIVOS INIBIDORES SELETIVOS DE RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA NA SBA.....	53
	1. Introdução.....	53
	2. Farmacocinética.....	55
	3. Efeitos dos antidepressivos Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina na SBA.....	57

4.	Efeitos adversos.....	59
5.	Interações medicamentosas	60
E.	ESTUDOS REALIZADOS: EFEITO TERAPÊUTICO DOS ANTIDEPRESSIVOS NA SBA.....	65
F.	TERAPÊUTICA NÃO FARMACOLOGICA	68
1.	Introdução.....	68
3.	Terapia de Biofeedback.....	69
4.	Terapia Nutricional e Dietética.....	69
5.	Terapia Física	69
III.	CONCLUSÃO.....	73
IV.	BIBLIOGRAFIA	86

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1- Classificação da SBA ,baseada nos sintomas. Adaptado de (Scala et al., 2003).....	21
Tabela 2- Efeitos adversos dos antidepressivos inibidores de recaptção de serotonina. Adaptado de (Preskorn, 1997).....	58

LISTA DE ABREVIATURAS

ADTs- Antidepressivos tricíclicos

ATM- Articulação temporomandibular

Cmax- concentração plasmática máxima

DAT- Transportador de dopamina

DTM- Disfunção temporomandibular

ECG- Eletrocardiograma

EN - Escala Numérica

EVA -Escala Visual Analógica

EVD- Escala Verbal Descritiva

IASP - International Association for the Study of Pain

IMAOs- Antidepressivos inibidores da monoaminaoxidase

ISRD - Antidepressivos Inibidores seletivos de recaptção de dopamina

ISRS- Antidepressivos inibidores seletivos da recaptção de serotonina

MAO - Monoaminaoxidase

OCDE- Organização para Cooperação e Desenvolvimento Económico

SBA- Síndrome da boca ardente

SDRC- Síndrome da dor regional complexa

SNC- Sistema Nervoso Central

SNP- Sistema nervoso periférico

TCC -Terapia Comportamental e Cognitiva

I. INTRODUÇÃO

A dor é uma componente intrínseca da existência humana e das suas experiências, desde os primórdios da humanidade (Craig ,2015). No entanto, a sua interpretação tem variado ao longo do tempo, conforme os diferentes contextos culturais, mantendo-se constante apenas um aspeto: a dor está invariavelmente associada a um sofrimento intenso (Craig, 2015). Com o progresso das investigações sobre a dor, a dimensão afetiva e emocional, bem como a sua subjetividade, começaram a ganhar maior relevância na compreensão deste fenómeno. Dessa forma, passou-se a conferir maior importância tanto a componente física como a psicológica do indivíduo na caracterização da dor (Katz et al., 1999).A experiência da dor é, portanto, subjetiva; cada pessoa sente, percebe e assimila a dor de maneira única. Assim, a causa da dor não pode ser atribuída apenas a fatores orgânicos, mas deve ser entendida como resultado da interação entre causas fisiológicas (orgânicas) e psicológicas, que influenciam a forma como cada indivíduo lida com a dor (Katz et al., 1999).

A dor orofacial abrange uma variedade de mecanismos fisiopatológicos que podem afetar os diferentes componentes da face, incluindo ossos, tecidos moles, músculos e dentes. A sua etiologia, tem como base aspetos neurofisiológicos e neuropsicológicos, abrangendo tanto elementos físicos como emocionais e cognitivos. De acordo com a definição da International Association for the Study of Pain (IASP), a dor é *“uma experiência sensitiva e emocional desagradável que está associada a lesões reais ou potenciais nos tecidos.”* (Benoliel et al., 2010).

Das diversas patologias que podem representar a dor orofacial crónica, salienta-se a síndrome da boca ardente (SBA) e a disfunção temporomandibular (DTM), entre outras. (Benoliel et al., 2010).

A quantificação da intensidade da dor, reveste-se de grande importância para avaliar o seu impacto funcional e como este atua na qualidade de vida do indivíduo. Obtendo deste modo uma monitorização do seu desenvolvimento e posterior verificação da eficácia do tratamento implementado. Para categorizar a intensidade algica , são

utilizadas escalas, concebidas de critérios objetivos e específicos para cada indivíduo, de modo a viabilizar a avaliação da intensidade dolorosa (Jensen et al., 1986).

Foram desenvolvidas várias escalas que permitem a quantificação objetiva e padronizada da dor. Entre as mais utilizadas destacam-se a Escala Numérica (EN), onde o paciente atribui um valor de 0 a 10 para expressar a intensidade da dor percebida; a Escala Visual Analógica (EVA), na qual o paciente posiciona um marcador ao longo de uma linha de 10 centímetros que varia de "ausência de dor" a "dor insuportável"; e a Escala Verbal Descritiva (EVD), que utiliza termos como "sem dor", "dor leve", "dor moderada" e "dor intensa". Além destas, a Escala de Faces, especialmente eficaz em populações mais jovens ou com dificuldades de comunicação verbal, permite ao paciente selecionar uma face que melhor corresponde à sua experiência de dor entre várias expressões faciais apresentadas (Hawker et al., 2011).

A sensação dolorosa no corpo, também conhecida como nociceção ou percepção corporal da dor, implica a ativação de diferentes mecanismos neuronais cuja compreensão completa ainda não foi esclarecida. Este processo pode ser individualizado em quatro etapas principais (Julius et al., 2001). Em primeiro lugar, os nociceptores, são receptores sensoriais especializados que detetam estímulos provenientes de diversos tecidos, sendo a sua ativação variável conforme a natureza térmica, química ou mecânica do estímulo e a localização anatômica.

Seguidamente, os tratos nociceptivos ascendentes, notadamente os tratos espinotalâmico e espinohipotalâmico, estabelecem a ligação entre os nociceptores e os centros superiores de processamento no Sistema Nervoso Central (SNC) através do corno posterior da medula espinhal (Julius et al., 2001). Os neurotransmissores e mediadores bioquímicos desempenham papéis fundamentais na comunicação neuronal e na regulação das funções fisiológicas do sistema nervoso. Os neurotransmissores são substâncias químicas libertadas pelos neurónios para transmitir sinais através das sinapses, facilitando a comunicação entre neurónios e outros tipos de células. O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório no cérebro, facilitando a transmissão rápida de sinais em redes neuronais. Para além dos neurotransmissores, os mediadores bioquímicos são substâncias que modulam a atividade neuronal e as respostas a estímulos. A substância P, por exemplo, está envolvida na transmissão da

dor e inflamação, enquanto os peptídeos opioides atuam nos recetores opioides para controlar a percepção da dor e promover a analgesia.

Em terceiro lugar, os centros superiores no SNC exercem um controlo motor, associado à resposta imediata dos estímulos dolorosos, através do qual conseguem avaliar o carácter consciente da dor . (Julius et al., 2001).

Por fim, os sistemas inibitórios (vias descendentes da dor) possuem a capacidade de modificar de forma substancial a transmissão do sinal por meio dos seguintes elementos: os sistemas opioide, noradrenérgico e serotoninérgico. Estes mecanismos atuam de modo a regular a percepção da dor, integrando influências tanto fisiológicas como psicológicas (Fields et al., 2004).

Por outro lado, a dor, um fenómeno de cariz multidimensional, é suscetível de ser categorizada consoante a sua longevidade temporal: crónica ou aguda.

A dor aguda é caracterizada como uma manifestação episódica de curta duração, geralmente desencadeada por eventos específicos, tais como traumatismos, intervenções cirúrgicas ou processos infecciosos. Assim, atua como um mecanismo de alerta, sinalizando potenciais lesões corporais. Apresentando-se com uma sintomatologia intensa, frequentemente bem localizada. A abordagem terapêutica da dor aguda geralmente envolve a administração de fármacos analgésicos e anti-inflamatórios, juntamente com medidas complementares como repouso, fisioterapia e intervenções específicas, com o objetivo de erradicar a causa subjacente (Kishore et al., 2011).

Não obstante, estima-se que cerca de 20% dos casos de dor aguda possam evoluir para uma condição crónica, caso não sejam tratados de forma eficaz e apropriada (Kishore et al., 2011).

A dor crónica, por definição, prolonga-se ao longo de um período substancial, tipicamente excedendo os três meses, e pode emergir como sequela de lesões anteriores, doenças crónicas ou patologias de saúde persistentes. Pode ser despoletada por uma panóplia de condições subjacentes, compreendendo desde lesões pretéritas até doenças crónicas, tais como artrite, fibromialgia e patologias autoimunes, bem como lesões nervosas, distúrbios musculoesqueléticos, neuropatia diabética e a síndrome pós-tratamento oncológico, entre outras (Cohen et al., 2021). Em determinadas circunstâncias, a etiologia da dor crónica pode permanecer incógnita ou caracterizar-se

pela sua natureza multifatorial. A intensidade da dor crónica pode variar desde um quadro ligeiro até manifestações de gravidade exacerbada, apresentando-se sob forma contínua ou intermitente. Os sintomas correlacionados à dor crónica podem abranger sensações como parestesias, hiperestésias, pulsos dolorosos, atrofia muscular e a persistência de cansaço e fadiga (Cohen et al., 2021).

Estudos recentes sugerem a inclusão de um substrato afetivo-emocional na dor crónica, influenciando a resposta comportamental perante estímulos álgicos agudos (Cohen et al., 2021). Além disso, a dor crónica pode intensificar a complexificação do estado de humor dos indivíduos, potenciando sintomatologias depressivas, quadros ansiosos, distúrbios do sono e irritabilidade (Cohen et al., 2021).

O tratamento da dor crónica, em contraste com o tratamento da dor aguda, pode necessitar de uma intervenção farmacológica prolongada para atenuar a sintomatologia. Paralelamente, pode ser benéfica o recurso a uma abordagem psicoterapêutica devido à sua componente multifatorial, englobando tanto aspetos físicos como psicológicos, que propiciam o processo doloroso envolvente (Shi et al., 2023). A gestão da dor crónica exige, habitualmente, uma abordagem multidisciplinar. Esta abordagem compreende a utilização de fármacos para o controlo da dor (analgésicos, anti-inflamatórios, antidepressivos), terapias físicas (fisioterapia, terapia ocupacional), intervenções psicológicas (terapia cognitivo-comportamental, biofeedback), técnicas de gestão do stress, modificações no estilo de vida (exercício regular, alimentação equilibrada) e, em certos casos, procedimentos invasivos ou cirúrgicos. Estes incluem cirurgia de fusão espinhal, através da qual se consegue unir duas ou mais vertebrae; cirurgia de descompressão procedimento para aliviar a pressão sobre nervos ou estruturas ósseas; Neurocirurgia Funcional através da qual existe uma estimulação cerebral profunda ou a cirurgia de rizotomia, que pode ser usados para interromper sinais de dor transmitidos pelo sistema nervoso central e entre outros procedimentos cirúrgicos e invasivos (Cohen et al., 2021).

A dor aguda na região orofacial está frequentemente associada à dor dentária, enquanto a dor crónica orofacial mais comum é decorrente das disfunções temporomandibulares. Outras formas de dor crónica na região orofacial incluem dor neuropática e dor de origem desconhecida ou idiopática (Benoliel et al., 2008).

O rosto e a cavidade oral possuem um significado singular na fisiologia humana e na interação social, desempenhando funções vitais associados ao paladar, olfato, mastigação, deglutição, além de exercerem um papel crucial na comunicação interpessoal (Abramson et al., 2021). Por conseguinte, a dor nesta região adquire uma dimensão muito relevante, sendo frequentemente mais intensa do que a dor noutras áreas do corpo (Hargreaves, 2011). A dor orofacial é geralmente definida como a dor que ocorre predominantemente abaixo da linha órbito-meatal, anterior aos lóbulos das orelhas e acima do pescoço, sendo que algumas definições se estendem até região frontal, relacionando determinadas cefaleias a estruturas orofaciais. A dor orofacial, abrange uma vasta gama de mecanismos fisiopatológicos que podem comprometer os diversos componentes da face, incluindo ossos, tecidos moles, músculos e dentes. A sua etiologia assenta em fundamentos neurofisiológicos e neuropsicológicos, englobando elementos físicos, emocionais e cognitivos (Hargreaves, 2011).

O sistema nervoso central e periférico comunicam bidireccionalmente com objetivo de monitorizar a perceção dolorosa orofacial. O impulso nervoso, é gerado pela estimulação das estruturas orofaciais e é transmitido ao longo das vias aferentes da dor, através dos nervos cranianos: trigémeo (V) com os seus três ramos – oftálmico (V1), maxilar (V2) e mandibular (V3); facial (VII); glossofaríngeo (IX); vago (X); bem como pelos nervos cervicais (C1, C2 e C3). O nervo trigémeo, destaca-se como o mais relevante na região orofacial, sendo um nervo altamente sensorial e reflexogénico, facilmente suscetível a agentes patogénicos, tais como bactérias, vírus, fungos entre outros (International Classification of Orofacial Pain, 1st edition, 2020).

No que concerne à dor crónica, esta pode ser categorizada de acordo com a sua etiologia subjacente, em três tipos de dor: nociceptiva, neuropática e mista (Finnerup et al., 2016).

A dor nociceptiva é causada por danos ou lesões nos tecidos corporais, como músculos, ossos, articulações, pele ou órgãos internos. Esta dor, é geralmente descrita como aguda ou latejante e pode ser resultado de lesões traumáticas, inflamação, infeção ou doenças como artrite (woolf, 2011). Os receptores de dor (nociceptores) nos tecidos enviam sinais de dor ao cérebro em resposta a esses danos. A dor nociceptiva é um processo essencial na fisiologia humana, caracterizado pela deteção e resposta a estímulos nocivos que têm o potencial de causar danos aos tecidos do corpo. Os nociceptores são receptores sensoriais especializados localizados na pele, tecidos e órgãos internos, que

são ativados por estímulos como calor intenso, pressão intensa, produtos químicos irritantes ou lesões físicas. Esses receptores convertem estímulos nocivos em sinais elétricos, que são então transmitidos ao cérebro e à medula espinhal através do sistema nervoso periférico (Treede et al., 2019).

A dor neuropática é causada por uma lesão no sistema nervoso ou no sistema nervoso periférico. Pode resultar de lesões nervosas diretas, compressão nervosa, doenças como neuropatia diabética, esclerose múltipla ou acidente vascular cerebral. Esta dor pode ser acompanhada por sensações anormais como dormência, formigamento ou hipersensibilidade ao toque (Baron et al., 2010).

Quando a dor crônica envolve uma combinação de componentes nociceptivos e neuropáticos designa-se por dor mista ou inespecífica (Baron et al., 2010). Em alguns casos, a dor crônica pode ser complexa e difícil de caracterizar apenas como nociceptiva ou neuropática. A dor mista pode surgir de condições como fibromialgia, síndrome da dor regional complexa (SDRC) ou outras patologias crônicas que envolvem tanto o sistema nervoso quanto os tecidos corporais (Freynhagen et al., 2020).

É crucial distinguir entre os diferentes tipos de dor, dado que o tratamento e a gestão da dor crônica podem variar consoante a causa subjacente (Hargreaves, 2011). Um plano terapêutico eficaz muitas vezes requer uma abordagem multidisciplinar, incluindo o uso de fármacos, intervenções fisioterapêuticas, terapia ocupacional, técnicas de relaxamento, terapia cognitivo-comportamental e outras intervenções específicas direcionadas para a origem da dor. Deste modo, a distinção dos diferentes tipos de dor possibilita a compreensão dos diversos elementos que as constituem e através dos quais conseguimos elaborar planos de tratamento adequados e individualizados de modo a aprimorar a qualidade de vida do indivíduo. (Cohen et al., 2021).

A dor orofacial abrange qualquer manifestação dolorosa na região compreendida entre os olhos e a mandíbula, englobando também a cavidade oral. Estudos epidemiológicos indicam uma prevalência na população em torno de 1,9%, com uma incidência maior no sexo feminino (Santonocito et al., 2023). Em 2020, a Classificação Internacional de Dor Orofacial (ICOP) estabeleceu seis categorias principais de dor orofacial: dor nos tecidos dentoalveolares e em áreas anatomicamente relacionadas, dor muscular, dor na articulação temporomandibular (ATM), dor neuropática que afeta os nervos cranianos,

dor primária tipo cefaleia e dor idiopática (International Classification of Orofacial Pain, 1st edition ,2020).

II. DENSENVOLVIMENTO

A. SINDROME DE BOCA ARDENTE

1. Definição

A Síndrome da Boca Ardente (SBA), também descrita como “glossopirose”; “disestesia oral”; “ferida na língua” e “estomatodina” foi diagnosticada pela primeira vez no início do século XX pelo Butlin e Oppenheim. A SBA é um tipo de dor orofacial crônica, caracterizada por uma sensação de ardor na mucosa oral desprovida de sinais visíveis de patologia. O termo "síndrome" designa as diversas manifestações clínicas associadas a diferentes patologias, que afetam múltiplos sistemas orgânicos (Tan et al., 2022).

Em 2004, a International Headache Society classificou pela primeira vez a SBA como uma "doença distinta", caracterizada por uma "sensação incessante de dor ou ardor, acompanhada pela ausência de alterações objectivas na mucosa oral" (Zakrzewska et al., 2005).

Trata-se de uma dor orofacial idiopática, definida como um "ardor intraoral ou sensação de disestesia, recorrente diariamente por mais de 2 horas ao dia durante um período superior a 3 meses, sem lesões causadoras evidentes à observação e investigação clínica", conforme a Classificação Internacional de Dor Orofacial de 2020 (International Classification of Orofacial Pain, 2020).

O desequilíbrio significativo de sensações e sentimentos e a existência de alterações nas funções orofaciais representam os dois aspectos principais que caracterizam a SBA (International Classification of Orofacial Pain, 2020).

2. Aspetos clínicos

A SBA caracteriza-se por uma doença persistente que se prolonga ao longo da vida, que afeta a região orofacial do indivíduo, não estando associada a qualquer causa específica na origem da sua etiologia. O paciente portador de SBA, tende a desenvolver uma sensação de ardor e dor na cavidade oral, onde a sua intensidade se assemelha a uma dor de dentes, mas que no entanto o carácter qualitativo desta síndrome é bastante distinto da dor de dentes (Khawaja et al., 2023).

Embora seja uma patologia benigna, afeta de um modo acentuado a qualidade de vida dos indivíduos, interferindo a nível emocional na realização das suas tarefas diárias (Khawaja et al., 2023). O desconforto é descrito como ardor, parestesia, xerostomia, alterações na saliva, dor oral e disgeusia. No entanto, no decorrer do desconforto sentido pelo indivíduo, não é visível nenhuma lesão na mucosa oral que possibilite a explicação da existência dos sintomas descritos anteriormente (Tan et al., 2022).

Os sintomas da SBA manifestam-se geralmente, durante atividades como a fala, ingestão de alimentos termogénicos, bem como em momentos de tensão psicológica ou fadiga (Teruel et al., 2019). Em contrapartida, observa-se uma mitigação destes sintomas quando o indivíduo se encontra no seu estado de repouso ou em constante abstração de pensamentos e quando este ingere alimentos álgidos (Mendak-Ziółko et al., 2012). Para além destes transtornos, é possível a ocorrência de distúrbios de ordem psiquiátrica, tais como ansiedade e depressão, os quais não apresentam correlação direta com a intensidade e frequência da dor. Estes pacientes podem ainda manifestar propensão para hipocondria e exibir indicadores de instabilidade emocional (Bergdahl et al., 1999).

Numa perspetiva geral, a sensação de ardor na SBA, é em média, quantificada por uma cotação de 4.6 numa escala que oscila entre os valores de 0 a 10 (Bergdahl et al., 1999).

Os dois terços anteriores da língua bem como as suas margens anteriores e laterais são as zonas mais frequentemente atingidas pelos sintomas da SBA. Todavia, locais como gengiva, lábios, mucosa jugal, palato e faringe são também regiões afetadas em que normalmente se observa a nível bilateral das mesmas (Forssell et al., 2002).

Os indivíduos com SBA relatam , dor de alta intensidade, predominantemente durante o dia, descrevendo-a como "choques", "queimadura" e "latejante". Além disso, em comparação a indivíduos saudáveis , existe o predomínio da língua fissurada em pacientes com SBA (de Siqueira et al., 2013).

Por outro lado , muitos indivíduos com SBA exibem alterações gustativas, como persistência de sabores metálicos ou amargos, bem como modificações na percepção dos sabores salgado, doce ou amargo (Klein et al., 2020). Há evidências que sugerem uma possível relação entre a disfunção gustativa e a SBA, por meio da hipofunção, lesão ou deterioração da inervação da corda do tímpano, um dos ramos do nervo facial responsável pela sensibilidade gustativa dos dois terços anteriores da língua (Khawaja et al., 2023).

Em situação de ansiedade constante , verifica-se um crescimento abrupto na concentração de compostos voláteis de enxofre, em virtude do aparecimento de bactérias na cavidade oral que possibilita a presença de halitose na SBA (Dym et al., 2020).

No que concerne à apresentação dos sintomas ao longo do período diurno, muitos indivíduos reportam a ausência de sintomatologia matinal, após o despertar do sono, seguida por um progressivo agravamento dos sintomas ao longo do dia e durante a noite (Scala et al., 2003). É de salientar que não há relatos de sensação dolorosa durante o período de sono, o que demonstra que a síndrome não perturba o ciclo do sono.

3. Classificação e subtipos

Esta síndrome pode ser categorizada de diversas formas, mediante diferentes critérios, tais como a intensidade dos sintomas, a existência de condições subjacentes e os elementos precipitantes (Maltzman-Tseikhin et al., 2007).

Tabela 1- Classificação da SBA ,baseada nos sintomas. Adaptado de (Scala et al., 2003).

Tipo	Prevalência	Características
Tipo 1	35%	-Fatores psicológicos não estão presentes; -Dor agrava no decorrer do dia a dia -Sensação de ardor todo o dia exceto ao despertar
Tipo 2	55%	- Fatores psicológicos presentes : ansiedade crónica - Sensação de ardor persistente
Tipo 3	10%	- Fatores alérgicos presentes - Sensação de ardor inconstante

Baseada na Causa Subjacente

A SBA divide-se em duas categorias distintas : primaria e secundaria , tendo estas execução de planos terapêuticos diferenciados .

Após a realização da análise clínica da mucosa oral e dos restantes exames clínicos a SBA primaria é descrita pela ausência de quaisquer etiologias sistémicas ou locais. Ocorre sem uma causa identificável evidente. É considerada um diagnostico de exclusão, após descartar outras condições médicas que possam causar sintomas semelhantes (Klasser et al., 2011).

A SBA secundária tem por base a existência de causas sistémicas ou outras etiologias locais, como por exemplo: xerostomia, deficiências vitamínicas, diabetes. Pode ser associada a uma causa específica identificável, como distúrbios metabólicos (por exemplo, diabetes), deficiências nutricionais (por exemplo, deficiência de vitamina B12), distúrbios autoimunes (por exemplo, síndrome de Sjögren), infeções orais, reações a farmacológicas, distúrbios neurológicos, entre outros (Sardella A, 2007).

Baseada na Gravidade dos Sintomas :

Com base na intensidade dos sintomas, podemos classificá-los da seguinte forma: sintomas leves são aqueles que não afetam significativamente a qualidade de vida; sintomas moderados são mais intensos e podem interferir com as atividades diárias, causando desconforto considerável; e sintomas graves são os mais intensos, têm um impacto substancial na qualidade de vida e podem ser debilitantes para o paciente (Scala et al., 2003).

Baseada nos Fatores Desencadeantes:

A síndrome pode estar associada à pós-menopausa em algumas mulheres, devido à diminuição dos níveis de estrogénio. Pode ser de natureza medicamentosa, causada pelos efeitos colaterais de certos medicamentos. Por outro lado, de origem alérgica,

desencadeada por alergias a alimentos, produtos orais ou materiais dentários (Scala et al., 2003).

4. Considerações Etiológicas

A etiologia da SBA ainda não está plenamente elucidada, contudo, a literatura sugere a influência de diversos elementos locais, sistêmicos e neuropáticos que podem atuar como desencadeadores dessa condição, delineando, assim, o seu caráter multifatorial (López-Jornet et al., 2008).

Diante a existência de variadas possibilidades etiológicas associadas à SBA, sugere-se a divisão e a respetiva análise em grupos distintos.

Fatores Locais

Compreender a existência de todos os aspetos que conduzem o aparecimento da mucosa oral irritada, é de extrema importância (Klasser et al., 2008). Nesse contexto, a causa preponderante reside na irritação local, particularmente decorrente de próteses mal ajustadas ou restaurações inadequadas (Mock et al., 2010). Reações de hipersensibilidade e o surgimento de uma mucosa oral irritada deve-se a uma alimentação composta por condimentos mais ácidos. Além disso, hábitos parafuncionais, como o morder de bochechas ou língua, conduzem a uma sensação de incómodo, embora de forma localizada, mimetizando os sintomas característicos da SBA (Gao et al., 2009). As principais reações alérgicas estão relacionadas aos elevados níveis de alérgenos, como nylon, ácido ascórbico, ésteres de ácido nicotínico, peróxido de benzóico e alguns conservantes alimentares, entre outros (Klasser et al., 2008). Assim podemos concluir, que um dos fatores preponderantes da etiologia da SBA engloba, as reações alérgicas que advêm dos compostos alérgenos.

Em relação aos fatores desencadeantes, há uma associação documentada com substâncias específicas, incluindo materiais dentários como mercúrio, amálgama, metacrilato de metilo, entre outros que podem induzir ou agravar os sintomas. Adicionalmente, certas alergias alimentares, como a amendoim, ácido sórbico, castanhas e canela, têm sido indicadas como potenciais agentes exacerbadores da SBA (Klasser et al., 2008).

Fatores sistêmicos

A ocorrência de mutações nas glândulas salivares e na composição da saliva , sendo estas desencadeadas por sessões de radioterapia e por disfunções , como é o caso da Síndrome de Sjogren, possibilitam o aparecimento da sensação de ardor na cavidade oral. Fatores endócrinos, como variações hormonais ou a presença de Diabetes Mellitus, também são considerados como possíveis contribuintes para esta manifestação (Mock et al., 2010).

A administração de determinados fármacos, como anti-hipertensivos, antidepressivos tricíclicos, corticoides, analgésicos, retinoides, psicotrópicos, anti-retrovirais e antibióticos, pode desencadear sintomas de ardor na cavidade oral, mesmo na ausência de efeitos xerostomizantes. Esta relação complexa entre medicamentos e sensações orais é um desafio para a compreensão e gestão desta patologia (Abdollahi et al., 2003).

Deficiências nutricionais, como a carência de vitaminas do complexo B, ferro, ácido fólico e zinco, também podem desempenhar um papel, no desenvolvimento da sensação de ardor na cavidade oral (Ship et al., 1995).

Fatores psicológicos

Diversas investigações indicam a relevância dos fatores psicológicos no desenvolvimento da SBA , uma vez que, cerca de 62% dos indivíduos, apresenta transtorno de ansiedade, frequentemente acompanhados por sintomas depressivos (Brufau-Redondo et al., 2008).

É notório que os distúrbios psicológicos exercem uma influência determinante na modulação da dor, alterando o limiar de sensibilidade dolorosa dos indivíduos afetados. Este fenômeno pode conduzir à percepção de estímulos normais como dolorosos, devido à diminuição do limiar de dor (Mínguez-Sanz et al., 2011). A associação entre a SBA e os distúrbios psicológicos sugere uma interconexão entre essas condições, corroborada pela melhoria observada em alguns pacientes submetidos à terapia cognitivo-

comportamental, frequentemente combinada com a prescrição de fármacos ansiolíticos (Scala et al., 2003).

Contudo, os transtornos psicológicos são descritos como efeitos consequentes da SBA, não constituindo assim a causa primordial do aparecimento da SBA. A existência de um prognóstico positivo dos indivíduos à terapia cognitivo-comportamental está mais relacionada com o desenvolvimento dessas estratégias como meios de controlo da dor, ao invés de representar uma solução definitiva para a síndrome (Rojo et al., 1993).

Fatores Neuropáticos

Em indivíduos diagnosticados com SBA, foram identificadas diversas características distintas. Estas incluem uma percepção anómala da intensidade na faixa pré-dor, bem como desordens na percepção de estímulos térmicos tanto não-nociceptivos quanto nociceptivos. Além disso, foi observado um aumento da sensibilidade do nervo trigémeo, juntamente com alterações na transmissão neuronal. Por fim, também foram reportados distúrbios no sistema da microcirculação neurovascular como parte das manifestações clínicas da condição (Scala et al., 2003).

Muitos dos indivíduos diagnosticados com SBA são considerados indivíduos dotados de uma habilidade para identificar sabores. Estes indivíduos apresentam um aumento no número de recetores gustativos, os quais estão circundados por um conjunto de neurónios nociceptivos do nervo trigémeo, sugerindo assim uma possível interação entre o paladar e os mecanismos nociceptivos (Grushka et al., 2002).

Através da comunicação entre o SNC e o sistema nervoso periférico (SNP) é expressa a sensação de dor e de ardor na cavidade oral, evidenciando assim, que os sintomas da SBA manifestam-se no decorrer da interação destes dois sistemas. (Grushka et al., 2002).

5. Diagnóstico

O diagnóstico da SBA apresenta-se como um desafio em virtude da sua natureza subjetiva e da ausência de sinais visíveis evidentes na mucosa oral. Em regra, o diagnóstico da SBA é realizado por exclusão, o que implica a eliminação prévia de outras patologias médicas que possam ocasionar sintomas análogos (Aravindhan et al., 2014).

Em Portugal, a demora na elaboração do diagnóstico, da SBA, é aproximadamente dois anos, visto que as causas desta patologia ainda permanecem desconhecidas, sem apresentar fatores claros e manifestações clínicas evidentes associados à mesma (Khawaja et al., 2023). A realização de um correto diagnóstico permite estabelecer um plano de tratamento adequado e individualizado a cada indivíduo. Deste modo, o diagnóstico é estabelecido somente após a exclusão de todas as outras causas possíveis por meio de uma análise meticulosa do paciente (Aravindhan et al., 2014).

O diagnóstico da SBA, é essencialmente clínico, centrado na apresentação das manifestações clínicas sentidas e descritas pelos indivíduos, bem como na exclusão de outros fatores que possam contribuir para o surgimento de outra patologia oral. (Jääskeläinen, 2012). Estes fatores incluem endocrinopatias, candidíase oral, hipossalivação, uso de fármacos, deficiências nutricionais, hábitos orais como interposição lingual e bruxismo, ou lesões causadas por próteses mal ajustadas. Devem ser consideradas outras doenças sistêmicas que possam apresentar sintomas semelhantes, como a Síndrome de Sjögren, diabetes, candidíase e deficiências de ferro ou vitaminas (Khawaja et al., 2023). Uma anamnese médica, dentária e psicológica detalhada é indispensável para identificar fármacos que possam provocar xerostomia e hábitos parafuncionais. Exames complementares que podem ser realizados incluem hemograma, glicemia, níveis de ferro, folatos, vitamina B12, entre outros (Klein et al., 2020).

Durante a realização do diagnóstico, a inexistência de um exame clínico específico para esta patologia, confere-lhe uma ambiguidade de sintomas semelhantes a outras doenças orais.

Os passos sugeridos por Aravindhana et al. (2014) para a avaliação diagnóstica de um paciente com SBA pode incluir:

1. História clínica : envolve uma revisão detalhada da história médica do paciente, incluindo informações sobre doenças médicas prévias, uso de medicamentos, histórico de tabagismo ou consumo de álcool, exposição a substâncias irritantes, histórico de alergias e quaisquer outros fatores relevantes
2. Exame intra e extra oral : com foco na cavidade oral e áreas adjacentes, é necessário para identificar quaisquer sinais de inflamação, lesões, úlceras ou outras anormalidades que possam contribuir para a SBA.
3. Avaliação da medicação atual : Alguns fármacos podem causar sensação de ardor na cavidade oral, como efeito colateral. Assim, é importante clarificar todos os fármacos administrados pelo paciente para determinar se algum deles pode estar contribuindo para o aparecimento da SBA.
4. Avaliação do estado nutricional : deficiências de vitaminas e minerais, como vitamina B12, folato, ferro e zinco, podem estar associadas à boca ardente. Deste modo, é importante avaliar o estado nutricional do paciente e considerar a necessidade de testes laboratoriais adicionais, se indicado.
5. Destacar patologias médicas subjacentes: Patologias como diabetes, distúrbios da tireoide, distúrbios autoimunes e infecções podem estar associadas à síndrome de boca ardente. Estas patologias devem ser consideradas e investigadas conforme necessário durante a avaliação diagnóstica.

Assim sendo, estes passos proporcionam uma abordagem abrangente para a avaliação diagnóstica da síndrome da boca ardente, visando identificar e descartar possíveis causas subjacentes, permitindo um diagnóstico preciso e uma abordagem terapêutica individualizada (Aravindhana et al., 2014).

A presença de lesões orais visíveis, como as observadas na candidíase relacionada com prótese dentária ou mucosite atrófica, pode sugerir que a SBA se desenvolve devido a essas patologias. Portanto, é fundamental abordar essas condições primeiro, para garantir que não estejam a contribuir para os sintomas da SBA (López-Jornet et al., 2010).

Deste modo, significa que, mesmo após excluir outras condições que possam estar a contribuir para a síndrome de boca ardente, se não houver evidências de lesões ou

anormalidades na mucosa oral, a SBA primária pode ser considerada como o diagnóstico principal (Khawaja et al., 2023).

Deste modo, uma abordagem abrangente e sistemática, conforme descrita anteriormente, é necessária para diferenciar a SBA de outras patologias orais e para garantir que todas as condições concomitantes sejam identificadas e tratadas adequadamente antes de confirmar o diagnóstico de SBA.

6. Historia clínica

A história clínica compila dados cruciais sobre o estado de saúde do paciente, abrangendo desde sintomas presentes até antecedentes médicos, medicação atual, alergias, estilo de vida e fatores hereditários. Este leque de informações proporciona uma compreensão abrangente da condição clínica do paciente (Haidet et al., 2003) :

1. Compilação de informação essencial : A história clínica compila dados cruciais sobre o estado de saúde do paciente, abrangendo desde sintomas presentes até antecedentes médicos, medicação atual, alergias, estilo de vida e fatores hereditários. Por conseguinte, proporciona uma compreensão abrangente da condição clínica do paciente.
2. Diagnostico adequado : Ao reunir uma história clínica detalhada, os profissionais de saúde podem realizar uma avaliação diagnóstica mais precisa. É de realçar , que a elaboração de uma historia clinica completa contribui para investigações adicionais, como exames laboratoriais ou de imagem, possibilitando um diagnóstico mais adequado.
3. Plano terapêutico adequado : Com base na história clínica, os médicos podem elaborar um plano terapêutico personalizado, considerando as especificidades do paciente, as suas condições médicas prévias e outras variáveis relevantes. Com efeito , maximiza a eficácia do tratamento e minimiza os riscos de efeitos adversos;
4. Monitoramento contínuo : Ao longo do tempo, a história clínica serve como um registro longitudinal da saúde do paciente, permitindo o monitoramento contínuo de sua condição e a avaliação da resposta ao tratamento. Isso possibilita ajustes terapêuticos oportunos, conforme necessário;
5. Segurança do paciente : A história clínica fornece informações importantes sobre alergias conhecidas, fármacos em uso e outras considerações relevantes. Deste modo a prevenir erros médicos e minimizar o risco de complicações durante o tratamento;
6. Prevenção de doenças : Ao identificar fatores de risco na história clínica, os profissionais de saúde podem implementar medidas preventivas para evitar o

desenvolvimento de doenças futuras. Isso pode incluir alterações na qualidade de vida, intervenções precoces e rastreamento de condições específicas.

A história clínica desempenha um papel vital na prática médica, servindo como alicerce para uma abordagem abrangente e personalizada. Ao reunir informações detalhadas sobre a saúde do paciente, desde sintomas e histórico médico até hábitos de vida e fatores familiares, ela proporciona uma compreensão holística do indivíduo. Essa compreensão ampla, possibilita a avaliação mais completa e detalha do indivíduo, levando em consideração todos os aspectos relevantes de sua patologia. Com base nessa análise detalhada, os cuidados de saúde podem ser adaptados às necessidades específicas do paciente, garantindo um tratamento eficaz e seguro. Em suma, a história clínica é uma ferramenta indispensável que capacita os profissionais de saúde a fornecerem cuidados de alta qualidade e seguros, compreendendo o paciente como um todo e oferecendo uma abordagem personalizada para sua saúde (Haidet et al., 2003).

Para além das questões tradicionais de uma anamnese completa e rigorosa, é fundamental que não se omitam várias perguntas essenciais durante a recolha de informações. No contexto da Síndrome da Boca Ardente, é importante dar especial atenção a perguntas específicas. Primeiramente, deve-se questionar o paciente sobre a descrição da dor e há quanto tempo a sente. Além disso, deve-se averiguar se o paciente nota alterações na quantidade e qualidade da saliva e se percebe mudanças no paladar. Outra questão importante é se a dor está associada a algum evento específico na vida do paciente. Também é relevante identificar o que alivia ou agrava a dor. Perguntar em que áreas específicas a dor se manifesta ajuda a localizar o problema com precisão. É crucial determinar se a dor se mantém constante ao longo do dia ou se varia. Finalmente, é necessário verificar se o paciente tem experienciado variações de humor recentemente e se está a tomar alguma medicação. Estas questões são fundamentais para uma avaliação completa e precisa da Síndrome da Boca Ardente (Mignogna et al., 2005).

7. Exame intra/extra oral

Para conduzir uma avaliação completa da cavidade oral , abrangendo também as características craniofaciais e cervicais, são requeridos certos procedimentos. Inicialmente, é imprescindível posicionar o paciente de forma elevada o suficiente para possibilitar uma visualização clara e minuciosa. Além disso, a presença de uma fonte luminosa intensa é crucial para garantir uma iluminação adequada da cavidade oral. Durante a realização do exame , é essencial obter uma visão abrangente de todas as estruturas intraorais e extra orais . Na elaboração do exame são utilizados diversos instrumentos dentários , como espátulas e/ou compressas , auxiliando na manipulação com destreza das bochechas, lábios e língua, assegurando uma exposição nítida de todas as áreas da cavidade oral (Scala et al., 2003).

Se a sensação de ardor for localizada, é imperativo que o paciente indique especificamente a região afetada, podendo recorrer à assistência de um espelho de mão para uma visualização mais precisa e torna se necessário remover dispositivos orais e protéticos (Khawaja et al., 2023).

Para além da cavidade oral, a análise da disposição facial e a realização do exame manual aos gânglios linfáticos podem fornecer informações complementares de relevância. Da mesma forma, a avaliação da função da articulação temporomandibular e a sua execução torna se pertinente , especialmente em casos em que haja suspeita de queixas relacionadas à mandíbula (Khawaja et al., 2023).

No caso da sensação de ardor , ser intermitente e não se manifestar durante a consulta, recomenda-se agendar um acompanhamento durante um período de atividade sintomática para uma avaliação mais detalhada e conclusiva.

A Realização de um exame intra e extra oral completo exige atenção meticulosa aos detalhes e o usos de técnicas apropriadas para garantir uma avaliação minuciosa e precisa da saúde oral do paciente.

8. Diagnóstico diferencial

No diagnóstico diferencial, devem-se considerar doenças mucocutâneas como Candidíase oral, Líquen Plano, Reações Liquenoides, Pênfigo e Glossite migratória. Geralmente, o exame clínico seguido da realização de uma biópsia é utilizado para excluir esses diagnósticos. Além disso, infecções virais como herpes simplex ou zóster também potencializam o aparecimento da síndrome de boca ardente (Tait et al., 2017).

A avaliação das reações alérgicas locais assume uma importância primordial, dada a presença significativa de monômeros residuais (Khawaja et al., 2023).

Antes de estabelecer um diagnóstico da Síndrome, é crucial examinar minuciosamente uma série de fatores locais. Entre as causas predominantes do ardor oral, destaca-se a xerostomia, seja esta uma observação objetiva, decorrente da hipossalivação, ou uma percepção subjetiva. Um quarto dos pacientes afetados pela SBA, menciona a sensação de boca seca, o fenômeno que pode ter origem idiopática ou surgir como efeito secundário de tratamentos farmacológicos, tais como antidepressivos tricíclicos e benzodiazepínicos (Grushka et al., 2002). A sensação de ardor na cavidade oral é comumente referida por pacientes que sofrem de xerostomia, podendo este sintoma estar associado à Síndrome de Sjögren (Fox, 2005).

A irritação generalizada da mucosa oral e a hipersensibilidade podem ser desencadeadas por colutórios orais ou alimentos ácidos. Equitativamente, alguns hábitos diários realizados no cotidiano do indivíduo, tais como morder bochecha, pode ser confundido com a sensação de ardor (Aravindhan et al., 2014).

Diversos sintomas interpretados como uma sensação de ardor podem ser resultantes de doenças virais, como o herpes simplex ou o zóster. Embora clinicamente evidentes durante a formação das lesões, é possível que ocorra uma sensação de ardor persistente. Além disso, a neuralgia pós-herpética, embora geralmente mais intensa, pode ocasionalmente manifestar-se como ardor na mucosa oral (Johnson et al., 2007).

Os testes para confirmar a SBA, são parte integrante do processo diagnóstico e podem variar consoante a gravidade dos sintomas e as características individuais de cada indivíduo. Algumas das abordagens diagnósticas comuns incluem (López-Jornet et al., 2008):

1. Teste hematológicos e bioquímicos : em alguns casos, os testes laboratoriais podem ser realizados para avaliar os níveis de vitaminas e minerais, como vitamina B12, ferro e ácido fólico, que podem estar associados à SBA. Além disso, testes para identificar possíveis infecções fúngicas, virais ou bacterianas na cavidade oral também podem ser realizados
2. Teste de sensibilidade : estes de sensibilidade, como o teste de estímulos térmicos e químicos, podem ser realizados para avaliar a resposta sensorial da mucosa oral em pacientes com SBA. Esses testes podem ajudar a confirmar a presença de hipersensibilidade ou hipoestesia em áreas específicas da cavidade oral
3. Testes Microbiológicos : destacam-se a cultura para *Candida*, os testes para vírus herpes e a avaliação de outras possíveis infecções bacterianas, fúngicas ou virais. A análise microscópica de esfregaços orais pode também revelar microrganismos patogênicos. Adicionalmente, os testes de sensibilidade a antibióticos ou antifúngicos podem ser realizados para guiar o tratamento. Estes procedimentos, em conjunto com outros métodos diagnósticos, são essenciais para identificar a causa dos sintomas da SBA
4. Testes imunológicos : podem englobar a detecção de anticorpos autoimunes, como os ANA, anti-Ro e anti-La, associados à Síndrome de Sjögren. A avaliação do fator reumatoide também é pertinente, dada sua correlação com doenças autoimunes. Ademais, a análise das citocinas inflamatórias pode fornecer subsídios sobre a inflamação na mucosa oral.
5. Biópsia: Em casos selecionados, uma biópsia da mucosa oral pode ser indicada para descartar outras patologias, como candidíase oral ou leucoplasia, que podem apresentar sintomas semelhantes à SBA

9. Epidemiologia

A epidemiologia é considerada um ramo fundamental da saúde pública , focado na análise da disseminação e dos fatores que influenciam o aparecimento das doenças e , por conseguinte , o estado de saúde em grupos populacionais humanos. Ao analisar as causas e a distribuição das enfermidades nas populações, a epidemiologia faculta aos profissionais de saúde as ferramentas necessárias para implementar estratégias eficazes visando promover a saúde e do bem-estar das comunidades (Russo et al.,2022).

A SBA é predominantemente diagnosticada em pacientes do sexo feminino, entre as seguintes faixas etárias , 59 e os 61 anos, sendo rara a sua ocorrência antes dos 30 anos. A prevalência estimada desta síndrome varia significativamente, situando-se entre 0,7% e 15% da população geral. A prevalência global combinada é de 1,73% na população geral, aumentando para 7,72% entre pacientes clínicos. Quando analisada por continente, a prevalência é superior na Europa (5,58%) em comparação com a Ásia (1,05%) e a América do Norte (1,10%).

O sexo feminino , nesta patologia , expressa uma acentuada diferença de incidência relativamente ao sexo masculino. Deste modo , o aparecimento da SBA é sete vezes maior no sexo feminino, com uma variação 3:1 a 16:1. As mulheres em perimenopausa e pos menopausa , constituem um grupo populacional significativo, no que diz respeito ao desenvolvimento da SBA. (Khawaja et al., 2023).

Nas idades compreendidas entre 45 e 55 anos anos , o sexo feminino sofre diversas alterações no seu organismo , nomeadamente é neste período de tempo que se inicia a menopausa . Este fenómeno desenvolve se pela perda da função dos ovários , onde o mesmos são incapacitados de responder aos estímulos provenientes do hipotálamo e da hipófise. Deste modo , é de referir que os ovários são os principais produtores de estrogénio , no entanto no decorrer da menopausa a produção desta hormona cessa .Assim , o estrogénio passa a ser sintetizado por meio da conversão de androstenediona adrenal na corrente sanguínea (Woda et al., 2009).

A menopausa é assinalada por diversas modificações fisiológicas que incluem sintomas vasomotores, como os afrontamentos; alterações na composição corporal, densidade óssea, saúde cardiovascular e atrofia urogenital. Este período é marcado também pela

presença de um quadro clínico associado à ansiedade, depressão e variações de humor. A compreensão destas alterações é essencial para uma gestão adequada da saúde das mulheres durante este período de transição (Dahiya et al., 2013).

A redução dos esteroides gonadais e neuroactivos, bem como a subsequente perda do seu efeito neuroprotector, em conjugação com níveis desregulados de esteroides supra-renais, pode culminar em alterações neurodegenerativas dos terminais nervosos orais.

A relação entre a SBA e a menopausa está intrinsecamente ligada às alterações hormonais que caracterizam esse estágio singular na trajetória feminina. No decorrer da menopausa, observa-se uma marcante diminuição nos níveis de estrogénio, hormona que desempenha uma função primordial na preservação da integridade mucosa e na modulação da resposta aos estímulos sensoriais (Dahiya et al., 2013).

A predominância de pacientes diagnosticados com SBA, recai sobre as mulheres em fase peri-menopáusicas e pós-menopáusicas:

A peri-menopausa, etapa que antecede a menopausa, representa um período de transição essencial da fase reprodutiva para a não reprodutiva na vida feminina. Durante este período, são evidenciadas oscilações hormonais, nomeadamente uma gradual diminuição dos níveis de estrogénio. Esta condição hormonal pode desencadear uma série de metamorfoses no corpo da mulher, tais como irregularidades menstruais, manifestações vasomotoras como ondas de calor e suores noturnos, e sintomas geniturinários, como a secura vaginal (Gatenby et al., 2023).

Para além disso, durante a peri-menopausa, ocorrem modificações nos sistemas neuroendócrinos e no eixo hipotálamo-hipófise-ovário, os quais também desempenham um papel preponderante nos sintomas experimentados pelas mulheres durante este período crítico de transição.

Na fase pós-menopausa, que sucede à cessação definitiva da menstruação por um período mínimo de um ano, os mecanismos de atuação estão frequentemente associados às consequências da contínua redução dos níveis hormonais, notadamente do estrogénio e da progesterona. Esta diminuição hormonal pode ocasionar uma série de alterações fisiológicas e sintomas característicos dessa etapa da vida da mulher. Entre esses efeitos, destacam-se a atrofia dos tecidos genitais, com risco de secura vaginal e maior suscetibilidade a infeções genitais, modificações ósseas que aumentam o risco de

osteoporose e fraturas, persistência de sintomas vasomotores em menor intensidade, aumento do risco cardiovascular devido à falta dos efeitos protetores do estrogênio, alterações metabólicas que influenciam o metabolismo lipídico, e possíveis impactos na saúde mental, como alterações no humor, ansiedade ou depressão (Gatenby et al., 2023).

B. EFEITO TERAPÊUTICO DOS ANTIDEPRESSIVOS NA SBA

1. Terapêutica da síndrome de boca ardente

A opção terapêutica mais eficaz é aquela que resulta na atenuação das manifestações clínicas e na melhoria do bem estar do indivíduo, ao longo do seu dia a dia. A abordagem terapêutica deve ser personalizada, variando conforme as necessidades de cada indivíduo. Esta pode envolver a modificação de hábitos comportamentais, a utilização de intervenções farmacológicas ou uma combinação de ambas (Sardella et al., 2007).

Dado que a etiologia da SBA permanece indeterminada, o enfoque do tratamento é essencialmente paliativo, visando o alívio dos sintomas. Como referido anteriormente para a realização da atenuação dos sintomas associados à SBA, é de extrema importância compreender a existência de diversos fatores que influenciam o aparecimento da sensação de ardor e dor na cavidade oral, tais como: irritantes orais, tabaco, álcool, alimentos quentes e picantes entre outros (Khawaja et al., 2023).

A classificação da SBA, quanto a sua natureza primária ou secundária, torna-se uma etapa crucial e indispensável para a implementação de um plano terapêutico. No entanto, após realizada a distinção da SBA primária e SBA secundária, encontra-se uma grande oposição de protocolos e procedimentos clínicos, relativamente à implementação de uma abordagem terapêutica totalmente eficaz no desaparecimento desta patologia. (Scala et al., 2003).

O tratamento da SBA secundária implica a eliminação dos agentes causadores subjacentes. Por exemplo, é necessário parar a administração de fármacos anti-hipertensores que atuam no sistema renina-angiotensina, aplicar antifúngicos em casos de candidíase oral, adotar medidas para reduzir a xerostomia, e implementar um regime de alimentação saudável repleto de vitaminas (Gurvits et al., 2013).

O tratamento da SBA primária envolve uma abordagem multidisciplinar, combinando diferentes modalidades terapêuticas para lidar com os sintomas físicos e psicológicos. Os fármacos mais utilizados, para um tratamento eficaz são os antidepressivos, benzodiazepínicos, capsaicina, ácido alfa-lipóico e anticonvulsivantes que em conjunto

com a psicoterapia e técnicas de biofeedback conseguem contribuir para o alívio dos sintomas (Gurvits et al.,2013).

Deste modo a técnica de biofeedback , envolve o uso de equipamentos para monitorizar os sinais fisiológicos, como frequência cardíaca, pressão arterial e tensão muscular, e ensinar aos pacientes como controlar conscientemente esses sinais para reduzir o estresse e promover o relaxamento.

Os antidepressivos representam uma categorização heterogénea de fármacos, frequentemente indicados para a terapêutica de desordens psiquiátricas. No entanto, em virtude dos seus efeitos farmacológicos, podem ser aplicados como alternativa terapêutica em certas patologias presentes em Medicina Dentária . Apesar da diversidade de fármacos e modalidades terapêuticas propostas para o tratamento da SBA, a evidência disponível corrobora uma notável resposta à terapia de longa duração com antidepressivos (Brufau-Redondo et al., 2008).

2. Antidepressivos

Os antidepressivos de administração oral surgiram na década de 1950, desencadeando uma transformação significativa na psicofarmacologia e na psiquiatria. De acordo com a Organização para Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE), Portugal revela-se um dos países com maior incidência de administração terapêutica de antidepressivos, apresentando um aumento superior ao triplo entre os anos 2000 e 2017. Estes fármacos possuem uma ampla gama de indicações na psiquiatria, podendo ser utilizados em doentes acometidos por transtornos mentais, distúrbios do sono, transtornos alimentares e estados depressivos, além de se revelarem eficazes na cessação tabágica e no tratamento de dependências químicas (López-Muñoz et al., 2009).

Em 1966, os antidepressivos foram introduzidos na esfera da Medicina Dentária, inicialmente como uma alternativa terapêutica para a dor neuropática, dada sua capacidade analgésica. Apesar da sua predominante utilização em psiquiatria, estes fármacos adquiriram uma aplicação adicional neste campo, demonstrando a sua eficácia na modulação da transmissão nervosa periférica e na perceção individual da dor. Portugal, um dos maiores consumidores de antidepressivos entre os países da OCDE, testemunhou um crescimento expressivo no consumo destes fármacos (López-Muñoz et al., 2009).

Todavia, ainda que subsistam como uma opção menos frequente em situações clínicas, estes agentes farmacológicos desvendam outras aplicações na esfera da Medicina Dentária. Deste modo, os antidepressivos auxiliam o médico dentista e o indivíduo na realização de procedimentos clínicos dentários, dado que através da sua administração é adquirido um efeito relaxante diminuindo a ansiedade do indivíduo durante a consulta e consequentemente uma melhor prática clínica por parte do médico dentista (Lino et al., 2018). Outro aspeto bastante marcante no mecanismo de ação destes fármacos, na área da medicina dentária, passa por estes desencadarem um relaxamento dos músculos da face e pescoço conferindo um efeito analgésico nas disfunções temporomandibulares e na SBA.

De entre todas as suas diversas aplicabilidades , os antidepressivos representam o grupo farmacológico mais eficaz no tratamento da síndrome da boca ardente, na qual a dor, depressão e ansiedade emergem como fatores preponderantes da patologia (Maina et al., 2002).

É imperativo que o profissional de Medicina Dentária conseguia estabelecer um plano terapêutico adequado e que se encontre informado sobre a existência dos diversos efeitos adversos associados a estes fármacos. O desenvolvimento das reações adversas dos antidepressivos compromete o processo de osteointegração de implantes dentários , bem como induz o aparecimento de xerostomia e bruxismo (Lino et al., 2018) .

A classificação dos antidepressivos tem por base o estudo dos diferentes mecanismos de ação existentes entre eles.

Alguns fatores , tais como , a inibição do metabolismo, o bloqueio da recaptção neuronal ou da atuação dos recetores pre sináticos contribuem para o aumento da concentração de neurotransmissores na fenda sinática (López-Muñoz et al., 2009)..

Na compreensão concisa e factual dos mecanismo de ação dos antidepressivos , torna se importante perceber como decorre o processo de comunicação, no cérebro, ente neurónios . Deste modo, este fenómeno ocorre através de neurotransmissores que são produzidos pelos neurónios e armazenados em vesículas que se encontra localizadas nos terminais dos axónios (López-Muñoz et al., 2009).

3. Neurotransmissores

Os neurotransmissores desempenham um papel crucial na comunicação entre os neurónios, transmitindo sinais elétricos e químicos em todo o sistema nervoso. Os neurotransmissores são sintetizados dentro dos neurónios em estruturas especializadas chamadas terminais axónios. A síntese ocorre a partir de precursores moleculares específicos, sob a influência de enzimas que catalisam reações bioquímicas. Após a síntese, os neurotransmissores são armazenados em vesículas sinápticas localizadas nos terminais axónios, prontos para serem libertados quando necessário. De seguida, estes neurotransmissores difundem-se através da fenda sináptica e ligam-se aos recetores específicos na membrana do neurónio pós-sináptico. A ativação desses receptores desencadeia uma sucessão de eventos bioquímicos que podem resultar na despolarização ou hiperpolarização da membrana pós-sináptica, exercendo influência sobre a probabilidade de ocorrência de um potencial de ação (López-Muñoz et al., 2009).

Os principais neurotransmissores implicados na regulação do humor são a serotonina, a noradrenalina e a dopamina. Os antidepressivos atuam modulando a atividade destes neurotransmissores e/ou os receptores aos quais se ligam.

4. Teoria Monoaminérgica

Uma das teorias mais amplamente aceites sobre o mecanismo de ação dos antidepressivos é a teoria monoaminérgica, que postula que a depressão está associada a um desequilíbrio nos níveis de neurotransmissores monoaminérgicos, especialmente serotonina, noradrenalina e, em menor medida, dopamina. Os antidepressivos agem aumentando a disponibilidade destes neurotransmissores na fenda sináptica, seja inibindo sua recaptção, seja aumentando a sua produção ou reduzindo a sua degradação(López-Muñoz et al., 2009).

5. Mecanismo de ação dos antidepressivos

5.1 Antidepressivos inibidores da monoaminaoxiade

Os estudos evidenciam que os antidepressivos inibidores da monoaminaoxidase (IMAOs) exercem a sua ação terapêutica ao inibirem seletivamente a atividade da enzima monoaminaoxidase (MAO), prevenindo assim a degradação dos neurotransmissores monoaminérgicos. Este mecanismo promove um aumento na disponibilidade desses neurotransmissores na fenda sináptica, o que, por sua vez, favorece uma maior eficácia na transmissão dos sinais neurais e uma subsequente atenuação dos sintomas associados à depressão (Couturier J, 2003).

5.2 Antidepressivos inibidores da recaptção de serotonina

Os antidepressivos inibidores da recaptção de serotonina atuam através da inibição seletiva da recaptção de serotonina pelos neurónios pré-sinápticos, o que acarreta um aumento na disponibilidade deste neurotransmissor na sinapse. Este aumento na concentração sináptica de serotonina facilita a homeostase da função serotoninérgica, mitigando os sintomas associados à depressão (Andrade C, 2010).

5.3 Antidepressivos que antagonizam os recetores α -2 adrenérgicos

Os antidepressivos que antagonizam os recetores α -2 adrenérgicos,, bloqueiam a ação inibitória destes recetores, resultando numa libertação aumentada de noradrenalina e serotonina nas sinapses. Este antagonismo promove uma remissão da atividade neuronal, aumentando a disponibilidade sináptica dos neurotransmissores e, consequentemente, potencializando a neurotransmissão (Obata, 2017)..

5.4 Antidepressivos Inibidores seletivos de recaptação de dopamina

Os ISRD atuam bloqueando seletivamente o transportador de dopamina (DAT), impedindo a sua capacidade de recapturar a dopamina da fenda sináptica para o neurónio pré-sináptico. Ao inibir esse processo de recaptação, os ISRD aumentam a disponibilidade de dopamina na sinapse, prolongando a sua ação e potencialmente melhorando a comunicação entre os neurónios (Obata, 2017).

Existem diversas classes de fármacos antidepressivos disponíveis no mercado, com diferentes mecanismos de ação e perfis de segurança. Para o tratamento da SBA numa perspetiva a longo prazo, os fármacos mais reportados incluem os antidepressivos tricíclicos (ADTs) e os antidepressivos inibidores seletivos de recaptação de serotonina e noradrenalina. (Obata, 2017).

C. EFEITO TERAPÊUTICO DOS ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS NA SBA

1. Introdução

Na sua composição, apresentam-se estruturas tricíclicas complexas, revelando uma afinidade peculiar por tecidos cerebrais e cardíacos (miocárdio). O seu mecanismo de ação é multifacetado, desdobrando-se em dois níveis distintos de interação sináptica. Primeiramente, a nível pré-sináptico, observa-se uma interrupção na recaptura de monoaminas, notavelmente noradrenalina e serotonina, causando um aumento na disponibilidade desses neurotransmissores. Em paralelo, a atividade pós-sináptica revela-se através do bloqueio de uma variedade de recetores, incluindo muscarínicos, histaminérgicos, α_2 e β -adrenérgicos, além de múltiplos subtipos serotoninérgicos. Esta variedade de interações pode contribuir para uma ampla gama de efeitos colaterais, acrescentando uma dimensão de complexidade ao seu perfil farmacológico (Obata, 2017).

A administração prolongada de Antidepressivos Tricíclicos (ADT) resulta na dessensibilização dos recetores β_1 adrenérgicos e serotoninérgicos no sistema nervoso central, desencadeando uma série de alterações em diversos sistemas mensageiros secundários (Obata, 2017). No entanto, a hormona, como o estradiol e a progesterona, desempenham um papel na modificação da sensibilidade ou na densidade dos recetores. Por meio de uma competição pelo espaço de ligação, essas hormonas, interferem na capacidade de conexão entre os ADT e os recetores no hipotálamo.

Os antidepressivos tricíclicos apresentam um efeito sedativo significativo, devido à sua afinidade pelos receptores histamínicos H1. A ligação a esses recetores no sistema nervoso central provoca sedação e sonolência, o que pode ser útil no tratamento de distúrbios que envolvem insónia. Contudo, essa propriedade também pode ser uma limitação, dada a possibilidade de sedação diurna excessiva (Gillman, 2007).

A analgesia induzida pelos ADT resulta principalmente da modificação da concentração central de monoaminas, com um foco particular na serotonina. O aumento da disponibilidade de serotonina no sistema nervoso central tem a capacidade de modular a percepção da dor, tornando os ADT eficazes no tratamento de certos tipos de dor crónica, como a neuropática .

Além disso, os ADT afetam o sistema nervoso autónomo, diminuindo a taxa de libertação de noradrenalina do locus ceruleus. Este efeito ocorre através da ação reguladora dos ADT sobre os receptores α_2 e β adrenérgicos (Obata, 2017). A regulação desses receptores contribui para a redução da hiperatividade adrenérgica, sendo benéfica no tratamento de transtornos de ansiedade, como o transtorno do pânico. A diminuição da libertação de noradrenalina resulta na atenuação dos sintomas de ansiedade, incluindo os sintomas físicos como a taquicardia e a sudorese.

2. Farmacocinética

Os ADTs são conhecidos pela sua elevada absorção pelo trato gastrointestinal, contudo, uma considerável proporção destes fármacos (55% a 80%) é metabolizada pelo efeito da primeira passagem hepática. A farmacocinética dos ADTs pode diferir entre os sexos, e as concentrações plasmáticas podem diminuir antes do período menstrual. Estas variabilidades podem influenciar a eficácia e a segurança do tratamento com ADTs, exigindo ajustes individuais na dosagem para otimizar os resultados terapêuticos e minimizar os efeitos adversos (Feighner, 1999).

Os ADTs são altamente lipofílicos, o que significa que se concentram predominantemente no miocárdio e nos tecidos cerebrais. Além disso, possuem uma elevada afinidade pelas proteínas plasmáticas e são primariamente metabolizados no fígado (Feighner, 1999). Muitos ADTs seguem uma farmacocinética linear, o que implica que variações na dosagem resultam em alterações proporcionais nos níveis plasmáticos. O estado de equilíbrio plasmático é geralmente atingido em cerca de 5 dias de administração contínua.

A vida média de eliminação dos ADTs pode variar significativamente entre os diferentes compostos. Por exemplo, a imipramina apresenta uma meia-vida que varia de 4 a 34 horas, a amitriptilina de 10 a 46 horas, a clomipramina de 17 a 37 horas e a nortriptilina de 13 a 88 horas. O tempo necessário para alcançar o pico plasmático difere entre as distintas classes de ADTs. As amins terciárias, como a amitriptilina, atingem o pico plasmático mais rapidamente (em 1 a 3 horas) quando comparadas às amins secundárias, como a desipramina e a nortriptilina, que requerem entre 4 a 8 horas para o alcançar (Obata, 2017).

3. Efeitos adversos dos ADTs

Os ADTs são reconhecidos por apresentarem uma ampla gama de efeitos adversos devido às suas múltiplas ações farmacológicas. Os efeitos secundários dos ADT podem ser categorizados em diversas classes, cada uma com diferentes consequências (Hawthorne et al., 2008).

Os efeitos anticolinérgicos englobam xerostomia, visão turva, obstipação e retenção urinária. A xerostomia resulta da redução da produção salivar, causando desconforto oral. A visão turva é decorrente da dificuldade em focar, especialmente na visão de perto, causada pela ação nos músculos ciliares (Obata, 2017). A obstipação é provocada pela diminuição da motilidade intestinal, dificultando a evacuação. A retenção urinária pode resultar em dificuldade para urinar, particularmente em pacientes mais idosos ou com problemas prostáticos.

Os efeitos neurológicos abrangem tremores nas mãos, sedação, mioclonias (espasmos musculares), parestesias, agitação e latência na memorização. Os tremores nas mãos são movimentos involuntários finos e rítmicos das mãos. A sedação resulta em sonolência excessiva e sensação de lassidão. As mioclonias são contrações rápidas e involuntárias de músculos ou grupos musculares. As parestesias são sensações anormais como formiguelo ou dormência. A agitação é uma sensação de inquietação ou nervosismo, e a latência na memorização refere-se ao atraso no processo de recuperação de informações da memória (Hawthorne et al., 2008).

Os efeitos metabólicos e endócrinos incluem o aumento da secreção de prolactina, que pode conduzir a galactorreia (produção de leite), ginecomastia (aumento das mamas em homens) e disfunção sexual.

Os efeitos cutâneos incluem exantemas, urticária, eritema multiforme, dermatite esfoliativa e fotossensibilidade. Os exantemas são erupções cutâneas que podem ser acompanhadas de prurido. A urticária é uma erupção cutânea com prurido intenso, similar a uma reação alérgica. O eritema multiforme é uma erupção cutânea que pode incluir manchas, bolhas ou lesões elevadas. A dermatite esfoliativa é uma inflamação

grave da pele com descamação intensa. A fotossensibilidade resulta em sensibilidade aumentada à luz solar, facilitando as queimaduras solares (Obata, 2017).

Devido ao amplo espectro de efeitos adversos, é crucial monitorizar os pacientes que utilizam ADT, especialmente durante o início do tratamento e ao ajustar as doses. Caso os efeitos adversos sejam graves ou intoleráveis, o médico pode considerar ajustar a dosagem, mudar para outro antidepressivo com um perfil de efeitos adversos diferente, ou adicionar medicamentos para mitigar os sintomas secundários. Informar os pacientes sobre os potenciais efeitos adversos e como geri-los pode melhorar a adesão ao tratamento e a qualidade de vida . Estas classificações e observações ajudam a compreender a complexidade do uso de ADT e a necessidade de um acompanhamento médico metuculoso (Amsterdam et al., 1980).

4. Interações medicamentosas

Os ADTs são conhecidos pela sua propensão para interagir com outros medicamentos, o que pode resultar em efeitos adversos ou alterações na eficácia do tratamento. Várias interações medicamentosas foram identificadas com os ADT, cada uma com implicações específicas .

Relatos isolados indicaram um aumento no tempo de protrombina em pacientes que usavam tanto ADT quanto anticoagulantes, o que pode aumentar o risco de hemorragias (Feighner, 1999)..

Alguns anticonvulsivantes, como a carbamazepina, podem reduzir os níveis plasmáticos de certos ADT em até 42% a 50%. Além disso, os ADT podem diminuir o limiar convulsivo , aumentando o risco de convulsões.

Certos anti-hipertensores, como a guanetidina, podem ter sua eficácia reduzida quando combinados com ADT. Além disso, medicamentos como verapamil, diltiazem e clonidina podem interagir com o sistema citocromo P450, afetando a metabolização dos ADT e potencialmente aumentando o risco de toxicidade (Feighner, 1999)..

A cimetidina, um bloqueador histamínico H₂, pode inibir a metabolização hepática dos ADT, aumentando o risco de toxicidade.

O consumo de álcool junto com ADT pode dificultar ainda mais a metabolização hepática dos medicamentos, aumentando o risco de toxicidade e efeitos adversos.

É crucial que os profissionais de saúde estejam cientes dessas interações medicamentosas para garantir uma prescrição segura e eficaz dos ADT, ajustando as doses conforme necessário e monitorizando os pacientes quanto a possíveis efeitos adversos. (Feighner, 1999). A educação do paciente sobre essas interações também é essencial para evitar complicações durante o tratamento.

5. Efeitos dos Antidepressivos Tricíclicos na SBA

No contexto da SBA, os antidepressivos tricíclicos desempenham um papel crucial no alívio dos sintomas, manifestando efeitos multifacetados que contribuem para a melhoria do estado dos pacientes. Os ATCs atuam elevando os níveis de neurotransmissores como a serotonina e a noradrenalina no sistema nervoso central, neurotransmissores estes que são fundamentais na modulação da dor e no controlo dos circuitos neurais associados à sensação de ardor oral (López-Jornet et al., 2008) Este aumento dos neurotransmissores não só promove a redução da dor neuropática, mas também melhora o bem-estar geral do paciente.

Ademais, os ATCs possuem propriedades analgésicas intrínsecas, operando através do bloqueio dos canais de sódio e cálcio nos neurónios. Esta inibição da transmissão dos sinais dolorosos contribui significativamente para uma menor percepção da dor, proporcionando um alívio substancial aos pacientes (Scala et al., 2003). A capacidade dos ATCs de modularem a percepção da dor ao nível do sistema nervoso central é igualmente notável, auxiliando na mitigação da sensação de desconforto e dor crónica, tão características da SBA.

Apesar dos benefícios evidentes, não se pode ignorar a presença de efeitos adversos potenciais associados ao uso dos ATCs. Estes incluem xerostomia, obstipação, visão turva, vertigens e sonolência, efeitos que podem comprometer a tolerabilidade dos medicamentos em certos indivíduos. É, portanto, imprescindível proceder a uma avaliação metódica e individualizada dos riscos e benefícios inerentes ao tratamento com ATCs, tendo em conta o historial clínico e o perfil de tolerância de cada paciente (Amsterdam et al., 1980)..

Os antidepressivos tricíclicos constituem uma opção terapêutica preeminente no manejo da Síndrome da Boca Ardente, proporcionando alívio dos sintomas dolorosos que caracterizam esta condição debilitante. Todavia, é essencial que a avaliação dos benefícios e riscos seja feita de forma individualizada, atendendo à história médica e à capacidade de tolerância de cada paciente (Obata, 2017). A integração de uma abordagem multidisciplinar potencia os resultados terapêuticos e contribui para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes afetados pela SBA.

D. EFEITO TERAPÊUTICO DOS ANTIDEPRESSIVOS INIBIDORES SELETIVOS DE RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA NA SBA

1. Introdução

Os antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) destacam-se pela sua capacidade de inibir de forma potente e seletiva a recaptação desta monoamina, conforme ilustrado . Estes fármacos demonstram uma eficácia comparável aos antidepressivos tricíclicos (ADT), mas são amplamente reconhecidos pela sua superior tolerância e segurança, atributos que os tornam uma escolha preferencial no tratamento de transtornos depressivos (Goldstein et al., 1998). A eficácia dos ISRS não é homogênea, apresentando variações significativas na potência de inibição da recaptação da serotonina. Entre estes, a sertralina e a paroxetina sobressaem como os inibidores mais potentes, evidenciando também uma seletividade distinta para a noradrenalina e a dopamina, neurotransmissores cruciais na modulação do humor e do comportamento (Feighner, 1999).

Adicionalmente, a afinidade dos ISRS por diversos neuroreceptores, incluindo os receptores sigma, muscarínicos e 5-HT_{2c}, difere substancialmente entre os diferentes fármacos deste grupo. Esta variação na afinidade por neuroreceptores resulta em perfis farmacológicos diversos, influenciando não só a eficácia terapêutica, mas também a incidência e a natureza dos efeitos adversos associados ao seu uso (Goldstein et al., 1998).. A complexidade intrínseca destes mecanismos de ação sublinha a importância de uma abordagem personalizada no tratamento com ISRS, onde a escolha do fármaco deve ser criteriosamente ajustada às necessidades e características individuais de cada paciente, garantindo assim uma otimização dos resultados terapêuticos e minimização dos efeitos adversos.

Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) apresentam estruturas moleculares díspares, conferindo-lhes perfis farmacocinéticos variados. Estes fármacos são rapidamente absorvidos e exibem uma elevada ligação proteica, aumentando os níveis plasmáticos e comprometendo o metabolismo de outros fármacos metabolizados pelo sistema CYP (Feighner, 1999). Destaca-se, entre os ISRS, a fluoxetina, que é a única a possuir um metabolito com potencial clínico significativo para inibir isoenzimas do citocromo P450, prolongando assim o seu tempo de ação no metabolismo. Esta

capacidade de inibição das isoenzimas do citocromo P450 representa um impasse, pois aumenta o risco de interações medicamentosas ao comprometer o metabolismo de outros fármacos. O potencial para tais interações varia entre os diferentes ISRS, sendo que grande parte das interações se deve precisamente ao poder inibitório deste sistema de isoenzimas. Portanto, a fluoxetina, devido à sua ação prolongada e capacidade de inibir as isoenzimas do citocromo P450, exige uma consideração cuidadosa ao ser administrada concomitantemente com outros medicamentos, a fim de evitar interações adversas significativas (Preskorn, 1997).

Devido à sua ação sem afinidade pelos receptores adrenérgicos, colinérgicos e histaminérgicos, diferentemente dos antidepressivos tricíclicos (ADT), os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) apresentam efeitos secundários mais toleráveis.

No entanto, certas precauções são imprescindíveis. Deve-se ter particular atenção a pacientes com hepatopatias, uma vez que os ISRS são metabolizados pelo fígado, o que leva a uma redução na metabolização do antidepressivo (Preskorn, 1997). Para evitar a acumulação do fármaco no organismo do paciente, é necessário prescrever doses mais baixas. Esta abordagem é crucial para mitigar o risco de toxicidade e garantir a segurança terapêutica em indivíduos com função hepática comprometida.

2. Farmacocinética

As divergências nas estruturas moleculares dos inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) resultam em perfis farmacocinéticos distintos, mesmo que todos compartilhem um mecanismo de ação idêntico. Estes fármacos exibem, de forma geral, alta ligação proteica, embora a fluvoxamina e o citalopram apresentem essa característica em menor grau. Singular entre os ISRS, a fluoxetina possui um metabolito, a norfluoxetina, que exerce atividade clínica significativa através da inibição da recaptção de serotonina e das isoenzimas do citocromo P450 (Preskorn, 1997).

A semi-vida prolongada tanto da fluoxetina quanto da norfluoxetina, juntamente com o tempo necessário para se atingir o estado de equilíbrio, tem implicações clínicas consideráveis, incluindo uma latência maior para o início da ação antidepressiva. Este fenómeno é de grande relevância para a compreensão das diferenças na rapidez de início da eficácia terapêutica entre os diversos ISRS. Embora todos compartilhem um mecanismo de ação idêntico, as divergências nas estruturas moleculares dos ISRS resultam em perfis farmacocinéticos distintos. A variação nos perfis de semi-vida e nas propriedades metabólicas destes fármacos impõe que o ajuste de dosagem e a monitorização da resposta terapêutica sejam cuidadosamente individualizados, considerando as especificidades farmacocinéticas de cada fármaco e as particularidades clínicas de cada paciente (Preskorn, 1997).

Os fármacos sertralina e citalopram exibem uma farmacocinética linear, onde as concentrações plasmáticas são proporcionais às doses administradas. Em contrapartida, a farmacocinética dos agentes fluoxetina, paroxetina e fluvoxamina implica de uma forma não linear, que os aumentos nas doses destes fármacos não se traduzem proporcionalmente em elevações nos níveis plasmáticos. Após a administração, os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRSs) inibem, de forma dose-dependente, as isoenzimas do citocromo P450 (CYP), acarretando em aumentos desproporcionais nos níveis plasmáticos, meias-vidas e, possivelmente, efeitos adversos, particularmente com doses mais elevadas de fluoxetina, paroxetina e fluvoxamina (Preskorn, 1997).

Todos os ISRSs manifestam uma afinidade substancial à ligação com proteínas plasmáticas, embora tal afinidade seja atenuada na fluvoxamina. Tal aspecto, associado

à capacidade dos ISRSs de deslocarem outras drogas ligadas a proteínas, pode elevar os níveis plasmáticos de outras substâncias. Ademais, tais fármacos exercem influência sobre as enzimas do sistema do citocromo P-450, potencialmente interferindo no metabolismo de outras substâncias que sejam substratos dessas enzimas (Preskorn ,1997).

Adicionalmente, a rápida absorção dos ISRSs é minimamente afetada pelo metabolismo de primeira passagem (Preskorn ,1997). Entretanto, a ingestão concomitante destes fármacos com alimentos pode ocasionar um incremento de 30% no pico plasmático da sertralina, devido à redução do metabolismo de primeira passagem.

3. Efeitos dos antidepressivos Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina na SBA

Estes fármacos atuam primordialmente por meio da inibição seletiva da recaptação de serotonina nos neurônios, promovendo, assim, um aumento nos níveis deste neurotransmissor no encéfalo. Para além da sua aplicação no manejo de perturbações do humor, os ISRS têm sido objeto de estudo quanto ao seu potencial benefício na atenuação da dor crónica, incluindo SBA (Obata, 2017).

Pesquisas clínicas e relatos de casos têm demonstrado que os ISRS podem proporcionar alívio sintomático na SBA, sobretudo em indivíduos que não respondem adequadamente a outras modalidades terapêuticas (Obata, 2017). Os efeitos benéficos destes fármacos na SBA podem decorrer de diversos mecanismos.

Em primeiro lugar, destaca-se a modulação dos neurotransmissores, com particular destaque para a serotonina, cujo papel na modulação da dor e sensibilidade oral é relevante (Obata, 2017). O aumento dos níveis de serotonina, promovido pelos ISRS, pode exercer uma influência positiva na percepção da dor associada à SBA.

Adicionalmente, os ISRS podem influenciar a regulação da sensibilidade central à dor, atuando no sistema nervoso central e diminuindo a amplificação central dos estímulos dolorosos, fenómeno comum na SBA (Coculescu et al., 2014).

Por último, os ISRS podem ter um efeito benéfico sobre os componentes psicológicos associados à SBA, tais como ansiedade e depressão, que frequentemente acompanham esta condição.

Não obstante os potenciais benefícios dos ISRS no tratamento da SBA, é crucial ponderar os efeitos adversos associados a estes fármacos. Entre os efeitos secundários mais comuns incluem-se náuseas, insónias, diminuição da libido e distúrbios gastrointestinais, como referido anteriormente.

A decisão de administrar os ISRS durante o tratamento da SBA deve ser individualizada e baseada numa cuidadosa avaliação do paciente, considerando-se fatores como história clínica, sintomatologia predominante e tolerância aos medicamentos. Além disso, uma abordagem terapêutica integrada, que combine o uso

de ISRS com outras alternativas não farmacológicas, como terapia cognitivo-comportamental, aconselhamento nutricional e gestão da ansiedade, revela-se essencial.

Em síntese, os ISRS representam uma opção terapêutica promissora para o tratamento da síndrome de boca ardente, proporcionando alívio sintomático potencial e melhorando a qualidade de vida dos pacientes afetados. Contudo, são necessários estudos clínicos controlados adicionais para validar a eficácia e segurança destes fármacos neste contexto específico.

4. Efeitos adversos

Os Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRS) são uma classe de antidepressivos amplamente prescrita, mas também associada a uma variedade de efeitos secundários (Preskorn, 1997). Abaixo está a classificação dos principais tipos de efeitos secundários:

Tabela 2- Efeitos adversos dos antidepressivos inibidores de recaptação de serotonina. Adaptado de (Preskorn, 1997)

Gastrointestinais	Psiquiátricos	Reações dermatológicas
Náuseas	Ansiedade	Urticária
Vômitos	Insónia	Artralgia
Dor abdominal	Nervosismo	Eosinofilia
Diarreia		

5. Interações medicamentosas

As interações medicamentosas dos Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS) podem ter implicações importantes na eficácia e segurança do tratamento. Aqui estão algumas das principais interações identificadas:

- **Antibióticos (Eritromicina):**
 - A eritromicina pode ter o seu nível plasmático aumentado quando combinada com ISRS devido à inibição da enzima P450.
- **Antifúngicos (Cetoconazol e Itraconazol):**
 - A administração concomitante destes antifúngicos com ISRS pode aumentar os seus níveis plasmáticos devido à inibição da enzima P450.
- **Anticoagulantes (Varfarina):**
 - A fluvoxamina e a paroxetina podem aumentar o nível plasmático da varfarina, potencialmente aumentando o risco de hemorragia.
- **Anti-histamínicos (Terfenadina e Astemizol):**
 - Existem relatos de casos de sintomas cardíacos graves, como taquicardia sinusal, quando estes anti-histamínicos são combinados com fluvoxamina e fluoxetina.
- **Anticonvulsivantes (Barbitúricos, Carbamazepina, Fenitoína, Ácido Valpróico):**
 - As interações podem variar, desde a inibição do metabolismo até ao aumento dos níveis plasmáticos, dependendo do medicamento anticonvulsivante e do ISRS utilizado.
- **β-bloqueadores (Propranolol, Metoprolol, Pindolol):**
 - A utilização concomitante com ISRS pode resultar numa diminuição da frequência cardíaca, síncope e aumento de efeitos secundários.
- **Depressores do Sistema Nervoso Central (SNC) (Álcool, Antihistamínicos):**
 - A combinação pode potenciar os efeitos depressores do SNC.

Estas interações sublinham a importância de uma avaliação cuidadosa da medicação e da monitorização regular dos pacientes quando múltiplos medicamentos são prescritos em conjunto com ISRS. É fundamental que os médicos estejam cientes destas interações para evitar complicações e garantir a segurança dos pacientes

D. EFEITO TERAPÊUTICO DOS ANTIDEPRESSIVOS SELETIVOS DE RECAPTAÇÃO DE NORADRENALINA

1.1 Duloxetina

1.1.1 Introdução

A capacidade distintiva da duloxetina em inibir seletivamente a recaptação dos neurotransmissores serotonina e noradrenalina no sistema nervoso central constitui o seu mecanismo de ação. Este processo resulta num aumento da disponibilidade desses neurotransmissores nas sinapses neuronais, sendo postulado como responsável pelos efeitos terapêuticos da duloxetina na depressão e noutras condições (Cipriani et al., 2009).

Para além da inibição da recaptação de serotonina e noradrenalina, a duloxetina possui a capacidade de modular a atividade dos recetores adrenérgicos e serotoninérgicos pós-sinápticos (Cipriani et al., 2009). Esta modulação adicional é considerada uma contribuição para os efeitos antidepressivos e analgésicos do fármaco.

1.1.2 Farmacocinética

A duloxetina é administrada por via oral e é rapidamente absorvida no trato gastrointestinal. Após a administração oral, a concentração plasmática máxima (C_{max}) é geralmente alcançada em aproximadamente 6 horas. A absorção da duloxetina não é afetada pela ingestão de alimentos (Cipriani et al., 2009).

No fígado, a duloxetina é extensamente metabolizada pelo sistema enzimático do citocromo P450, principalmente pela isoenzima CYP1A2 e, em menor medida, pela CYP2D6. Os principais metabólitos da duloxetina incluem a 6-hidroxiduloxetina, a 2-hidroxiduloxetina e a N-desmetilação da duloxetina. Esses metabólitos são predominantemente excretados pela urina (Feighner, 1999)..

A semi-vida de eliminação da duloxetina varia de 8 a 17 horas, o que permite uma dosagem geralmente administrada uma ou duas vezes ao dia, dependendo da indicação clínica.

1.1.3 Efeitos da Duloxetina na Síndrome de boca ardente

Efetivamente, a duloxetina é um fármaco que pode influenciar a transmissão de sinais nervosos, tanto a nível do sistema nervoso central como periférico, podendo, em certos casos, exercer algum efeito nos sintomas associados à síndrome de boca ardente. Contudo, importa realçar que nem todos os pacientes que recorrem à duloxetina desenvolvem esta patologia (Feighner, 1999).

Neste contexto, ao considerar o tratamento com duloxetina em pacientes com síndrome de boca ardente, é crucial ponderar tanto os potenciais efeitos benéficos como os potenciais riscos. Alguns estudos têm sugerido que a duloxetina pode reduzir a intensidade da dor neuropática, que muitas vezes está associada à síndrome de boca ardente (Cipriani et al., 2009). Além disso, sua ação como um inibidor seletivo da recaptção de serotonina e noradrenalina pode ter efeitos positivos na regulação do humor e na redução de sintomas depressivos que frequentemente acompanham esta patologia.

No entanto, é importante ter em mente que o uso da duloxetina em pacientes com síndrome de boca ardente deve ser cuidadosamente monitorado por um médico especialista, de modo a garantir uma avaliação adequada da eficácia e tolerabilidade do medicamento. Em alguns casos, pode ser necessário ajustar a dose ou considerar outras opções terapêuticas, dependendo da resposta individual de cada paciente.

1.1.4 Efeitos adversos

A duloxetina, embora seja eficaz no tratamento de várias condições psiquiátricas e neurológicas, pode causar uma série de efeitos adversos (Cipriani et al., 2009). Esses efeitos podem variar em gravidade e afetar a qualidade de vida do paciente. Entre os mais comuns estão :

No início do tratamento com duloxetina, é comum ocorrerem náuseas e vômitos, os quais tendem a diminuir gradualmente ou mediante ajuste da dose terapêutica. Outros

efeitos secundários frequentes abarcam sonolência e fadiga, os quais influenciam a capacidade de concentração e o desempenho diário de certos pacientes. Pode, adicionalmente, surgir insônia, contrapondo-se à sonolência diurna. O aumento da pressão arterial é uma preocupação, especialmente em indivíduos predispostos à hipertensão. Sintomas gastrointestinais, como diarreia, obstipação e dor abdominal, também estão presentes nas reações adversas destes fármacos.

1.1.5 Interações medicamentosas

A duloxetina pode interagir com outros fármacos, o que pode afetar a sua eficácia, segurança ou ambos (Cipriani et al., 2009). Algumas das interações medicamentosas mais significativas incluem:

1. **Inibidores da Monoaminoxidase (IMAOs):** Administrar duloxetina com IMAOs simultaneamente pode aumentar o risco de desenvolver a síndrome da serotonina e outros efeitos adversos graves.
2. **Inibidores Potentes da CYP1A2:** Medicamentos que inibem fortemente a enzima CYP1A2, como fluvoxamina e ciprofloxacino, podem aumentar as concentrações plasmáticas de duloxetina, aumentando, assim, o risco de efeitos adversos.
3. **Medicamentos que Afetam a Coagulação Sanguínea:** O uso concomitante de duloxetina com agentes antiplaquetários, anticoagulantes ou medicamentos que afetam a função plaquetária pode aumentar o risco de sangramento.
4. **Medicamentos que Causam Bradicardia:** A combinação de duloxetina com medicamentos que podem causar bradicardia, como betabloqueadores, pode aumentar o risco de efeitos adversos cardiovasculares.

E. ESTUDOS REALIZADOS: EFEITO TERAPÊUTICO DOS ANTIDEPRESSIVOS NA SBA

Para a realização de uma abordagem terapêutica através da implementação de antidepressivos, foram realizados alguns estudos e posteriormente publicados artigos científicos acerca dos efeitos dos antidepressivos na SBA. No entanto, podemos aferir que não existe uma terapêutica específica e totalmente eficaz na monitorização desta síndrome.

Maina et al.2002, realizaram uma investigação clínica com o intuito de avaliar a tolerância da paroxetina e sertralina, no tratamento em 68 indivíduos com SBA. Deste modo foram administrados 20mg/dia de paroxetina e 50mg/dia de sertralina num prazo estabelecido de 8 semanas. Após a análise cuidada dos resultados obtidos, os autores concluíram que existiu uma melhor significativa de valor 72,2% dos indivíduos, após a administração de sertralina no período desejado. Relativamente ao outro fármaco inibidor de serotonina, a paroxetina, observou-se de um igual modo uma diminuição das manifestações clínicas da SBA em 69.9% dos indivíduos. Para a obtenção dos resultados considerados, foram utilizadas diversas escalas analógicas para quantificar a dor da cavidade oral e da sensação de ardor subjacente à patologia em estudo. Os resultados demonstraram que os dois regimes terapêuticos resultaram numa melhoria significativa dos sintomas de ardor oral desde o início até à oitava semana. Importa salientar que não foram reportados quaisquer efeitos adversos graves em nenhum dos grupos de tratamento, o que sugere que a paroxetina e a sertralina são igualmente eficazes e bem toleradas no tratamento a curto prazo da SBA. Deste a administração dos fármacos acima mencionados, promovem o desenvolvimento do bem estar dos indivíduos e impede a progressão das manifestações clínicas da SBA (Maina et al., 2002).

Num estudo clínico aberto não comparativo realizado por Yamazaki et al. (2009), 52 indivíduos portadores de SBA, foram submetidos a um regime terapêutico de administração de paroxetina, a fim de avaliar a sua tolerância terapêutica nesta síndrome. Por dia foi administrada uma quantidade exata de inicialmente 10mg e posteriormente a ocorrência do aumento da dose para 20 mg, num período estabelecido

de 12 semanas. Após uma análise cuidadosa e objetiva de todos os resultados obtidos, os autores concluíram que a administração de paroxetina como tratamento primordial da SBA foi eficaz numa percentagem elevada de 80,8% dos indivíduos. Apesar da ocorrência da atenuação dos sintomas, verificou-se a existência de reações adversas associadas à paroxetina, que marcou 41% dos indivíduos na dose de 10 mg e 76% quando administrada na dose mais elevada (20mg /dia). Deste modo, foram descritos efeitos adversos tais como náuseas em 32% da população em estudo, tonturas 12%, sonolência a 8% e mal estar a 7%. Em suma, os autores concluem que o mecanismo de ação da paroxetina em indivíduos com SBA, é eficaz e possibilita o sucesso do plano terapêutico onde se verificou uma remissão completa dos sintomas em 70,4% dos indivíduos. Em suma, este fármaco contribuiu para o aprimoramento da qualidade de vida dos indivíduos na realização das suas tarefas diárias (Yamazaki et al., 2009).

Mignogna et al. (2011) avaliaram um caso clínico, de um indivíduo na faixa etária dos 65 anos que apresentava num período de 3 anos uma persistente sensação de ardor e queimadura oral. Após análise intensiva das manifestações clínicas presentes, os profissionais de saúde concluíram que o diagnóstico do indivíduo seria positivo para a presença de SBA. Todavia, foram adotados diversos planos terapêuticos, que se revelaram ineficazes no sucesso do tratamento desta patologia. Como alternativa terapêutica proposta pelos profissionais de saúde o indivíduo, iniciou a administração de 60mg/dia de duloxetina juntamente com noradrenalina num período estabelecido de 6 meses. Após a consulta de acompanhamento agendada 6 meses após o término do tratamento os autores observaram uma remissão completa dos sintomas. Deste modo, concluiu-se que a duloxetina estará indicada para o sucesso da abordagem terapêutica associada à SBA, uma vez que após 6 meses da cessação do tratamento não foram observadas manifestações clínicas. Sugerindo assim, que a duloxetina seja uma eficaz opção de tratamento, contribuindo deste modo uma melhoria na qualidade de vida dos indivíduos com SBA (Mignogna et al., 2011).

Kim et al., (2014) descreveram um relato de caso, de uma paciente com 77 anos que apresentava queixas de ardor e dor na cavidade oral sem qualquer possibilidade de explicação para o tal sucedido. Deste modo dirigiu-se, a diversos profissionais de saúde nas mais diversas áreas, desde neurologistas a neuropsiquiatras onde toda a terapia adotada se mostrou ineficaz no alívio do sintoma apresentado pela paciente. Foram desenvolvidas técnicas de bloqueio nervoso juntamente com

administração de analgésicos mas sem qualquer sucesso. Posteriormente foi instituída um plano terapêutico que diferia das tentativas de resolução da dor . Assim foi administrada duloxetine numa dose de 30 mg/dias durante duas semanas , onde seguidamente se propiciou o aumento da dose para o dobro ou seja , 60 mg /dia nas duas semanas subseqüentes .Apos a terapêutica do antidepressivo implementado , os autores verificaram que se atingiu o sucesso no alivio dos sintomas e num período de 15 meses obteve se a remissão completa das manifestações clinicas associadas à SBA. Deste modo conclui se que o mecanismo de ação da duloxetine funciona uma de aneira bastante eficaz no tratamento desta patologia (Kim et al., 2014).

Ikwa et al., 2013, efetuaram um estudo com uma população de 71 indivíduos que apresentavam SBA, e como sintomas dor e ardor na cavidade oral. Como plano terapêutico, os autores submeterem a sua amostra a um tratamento com amitriptilina (antidepressivo triciclo) .Seguidamente, verificaram que existiu uma eficácia deste fármaco na atenuação das manifestações clinicas , na ordem dos 73,4%. Deste modo , evidencia se o potencial terapêutica da amitriptilina no tratamento da SBA e consequentemente melhoria do conforto adquirido aos indivíduos apos a remissão dos sintomas (Ikawa et al., 2013).

Embora os antidepressivos possam desempenhar um papel no manejo da Síndrome de Boca Ardente, a sua eficácia e segurança devem ser avaliadas caso a caso. Uma abordagem individualizada, considerando os potenciais benefícios terapêuticos em relação aos riscos e efeitos colaterais, é essencial no tratamento dessa condição. Além disso, são necessárias mais pesquisas para elucidar os mecanismos de ação dos antidepressivos na SBA e identificar subgrupos de pacientes que possam se beneficiar mais desse tipo de intervenção farmacológica.

F. TERAPÊUTICA NÃO FARMACOLOGICA

1. Introdução

Embora o tratamento farmacológico possa ser eficaz na monitorização da dor orofacial crónica, também existem estratégias baseadas no estilo de vida que podem ajudar a melhorar os sintomas e melhorar o bem-estar geral. O stress pode exacerbar a dor orofacial crónica, portanto, uma boa gestão dos níveis de stress pode ser uma parte importante do controle da dor (Tan et al., 2022). Técnicas de controlo do stress, como respiração profunda, meditação e atenção plena, podem ajudar a reduzir o stress e promover o relaxamento. O exercício físico e a atividade física regular também podem ajudar a reduzir os níveis de stress e melhorar o bem-estar geral.

Terapias alternativas como acupuntura, terapia comportamental e cognitiva , terapia de biofeedback , **Terapia Física e Odontológica** , **Terapia Nutricional e Dietética** podem ajudar a controlar a dor orofacial crónica. Estas terapias podem promover relaxamento, reduzir a tensão muscular e melhorar o fluxo sanguíneo para a área afetada (Tan et al., 2022).

2. Terapia Comportamental e Cognitiva (TCC)

A TCC tem sido eficaz no tratamento da SBA, especialmente quando os sintomas estão associados a fatores psicológicos, como ansiedade e stress. Esta abordagem terapêutica visa identificar e modificar padrões de pensamento e comportamento que possam contribuir para a perceção da dor. Estratégias de relaxamento e técnicas de encorajamento podem ajudar os pacientes a lidar melhor com a dor e reduzir a intensidade dos sintomas (Tan et al., 2022)..

3. Terapia de Biofeedback

O biofeedback é uma técnica que permite aos pacientes monitorizar e controlar funções fisiológicas, como frequência cardíaca e tensão muscular, usando dispositivos de monitoramento (Tan et al., 2022).. No contexto da SBA, o biofeedback pode ser utilizado para ensinar aos pacientes técnicas de relaxamento e controlo de stress, ajudando a reduzir a sensação de ardor na cavidade oral.

4. Terapia Nutricional e Dietética

Determinadas substâncias alimentares podem intensificar ou desencadear os sintomas da SBA em alguns indivíduos, o que torna uma abordagem dietética criteriosa benéfica para atenuar tal condição. Sugere-se evitar alimentos picantes, ácidos e irritantes, como álcool e tabaco, que tendem a inflamar a mucosa oral, aumentando a sensação de ardência. Manter uma alimentação equilibrada, composta por alimentos diversos, e assegurar uma hidratação adequada podem contribuir para minimizar os sintomas dessa patologia (Tan et al., 2022).

5. Terapia Física

A terapia física, incluindo exercícios de alongamento e massagem na região orofacial, pode proporcionar alívio temporário na dor associada à SBA (Tan et al., 2022). Além disso, o cuidado medico-dentário adequado, incluindo o tratamento de problemas dentários subjacentes, como cáries e doença periodontal, é fundamental para o manejo eficaz da patologia.

6. Acupuntura e Medicina Alternativa

Embora as evidências científicas sejam limitadas, algumas pessoas relatam alívio dos sintomas da SBA com terapias alternativas, como acupuntura, homeopatia e fitoterapia. Embora essas abordagens possam não funcionar para todos os pacientes, algumas pessoas encontram benefícios significativos e devem ser consideradas como parte de uma abordagem integrativa ao tratamento da SBA.

As terapias não farmacológicas desempenham um papel importante no manejo da Síndrome de Boca Ardente, oferecendo opções adicionais de tratamento para os pacientes que buscam alívio dos sintomas. Uma abordagem multidisciplinar, que integra diferentes modalidades terapêuticas, pode ser mais eficaz do que uma abordagem única. No entanto, é importante que os pacientes trabalhem em estreita colaboração com os seus profissionais de saúde para determinar a melhor estratégia de tratamento para as suas necessidades individuais (Tan et al., 2022).

III. CONCLUSÃO

A síndrome de boca ardente é caracterizada pela presença persistente de uma sensação de ardor na cavidade oral, lábios, língua ou áreas circundantes, sem que haja sinais evidentes de patologia subjacente. Esta sensação dolorosa pode vir acompanhada de sintomas como xerostomia, alterações no paladar e uma maior sensibilidade a alimentos quentes. A SBA afeta mais frequentemente mulheres durante e após a menopausa. Conseqüentemente, a síndrome de boca ardente pode ter um impacto substancial na qualidade de vida do indivíduo, contribuindo para a existência de uma acrescida dificuldade na realização das tarefas diárias.

Atualmente, apesar da realização de várias investigações clínicas, ainda não foi implementado um protocolo específico para a terapêutica da SBA. No entanto, efetuar um bom diagnóstico, e analisar os sintomas presentes, torna-se de extrema importância na compreensão dos fatores que possibilitam o aparecimento desta patologia.

Alguns fatores, como idade avançada, sexo, uso de determinados fármacos, disfunção dopaminérgica e condições psiquiátricas, podem desencadear alterações neuropáticas ou contribuir para o surgimento de sintomas associados à doença.

Existem diversos antidepressivos disponíveis no mercado, com diferentes mecanismos de ação e perfis de segurança. No entanto, no decorrer da abordagem terapêutica da SBA, os antidepressivos tricíclicos e os antidepressivos inibidores seletivos de recaptação de serotonina e noradrenalina, constituem o grupo farmacêutico que desenvolve maior eficácia na remissão dos sintomas da SBA.

Os antidepressivos tricíclicos apresentam como mecanismo de ação a inibição de múltiplos receptores do SNC, com características farmacodinâmicas relativamente complexas. A nível pré-sináptico bloqueiam a reabsorção de monoaminas, especialmente noradrenalina e serotonina. A nível pós-sináptico, induzem bloqueio dos receptores muscarínicos, histaminérgicos de tipo 1, α_2 e β -adrenérgicos e diversos serotoninérgicos. Todavia, esta falta de especificidade pode ser, em parte, a razão pela qual os ADTs são clinicamente eficazes no tratamento da síndrome de boca ardente, mas também a razão pela qual tendem a produzir efeitos adversos (Obata, 2017).

Por outro lado, os antidepressivos mais recentes, como os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (SSRI) ou noradrenalina, apresentam maior seletividade a

nível da neurotransmissão e um potencial menor para induzir efeitos secundários graves, em comparação com os ADT.

Com a utilização de SSRI também se verifica um aumento da atividade das vias inibitórias modeladores dos estímulos algícos, com alguns estudos a salientar a sua eficácia no tratamento da SBA. Atualmente, a primeira linha terapêutica com utilização de fármacos antidepressivos no tratamento da SBA não é consensual, com diferentes orientações clínicas ou utilização empírica variável .

Instituir um prognóstico definitivo para indivíduos com SBA , torna bastante difícil , uma vez que a eficácia do tratamento é individualizada , variando de pessoa para pessoa .

Deste modo após a realização da presente revisão de literatura, podemos concluir que o desconhecimento da etiologia da SBA , impossibilita um sucesso total na realização da abordagem terapêutica com antidepressivos . No entanto, evidencia se o potencial terapêutico dos antidepressivos tricíclicos e os antidepressivos inibidores seletivos de recaptção de serotonina e norepinefrina , que desenvolvem , através dos seus mecanismos de ação a melhoria dos sintomas e do bem estar emocional e sociocultural dos indivíduos com SBA.

IV. BIBLIOGRAFIA

Abdollahi, M., & Radfar, M. (2003). A review of drug-induced oral reactions. *The journal of contemporary dental practice*, 4(1), 10–31.

Abramson, L., Petranker, R., Marom, I., & Aviezer, H. (2021). Social interaction context shapes emotion recognition through body language, not facial expressions. *Emotion (Washington, D.C.)*, 21(3), 557–568.
<https://doi.org/10.1037/emo0000718>

Amsterdam, J., Brunswick, D., & Mendels, J. (1980). The clinical application of tricyclic antidepressant pharmacokinetics and plasma levels. *The American journal of psychiatry*, 137(6), 653–662. <https://doi.org/10.1176/ajp.137.6.653>

Andrade C. (2010). Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. *Mens Sana Monographs*, 8(1), 146–150.
<https://doi.org/10.4103/0973-1229.58825>

Aravindhan, R., Vidyalakshmi, S., Kumar, M. S., Satheesh, C., Balasubramanium, A. M., & Prasad, V. S. (2014). Burning mouth syndrome: A review on its diagnostic and therapeutic approach. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*, 6(Suppl 1), S21–S25.
<https://doi.org/10.4103/0975-7406.137255>

Baron, R., Binder, A., & Wasner, G. (2010). Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *The Lancet. Neurology*, 9(8), 807–819.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70143-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70143-5)

Benoliel, R., & Eliav, E. (2008). Neuropathic orofacial pain. *Oral and maxillofacial surgery clinics of North America*, 20(2), 237–vii.
<https://doi.org/10.1016/j.coms.2007.12.001>

Benoliel, R., & Sharav, Y. (2010). Chronic orofacial pain. *Current pain and headache reports*, 14(1), 33–40. <https://doi.org/10.1007/s11916-009-0085-y>

Bergdahl, M., & Bergdahl, J. (1999). Burning mouth syndrome: prevalence and associated factors. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the*

International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology, 28(8), 350–354. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.1999.tb02052.x>

Brufau-Redondo, C., Martín-Brufau, R., Corbalán-Velez, R., & de Concepción-Salesa, A. (2008). Síndrome de la boca urente [Burning mouth syndrome]. *Actas dermo-sifiliográficas*, 99(6), 431–440.

Cipriani, A., Furukawa, T. A., Salanti, G., Geddes, J. R., Higgins, J. P., Churchill, R., Watanabe, N., Nakagawa, A., Omori, I. M., McGuire, H., Tansella, M., & Barbui, C. (2009). Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet (London, England)*, 373(9665), 746–758. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60046-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60046-5)

Coculescu, E. C., Radu, A., & Coculescu, B. I. (2014). Burning mouth syndrome: a review on diagnosis and treatment. *Journal of medicine and life*, 7(4), 512–515.

Cohen, S. P., Vase, L., & Hooten, W. M. (2021). Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet (London, England)*, 397(10289), 2082–2097. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00393-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00393-7)

Couturier J. (2003). Essential Psychopharmacology of Depression and Bipolar Disorder. *The Canadian child and adolescent psychiatry review*, 12(1), 23–24.

Craig K. D. (2015). Social communication model of pain. *Pain*, 156(7), 1198–1199. <https://doi.org/10.1097/j.pain.000000000000185>

Dahiya, P., Kamal, R., Kumar, M., Niti, Gupta, R., & Chaudhary, K. (2013). Burning mouth syndrome and menopause. *International journal of preventive medicine*, 4(1), 15–20.

de Siqueira, S. R., Teixeira, M. J., & de Siqueira, J. T. (2013). Orofacial pain and sensory characteristics of chronic patients compared with controls. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 115(6), e37–e45. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2013.02.014>

Dym, H., Lin, S., & Thakkar, J. (2020). Neuropathic Pain and Burning Mouth Syndrome: An Overview and Current Update. *Dental clinics of North America*, 64(2), 379–399. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2019.12.009>

- Feighner J. P. (1999). Mechanism of action of antidepressant medications. *The Journal of clinical psychiatry*, 60 Suppl 4, 4–13.
- Fields H. (2004). State-dependent opioid control of pain. *Nature reviews. Neuroscience*, 5(7), 565–575. <https://doi.org/10.1038/nrn1431>
- Finnerup, N. B., Haroutounian, S., Kamerman, P., Baron, R., Bennett, D. L. H., Bouhassira, D., Cruccu, G., Freeman, R., Hansson, P., Nurmikko, T., Raja, S. N., Rice, A. S. C., Serra, J., Smith, B. H., Treede, R. D., & Jensen, T. S. (2016). Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *Pain*, 157(8), 1599–1606. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000492>
- Forsell, H., Jääskeläinen, S., Tenovuori, O., & Hinkka, S. (2002). Sensory dysfunction in burning mouth syndrome. *Pain*, 99(1-2), 41–47. [https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(02\)00052-0](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(02)00052-0)
- Fox R. I. (2005). Sjögren's syndrome. *Lancet (London, England)*, 366(9482), 321–331. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66990-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66990-5)
- Freyenhagen, R., Rey, R., & Argoff, C. (2020). When to consider "mixed pain"? The right questions can make a difference!. *Current medical research and opinion*, 36(12), 2037–2046. <https://doi.org/10.1080/03007995.2020.1832058>
- Gao, J., Chen, L., Zhou, J., & Peng, J. (2009). A case-control study on etiological factors involved in patients with burning mouth syndrome. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, 38(1), 24–28. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2008.00708.x>
- Gatenby, C., & Simpson, P. (2024). Menopause: Physiology, definitions, and symptoms. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*, 38(1), 101855. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2023.101855>
- Gillman P. K. (2007). Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *British journal of pharmacology*, 151(6), 737–748. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707253>
- Goldstein, B. J., & Goodnick, P. J. (1998). Selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of affective disorders--III. Tolerability, safety and

pharmacoeconomics. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 12(3 Suppl B), S55–S87. <https://doi.org/10.1177/0269881198012003041>

Grushka, M., Ching, V., & Epstein, J. (2006). Burning mouth syndrome. *Advances in oto-rhino-laryngology*, 63, 278–287. <https://doi.org/10.1159/000093766>

Grushka, M., Epstein, J. B., & Gorsky, M. (2002). Burning mouth syndrome. *American family physician*, 65(4), 615–620.

Haidet, P., & Paterniti, D. A. (2003). "Building" a history rather than "taking" one: a perspective on information sharing during the medical interview. *Archives of internal medicine*, 163(10), 1134–1140. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.10.1134>

Hargreaves K. M. (2011). Orofacial pain. *Pain*, 152(3 Suppl), S25–S32. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.12.024>

Hawker, G. A., Mian, S., Kendzerska, T., & French, M. (2011). Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis care & research*, 63 Suppl 11, S240–S252. <https://doi.org/10.1002/acr.20543>

Hawthorne, G., Goldney, R., & Taylor, A. W. (2008). Depression prevalence: is it really increasing?. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 42(7), 606–616. <https://doi.org/10.1080/00048670802119788>

Ikawa, M., & Ikawa, M. (2013). Effectiveness of antidepressants for treatment of idiopathic orofacial pain. *The Journal of Headache and Pain*, 14(Suppl 1), P47. <https://doi.org/10.1186/1129-2377-14-S1-P47>

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>

Jääskeläinen S. K. (2012). Pathophysiology of primary burning mouth syndrome. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 123(1), 71–77. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.07.054>

- Jääskeläinen, S. K., Rinne, J. O., Forssell, H., Tenovuo, O., Kaasinen, V., Sonninen, P., & Bergman, J. (2001). Role of the dopaminergic system in chronic pain -- a fluorodopa-PET study. *Pain*, *90*(3), 257–260. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(00\)00409-7](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(00)00409-7)
- Jensen, M. P., Karoly, P., & Braver, S. (1986). The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods. *Pain*, *27*(1), 117–126. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(86\)90228-9](https://doi.org/10.1016/0304-3959(86)90228-9)
- Johnson, R. W., Wasner, G., Saddier, P., & Baron, R. (2007). Postherpetic neuralgia: epidemiology, pathophysiology and management. *Expert review of neurotherapeutics*, *7*(11), 1581–1595. <https://doi.org/10.1586/14737175.7.11.1581>
- Julius, D., & Basbaum, A. I. (2001). Molecular mechanisms of nociception. *Nature*, *413*(6852), 203–210. <https://doi.org/10.1038/35093019>
- Just, T., Steiner, S., & Pau, H. W. (2010). Oral pain perception and taste in burning mouth syndrome. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, *39*(1), 22–27. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2009.00824.x>
- Katz, J., & Melzack, R. (1999). Measurement of pain. *The Surgical clinics of North America*, *79*(2), 231–252. [https://doi.org/10.1016/s0039-6109\(05\)70381-9](https://doi.org/10.1016/s0039-6109(05)70381-9)
- Khawaja, S. N., Alaswaiti, O. F., & Scrivani, S. J. (2023). Burning Mouth Syndrome. *Dental clinics of North America*, *67*(1), 49–60. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2022.07.004>
- Kim, Y. D., Lee, J. H., & Shim, J. H. (2014). Duloxetine in the treatment of burning mouth syndrome refractory to conventional treatment: A case report. *The Journal of international medical research*, *42*(3), 879–883. <https://doi.org/10.1177/0300060514527913>
- Kishore, K., Agarwal, A., & Gaur, A. (2011). Acute pain service. *Saudi journal of anaesthesia*, *5*(2), 123–124. <https://doi.org/10.4103/1658-354X.82777>
- Klasser, G. D., Epstein, J. B., Villines, D., & Utsman, R. (2011). Burning mouth syndrome: a challenge for dental practitioners and patients. *General dentistry*, *59*(3), 210–222.

Klasser, G. D., Fischer, D. J., & Epstein, J. B. (2008). Burning mouth syndrome: recognition, understanding, and management. *Oral and maxillofacial surgery clinics of North America*, 20(2), 255–vii. <https://doi.org/10.1016/j.coms.2007.12.012>

Klein, B., Thoppay, J. R., De Rossi, S. S., & Ciarrocca, K. (2020). Burning Mouth Syndrome. *Dermatologic clinics*, 38(4), 477–483. <https://doi.org/10.1016/j.det.2020.05.008>

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>

Lino, P. A., Martins, C. C., Miranda, G., de Souza E Silva, M. E., & de Abreu, M. (2018). Use of antidepressants in dentistry: A systematic review. *Oral diseases*, 24(7), 1168–1184. <https://doi.org/10.1111/odi.12747>

López-Jornet, P., Camacho-Alonso, F., & Lucero-Berdugo, M. (2008). Quality of life in patients with burning mouth syndrome. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, 37(7), 389–394. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2008.00672.x>

López-Jornet, P., Camacho-Alonso, F., Andujar-Mateos, P., Sánchez-Siles, M., & Gómez-García, F. (2010). Burning mouth syndrome: an update. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*, 15(4), e562–e568. <https://doi.org/10.4317/medoral.15.e562>

López-Muñoz, F., & Alamo, C. (2009). Monoaminergic neurotransmission: the history of the discovery of antidepressants from 1950s until today. *Current pharmaceutical design*, 15(14), 1563–1586. <https://doi.org/10.2174/138161209788168001>

Maina, G., Vitalucci, A., Gandolfo, S., & Bogetto, F. (2002). Comparative efficacy of SSRIs and amisulpride in burning mouth syndrome: a single-blind study. *The Journal of clinical psychiatry*, 63(1), 38–43. <https://doi.org/10.4088/jcp.v63n0108>

Maltsman-Tseikhin, A., Moricca, P., & Niv, D. (2007). Burning mouth syndrome: will better understanding yield better management?. *Pain practice : the official journal of*

World Institute of Pain, 7(2), 151–162. <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2007.00124.x>

Mendak-Ziółko, M., Konopka, T., & Bogucki, Z. A. (2012). Evaluation of select neurophysiological, clinical and psychological tests for burning mouth syndrome. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 114(3), 325–332. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2012.04.004>

Mignogna, M. D., Adamo, D., Schiavone, V., Ravel, M. G., & Fortuna, G. (2011). Burning mouth syndrome responsive to duloxetine: a case report. *Pain medicine (Malden, Mass.)*, 12(3), 466–469. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2010.01035.x>

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), e144–e148. <https://doi.org/10.4317/medoral.16.e144>

Mo, X., Zhang, J., Fan, Y., Svensson, P., & Wang, K. (2015). Thermal and mechanical quantitative sensory testing in Chinese patients with burning mouth syndrome--a probable neuropathic pain condition?. *The journal of headache and pain*, 16, 84. <https://doi.org/10.1186/s10194-015-0565-x>

Mock, D., & Chugh, D. (2010). Burning mouth syndrome. *International journal of oral science*, 2(1), 1–4. <https://doi.org/10.4248/IJOS10008>

Ni Riordain, R., Moloney, E., O'Sullivan, K., & McCreary, C. (2010). Burning mouth syndrome and oral health-related quality of life: is there a change over time?. *Oral diseases*, 16(7), 643–647. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2010.01666.x>

Obata H. (2017). Analgesic Mechanisms of Antidepressants for Neuropathic Pain. *International journal of molecular sciences*, 18(11), 2483. <https://doi.org/10.3390/ijms18112483>

Ossipov M. H. (2012). The perception and endogenous modulation of pain. *Scientifica*, 2012, 561761. <https://doi.org/10.6064/2012/561761>

Patton, L. L., Siegel, M. A., Benoliel, R., & De Laat, A. (2007). Management of burning mouth syndrome: systematic review and management recommendations. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 103 Suppl, S39.e1–S39.e13. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2006.11.009>

Preskorn S. H. (1997). Clinically relevant pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors. An overview with emphasis on pharmacokinetics and effects on oxidative drug metabolism. *Clinical pharmacokinetics*, 32 Suppl 1, 1–21. <https://doi.org/10.2165/00003088-199700321-00003>

Rojo, L., Silvestre, F. J., Bagan, J. V., & De Vicente, T. (1993). Psychiatric morbidity in burning mouth syndrome. Psychiatric interview versus depression and anxiety scales. *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology*, 75(3), 308–311. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(93\)90142-q](https://doi.org/10.1016/0030-4220(93)90142-q)

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>

Santonocito, S., Donzella, M., Venezia, P., Nicolosi, G., Mauceri, R., & Isola, G. (2023). Orofacial Pain Management: An Overview of the Potential Benefits of Palmitoylethanolamide and Other Natural Agents. *Pharmaceutics*, 15(4), 1193. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15041193>

Sardella A. (2007). An up-to-date view on burning mouth syndrome. *Minerva stomatologica*, 56(6), 327–340.

Sardella, A., Uglietti, D., Demarosi, F., Lodi, G., Bez, C., & Carrassi, A. (1999). Benzydamine hydrochloride oral rinses in management of burning mouth syndrome. A clinical trial. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 88(6), 683–686. [https://doi.org/10.1016/s1079-2104\(99\)70010-7](https://doi.org/10.1016/s1079-2104(99)70010-7)

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 : an official publication of the American Association of Oral Biologists*, 14(4), 275–291. <https://doi.org/10.1177/154411130301400405>

Shi, Y., & Wu, W. (2023). Multimodal non-invasive non-pharmacological therapies for chronic pain: mechanisms and progress. *BMC medicine*, 21(1), 372. <https://doi.org/10.1186/s12916-023-03076-2>

- 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>
- 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/10.1177/033310242111036152>
- Teruel, A., & Patel, S. (2019). Burning mouth syndrome: a review of etiology, diagnosis, and management. *General dentistry*, 67(2), 24–29.
- Treede, R. D., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Bennett, M. I., Benoliel, R., Cohen, M., Evers, S., Finnerup, N. B., First, M. B., Giamberardino, M. A., Kaasa, S., Korwisi, B., Kosek, E., Lavand'homme, P., Nicholas, M., Perrot, S., Scholz, J., Schug, S., Smith, B. H., ... Wang, S. J. (2019). Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*, 160(1), 19–27. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001384>
- Woda, A., Dao, T., & Gremeau-Richard, C. (2009). Steroid dysregulation and stomatodynia (burning mouth syndrome). *Journal of orofacial pain*, 23(3), 202–210.
- Woolf C. J. (2011). Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*, 152(3 Suppl), S2–S15. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.09.030>
- Yamazaki, Y., Hata, H., Kitamori, S., Onodera, M., & Kitagawa, Y. (2009). An open-label, noncomparative, dose escalation pilot study of the effect of paroxetine in treatment of burning mouth syndrome. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 107(1), e6–e11. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2008.08.024>
- Yang, G., Su, S., Jie, H., Baad-Hansen, L., Wang, K., Yan, S., Liu, H., Xie, Q. F., & Svensson, P. (2019). Somatosensory Profiling of Patients with Burning Mouth Syndrome and Correlations with Psychologic Factors. *Journal of oral & facial pain and headache*, 33(3), 278–286. <https://doi.org/10.11607/ofph.2358>
- Zakrzewska, J. M., Forssell, H., & Glenny, A. M. (2005). Interventions for the treatment of burning mouth syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews*, (1), CD002779. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002779.pub2>

Zhou, P., Chen, Y., Zhang, J., Wang, K., & Svensson, P. (2018). Quantitative sensory testing for assessment of somatosensory function in human oral mucosa: a review. *Acta odontologica Scandinavica*, 76(1), 13–20.
<https://doi.org/10.1080/00016357.2017.1375554>

V. BIBLIOGRAFIA

Abdollahi, M., & Radfar, M. (2003). A review of drug-induced oral reactions. *The journal of contemporary dental practice*, 4(1), 10–31.

Abramson, L., Petranker, R., Marom, I., & Aviezer, H. (2021). Social interaction context shapes emotion recognition through body language, not facial expressions. *Emotion (Washington, D.C.)*, 21(3), 557–568. <https://doi.org/10.1037/emo0000718>

Amsterdam, J., Brunswick, D., & Mendels, J. (1980). The clinical application of tricyclic antidepressant pharmacokinetics and plasma levels. *The American journal of psychiatry*, 137(6), 653–662. <https://doi.org/10.1176/ajp.137.6.653>

Andrade C. (2010). Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. *Mens Sana Monographs*, 8(1), 146–150. <https://doi.org/10.4103/0973-1229.58825>

Aravindhan, R., Vidyalakshmi, S., Kumar, M. S., Satheesh, C., Balasubramaniam, A. M., & Prasad, V. S. (2014). Burning mouth syndrome: A review on its diagnostic and therapeutic approach. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*, 6(Suppl 1), S21–S25. <https://doi.org/10.4103/0975-7406.137255>

Baron, R., Binder, A., & Wasner, G. (2010). Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *The Lancet. Neurology*, 9(8), 807–819. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70143-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70143-5)

Benoliel, R., & Eliav, E. (2008). Neuropathic orofacial pain. *Oral and maxillofacial surgery clinics of North America*, 20(2), 237–vii. <https://doi.org/10.1016/j.coms.2007.12.001>

Benoliel, R., & Sharav, Y. (2010). Chronic orofacial pain. *Current pain and headache reports*, 14(1), 33–40. <https://doi.org/10.1007/s11916-009-0085-y>

Bergdahl, M., & Bergdahl, J. (1999). Burning mouth syndrome: prevalence and associated factors. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, 28(8), 350–354. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.1999.tb02052.x>

- Brufau-Redondo, C., Martín-Brufau, R., Corbalán-Velez, R., & de Concepción-Salesa, A. (2008). Síndrome de la boca urente [Burning mouth syndrome]. *Actas dermo-sifiliográficas*, 99(6), 431–440.
- Cipriani, A., Furukawa, T. A., Salanti, G., Geddes, J. R., Higgins, J. P., Churchill, R., Watanabe, N., Nakagawa, A., Omori, I. M., McGuire, H., Tansella, M., & Barbui, C. (2009). Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet (London, England)*, 373(9665), 746–758. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60046-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60046-5)
- Coculescu, E. C., Radu, A., & Coculescu, B. I. (2014). Burning mouth syndrome: a review on diagnosis and treatment. *Journal of medicine and life*, 7(4), 512–515.
- Cohen, S. P., Vase, L., & Hooten, W. M. (2021). Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet (London, England)*, 397(10289), 2082–2097. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00393-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00393-7)
- Couturier J. (2003). Essential Psychopharmacology of Depression and Bipolar Disorder. *The Canadian child and adolescent psychiatry review*, 12(1), 23–24.
- Craig K. D. (2015). Social communication model of pain. *Pain*, 156(7), 1198–1199. <https://doi.org/10.1097/j.pain.000000000000185>
- Dahiya, P., Kamal, R., Kumar, M., Niti, Gupta, R., & Chaudhary, K. (2013). Burning mouth syndrome and menopause. *International journal of preventive medicine*, 4(1), 15–20.
- de Siqueira, S. R., Teixeira, M. J., & de Siqueira, J. T. (2013). Orofacial pain and sensory characteristics of chronic patients compared with controls. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 115(6), e37–e45. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2013.02.014>
- Dym, H., Lin, S., & Thakkar, J. (2020). Neuropathic Pain and Burning Mouth Syndrome: An Overview and Current Update. *Dental clinics of North America*, 64(2), 379–399. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2019.12.009>
- Feighner J. P. (1999). Mechanism of action of antidepressant medications. *The Journal of clinical psychiatry*, 60 Suppl 4, 4–13.

Fields H. (2004). State-dependent opioid control of pain. *Nature reviews. Neuroscience*, 5(7), 565–575. <https://doi.org/10.1038/nrn1431>

Finnerup, N. B., Haroutounian, S., Kamerman, P., Baron, R., Bennett, D. L. H., Bouhassira, D., Cruccu, G., Freeman, R., Hansson, P., Nurmikko, T., Raja, S. N., Rice, A. S. C., Serra, J., Smith, B. H., Treede, R. D., & Jensen, T. S. (2016). Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *Pain*, 157(8), 1599–1606. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000492>

Forssell, H., Jääskeläinen, S., Tenovuo, O., & Hinkka, S. (2002). Sensory dysfunction in burning mouth syndrome. *Pain*, 99(1-2), 41–47. [https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(02\)00052-0](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(02)00052-0)

Fox R. I. (2005). Sjögren's syndrome. *Lancet (London, England)*, 366(9482), 321–331. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66990-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66990-5)

Freyenhagen, R., Rey, R., & Argoff, C. (2020). When to consider "mixed pain"? The right questions can make a difference!. *Current medical research and opinion*, 36(12), 2037–2046. <https://doi.org/10.1080/03007995.2020.1832058>

Gao, J., Chen, L., Zhou, J., & Peng, J. (2009). A case-control study on etiological factors involved in patients with burning mouth syndrome. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, 38(1), 24–28. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2008.00708.x>

Gatenby, C., & Simpson, P. (2024). Menopause: Physiology, definitions, and symptoms. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*, 38(1), 101855. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2023.101855>

Gillman P. K. (2007). Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *British journal of pharmacology*, 151(6), 737–748. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707253>

Goldstein, B. J., & Goodnick, P. J. (1998). Selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of affective disorders--III. Tolerability, safety and pharmacoeconomics. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 12(3 Suppl B), S55–S87. <https://doi.org/10.1177/0269881198012003041>

- Grushka, M., Ching, V., & Epstein, J. (2006). Burning mouth syndrome. *Advances in oto-rhino-laryngology*, 63, 278–287. <https://doi.org/10.1159/000093766>
- Grushka, M., Epstein, J. B., & Gorsky, M. (2002). Burning mouth syndrome. *American family physician*, 65(4), 615–620.
- Haidet, P., & Paterniti, D. A. (2003). "Building" a history rather than "taking" one: a perspective on information sharing during the medical interview. *Archives of internal medicine*, 163(10), 1134–1140. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.10.1134>
- Hargreaves K. M. (2011). Orofacial pain. *Pain*, 152(3 Suppl), S25–S32. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.12.024>
- Hawker, G. A., Mian, S., Kendzerska, T., & French, M. (2011). Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis care & research*, 63 Suppl 11, S240–S252. <https://doi.org/10.1002/acr.20543>
- Hawthorne, G., Goldney, R., & Taylor, A. W. (2008). Depression prevalence: is it really increasing?. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 42(7), 606–616. <https://doi.org/10.1080/00048670802119788>
- Ikawa, M., & Ikawa, M. (2013). Effectiveness of antidepressants for treatment of idiopathic orofacial pain. *The Journal of Headache and Pain*, 14(Suppl 1), P47. <https://doi.org/10.1186/1129-2377-14-S1-P47>
- 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>
- Jääskeläinen S. K. (2012). Pathophysiology of primary burning mouth syndrome. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 123(1), 71–77. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.07.054>
- Jääskeläinen, S. K., Rinne, J. O., Forssell, H., Tenovuo, O., Kaasinen, V., Sonninen, P., & Bergman, J. (2001). Role of the dopaminergic system in chronic pain -- a fluorodopa-PET study. *Pain*, 90(3), 257–260. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(00\)00409-7](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(00)00409-7)

- Jensen, M. P., Karoly, P., & Braver, S. (1986). The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods. *Pain*, 27(1), 117–126. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(86\)90228-9](https://doi.org/10.1016/0304-3959(86)90228-9)
- Johnson, R. W., Wasner, G., Saddier, P., & Baron, R. (2007). Postherpetic neuralgia: epidemiology, pathophysiology and management. *Expert review of neurotherapeutics*, 7(11), 1581–1595. <https://doi.org/10.1586/14737175.7.11.1581>
- Julius, D., & Basbaum, A. I. (2001). Molecular mechanisms of nociception. *Nature*, 413(6852), 203–210. <https://doi.org/10.1038/35093019>
- Just, T., Steiner, S., & Pau, H. W. (2010). Oral pain perception and taste in burning mouth syndrome. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, 39(1), 22–27. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2009.00824.x>
- Katz, J., & Melzack, R. (1999). Measurement of pain. *The Surgical clinics of North America*, 79(2), 231–252. [https://doi.org/10.1016/s0039-6109\(05\)70381-9](https://doi.org/10.1016/s0039-6109(05)70381-9)
- Khawaja, S. N., Alaswaiti, O. F., & Scrivani, S. J. (2023). Burning Mouth Syndrome. *Dental clinics of North America*, 67(1), 49–60. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2022.07.004>
- Kim, Y. D., Lee, J. H., & Shim, J. H. (2014). Duloxetine in the treatment of burning mouth syndrome refractory to conventional treatment: A case report. *The Journal of international medical research*, 42(3), 879–883. <https://doi.org/10.1177/0300060514527913>
- Kishore, K., Agarwal, A., & Gaur, A. (2011). Acute pain service. *Saudi journal of anaesthesia*, 5(2), 123–124. <https://doi.org/10.4103/1658-354X.82777>
- Klasser, G. D., Epstein, J. B., Villines, D., & Utsman, R. (2011). Burning mouth syndrome: a challenge for dental practitioners and patients. *General dentistry*, 59(3), 210–222.
- Klasser, G. D., Fischer, D. J., & Epstein, J. B. (2008). Burning mouth syndrome: recognition, understanding, and management. *Oral and maxillofacial surgery clinics of North America*, 20(2), 255–vii. <https://doi.org/10.1016/j.coms.2007.12.012>

- Klein, B., Thoppay, J. R., De Rossi, S. S., & Ciarrocca, K. (2020). Burning Mouth Syndrome. *Dermatologic clinics*, 38(4), 477–483. <https://doi.org/10.1016/j.det.2020.05.008>
- 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>
- Lino, P. A., Martins, C. C., Miranda, G., de Souza E Silva, M. E., & de Abreu, M. (2018). Use of antidepressants in dentistry: A systematic review. *Oral diseases*, 24(7), 1168–1184. <https://doi.org/10.1111/odi.12747>
- López-Jornet, P., Camacho-Alonso, F., & Lucero-Berdugo, M. (2008). Quality of life in patients with burning mouth syndrome. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, 37(7), 389–394. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2008.00672.x>
- López-Jornet, P., Camacho-Alonso, F., Andujar-Mateos, P., Sánchez-Siles, M., & Gómez-García, F. (2010). Burning mouth syndrome: an update. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*, 15(4), e562–e568. <https://doi.org/10.4317/medoral.15.e562>
- López-Muñoz, F., & Alamo, C. (2009). Monoaminergic neurotransmission: the history of the discovery of antidepressants from 1950s until today. *Current pharmaceutical design*, 15(14), 1563–1586. <https://doi.org/10.2174/138161209788168001>
- Maina, G., Vitalucci, A., Gandolfo, S., & Bogetto, F. (2002). Comparative efficacy of SSRIs and amisulpride in burning mouth syndrome: a single-blind study. *The Journal of clinical psychiatry*, 63(1), 38–43. <https://doi.org/10.4088/jcp.v63n0108>
- Maltsman-Tseikhin, A., Moricca, P., & Niv, D. (2007). Burning mouth syndrome: will better understanding yield better management?. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain*, 7(2), 151–162. <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2007.00124.x>

Mendak-Ziółko, M., Konopka, T., & Bogucki, Z. A. (2012). Evaluation of select neurophysiological, clinical and psychological tests for burning mouth syndrome. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, *114*(3), 325–332. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2012.04.004>

Mignogna, M. D., Adamo, D., Schiavone, V., Ravel, M. G., & Fortuna, G. (2011). Burning mouth syndrome responsive to duloxetine: a case report. *Pain medicine (Malden, Mass.)*, *12*(3), 466–469. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2010.01035.x>

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), e144–e148. <https://doi.org/10.4317/medoral.16.e144>

Mo, X., Zhang, J., Fan, Y., Svensson, P., & Wang, K. (2015). Thermal and mechanical quantitative sensory testing in Chinese patients with burning mouth syndrome--a probable neuropathic pain condition?. *The journal of headache and pain*, *16*, 84. <https://doi.org/10.1186/s10194-015-0565-x>

Mock, D., & Chugh, D. (2010). Burning mouth syndrome. *International journal of oral science*, *2*(1), 1–4. <https://doi.org/10.4248/IJOS10008>

Ni Riordain, R., Moloney, E., O'Sullivan, K., & McCreary, C. (2010). Burning mouth syndrome and oral health-related quality of life: is there a change over time?. *Oral diseases*, *16*(7), 643–647. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2010.01666.x>

Obata H. (2017). Analgesic Mechanisms of Antidepressants for Neuropathic Pain. *International journal of molecular sciences*, *18*(11), 2483. <https://doi.org/10.3390/ijms18112483>

Ossipov M. H. (2012). The perception and endogenous modulation of pain. *Scientifica*, *2012*, 561761. <https://doi.org/10.6064/2012/561761>

Patton, L. L., Siegel, M. A., Benoliel, R., & De Laat, A. (2007). Management of burning mouth syndrome: systematic review and management recommendations. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, *103* Suppl, S39.e1–S39.e13. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2006.11.009>

Preskorn S. H. (1997). Clinically relevant pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors. An overview with emphasis on pharmacokinetics and effects on oxidative

drug metabolism. *Clinical pharmacokinetics*, 32 Suppl 1, 1–21.
<https://doi.org/10.2165/00003088-199700321-00003>

Rojo, L., Silvestre, F. J., Bagan, J. V., & De Vicente, T. (1993). Psychiatric morbidity in burning mouth syndrome. Psychiatric interview versus depression and anxiety scales. *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology*, 75(3), 308–311.
[https://doi.org/10.1016/0030-4220\(93\)90142-q](https://doi.org/10.1016/0030-4220(93)90142-q)

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>

Santonocito, S., Donzella, M., Venezia, P., Nicolosi, G., Mauceri, R., & Isola, G. (2023). Orofacial Pain Management: An Overview of the Potential Benefits of Palmitoylethanolamide and Other Natural Agents. *Pharmaceutics*, 15(4), 1193.
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15041193>

Sardella A. (2007). An up-to-date view on burning mouth syndrome. *Minerva stomatologica*, 56(6), 327–340.

Sardella, A., Uglietti, D., Demarosi, F., Lodi, G., Bez, C., & Carrassi, A. (1999). Benzydamine hydrochloride oral rinses in management of burning mouth syndrome. A clinical trial. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 88(6), 683–686. [https://doi.org/10.1016/s1079-2104\(99\)70010-7](https://doi.org/10.1016/s1079-2104(99)70010-7)

Scala, A., Checchi, L., Montevocchi, M., Marini, I., & Giamberardino, M. A. (2003). Update on burning mouth syndrome: overview and patient management. *Critical reviews in oral biology and medicine : an official publication of the American Association of Oral Biologists*, 14(4), 275–291.
<https://doi.org/10.1177/154411130301400405>

Shi, Y., & Wu, W. (2023). Multimodal non-invasive non-pharmacological therapies for chronic pain: mechanisms and progress. *BMC medicine*, 21(1), 372.
<https://doi.org/10.1186/s12916-023-03076-2>

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>

- 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. *General dentistry*, 67(2), 24–29.
- Treede, R. D., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Bennett, M. I., Benoliel, R., Cohen, M., Evers, S., Finnerup, N. B., First, M. B., Giamberardino, M. A., Kaasa, S., Korwisi, B., Kosek, E., Lavand'homme, P., Nicholas, M., Perrot, S., Scholz, J., Schug, S., Smith, B. H., ... Wang, S. J. (2019). Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*, 160(1), 19–27. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001384>
- Woda, A., Dao, T., & Gremeau-Richard, C. (2009). Steroid dysregulation and stomatodynia (burning mouth syndrome). *Journal of orofacial pain*, 23(3), 202–210.
- Woolf C. J. (2011). Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*, 152(3 Suppl), S2–S15. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.09.030>
- Yamazaki, Y., Hata, H., Kitamori, S., Onodera, M., & Kitagawa, Y. (2009). An open-label, noncomparative, dose escalation pilot study of the effect of paroxetine in treatment of burning mouth syndrome. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 107(1), e6–e11. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2008.08.024>
- Yang, G., Su, S., Jie, H., Baad-Hansen, L., Wang, K., Yan, S., Liu, H., Xie, Q. F., & Svensson, P. (2019). Somatosensory Profiling of Patients with Burning Mouth Syndrome and Correlations with Psychologic Factors. *Journal of oral & facial pain and headache*, 33(3), 278–286. <https://doi.org/10.11607/ofph.2358>
- Zakrzewska, J. M., Forssell, H., & Glenny, A. M. (2005). Interventions for the treatment of burning mouth syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews*, (1), CD002779. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002779.pub2>
- Zhou, P., Chen, Y., Zhang, J., Wang, K., & Svensson, P. (2018). Quantitative sensory testing for assessment of somatosensory function in human oral mucosa: a review. *Acta odontologica Scandinavica*, 76(1), 13–20. <https://doi.org/10.1080/00016357.2017.1375554>

