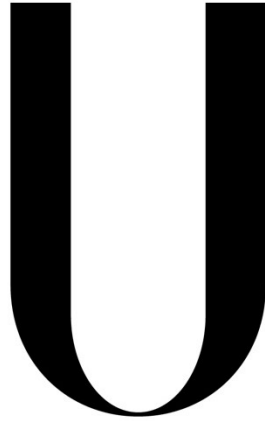


Universidade de Lisboa
Faculdade de Medicina Dentária



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA

Tratamento da Síndrome de Ardor Bucal
Revisão Narrativa de Ensaio Clínicos

Daniela Aleixo Teixeira

Orientadores:

Professor Doutor Filipe Marinho Ferraz Freitas

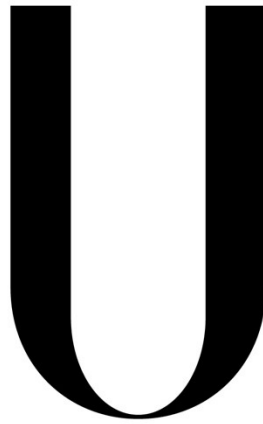
Professor Doutor João Manuel Mendes Caramês

Dissertação

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

2022

Universidade de Lisboa
Faculdade de Medicina Dentária



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA

Tratamento da Síndrome de Ardor Bucal
Revisão Narrativa de Ensaio Clínicos

Daniela Aleixo Teixeira

Orientadores:

Professor Doutor Filipe Marinho Ferraz Freitas

Professor Doutor João Manuel Mendes Caramês

Dissertação

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

2022

Agradecimentos

Ao Prof. Doutor Filipe Freitas pela pessoa que é, por ser uma inspiração na área da Medicina e Patologia Oral, e pelos conhecimentos transmitidos.

Ao Prof. Doutor João Caramês pela sua incontestável importância no mundo da Medicina Dentária, e pela sua enorme vontade em ajudar.

À minha família pelo apoio nesta importante etapa de vida.

Ao meu namorado e aos meus amigos por todos os momentos partilhados e por nunca me deixarem sentir só.

Resumo

Introdução: A síndrome de Ardor Bucal enquadra-se na dor orofacial idiopática, sendo um diagnóstico por vezes difícil. O tratamento desta síndrome não reúne consenso, pela dificuldade em obter resultados favoráveis e que levem à remissão completa dos sintomas.

Esta revisão tem o objetivo de fazer um levantamento atualizado da literatura sobre os tratamentos disponíveis, a sua eficácia e efeitos secundários.

Metodologia: Ensaios clínicos aleatorizados e controlados sobre o tratamento da Síndrome de Ardor Bucal foram pesquisados nas bases de dados Pubmed e Cochrane Central Register of Controlled Trials (publicados até dezembro 2021). 41 artigos foram selecionados e analisados para a realização da presente dissertação de tese, num total de 2 009 doentes.

Resultados: Foram identificadas 23 diferentes tipologias de tratamento, sendo que o clonazepam, a capsaicina, o ácido alfa-lipóico, a terapia de laser e a psicoterapia de grupo apresentaram os melhores resultados na diminuição dos sintomas. A crocina, a catuama e a acupuntura mostraram resultados promissores. Quando outras terapias de primeira linha falham, a estimulação magnética transcraniana pré-frontal repetitiva pode ter uma resposta eficaz. Os efeitos secundários associados à maioria das terapias foram ligeiros a moderados, com uma diminuição ao longo do tempo.

Conclusão: Pelo carácter tendencialmente crónico desta síndrome, todos os tratamentos apresentam intrinsecamente um potencial efeito placebo. Deste modo, são necessários mais ensaios clínicos aleatorizados e controlados, com amostras maiores, que incluam o tratamento placebo nas suas comparações, e que utilizem as mesmas metodologias de investigação, por forma a determinar o tratamento mais adequado para a Síndrome de Ardor Bucal.

Palavras-chave: Síndrome de Ardor Bucal, tratamento, eficácia, efeitos secundários, revisão narrativa

Abstract

Introduction: Burning Mouth Syndrome is part of idiopathic orofacial pain, being sometimes a difficult diagnosis. There is no consensus on the treatment of this syndrome, due to the difficulty in obtaining favorable results and that lead to complete remission of symptoms.

This review aims to provide an up-to-date survey of the literature on available treatments, their effectiveness and side effects.

Methodology: Randomized controlled trials on the treatment of Burning Mouth Syndrome were searched in Pubmed and Cochrane Central Register of Controlled Trials databases (published until December 2021). 41 articles were selected and analyzed in order to perform this thesis, in a total of 2 009 patients.

Results: 23 different types of treatment were identified, with clonazepam, capsaicin, alpha-lipoic acid, laser therapy and group psychotherapy showing the best results in reducing symptoms. Crocin, catuama and acupuncture showed promising results. When other first-line therapies fail, repetitive prefrontal transcranial magnetic stimulation may have an effective response. Side effects associated with most therapies were mild to moderate, with a decrease over time.

Conclusion: Due to the chronic nature of this syndrome, all treatments intrinsically present a potential placebo effect. Thus, more randomized controlled trials are needed, with larger samples, that include placebo treatment in their comparisons, and use the same research methodologies, in order to determine the most appropriate treatment for Burning Mouth Syndrome.

Keywords: Burning Mouth Syndrome, treatment, efficacy, side effects, narrative review

Índice

Agradecimentos.....	iii
Resumo.....	iv
Abstract	v
Lista de abreviaturas, acrónimos e siglas.....	ix
1. Introdução.....	1
1.1 Objetivos.....	5
2. Metodologia	5
2.1. Avaliação dos vieses dos estudos incluídos.....	6
2.2. Resumo dos dados extraídos.....	6
3. Resultados	6
3.1. Características gerais dos estudos incluídos.....	6
3.2. Tratamento farmacológico da Síndrome de Ardor Bucal.....	7
3.2.1. Clonazepam.....	7
3.2.1.1. Eficácia.....	7
3.2.1.2. Efeitos secundários.....	8
3.2.2. Gabapentina.....	9
3.2.2.1. Eficácia.....	9
3.2.2.2. Efeitos secundários.....	9
3.2.3. Antidepressivos inibidores seletivos da recaptção de serotonina (Vortioxetina, Paroxetina, Sertralina, Escitalopram, Citalopram, Duloxetina, Trazodona).....	10
3.2.3.1. Eficácia.....	10
3.2.3.2. Efeitos secundários.....	10
3.2.4. Bupivacaína.....	11
3.2.4.1. Eficácia.....	11
3.2.4.2 Efeitos secundários.....	11
3.2.5. Capsaicina.....	11
3.2.5.1 Eficácia.....	12
3.2.5.2. Efeitos secundários.....	12
3.2.6. Ácido Alfa-Lipóico.....	13
3.2.6.1 Eficácia.....	13
3.2.6.2 Efeitos secundários.....	14
3.2.7. Melatonina.....	14
3.2.7.1. Eficácia.....	15

3.2.7.2. Efeitos secundários.....	15
3.2.8 Palmitoiletanolamida ultramicronizada.....	15
3.2.8.1. Eficácia.....	15
3.2.8.2. Efeitos secundários.....	16
3.2.9. Lisozima lactoperoxidase.....	16
3.2.9.1. Eficácia.....	16
3.2.9.2. Efeitos secundários.....	16
3.2.10. Extrato <i>Hypericum perforatum</i>	16
3.2.10.1. Eficácia.....	16
3.2.10.2 Efeitos secundários.....	17
3.2.11. Azeite virgem rico em licopeno.....	17
3.2.11.1. Eficácia.....	17
3.2.11.2. Efeitos secundários.....	17
3.2.12. Camomila.....	18
3.2.12.1. Eficácia.....	18
3.2.12.2. Efeitos secundários.....	18
3.2.13. Vitamina C.....	18
3.2.13.1 Eficácia.....	18
3.2.14. Crocina.....	19
3.2.14.1. Eficácia.....	19
3.2.14.2. Efeitos secundários.....	19
3.2.15. Catuama.....	19
3.2.15.1. Eficácia.....	19
3.2.15.2. Efeitos secundários.....	20
3.2.16. <i>Aloe vera</i> <i>Barbadensis</i>	20
3.2.16.1. Eficácia.....	20
3.2.16.2. Efeitos secundários.....	20
3.3 Tratamento não farmacológico da Síndrome de Ardor Bucal.....	21
3.3.1. Acupuntura.....	21
3.3.1.1. Eficácia.....	21
3.3.1.2. Efeitos secundários.....	21
3.3.2. Terapia de Laser de baixa intensidade.....	21
3.3.2.1 Eficácia.....	22
3.3.2.2 Efeitos secundários.....	23

3.3.3. Estimulação magnética transcraniana pré-frontal repetitiva.....	24
3.3.3.1 Eficácia.....	24
3.3.3.2. Efeitos secundários.....	24
3.3.4. Protetor lingual.....	24
3.3.4.1 Eficácia.....	25
3.3.4.2 Efeitos secundários.....	25
3.3.5. Autocontrolo.....	25
3.3.5.1. Eficácia.....	25
3.3.5.2. Efeitos secundários.....	26
3.3.6. Psicoterapia de grupo.....	26
3.3.6.1. Eficácia.....	26
3.3.7. Terapia cognitiva.....	26
3.3.7.1. Eficácia.....	26
4. Conclusões.....	27
5. Referencias bibliográficas.....	29
6. Apêndices.....	35

Lista de abreviaturas, acrónimos e siglas

SAB- Síndrome de Ardor Bucal	BPI- <i>The Brief Pain Inventory</i>
TRPV1- Receptor Vanilóide Subtipo I	SFMPQ- <i>Short Form McGill Pain Questionnaire</i>
SNC- Sistema Nervoso Central	GaAlAs- Gálio-Alumínio-Arseneto
GDNF- Factor Neurotrófico Derivado das Células Gliais	InGaAlP- Fosfato de Arsénio Índio e Gálio
ISRS- Inibidor Seletivo da Recaptação da Serotonina	VNS- <i>Visual Numeric Scale</i>
VAS- <i>Visual Analogue Scale</i>	PPI- <i>Present Pain Intensity</i>
OHIP-14- <i>Oral Health Impact Profile questionnaire with 14 questions</i>	SF-36- <i>the Short Form 36 Health Survey</i>
FBM- Fotobiomodulação	NRS- <i>Numeric Rating Scale</i>
T-PRI- <i>Total Pain Rating Index</i>	BDI- <i>Beck Depression Inventory</i>
HAM-A- <i>Hamilton Rating Scales for Anxiety</i>	LANSS- <i>the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs</i>
HAM-D- <i>Hamilton Rating Scales for Depression</i>	MoCA- <i>total sum score and Montreal Cognitive Assessment</i>
CGI-I - <i>Clinical Global Impression Improvement scale</i>	NADPH- Nicotinamida Adenina Dinucleotíde
CGI-E- <i>Clinical Global Impression Efficacy Index</i>	rTMS- <i>Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation</i>
AD- Antidepressivo	PEA-Palmitoiletanolamida ultramicronizada
ESS- <i>Epworth Sleepiness Scale</i>	<i>transcranial magnetic stimulation</i>
AAL- Ácido Alfa-Lipóico	SCL-90-R: <i>Symptom Checklist-90-Revised</i>
ATP-Adenosina trifosfato	

1. Introdução

A Síndrome de Ardor Bucal (SAB), também referida no passado como disestesia oral, estomatodinia, glossodinia ou glossopirose, apresenta uma grande heterogeneidade na definição utilizada na literatura. ^(1,2)

Trata-se de uma dor orofacial idiopática definida como um "ardor intraoral ou sensação de disestesia, recorrente diariamente durante mais de 2 horas por dia por mais de 3 meses, sem lesões causadoras evidentes ao exame e investigação clínica", segundo a Classificação Internacional de Dor Orofacial, 2020. ^(3,4) Quando esta condição ocorre por menos de 3 meses, se todos os outros critérios forem cumpridos, é codificada como "Síndrome de Ardor Bucal provável". Sempre que o teste sensorial quantitativo for realizado, deve-se classificar a SAB em 2 subtipos: síndrome de ardor bucal sem alterações somatossensoriais ou síndrome de ardor bucal com alterações somatossensoriais. O teste sensorial quantitativo é frequentemente anormal, enquanto o exame sensorial clínico raramente revela défices sensoriais leves. ⁽³⁾ A Organização Mundial da Saúde refere que a SBA é caracterizada por um sofrimento emocional significativo ou por uma interferência com as funções orofaciais, sendo os sintomas recorrentes por 2h/dia, em 50% dos dias, por mais de 3 meses. ⁽¹⁾

O diagnóstico é feito em média, entre os 59 e os 61 anos, e raramente ocorre antes dos 30 anos. ^(1,2) A prevalência estimada varia muito, entre 0,7% a 15% da população geral. ⁽⁵⁾ A prevalência global combinada é de 1,73% na população geral, e 7,72% em pacientes clínicos. ⁽⁶⁾ Quando realizada a análise por continente, a prevalência é maior na Europa (5,58%) quando comparada com a Ásia (1,05%) e a América do Norte (1,10%). ⁽⁶⁾ A SAB tem uma maior incidência no sexo feminino, sendo esta cerca de 7 vezes maior do que nos homens ⁽¹⁾, variando de 3:1 a 16:1. ⁽²⁾ Quase todos os pacientes com esta patologia são mulheres na peri-menopausa e pós-menopausa, com sintomas entre os 3 antes e 12 anos após o início da menopausa. ^(1,2)

Pacientes com SAB apresentam um autorrelato geral mais negativo da sua saúde, queixam-se de mais doenças, problemas gastrointestinais, fadiga crónica, padrões de sono perturbados ^(1,2), dores de cabeça, e são ansiosos, introvertidos, têm baixa autoestima, sentem-se nervosos e tensos, além de apresentarem uma tendência a demonstrar frustração e amargura. ⁽²⁾ Pacientes com SBA apresentam níveis significativamente mais elevados de ansiedade, raiva, hostilidade, depressão, impulsividade e vulnerabilidade. ⁽²⁾

Esta síndrome está associada a uma sensação de queimadura nas superfícies da mucosa oral, acompanhada por xerostomia subjetiva, disestesia e alterações do sabor em 2/3 dos casos reportados. ^(3,4) A sensação de queimadura é geralmente e tipicamente bilateral, apresentando

em raras ocasiões unilateralidade, mais frequentemente sentida na língua, principalmente entre os dois terços anteriores e a ponta da língua, e nas margens ântero-laterais ⁽¹⁻³⁾, podendo estar presente em qualquer parte da mucosa intraoral, incluindo lábios, palato duro e gengiva, sem seguir distribuições nervosas periféricas. ^(1,2) A mucosa jugal e o pavimento da boca estão raramente envolvidas. ⁽²⁾ A intensidade da dor referida pelos pacientes varia muito, mas a maioria descreve-a como leve ou moderada em escalas numéricas de dor de 0 a 10. ⁽¹⁾

A maioria dos doentes que sofrem de SAB apresenta os seus sintomas sem nenhum fator desencadeante conhecido. ⁽²⁾ Para alguns doentes, a sensação de ardor é exacerbada pelo consumo de alimentos ou bebidas quentes e aliviada pelo frio. ⁽¹⁾ Uma pequena percentagem de doentes associa o início da doença a eventos anteriores, como procedimentos dentários, uso de medicamentos ou infeções, e outros referem o início dos sintomas após um evento traumático. ⁽²⁾ Embora não pareça haver diferenças no fluxo salivar estimulado entre pacientes com SAB e controlos, há alguma evidência de uma diminuição do fluxo salivar não estimulado e de uma composição salivar diferente. No entanto, torna-se controversa esta informação pois, a hipossalivação representa uma causa identificável da sensação de ardor, impossibilitando assim, o diagnóstico de SAB. Muitos pacientes com SAB apresentam alterações do paladar, incluindo sabores metálicos ou amargos persistentes e alterações no sabor salgado, doce ou amargo. ⁽¹⁾ Há alguma evidência de que a disfunção do paladar e a SAB estão ligadas através da hipofunção, dano ou perda de inibição da corda do tímpano, um ramo do nervo facial, que é responsável pela sensação gustativa dos 2/3 anteriores da língua. Fatores psicológicos e psiquiátricos desempenham um papel nesta síndrome, estando a ansiedade e a depressão presentes na maioria destes pacientes. ⁽¹⁾ Sabe-se que a halitose subjetiva ou objetiva está presente em alguns pacientes com SAB. Uma dessas causas é a produção anaeróbica de compostos voláteis de enxofre pela presença de bactérias na boca, que em situações de stress, leva a um aumento da concentração de compostos de enxofre na saliva. ⁽²⁾

Para um bom diagnóstico desta condição, é imperativo que fatores causadores locais e sistémicos sejam descartados. Os fatores locais incluem hábitos parafuncionais como o bruxismo, a protrusão da língua ou próteses mal-adaptadas. Também a candidíase, a infeção fúngica por *Candida albicans*, é uma causa local comum de sensação de ardor, bem como a língua geográfica e o líquen plano oral. Reações alérgicas locais a materiais dentários, a pastas de dentes ou colutórios novos, também podem resultar numa sensação de ardor. Quanto a fatores sistémicos que possam causar ou exacerbar o ardor oral incluem-se medicamentos anti-histamínicos e anti-hipertensivos, especialmente inibidores da enzima conversora de

angiotensina, antiarrítmicos e benzodiazepínicos, deficiências vitamínicas incluindo vitaminas B12, B6, D, ferro e zinco e doenças como a diabetes *mellitus* e o hipotireoidismo. ⁽¹⁾

A fisiopatologia da síndrome não é bem compreendida, apesar de existir um consenso emergente de que, para a maioria dos pacientes, é neuropática. ⁽¹⁾ No sistema nervoso periférico, a disfunção do nervo trigêmeo e do nervo corda do tímpano induz uma alteração no limiar de sensibilidade e reflexão na área do nervo trigêmeo. A alteração neuronal mal adaptativa reduz o limiar de transmissão da dor e transmite um sinal nociceptivo ascendente que não é transmitido em condições saudáveis. No cérebro de pacientes com SAB, a alteração do volume e da atividade da substância cinzenta é reconhecida no córtex pré-frontal, na circunvolução cingulada anterior e no hipocampo. Assim, a sensibilização central é uma das muitas entidades que poderá desempenhar um papel nesta síndrome. Sugere-se que certos tratamentos dentários possam causar lesões nos tecidos e nervos orofaciais, levando a alterações neuroplásticas indesejáveis. A sensibilização central ao produzir alterações neuroplásticas de longa duração nos neurónios nociceptivos centrais, incluindo aumento da excitabilidade e atividade tónica espontânea ocasional, também tem sido sugerida como um mecanismo, assim como danos no sistema gustativo, causando dor fantasma oral. Quanto a uma possível origem do sistema endócrino, a síntese reduzida de esteroides dos ovários após a menopausa induz uma deficiência ou disfunção nos esteroides adrenais, o que suprime os efeitos neuroprotetores nos tecidos neurais. Colheitas de células epiteliais da língua de pacientes com SAB apresentaram um aumento da artemina, um fator neurotrófico derivado das células gliais. Estudos em animais mostraram que níveis aumentados de artemina no epitélio da língua podem induzir um comportamento relacionado com dor semelhante à dor pelo calor. Uma hipótese é o aumento do fluxo sanguíneo na mucosa do palato duro, na ponta da língua, na linha média do vestibulo oral e no lábio. Em comparação com os controlos, os pacientes que sofrem de SAB apresentaram aumento do fluxo sanguíneo da mucosa da cavidade oral quando estimulados, não existindo diferenças entre grupos em relação ao fluxo de sangue de sítios periféricos, sugerindo que os sintomas da SAB possam estar relacionados com a alteração da vasorreatividade. Outro mecanismo sugerido é que, através de uma via, quer neuropatia idiopática regional de fibras pequenas afetando a secreção salivar e a sensação oral, quer uma neuropatia idiopática primária causem disfunção neuronal sensorial ao nível do recetor, alterando o ambiente da cavidade oral. Estudos recentes afirmam que a disfunção do relógio circadiano pode desempenhar um papel fundamental na patogénese da SAB pois a perceção da dor, depressão, ansiedade e distúrbios do sono estão relacionados com distúrbios circadianos.

Como a dopamina é um importante regulador dos ritmos circadianos no Sistema Nervoso Central (SNC), e o eixo hipotalâmico-hipofisário e adrenal (HHA) é afetado pelos ritmos circadianos, tanto o eixo HHA quanto os níveis de dopamina podem estar alterados na SAB, sugerindo que o tratamento futuro pode incluir alterações do ciclo do sono. Ainda, vários estudos sugerem o papel importante de fatores psicológicos na SAB. Parece haver uma relação direta entre o agravamento de sintomas físicos, aumento das deficiências funcionais e diminuição da qualidade de vida com progressão para depressão e ansiedade, numa relação de causa e efeito. Tal como acontece com todos os pacientes que sofrem de dor crónica, é difícil distinguir se a depressão e a ansiedade são causas ou efeitos dos sintomas das disestesias orais, como a SAB. Distúrbios de humor e sono e uma diminuição do desejo de socializar também podem ser fatores secundários, mas ainda assim contribuintes, em vez do fator precipitante primário da BMS. ⁽²⁾ A pandemia global da COVID-19, causada pelo vírus SARS-Cov-2, produziu mudanças em todos os aspetos da vida quotidiana, e sendo a Síndrome de Ardor Bucal uma doença crónica que se pode agravar neste tipo de cenário, quando comparada a situação antes e após o início da pandemia em pacientes com SAB, foram registadas diferenças significativas nos níveis de ansiedade e depressão e na *Visual Analogue Scale* (VAS) de dor, com deterioração dos valores em todos os casos estudados. ⁽⁷⁾

A medicação ansiolítica, como Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS) e amissulprida, ao promover a melhoria dos sintomas da SAB, apoia um modelo de transtorno de dor psicológica. Portanto, a prescrição inicial de um ansiolítico de baixa dosagem poderá fornecer algum nível de enfraquecimento da intensidade dos sintomas e, assim, confirmará o diagnóstico de SAB. ⁽²⁾

A SAB era anteriormente classificada como primária ou secundária. A primária referia-se a uma sensação persistente de queimadura na ausência de achados clínicos, e a secundária a uma sensação de queimadura relacionada a uma condição subjacente identificável. Porém, atualmente, critérios mais rigorosos são aplicados, em que a sensação de queimadura atribuível a uma condição subjacente não é considerada SAB. ⁽¹⁾ A SAB também pode ser classificada com base em variações na intensidade da dor ao longo de um período de 24 horas. A tipo 1 é caracterizada por despertares sem sintomas e com sensação de ardor no final da manhã, progredindo ao longo do dia, com pico de intensidade à noite. A SAB tipo 2 é a apresentação clínica mais comum, caracterizando-se por uma sensação de ardor contínua ao longo do dia, que dificulta o adormecer. Na SAB tipo 3, os pacientes têm sintomas intermitentes, presentes apenas em alguns dias. ^(1,2)

A SAB tem um impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes sendo muitas vezes difícil o seu diagnóstico e ainda mais difícil o seu tratamento. ⁽²⁾ Não há uma cura conhecida para a SAB sendo os tratamentos direcionados para a redução dos sintomas. Uma variedade de tratamentos tópicos, sistêmicos e terapias comportamentais têm sido usadas com sucesso variado. ⁽¹⁾

1.1 Objetivos

A presente revisão bibliográfica narrativa da literatura tem como objetivo responder às seguintes questões:

“Qual a evidência científica sobre a SAB no que diz respeito à eficácia e efeitos secundários dos vários tipos de tratamento realizados?”;

“Quais as suas limitações e relevância clínica?”.

2. Metodologia

Foi realizada uma pesquisa na literatura através da base de dados PubMed e Cochrane Central Register of Controlled Trials, sendo a última realizada no dia dezasseis do mês de fevereiro de 2022. Os termos e conectores usados na pesquisa foram: burning mouth syndrome OR BMS AND treatment. Tendo sido aplicados os seguintes filtros: Randomized Controlled Trials (RCTs), publicações até dezembro de 2021, sem restrição de idioma. A pesquisa originou 4365 resultados, sendo 1376 provenientes da base de dados Pubmed e 2989 da base de dados Cochrane Central Register of Controlled Trials. Foram avaliados os respetivos títulos e eliminados 4288 artigos que não abordavam a temática em estudo.

Após a leitura dos resumos, excluíram-se 19 publicações por não se tratarem de RCTs. A seleção final consistiu em 52 artigos. Como critérios de inclusão, estabeleceu-se que os artigos deveriam referenciar a ausência de patologia local e sistémica que explique a sintomatologia como critério de diagnóstico da SBA. Os critérios de exclusão foram publicações de artigos de revisão, séries de casos, relatos de casos, estudos em animais ou *in vitro*.

Após a exclusão de 11 artigos (Apêndice 1), a amostra final da presente dissertação de mestrado é formada por 41 artigos.

2.1 Avaliação dos vieses dos estudos incluídos

Os estudos em análise foram submetidos a uma avaliação através da ferramenta de avaliação de risco de vieses da *Cochrane* para ensaios aleatorizados ⁽⁸⁾, que se baseia em cinco parâmetros principais. Cada estudo foi categorizado com base na categoria de risco geral e classificado em baixo, com algumas preocupações ou alto risco (Apêndice 2).

2.2 Resumo dos dados extraídos

Os dados foram recolhidos e registados de forma padronizada: autor e ano de publicação; critério de diagnóstico; método de avaliação; intervenção; tamanho da amostra e idade média dos participantes; duração do tratamento e seguimento; síntese dos resultados; efeitos secundários da intervenção; tipo de estudo (Apêndice 3).

3. Resultados

3.1 Características gerais dos estudos incluídos

Todos os artigos incluídos foram estudos RCTs, com um estudo triplamente-cego ⁽⁹⁾, vinte e dois estudos duplamente-cegos ⁽¹⁰⁻³¹⁾, doze estudos cegos ⁽³²⁻⁴³⁾ e seis abertos ⁽⁴⁴⁻⁴⁹⁾.

Trinta e três artigos ^(9-27,29,31-41,43,44) apresentam tratamento placebo como uma das intervenções e sete artigos são estudos cruzados ^(9,11,19,20,30,44).

Dez artigos foram classificados como baixo risco de vieses ^(13,14,22,24,25,27-29,34), dezoito com algumas preocupações ^(9,12,15,16,25,29-33,35,39,42-46) e treze com alto risco de vieses ^(10,11,17-19,21,23,36-38,40,44,48).

A amostra total de pacientes tratados é de 2 009, dos quais 1 667 (≈83%) mulheres e 342 (≈17%) homens, com idades entre os 22-90 anos. ⁽⁹⁻⁴⁸⁾

A duração média dos sintomas da SAB variaram entre 1 ano ⁽²⁸⁾ e 6,3 anos ⁽²⁵⁾. A intensidade média dos sintomas iniciais de dor/ardor na escala VAS, de 0-10, variou entre 5,3 ⁽¹⁹⁾ e 10 ⁽⁴²⁾. A língua foi o principal local da sintomatologia ^(10,14,15,18-20,22,30-33,35,38,39,42,42), seguido dos lábios ^(15,19,20,23,30-32,35,38). Disgeusia e xerostomia foram os sintomas mais frequentes na amostra depois do ardor/dor. ^(14-16, 18, 20,30,32,42,45) A ferramenta de avaliação VAS ou NRS entre 0-10, 0-100 ou

1-7 foi a mais utilizada como avaliação primária dos resultados. ^(9-12, 15-27,28-39,41-48) A duração das intervenções variou de 1 semana a 6 meses. ⁽⁹⁻⁴⁸⁾

3.2 Tratamento farmacológico da Síndrome de Ardor Bucal

Os tratamentos utilizados podem ser sistêmicos ou tópicos. Os principais grupos farmacológicos usados são as benzodiazepinas, anticonsulcionantes, ISRS e anestésicos. Como tratamentos naturais, incluem-se a capsaicina, ácido alfa-lipóico, melatonina, palmioletina ultramicronizada, lisozima lactoperoxidase, extrato *hypericum perforatum*, azeite virgem rico em licopeno, camomila, vitamina C, crocina, catuama e *aloé vera* barbadensis.

3.2.1 Clonazepam

É uma benzodiazepina que agoniza o neurotransmissor inibitório ácido gama-aminobutírico (GABA), sendo uma medicação antiepilética, que tem um efeito inibidor no sistema nervoso central, comumente usado como um agente ansiolítico. ^(24,46) Pode levar a dependência se usado para um período de tempo prolongado. ⁽⁴⁷⁾

3.2.1.1 Eficácia

A eficácia do clonazepam na redução dos sintomas da SAB foi estudada em 3 estudos na sua forma tópica ^(22,26,46), e em 3 na forma sistêmica ^(24,42,47).

Quando administrado topicamente 1mg 3x/dia, durante 3 min:

-Por um período de 21 dias, diminui a sintomatologia da SAB, com resultados menos favoráveis do que o tratamento laser, tendo em conta a escala VAS, o questionário de dor McGill, o *Present Pain Intensity* (PPI) e *Oral Health Impact Profile questionnaire with 49 questions* (OHIP-49). Apesar de que, esta diferença entre tratamentos só foi estatisticamente significativa, 5 semanas após a intervenção. Assim, os níveis de dor, ansiedade e depressão não se alteraram estatisticamente com clonazepam. ⁽⁴⁶⁾

-Por um período de 14 dias, apresentou diminuição da VAS, sendo esta significativamente maior com clonazepam do que com placebo. Sendo que, a diminuição na VAS após 5min não foi estatisticamente diferente do tratamento placebo. 43,75% dos doentes, ao fim de 6 meses, mantiveram a melhoria e 18,75% melhoraram com clonazepam. ⁽²⁶⁾

Quando administrado topicamente 0,5mg 1x/dia e quando houvesse sintomas, com um máximo de 2mg/dia, durante 3min, por um período de 6 meses, reduziu pelo menos 50% dos sintomas a 69,7 % dos pacientes. Esta redução foi significativamente superior quando comparada com o tratamento placebo. Apesar disso, em termos de remissão completa da doença, as diferenças entre clonazepam e placebo não foram significativas. ⁽²²⁾

Quando administrado sistemicamente, por vial oral, 0,5mg/dia durante 2 semanas mais 0,5mg/2x/dia durante 2 semanas, ocorreram mudanças significativas na VAS, com uma diminuição média de 3 valores, na *Beck Depression Inventory* (BDI) e *the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs* (LANSS). No entanto, não existiram diferenças significativas com o tratamento acupuntura. ⁽⁴⁷⁾

Por via oral, 0,5mg/dia, durante 9 semanas, este tratamento apresentou uma melhoria estatisticamente significativa nas classificações da VAS, não se verificando isto no tratamento placebo. Também o paladar e o fluxo salivar melhoraram ao longo do tempo, não sendo diferentes dos doentes tratados com placebo. O clonazepam não apresentou alterações no estado psicológico dos pacientes ao não apresentar efeitos significativos sobre a escala Zerssen ou nos valores BDI. ⁽²⁴⁾

Quando comparado com outras medicações, o clonazepam aplicado sistemicamente 0,25mg/dia na primeira semana, 0,50mg/dia na segunda semana, 0,75mg na terceira semana e 1mg na quarta semana, 57,1% dos dentes apresentaram melhorias dos sintomas na VAS, no fim do tratamento, não existindo diferença significativa com as restantes medicações em estudo, exceto a sua superioridade relativamente à Trazodona. ⁽⁴²⁾

3.2.1.2 Efeitos secundários

Relatos de efeitos adversos em 14,3% ⁽⁴²⁾, 22,7% ⁽⁴⁷⁾; 32% ⁽⁴⁶⁾ e 37,5% ⁽²⁶⁾ dos pacientes tratados com clonazepam incluindo tonturas, febre, dor de cabeça e falta de apetite ⁽⁴⁶⁾, espasmos, comportamento eufórico, sonolência, aumento da sensação de queimadura e boca seca e náuseas ^(26,47). Estes não foram significativamente mais frequentes com tratamento do que com placebo. ⁽²⁶⁾

Num estudo foi bem tolerado por todos os pacientes, quando sistemicamente administrado. ⁽²⁴⁾

3.2.2 Gabapentina

A gabapentina é um anticonvulsivante cuja estrutura química consiste numa molécula de ácido gama-aminobutírico ligada covalentemente a um anel lipofílico de ciclohexano. Este fármaco foi criado para atuar como agonista do neurotransmissor inibitório GABA de atividade central, uma vez que é facilmente transferido para o sistema nervoso central por possuir alta lipossolubilidade. O mecanismo de ação deste fármaco ainda é desconhecido, pois atua aumentando a descarga promovida de GABA, mas sem notar uma redução constante nos potenciais de ação ou alteração da corrente do canal de cálcio. ⁽¹³⁾

3.2.2.1 Eficácia

A eficácia da gabapentina na redução dos sintomas da SAB foi estudada em 2 estudos. ^(13, 42)

Com a dose de 300mg/dia, durante 2 meses, de gabapentina, 50% dos pacientes permaneceram com os seus sintomas inalterados, enquanto que os restantes 50% apresentaram diminuição da sensação de queimadura. A possibilidade de apresentar alterações positivas (ou resolução total dos sintomas) foi 5,7 vezes superior ao placebo. Quando associada ao tratamento Ácido Alfa-Lipóico (AAL), a gabapentina apresentou melhores resultados comparando com estas terapias isoladas, sendo a possibilidade de apresentar alterações positivas (ou resolução total dos sintomas) 13,2 vezes superior ao placebo. ⁽¹³⁾

Gabapentina 300mg/dia, com um aumento de 300mg a cada 2 dias, até um máximo de 2.400 mg/dia, após 4 semanas de tratamento, levou a que 85,7% dos pacientes mostrassem melhorias após 4 semanas. A eficácia diferencial quando comparada com clonazepam e paroxetina não foi significativa. ⁽⁴²⁾

3.2.2.2 Efeitos secundários

A gabapentina apresentou efeitos adversos muito ligeiros. ⁽¹³⁾ Num estudo provocou o efeito colateral de sedação em 14,3% dos pacientes, não sendo grave o suficiente para interromper o tratamento. ⁽⁴²⁾

3.2.3 Antidepressivos inibidores seletivos da recaptção de serotonina (Vortioxetina, Paroxetina, Sertralina, Escitalopram, Citalopram, Duloxetina, Trazodona)

Os ISRS são considerados neuromoduladores centrais capazes de promover o alívio dos sintomas de dor do e também de melhorar qualquer comorbidade como ansiedade, depressão, distúrbios do sono e inflamação. A vortioxetina é um novo antidepressivo multimodal deste grupo farmacológico. ⁽⁴⁴⁾

3.2.3.1 Eficácia

A eficácia dos ISRS na redução dos sintomas da SAB foi estudada em 4 estudos. ^(28,31,42,44)

Com a dose de 15mg/dia de Vortioxetina, 20mg/dia de Paroxetina, 50mg/dia de Sertralina, 10mg/dia de Escitalopram e 60mg/dia de Duloxetina durante 12 meses, todos os tratamentos apresentaram diminuição significativa dos valores de dor, ansiedade e depressão nas escalas VAS, *Total Pain Rating Index* (T-PRI), *Hamilton Rating Scales for Anxiety* (HAM-A), *Hamilton Rating Scales for Depression* (HAM-D), *Clinical Global Impression Improvement scale* (CGI-I) e *Clinical Global Impression Efficacy Index* (CGI-E), no fim do tratamento. A Vortioxetina melhorou significativamente mais as medidas de dor e psicopatologia do que os outros antidepressivos, sendo esta maior a partir dos 6 meses. Ao ano de tratamento, a maior percentagem de resposta clínica à terapêutica foi encontrada no grupo Paroxetina (66,6%) e no grupo Sertralina (63,3%). ⁽⁴⁴⁾

A trazodona quando comparada com paroxetina, clonazepam e gabapentina foi significativamente inferior na melhoria dos sintomas após 4 semanas de tratamento, sendo que após 2 semanas esta diferença entre tratamentos não se verificou. ⁽⁴²⁾ Quando comparada com placebo, não houve diferenças significativas nos resultados. ⁽³¹⁾

O citalopram, 20mg/dia durante 11 semanas, apresentou valores de dor, depressão e ansiedade significativamente menores que os iniciais sem diferença significativa quando comparado com a planta medicinal crocina. ⁽²⁸⁾

3.2.3.2 Efeitos secundários

Os antidepressivos ISRS não apresentaram efeitos adversos graves. A maioria destes foram leves a moderados e diminuíram gradualmente até desaparecerem com a administração prolongada do antidepressivo. Foram relatadas náuseas, ganho de peso, disfunção sexual e dor abdominal. 25,3% relataram pelo menos um efeito secundário após 2 meses de tratamento. A

vortioxetina apresentou a melhor taxa de segurança pois apenas 10% dos pacientes relataram náusea como efeito secundário. Escitalopram foi associado num estudo ao maior número de efeitos adversos, apresentando a pior taxa de segurança. ⁽⁴⁴⁾

Com um tratamento de 4 semanas de trazodona, 45,5% dos pacientes apresentou efeitos secundários e com o tratamento paroxetina este valor foi de 16,7%. ⁽⁴²⁾

3.2.4 Bupivacaína

A bupivacaína é um anestésico com uma semi-vida plasmática de aproximadamente 2,7 h. ⁽¹⁹⁾

3.2.4.1 Eficácia

A eficácia de pastilhas de bupivacaína na redução dos sintomas da SAB foram estudadas num estudo. ⁽¹⁹⁾

Pastilhas de 5 mg 3x/dia, para sugar, durante 2 semanas, apresentaram uma diminuição estatisticamente significativa na melhoria da dor quando comparada com placebo, e um aumento significativo nas alterações do paladar. Este tratamento não apresentou impacto nos valores de xerostomia. ⁽¹⁹⁾

3.2.4.2 Efeitos secundários

Após o tratamento com bupivacaína, 47 % dos pacientes apresentaram efeitos secundários leves, que incluíram sensação de queimadura aumentada, mas tolerável ou sensação de picada, desconforto ao engolir e perda ou alteração do paladar. ⁽¹⁹⁾

3.2.5 Capsaicina

A capsaicina (trans-8-metil-N-vanilil-6-nona namida) é um neuropeptídeo extraído de pimentas picantes como a pimenta do tipo malagueta. Pode ser aplicada no tratamento da SAB pelo mecanismo de redução do número de Receptores Vanilóides Subtipo I (TRPV1), levando à dessensibilização, a longo prazo, de recetores de dor para o calor. No entanto, a aplicação repetida de capsaicina causa ativação prolongada dos recetores, resultando na perda da funcionalidade do mesmo e causando dano na nociceção local. ⁽³⁰⁾

3.2.5.1 Eficácia

A eficácia da capsaicina na redução dos sintomas da SAB foi estudada em 4 estudos, aplicada topicamente, em bochecho ^(11,39) e em gel ⁽³⁰⁾, e sistemicamente. ⁽⁴³⁾

Com um período de tratamento curto, 1 semana, o bochecho de 15 ml a 0,02% 3x/dia durante 30s, mostrou diferenças significativas no valor da VAS entre o valor da manhã e da tarde e entre o valor inicial e final do tratamento, sendo estatisticamente significativa a diferença com o tratamento placebo. ⁽¹¹⁾ Quando aplicado com a mesma posologia, durante 60 dias, 76% dos pacientes apresentou melhoria dos sintomas, verificando-se igualmente uma redução significativa nos valores VAS, no fim do tratamento e 60 dias após o mesmo, sendo mais eficaz que o placebo e igualmente eficaz quando comparada com a toma de AAL e Lisozima-lactoperoxidase. ⁽³⁹⁾

Quando comparada a aplicação de géis de capsaicina no dorso da língua, a 0,01% e 0,025%, 3x/dia, num período de 14 dias, obteve-se um resultado significativamente positivo com os dois géis, com uma diminuição esperada na VAS de 1,4. O efeito foi ligeiramente superior com o gel a 0,01% com uma diferença estimada na VAS de menos 0,5, no entanto, essa diferença não foi estatisticamente significativa. ⁽³⁰⁾

A toma de capsaicina sistémica a 0,25%, 50mg/3x/dia, durante um mês, apresentou diferenças significativas na diminuição dos valores VAS, entre as duas intervenções, no final do estudo ($p < 0,05$), favoráveis à capsaicina. ⁽⁴³⁾

3.2.5.2 Efeitos secundários

Sensação de queimadura intensa em 1/3 dos pacientes durante alguns minutos após o bochecho (máx. 20 minutos). ⁽¹¹⁾ Quando a aplicação foi feita em gel no dorso da língua, relataram um forte ardor na boca, sendo este maior na concentração de 0,025%, que também acabou por diminuir e desaparecer após 5-30 minutos. ⁽³⁰⁾ Ainda, um estudo com bochecho e um com capsaicina sistémica referem que não existiram efeitos desagradáveis. ^(39,43) 4 pacientes pararam o tratamento devido a problemas gastrointestinais, consistência desagradável do gel e dor de garganta quando aplicado o gel de capsaicina. ⁽³⁰⁾

3.2.6 Ácido Alfa-Lipóico

O ácido alfa-lipóico (AAL) é um potente antioxidante que é produzido naturalmente no organismo ^(12,16, 18), com excelente biodisponibilidade, pois é lipossolúvel e solúvel em água. ⁽³⁹⁾ AAL atua como uma coenzima na produção de energia (ATP), e melhora o metabolismo da glicose. ^(13,18). Tem a capacidade de abrandar o envelhecimento cutâneo. ⁽¹⁸⁾ Exerce uma ação neuro-regenerativa, pela capacidade em atravessar a barreira hematoencefálica e tem um efeito protetor no cérebro e no tecido nervoso. ⁽¹³⁾ Além disso, o AAL parece favorecer a produção do fator de crescimento nervoso. ⁽¹⁸⁾

3.2.6.1 Eficácia

A eficácia do ácido alfa-lipóico na redução dos sintomas da SAB foi estudada em 8 estudos. ^(12,13,16,18,20,23,39,45)

Com uma dose de 600 mg/dia, via oral, durante 2 meses, o tratamento AAL apresentou melhorias significativas nos valores da VAS, algo que não se verificou com placebo. ^(12,18) A possibilidade do AAL apresentar alterações positivas (ou resolução total dos sintomas) foi 7 vezes maior do que para aqueles que receberam placebo. ⁽¹³⁾ Noutro estudo, 64% dos pacientes com tratamento AAL relataram algum nível de melhoria, com um nível de manutenção de 68,75% um mês após o tratamento. Pacientes sem depressão ou com depressão leve a moderada, com baixa intensidade dos sintomas e tempo de evolução inferior a um ano apresentaram maior probabilidade de melhorar. Já pacientes com terapia antidepressiva e/ou ansiolítica, que apresentavam sintomas graves, disgeusia e xerostomia, e associavam o início dos sintomas a algum procedimento dentário e com tempo de evolução superior a 4 anos, apresentaram menor probabilidade de melhorar com AAL. ⁽¹⁸⁾ Quando associado ao tratamento AAL, a toma de 300mg/dia de gabapentina, a possibilidade de apresentar alterações positivas (ou resolução total dos sintomas) foi 13,2 vezes superior ao placebo. ⁽¹³⁾

Num estudo, após a toma de 600mg/dia durante 2 meses, caso existissem melhorias dos sintomas os pacientes continuaram esse tratamento por mais um mês. Ao fim de um ano após os 3 meses de AAL, as melhorias foram mantidas em 73% dos pacientes, enquanto que todos os controlos que melhoraram apresentaram deterioração dos sintomas. ⁽¹²⁾

Ainda, a presente terapia com uma dose diária de 600mg/dia, durante 30 dias, apresentou um nível de redução na sensação de queimadura significativo, sendo que isto também se verificou com placebo. 22 pacientes relataram pelo menos alguma melhoria após uso de AAL e 23

pacientes após placebo. Ocorreu uma redução estatisticamente significativa dos sintomas com tratamento AAL, sem diferir significativamente quando comparado com placebo. ⁽²⁰⁾

Com uma duração de 30 dias, a toma de AAL de 600mg/dia nos primeiros 20 dias e 200mg/dia nos últimos 10 dias, levou a uma melhoria significativa na sintomatologia, diferindo do tratamento placebo, em 2/3 dos pacientes. ⁽⁴⁵⁾

Quando o tratamento foi ministrado com 800mg/dia, durante 2 meses, não foram encontradas diferenças significativas nos valores médios antes e depois do tratamento na escala de dor VAS, quando comparadas com tratamento de placebo, nem quando comparados os valores antes, 1 e 2 meses depois do AAL. ⁽¹⁶⁾ Outro estudo, com a mesma dosagem e duração de tratamento, o AAL apresentou uma redução significativa nos valores VAS, sendo este tratamento mais eficaz que o placebo. ⁽³⁹⁾ Noutro estudo, a redução nos valores da escala VAS e na subescala mista afetiva do questionário de McGill foi significativa, sendo as diferenças insignificantes quando comparado o tratamento AAL com AAL associado a vitaminas, e comparado com tratamento placebo. ⁽²³⁾

3.2.6.2 Efeitos secundários

Não existiram relatos de efeitos secundários associado a este tratamento ^(12,23,39,45), ou os efeitos relatados foram muito ligeiros ⁽¹³⁾, ou sem efeitos adversos notáveis. ⁽¹²⁾ Apesar disto, num estudo, 1 paciente descontinuou o tratamento AAL devido a fortes dores de cabeça e 1 pela elevada pressão arterial. ⁽²⁰⁾ Noutro, 1 paciente abandonou o tratamento por apresentar sintomas gastrointestinais. ⁽¹⁶⁾

3.2.7 Melatonina

A melatonina é uma molécula pleiotrópica que possui múltiplos mecanismos de ação contra a dor crónica. É também uma indolamina envolvida na regulação de vários processos, como o ritmo circadiano, o ciclo do sono-vigília e a recuperação do *jet lag*. Além disso, é um agente imunomodulador, antioxidante, anti-inflamatório e neuroprotetor. O efeito da melatonina na melhoria do humor e da ansiedade e na promoção da analgesia sustenta o seu potencial para a terapia da dor crónica. O efeito antinocicetivo da melatonina envolve a ativação de recetores de GABA-A-benzodiazepina e o aumento da liberação endógena de endorfina β no sistema nervoso central. ⁽⁹⁾

3.2.7.1 Eficácia

A eficácia do tratamento melatonina na redução dos sintomas da SAB foi estudada num estudo.⁽⁹⁾

Compressas ativas de melatonina de 3mg, 4x/dia, durante 8 semanas, não foram superiores ao placebo na redução da dor, mas melhorou significativamente os níveis de ansiedade. A qualidade do sono não se alterou significativamente com a melatonina, apesar de ter levado a um aumento ligeiro do número de horas de sono.⁽⁹⁾

No geral, não foi sentida nenhuma mudança no número de sítios orais afetados pela dor com a terapia.⁽⁹⁾

3.2.7.2 Efeitos secundários

A melatonina apresentou como efeito secundário mais comum, o comprometimento do sono que se verificou em metade dos pacientes. 10 % dos pacientes apresentaram distúrbios sexuais, visão turva e tonturas graves, o que levou ao abandono do estudo por parte dos mesmos.⁽⁹⁾

3.2.8 Palmitoiletanolamida ultramicronizada

A palmitoiletanolamida ultramicronizada (PEA) é composta por ácidos gordos e etanolamida, pertencendo à classe de moléculas N-aciletanolaminas. Estes compostos estão presentes nas células de mamíferos em níveis baixos e sintetizados a partir de um precursor da membrana plasmática como consequência de lesão tecidual e do stress. A PEA apresenta efeitos analgésicos pois, num modelo de dor neuropática crónica induzida por lesão, a PEA aliviou a dor neuropática agindo nos recetores nociceptivos. Essa ação envolveu a modulação de células não neuronais, em particular mastócitos e microglia, que contribuem para o desenvolvimento e manutenção de estados de dor crónica, liberando mediadores alógenos que interagem com neurónios para alterar a sensibilidade à dor. A PEA também reduziu o comportamento neuropático através de alterações fenotípicas gliais/microgliais.⁽¹⁵⁾

3.2.8.1 Eficácia

A eficácia da palmitoiletanolamida ultramicronizada na redução dos sintomas da SAB foi estudada num estudo.⁽¹⁵⁾

Esta terapia numa dose de 600mg sublingual 2x/dia, durante 60 dias, levou a uma redução estatisticamente significativa da sensação de ardor bucal no fim do tratamento quando comparada com o tratamento placebo, com persistência do efeito ao longo do tempo, 4 meses, sem diferença estatisticamente significativa. ⁽¹⁵⁾

3.2.8.2 Efeitos secundários

A palmitoiletanolamida ultramicronizada quando estudada não originou efeitos secundários, segundo relatos dos pacientes e dos investigadores. ⁽¹⁵⁾

3.2.9 Liozima lactoperoxidase

A liozima lactoperoxidase tópica tem sido considerada eficaz no tratamento da xerostomia. ⁽³⁹⁾

3.2.9.1 Eficácia

A eficácia do tratamento com a liozima lactoperoxidase na redução dos sintomas da SAB foi estudada num estudo. ⁽³⁹⁾

A liozima lactoperoxidase em bochecho oral 5x/dia, durante 60 dias, no fim do tratamento levou a uma redução significativa nos valores VAS. Após o período de *follow-up* não se mostrou significativa essa redução, sendo mais eficaz quando comparada com o placebo. ⁽³⁸⁾

3.2.9.2 Efeitos secundários

Sem efeitos desagradáveis relatados com a terapia enzimática. ⁽³⁹⁾

3.2.10 Extrato *Hypericum perforatum*

Hypericum perforatum, conhecido popularmente como erva de São João, tem sido usado no tratamento de formas leves a moderadas de depressão em muitos países. ⁽¹⁷⁾

3.2.10.1 Eficácia

A eficácia do tratamento com o extrato de *Hypericum perforatum* na redução dos sintomas da SAB foi estudada num estudo. ⁽¹⁷⁾

Este extrato quando ministrado em cápsulas de 300mg, 3x/dia durante 12 semanas, a diminuição da dor na escala VAS, não foi estatisticamente significativa quando comparada com antes da terapia e com placebo. Sendo que, 4 semanas de terapia depois, pacientes a tomar o extrato relataram significativamente menos sítios orais com sintomatologia em comparação com os pacientes sob efeito de placebo. Em relação à qualidade de vida, o extrato tornou os pacientes mais capazes de lidar com os sintomas. ⁽¹⁷⁾

3.2.10.2 Efeitos secundários

Com a terapia natural, 1/21 paciente não terminou o estudo devido a uma dor de cabeça grave durante a 5ª semana. ⁽¹⁷⁾

3.2.11 Azeite virgem rico em licopeno

O licopeno é um isômero acíclico do caroteno sem qualquer atividade vitamínica A, sintetizado por plantas e microrganismos, encontrado principalmente no tomate. Embora o seu efeito protetor seja geralmente atribuído à sua capacidade de agir como antioxidante e inibidor de oxigênio, alterações na comunicação intercelular de junções comunicantes, nos sistemas hormonais e imunológicos e nas vias metabólicas têm sido propostas como mecanismos potenciais. ⁽²¹⁾

3.2.11.1 Eficácia

A eficácia do tratamento azeite virgem rico em licopeno na redução dos sintomas da SAB foi estudada num estudo. ⁽²¹⁾

O azeite virgem rico em licopeno 300ppm, 1,5ml em spray, 3x/dia para engolir, durante 3 meses resultou numa melhoria estatisticamente significativa dos valores VAS e OHIP-14 no fim do tratamento, sem diferença estatisticamente significativa quando comparada com placebo. No questionário de saúde *the Short Form 36 Health Survey (SF-36)*, a dor corporal apresentou uma melhoria estatisticamente significativa. O perfil lipídico não sofreu alterações com a toma desta terapia. Ainda, o tratamento não alterou os níveis de ansiedade e depressão. ⁽²¹⁾

3.2.11.2 Efeitos secundários

Nenhum paciente apresentou qualquer efeito adverso resultante do tratamento em qualquer momento de avaliação. ⁽²¹⁾

3.2.12 Camomila

A camomila apresenta capacidades antimicrobianas, biocompatibilidade, efeitos anti-inflamatórios e propriedades antioxidantes. A camomila é conhecida por ter uma variedade de ativos flavonóides, o óleo volátil rico em terpenóides, como alfa bisabolol, azuleno, matricina e camazuleno. Estes componentes são responsáveis propriedades anti-inflamatórias, antiespasmódicas e antibacterianas. Dentro dos flavonóides, a apigenina, parece apresentar um efeito inibitório forte sobre os níveis de prostaglandina E2 endógenas em macrófagos. Possui por isso, efeitos anti-inflamatórios e analgésicos. ⁽⁴¹⁾

3.2.12.1 Eficácia

A eficácia da terapia camomila na redução dos sintomas da SAB foi estudada num estudo. ⁽⁴¹⁾

Camomila a 2%, 0,5 ml durante 30s, 2x/dia, por um período de 1 mês, levou a uma melhoria dos níveis de dor, xerostomia e qualidade de vida dos pacientes, sendo esta significativa. Porém, isto também se verificou no tratamento placebo e quando comparadas as terapias, as diferenças entre elas não foram significativas. ⁽⁴¹⁾

3.2.12.2 Efeitos secundários

Quando estudado o tratamento da camomila, não se verificaram efeitos secundários. ⁽⁴¹⁾

3.2.13 Vitamina C

As formas oxidadas de um e dois elétrões da vitamina C, ácido semideidroascórbico e ácido desidroascórbico, respetivamente, podem ser reduzidas no corpo por mecanismos enzimáticos dependentes de glutatona e Nicotinamida Adenina Dinucleotíde (NADPH). Além disso, a vitamina C atua como doador de elétrões para diversas enzimas. ⁽⁴⁸⁾

3.2.13.1 Eficácia

A eficácia da terapia com vitamina C na redução dos sintomas da SAB foi estudada num estudo. ⁽⁴⁸⁾

A toma de Vitamina C, 1g depois das refeições, 3x/dia durante 4 semanas, mostrou uma redução na avaliação da dor, ansiedade, estado de saúde e depressão não significativa. ⁽⁴⁸⁾

3.2.14 Crocina

A planta herbácea, *Crocus sativus L.* (açafraão) apresenta vários compostos químicos que exibem propriedades farmacológicas, entre elas a crocina, que tem sido descrita como o constituinte ativo responsável pelas propriedades antidepressivas, ansiolíticas e refrescantes do açafraão. As crocinas, o principal antioxidante do açafraão, são uma série de mono e diglicosil-ésteres de crocetina que são um dos carotenoides solúveis em água responsáveis pela cor vermelha da planta. O açafraão pode afetar os transmissores químicos, como a serotonina, norepinefrina e dopamina podendo, por sua vez, afetar a depressão. ⁽²⁸⁾

3.2.14.1 Eficácia

A eficácia da crocina na redução dos sintomas da SAB foi estudada num estudo. ⁽²⁸⁾

A toma de crocina, 15mg 2x/dia, durante 11 semanas, apresentou valores de dor, depressão e ansiedade significativamente menores que os iniciais sem diferença significativa quando comparado com o antidepressivo citalopram. ⁽²⁸⁾

3.2.14.2 Efeitos secundários

Não existiram relatos de efeitos secundários com este tratamento. ⁽²⁸⁾

3.2.15 Catuama

A catuama é um produto fitoterápico fabricado no Brasil há mais de 20 anos. É composto por uma mistura de 4 extratos de plantas medicinais: *Paullinia cupana* (guaraná), *Trichilia catigua* (catuaba), *Zingiber officinalis* (gengibre) e *Ptychopetalumolacoides* (marapuana). A combinação das 4 plantas medicinais tem uma ação antinocicetiva, antidepressiva e vasorrelaxante. Catuama mostrou em modelos animais uma ação analgésica e efeitos antidepressivos, com envolvimento da via dopaminérgica e, em menor grau, do sistema serotoninérgico. ⁽¹⁴⁾

3.2.15.1 Eficácia

A eficácia da Catuama na redução dos sintomas da SAB foi estudada num estudo. ⁽¹⁴⁾

A toma de cápsulas de Catuama 2x/dia, durante 8 semanas, apresentou redução dos sintomas da SAB. A melhoria foi significativamente maior quando comparada com placebo após 4 e 8 semanas de tratamento, sendo mantida 12 semanas após o início do tratamento. ⁽¹⁴⁾

3.2.15.2 Efeitos secundários

Sem reações adversas sérias relatadas com o tratamento catuama. 2,6 % dos pacientes queixaram-se de sonolência e ganho de peso e 2,6% de insónia. ⁽¹⁴⁾

3.2.16 *Aloe vera* *Barbadensis*

A *aloe vera* é um membro da família *Liliacea*. É amplamente utilizada como tratamento natural e terapia alternativa para vários distúrbios e doenças. Estudos clínicos confirmaram o seu potencial na promoção do processo de cicatrização no tratamento de queimaduras, psoríase e líquen plano oral. ⁽²⁵⁾

3.2.16.1 Eficácia

A eficácia da *aloe vera* na redução dos sintomas da SAB foi estudada num estudo. ⁽²⁵⁾

A aplicação tópica na língua de *aloe vera* a 70%, 0,5 ml, 3x/dia nos locais com maior intensidade dos sintomas, antes de colocar o protetor lingual durante 15 min, provocou a melhoria da dor na VAS, não sendo esta significativa, e quando comparada com a aplicação de protetor lingual isoladamente ou com protetor lingual e tratamento placebo, não houve diferença estatisticamente significativa entre eles. A melhoria clínica geral no domínio *handicap*, do questionário OHIP-49, foi superior com o tratamento de *aloe vera* quando associado com protetor lingual. ⁽²⁵⁾

3.2.16.2 Efeitos secundários

O tratamento natural com *aloe vera* não apresentou efeitos secundários. ⁽²⁵⁾

3.3 Tratamento não farmacológico da Síndrome de Ardor Bucal

Os tratamentos alternativos utilizados são acupuntura, terapia de laser de baixa intensidade, estimulação magnética transcraniana pré-frontal repetitiva, protetor lingual, autocontrole, psicoterapia de grupo e terapia cognitiva.

3.3.1 Acupuntura

A acupuntura mostrou, através dos métodos termográficos, um efeito vasomodulador na microcirculação, não apenas na camada superficial da pele, mas também em áreas mais profundas. As evidências obtidas através da espectroscopia e fluxometria demonstraram um aumento na velocidade do fluxo sanguíneo, bem como modificaram a perfusão na microcirculação. ⁽⁴⁸⁾

3.3.1.1 Eficácia

A eficácia da acupuntura na redução dos sintomas da SAB foi estudada em 2 estudos. ^(47, 48)

As sessões de acupuntura, 3x/semana durante 4 semanas nos pontos ST8, GB2, TE21, SI19, SI18, LI4 bilateralmente e GV20, durante meia hora cada, apresentaram mudanças significativas nos valores de dor/ ardor, depressão e estado de saúde e ansiedade após o tratamento ^(47,48), exceto para o *total sum score and Montreal Cognitive Assessment (MoCA)*, que avalia a disfunção cognitiva leve. Não existiram diferenças significativas entre os valores quando comparados como tratamento clonazepam. ⁽⁴⁷⁾

3.3.1.2 Efeitos secundários

Não houve relatos de efeitos secundários com a terapia acupuntura. ⁽⁴⁷⁾

3.3.2 Terapia de Laser de baixa intensidade

Esta terapia tem a capacidade de alterar diversos processos metabólicos, bioquímicos e fotofísicos que transformam a luz do laser em energia útil para as células, levando a um aumento da produção de Adenosina trifosfato (ATP), do consumo de glicose pelas células, dos níveis de cálcio intracelular e do número de mitoses. ⁽³⁾ Promove a proliferação de fibroblastos, a síntese de colágeno, o aumento da vascularização e a diminuição das alterações na condução dos

impulsos nervosos. Tendo por isso, um efeito anti-inflamatório, analgésico e de reparação tecidual. ^(10,32)

3.3.2.1 Eficácia

A eficácia da terapia de laser de baixa intensidade na redução dos sintomas da SAB foi estudada em 9 estudos. ^(10,27, 29,32,34-36,38,46)

Os laser em estudo foram diodo Gálio-Alumínio-Arseneto (GaAlAs) ^(27,29,32,34,35,38,46) e Fosfato de Arsênio Índio e Gálio (InGaAlP) ⁽³²⁾, vermelhos ⁽³²⁾ infravermelhos ^(32,34,36,38), com comprimentos de onda entre 660-970nm ⁽¹⁰⁾, 630nm ⁽²⁷⁾, 685nm ^(32,29), 790nm ⁽³⁶⁾, 810nm ⁽³⁴⁾, 815nm ⁽³⁸⁾, 830nm ^(32,35) e 980nm ⁽⁴⁶⁾. Relativamente à potência média utilizada variou em 0,02W ⁽³⁶⁾, 0,03W ^(27,29), 0,035W ⁽³²⁾, 0,1W ^(32,35), 0,3W ⁽⁴⁶⁾, 0,6W ⁽³⁴⁾, 1W ⁽³⁸⁾, e 3,2W ⁽¹⁰⁾. A duração das sessões variou entre 1min e 30s ⁽²⁷⁾, 3min e 51s ⁽¹⁰⁾, 6 min ⁽²⁹⁾, 5min ⁽³⁵⁾, 9 min e 30s ⁽³⁴⁾ no total e 4 ⁽³⁸⁾, 6 ⁽³⁸⁾, 10 ⁽⁴⁶⁾, 50 e 58 ⁽³²⁾ segundos por ponto de sintomatologia.

O tratamento foi realizado em 4 sessões, 1x/semana ⁽³⁸⁾ ou 2x/semana ^(27,36), 9 sessões 3x/semana ⁽³²⁾ e em 10 sessões, 1x/semana ^(10,32), 2x/semana ^(34,46) ou 10 dias consecutivos, exceto fim de semana ^(29,35).

Pacientes sob a intervenção de fotobiomodulação durante 10 sessões, 1x/semana, apresentaram uma diminuição significativa, nos sintomas de dor após as 10 sessões ^(10,32) e na melhoria da qualidade de vida relacionada com a saúde oral ⁽³²⁾, após 7 sessões ⁽¹⁰⁾, e passadas 4 ⁽¹⁰⁾ e 8 semanas ⁽³²⁾ de *follow-up*. Por outro lado, num outro estudo, o laser não apresentou diferenças significativas na qualidade de vida relacionada com a saúde oral. ⁽³⁵⁾ Quando comparado com placebo, a diminuição da dor após 5 sessões não se mostrou significativamente diferente do tratamento placebo. ⁽¹⁰⁾ Noutro estudo, os valores da VAS, *Visual Numeric Scale* (VNS) e OHIP-14, do laser infravermelho, diferiram significativamente em comparação com tratamento controlo, sendo a qualidade de vida relacionada com a saúde oral estatisticamente diferente após 9 sessões. ⁽³²⁾

Quando aplicado durante 10 sessões, 2x/semana, às 12 semanas de *follow-up*, houve uma diminuição significativa da sensação de dor na VAS, no Questionário de Dor McGill, no PPI, e na OHIP-49. ⁽⁴⁶⁾ Noutro estudo, a melhoria da dor foi significativa, em todos os pacientes no fim do tratamento e no mês de *follow-up*, e 90% dos pacientes permaneceram com essa melhoria aos 4 meses de *follow-up*. A diminuição na VAS começou a ser significativa a partir da 7ª sessão. Esta terapia apresentou ainda, uma melhoria na escala *Epworth Sleepiness Scale* (ESS)

e *Symptom Checklist-90-Revised* (SCL 90-R).⁽³⁴⁾ Os níveis de ansiedade e depressão não se alteraram estatisticamente com a terapia de laser.⁽¹⁷⁾ Quando comparado com o clonazepam, o laser, apresentou resultados mais favoráveis para a escala de dor e para a OHIP-49, sem significância estatística, e para o questionário de dor McGill e para o PPI, com significância.⁽⁴⁶⁾ A dor pela VAS com terapia laser, diminuiu significativamente do tratamento placebo, em todos os momentos de avaliação.⁽³⁴⁾

Esta terapia quando aplicada em 10 sessões, durante 10 dias consecutivos, exceto fim de semana, os valores VAS e os níveis de cortisol salivar revelaram-se significativamente menores.⁽²⁹⁾

Por outro lado, pacientes sob tratamento de laser vermelho por 9 sessões, 3x/semana, mostraram uma diminuição significativa dos sintomas no final do tratamento que se manteve no *follow-up* de 8 semanas. Os valores de VAS e OHIP-14 não diferiram significativamente em comparação com o grupo controle.⁽³²⁾

No estudo em que a terapia de laser foi aplicada durante 4 sessões, 1x/semana, ocorreu a diminuição da intensidade da dor e melhoria significativa dos valores OHIP-14 até às 2 semanas, sendo que, não foram encontradas melhorias significativas entre as 2 e as 4 semanas apesar de, serem significativamente menores do que com placebo. Quando comparado o laser infravermelho, 6s por ponto, e o laser GaAlAs, 4s por ponto, não se verificaram diferenças significativas. A gravidade da xerostomia, os valores de ansiedade e depressão, e a melhoria na satisfação geral do paciente, não mostraram alterações significativas.⁽³⁸⁾

Ainda, com a aplicação de 4 sessões, 2x/semana do laser, 46,1% dos pacientes relatou remissão completa dos sintomas aos 90 dias de *follow-up*. Quando comparada com o tratamento placebo, este foi significativamente superior na categoria de presença de 1-25% dos sintomas, na última sessão e na categoria ausência de ardor, no *follow-up* de 90 dias.⁽³⁵⁾ A qualidade de vida foi melhor no com tratamento laser de uma forma estatisticamente significativa comparando com placebo.⁽²⁷⁾

3.3.2.2 Efeitos secundários

Nenhum dos pacientes tratados com terapia de laser, quando questionados, relatou efeitos secundários.^(29,34,38,46)

3.3.3 Estimulação magnética transcraniana pré-frontal repetitiva

A estimulação magnética transcraniana é uma tecnologia de estimulação cerebral não invasiva que pode estimular o cérebro através de um campo magnético pulsado localizado. ⁽³²⁾ Estimula o córtex despolarizando os neurónios superficiais. Esta intervenção pré-frontal afeta tanto os neurónios sob o efeito direto da emissão como as regiões límbicas mais profundas. A *Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation* (rTMS) sobre o córtex pré-frontal dorsolateral é usado principalmente no tratamento da depressão resistente a medicamentos. rTMS origina efeitos analgésicos na presença de dor aguda e crónica. ⁽³³⁾

3.3.3.1 Eficácia

A eficácia do tratamento estimulação magnética transcraniana pré-frontal repetitiva na redução dos sintomas da SAB foi estudada num estudo. ⁽³³⁾

O estimulador foi utilizado com uma frequência de 10 Hz durante 5s, com intensidade de potência a 110%, intervalos de 10s a cada 15 minutos, com um total de 30.000 pulsos. ⁽³³⁾ O tratamento teve a duração de 10 dias, 1 sessão/dia. Os valores de dor foram significativamente menores, na VAS, em todas as fases quando comparados com o valor inicial, na BPI nos dias 8, 15, 30 e 60 de avaliação e nos dias 30 e 60, na escala SFMPQ. A intensidade da dor diminuiu 67%, e 75% dos pacientes relataram >50% de redução da dor 60 dias após o início do tratamento. ⁽³³⁾ Quando comparada com tratamento placebo, os resultados foram estatisticamente diferentes e o placebo não diminuiu de uma forma significativa os sintomas. ⁽³³⁾

3.3.3.2 Efeitos secundários

50 % dos pacientes sob efeito deste tratamento apresentaram dor de cabeça muito leve no início da terapia que desapareceu após 1 a 2 dias. ⁽³³⁾

3.3.4 Protetor lingual

O protetor lingual atua de forma a oferecer proteção, evitando o atrito direto ou fricção da mucosa da língua contra os dentes e/ou próteses, protegendo a língua em relação às mudanças de temperatura e paladar, e fluxo salivar. ⁽²⁵⁾

3.3.4.1 Eficácia

A eficácia do protetor lingual na redução dos sintomas da SAB foi estudada em 2 estudos. ^(25,49)

A utilização de uma película transparente de polietileno de baixa densidade, desde a ponta até ao terço posterior da língua, durante 15 min, 3x/dia, num período de 3 meses, originou uma melhoria da dor na VAS, não sendo esta significativa, sendo que, quando comparada a sua utilização associada a aloé vera e associada a um produto placebo, não houve diferença estatisticamente significativa entre eles. A melhoria clínica geral no domínio *handicap*, do questionário OHIP-49, foi superior quando se associou ao protetor lingual a *aloe vera*. ⁽²⁵⁾

Quando o mesmo tipo de protetor lingual, com as mesmas especificações, foi utilizado por um período de 2 meses, associado a indicações de autocontrolo do paciente, apresentou uma variação significativamente superior dos valores de dor VAS quando comparado com o tratamento de autocontrolo isoladamente. Este tratamento não alterou os valores de ansiedade e depressão estudados. Quando sujeitos a terapia com o protetor lingual, a avaliação da qualidade de vida, pelo questionário OHIP-49 e pelo SF-36, apresentou valores significativamente menores. ⁽⁴⁹⁾

3.3.4.2 Efeitos secundários

A utilização de um protetor lingual não originou efeitos secundários. ^(25,49)

3.3.5 Autocontrolo

3.3.5.1 Eficácia

A eficácia de uma terapia baseada no autocontrolo na redução dos sintomas da SAB foi estudada num estudo. ⁽⁴⁹⁾

Após receberem 10 lembretes modificadores de hábitos imprimidos, para serem colocados num local visível, durante 2 meses, os pacientes apresentaram uma diminuição da dor na escala VAS com piores resultados de uma forma significativa quando comparados com a utilização de um protetor lingual associada ao autocontrolo. O tratamento de autocontrolo não alterou os valores de ansiedade e depressão estudados. ⁽⁴⁹⁾

3.3.5.2 Efeitos secundários

A terapia de autocontrole não apresentou efeitos secundários a nenhum paciente. ⁽⁴⁹⁾

3.3.6 Psicoterapia de grupo

A terapia de grupo tem sido preconizada para pacientes idosos, tanto pelo custo-benefício quanto por contrariar o isolamento e a solidão presumivelmente comuns na velhice, como acontece na maioria dos pacientes com SAB. Esta terapia mostrou-se eficaz na redução sintomas depressivos. ⁽⁴⁰⁾

3.3.6.1 Eficácia

A eficácia do tratamento psicoterapia de grupo na redução dos sintomas da SAB foi estudada num estudo. ⁽⁴⁰⁾

Psicoterapia de grupo realizada 1x/semana, durante 3 meses, mostrou-se eficaz na melhoria dos sintomas em 70,8% dos pacientes, com uma diferença estatisticamente significativa quando comparada com um tratamento placebo. Todos os pacientes (100%) sob o tratamento psicoterapia de grupo na entrevista referiram a ocorrência de uma perda importante, principalmente de uma pessoa de grande relevância nas suas vidas, no momento do início dos sintomas ou mesmo concomitante a um novo episódio de dor severa. ⁽⁴⁰⁾

3.3.7 Terapia cognitiva

O tratamento com terapia cognitiva em pacientes deprimidos mostrou-se eficaz quando usada para pacientes com depressão primária não bipolar, de gravidade moderada ou elevada, apresentando resultados de eficácia iguais aos do antidepressivo. ⁽³⁷⁾

3.3.7.1 Eficácia

A eficácia da terapia cognitiva na redução dos sintomas da SAB foi estudada num estudo. ⁽³⁷⁾

Terapia cognitiva 1h, 1x/semana, num total de 12 a 15 sessões, reduziu significativamente a intensidade da SAB quando avaliada no fim do tratamento, sendo ainda mais reduzida após os 6 meses de *follow-up*, com 27% dos pacientes a não apresentarem qualquer sintoma. Estes

dados foram significativamente diferentes e melhores quando comparados com tratamento placebo. ⁽³⁷⁾

4. Conclusões

O desconhecimento da etiologia da Síndrome de Ardor Bucal leva a que exista uma enorme variedade de tratamentos, com mecanismos de ação diferentes, descritos na literatura. É também por isto, necessária a realização de um diagnóstico focado na etiologia, para que o tratamento possa ser o mais eficaz possível. Atualmente isto não parece acontecer, o que faz com que nenhum tratamento seja completamente eficaz ou trate todos os indivíduos.

Atualmente, de forma a controlar os sintomas da doença o melhor possível, conclui-se que:

- O tratamento com clonazepam, tomado como o tratamento padrão, mostrou-se capaz de diminuir os sintomas de dor e ardor da Síndrome de Ardor Bucal, quer tópica quer sistemicamente, mesmo após o tratamento. Porém, apresenta efeitos secundários associados, mesmo em períodos de tempo reduzidos. A acupuntura, a gabapentina e a paroxetina mostraram-se semelhantes a este tratamento;
- Quanto aos antidepressivos ISRS, a vortioxetina apresentou os melhores resultados na diminuição dos níveis de dor, ansiedade e depressão, e menos efeitos secundários. Já a trazadona mostrou-se menos eficaz;
- A terapia com pastilhas do anestésico bupivacaina mostrou-se promissora;
- O tratamento ácido alfa-lipóico apresentou-se eficaz, em alguns estudos, na redução da sintomatologia, com manutenção, principalmente em maiores períodos de terapia. Porém, estudos mostraram que o seu efeito foi igual ao placebo;
- A capsaicina a 0,01% diminui os valores relatados de dor e ardor de uma forma significativa apesar de se verificar uma sensação de queimadura aumentada nos momentos iniciais à sua aplicação;
- A fotobiomodulação revelou-se eficaz na redução dos sintomas de dor e na melhoria da qualidade de vida dos doentes. Apresenta-se por isso, como uma terapia prometedora e sem qualquer efeito secundário associado. O laser infravermelho apresentou os melhores resultados.

No entanto, a heterogeneidade das características dos lasers utilizados na intervenção tornou a comparação dos mesmos difícil;

- A terapia tradicional chinesa, acupuntura, é uma alternativa sem efeitos secundários, capaz de reduzir os sintomas dolorosos e psicológicos da síndrome em estudo;

- A utilização de uma película na língua como protetor lingual apesar de não mostrar eficácia na redução dos sintomas de dor, melhorou os níveis de qualidade de vida dos doentes, pelo que mais avaliações desta terapia são necessárias;

- A crocina, de origem vegetal, mostrou resultados promissores no controlo da doença, tanto na dor como nos níveis de ansiedade e depressão, sendo estes semelhantes à toma do antidepressivo citalopram, com a vantagem de não apresentar efeitos secundários associados. Outra alternativa, a catuama, apresentou resultados significativamente superiores ao placebo, com ligeiros efeitos adversos associados;

- Quando outras terapias de primeira linha falham, a estimulação magnética transcraniana pré-frontal repetitiva parece ser uma resposta eficaz para a SAB, apresentando como efeitos secundários dores de cabeça leves no início da terapia;

- Uma abordagem psicológica como tratamento, através da psicoterapia de grupo e da terapia cognitiva, mostrou-se eficaz numa grande percentagem de pacientes e uma boa alternativa às terapias convencionais. De notar que todos os pacientes sob a psicoterapia de grupo referiram a ocorrência de uma perda de alguém próximo a si no momento do início dos sintomas ou concomitante a um novo episódio de dor severa;

- A melatonina, o *hypericum perforatum*, o azeite virgem rico em licopeno, a camomila, a palmitoiletanolamida ultramicronizada, a vitamina C, a *aloe vera* e o autocontrolo, apesar de reduzirem a sintomatologia da doença, falharam em demonstrar a sua eficácia na Síndrome de Ardor Bucal.

É notório que pelas características desta doença crónica, todos os tratamentos apresentam intrinsecamente um potencial efeito placebo, que não deve ser ignorado quando avaliamos os seus resultados. Por isto, são necessários mais ensaios clínicos aleatorizados e controlados, com amostras maiores, que incluam o tratamento placebo nas suas comparações e que utilizem as mesmas metodologias de investigação por forma a determinar o tratamento mais adequado para a Síndrome de Ardor Bucal.

5. Referencias bibliográficas

1. Klein B, Thoppay JR, De Rossi SS, Ciarrocca K. Burning Mouth Syndrome. *Dermatologic Clinics*. 2020 Oct;38(4):477–83.
2. Dym H, Lin S, Thakkar J. Neuropathic Pain and Burning Mouth Syndrome. *Dental Clinics of North America*. 2020 Apr;64(2):379–99.
3. International Classification of Orofacial Pain, 1st edition (ICOP). *Cephalalgia*. 2020 Jan 30;40(2):129–221.
4. Russo M, Crafa P, Guglielmetti S, Franzoni L, Fiore W, Di Mario F. Burning Mouth Syndrome Etiology: A Narrative Review. *J Gastrointest Liver Dis*. 2022 Jun 22; 31(2):223-228.
5. Pereira SR, Tello Velasquez J, Duggan S, Ivanisevic B, McKenna JP, McCreary C. Recent advances in the understanding of the aetiology and therapeutic strategies in burning mouth syndrome: Focus on the actions of cannabinoids. *Eur J Neurosci*. 2022 Feb;55(4):1032-1050.
6. Wu S, Zhang W, Yan J, Noma N, Young A, Yan Z. Worldwide prevalence estimates of burning mouth syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis*. 2021 Apr 5.
7. Candela, C. F., Pia, L. J., Pons-Fuster, E., & Tvarijonaviciute, A. Impact of the COVID-19 pandemic upon patients with burning mouth syndrome. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2022; 123(2):101-104.
8. Higgins J, Savović J, Page M, Sterne J. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0). 2016 Oct.
9. Varoni EM, Lo Faro AF, Lodi G, Carrassi A, Iriti M, Sardella A. Melatonin treatment in patients with burning mouth syndrome: A triple-blind, placebo-controlled, crossover randomized clinical trial. *J Oral Facial Pain Headache*. 2018 ;32(2):178–88.

10. Bardellini E, Amadori F, Conti G, Majorana A. Efficacy of the photobiomodulation therapy in the treatment of the burning mouth syndrome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2019; 24(6):e787–91.
11. Silvestre F-J, Silvestre-Rangil J, Tamarit-Santafé C, Bautista D. Application of a capsaicin rinse in the treatment of burning mouth syndrome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2012 17(1):e1-4.
12. Femiano F, Scully C. Burning mouth syndrome (BMS): double blind controlled study of alpha-lipoic acid (thioctic acid) therapy: BMS and thioctic acid therapy. *J Oral Pathol Med*. 2002; 31(5):267–9.
13. López-D'alessandro E, Escovich L. Combination of alpha lipoic acid and gabapentin, its efficacy in the treatment of Burning Mouth Syndrome: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011;16(5):e635-40.
14. Spanemberg JC, Cherubini K, de Figueiredo MAZ, Gomes APN, Campos MM, Salum FG. Effect of an herbal compound for treatment of burning mouth syndrome: randomized, controlled, double-blind clinical trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012;113(3):373–7.
15. Ottaviani G, Rupel K, Gobbo M, Poropat A, Zoi V, Faraon M, et al. Efficacy of ultramicronized palmitoylethanolamide in burning mouth syndrome-affected patients: a preliminary randomized double-blind controlled trial. *Clin Oral Investig*. 2019; 23(6):2743–50.
16. López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Leon-Espinosa S. Efficacy of alpha lipoic acid in burning mouth syndrome: a randomized, placebo-treatment study. *J Oral Rehabil*. 2009;36(1):52–7.
17. Sardella A, Lodi G, Demarosi F, Tarozzi M, Canegallo L, Carrassi A. Hypericum perforatum extract in burning mouth syndrome: a randomized placebo-controlled study: Hypericum perforatum extract in burning mouth syndrome. *J Oral Pathol Med*. 2008;37(7):395–401.

18. Palacios-Sánchez B, Moreno-López L-A, Cerero-Lapiedra R, Llamas-Martínez S, Esparza-Gómez G. Alpha lipoic acid efficacy in burning mouth syndrome. A controlled clinical trial. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2015; 20(4):e435-40.
19. Tredal C, Jacobsen CB, Mogensen S, Rasmussen M, Jacobsen J, Petersen J, et al. Effect of a local anesthetic lozenge in relief of symptoms in burning mouth syndrome. *Oral Dis*. 2016; 22(2):123–31.
20. Cavalcanti DR, da Silveira FRX. Alpha lipoic acid in burning mouth syndrome--a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Oral Pathol Med*. 2009; 38(3):254–61.
21. Cano-Carrillo P, Pons-Fuster A, López-Jornet P. Efficacy of lycopene-enriched virgin olive oil for treating burning mouth syndrome: a double-blind randomised. *J Oral Rehabil*. 2014; 41(4):296–305.
22. Rodríguez de Rivera Campillo E, López-López J, Chimenos-Küstner E. Response to topical clonazepam in patients with burning mouth syndrome: a clinical study. *Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol*. 2010;49(1):19–29.
23. Carbone M, Pentenero M, Carozzo M, Ippolito A, Gandolfo S. Lack of efficacy of alpha-lipoic acid in burning mouth syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Eur J Pain*. 2009; 13(5):492–6.
24. Heckmann SM, Kirchner E, Grushka M, Wichmann MG, Hummel T. A double-blind study on clonazepam in patients with burning mouth syndrome. *Laryngoscope*. 2012;122(4):813–6.
25. López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Molino-Pagan D. Prospective, randomized, double-blind, clinical evaluation of Aloe vera *Barbadensis*, applied in combination with a tongue protector to treat burning mouth syndrome. *J Oral Pathol Med*. 2013;42(4):295–301.

26. Gremeau-Richard C, Woda A, Navez ML, Attal N, Bouhassira D, Gagnieu MC, et al. Topical clonazepam in stomatodynia: a randomised placebo-controlled study. *Pain*. 2004;108(1–2):51–7.
27. Arbabi-Kalati F, Bakhshani N-M, Rasti M. Evaluation of the efficacy of low-level laser in improving the symptoms of burning mouth syndrome. *J Clin Exp Dent*. 2015;7(4):e524-7.
28. Pakfetrat A, Talebi M, Dalirsani Z, Mohajeri A, Zamani R, Ghazi A. Evaluation of the effectiveness of crocin isolated from saffron in treatment of burning mouth syndrome: A randomized controlled trial. *Avicenna J Phytomed*. 2019;9(6):505–16.
29. Škrinjar I, Lončar Brzak B, Vidranski V, Vučićević Boras V, Rogulj AA, Pavelić B. Salivary cortisol levels and burning symptoms in patients with burning mouth syndrome before and after low level laser therapy: A double blind controlled randomized clinical trial. *Acta Stomatol Croat*. 2020; 54(1):44–50.
30. Jørgensen MR, Pedersen AML. Analgesic effect of topical oral capsaicin gel in burning mouth syndrome. *Acta Odontol Scand*. 2017;75(2):130–6.
31. Tammiala-Salonen T, Forssell H. Trazodone in burning mouth pain: a placebo-controlled, double-blind study. *J Orofac Pain*. 1999 Spring;13(2):83–8.
32. Spanemberg JC, López López J, de Figueiredo MAZ, Cherubini K, Salum FG. Efficacy of low-level laser therapy for the treatment of burning mouth syndrome: a randomized, controlled trial. *J Biomed Opt*. 2015;20(9):098001.
33. Umezaki Y, Badran BW, DeVries WH, Moss J, Gonzales T, George MS. The efficacy of daily prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for burning mouth syndrome (BMS): A randomized controlled single-blind study. *Brain Stimul*. 2016;9(2):234–
34. de Pedro M, López-Pintor RM, Casañas E, Hernández G. Effects of photobiomodulation with low-level laser therapy in burning mouth syndrome: A randomized clinical trial. *Oral Dis*. 2020;26(8):1764–76.

35. Sikora M, Včev A, Siber S, Vučićević Boras V, Rotim Ž, Matijević M. The efficacy of low-level laser therapy in burning mouth syndrome - A pilot study. *Acta Clin Croat.* 2018; 57(2):312–5.
36. Sugaya NN, Silva ÉFP da, Kato IT, Prates R, Gallo C de B, Pellegrini VD. Low Intensity laser therapy in patients with burning mouth syndrome: a randomized, placebo-controlled study. *Braz Oral Res.* 2016;30(1):e108.
37. Bergdahl J, Anneroth G, Perris H. Cognitive therapy in the treatment of patients with resistant burning mouth syndrome: a controlled study. *J Oral Pathol Med.* 1995;24(5):213–5.
38. Valenzuela S, Lopez-Jornet P. Effects of low-level laser therapy on burning mouth syndrome. *J Oral Rehabil.* 2017;44(2):125–32.
39. Marino R, Torretta S, Capaccio P, Pignataro L, Spadari F. Different therapeutic strategies for burning mouth syndrome: preliminary data: Therapies in burning mouth syndrome. *J Oral Pathol Med.* 2010;39(8):611–6.
40. Miziara ID, Filho BCA, Oliveira R, Rodrigues dos Santos RM. Group psychotherapy: an additional approach to burning mouth syndrome. *J Psychosom Res.* 2009;67(5):443–8.
41. Valenzuela S, Pons-Fuster A, López-Jornet P. Effect of a 2% topical chamomile application for treating burning mouth syndrome: a controlled clinical trial. *J Oral Pathol Med.* 2016 ;45(7):528–33.
42. Choi HG, Jung E-J, Lee WY, Kim H, Cha W, Hah JH. Comparison of pharmacological treatments for burning mouth syndrome. *Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg.* 2012; 55(11):707.
43. Lauritano D, Petruzzi M, Baldoni M. Preliminary protocol for systemic administration of capsaicin for the treatment of the burning mouth syndrome. *Minerva Stomatol.* 2003;52(6):273–8.

44. Adamo D, Pecoraro G, Coppola N, Calabria E, Aria M, Mignogna M. Vortioxetine versus other antidepressants in the treatment of burning mouth syndrome: An open-label randomized trial. *Oral Dis.* 2021;27(4):1022–41.
45. Femiano F, Gombos F, Scully C, Busciolano M, De Luca P. Burning mouth syndrome (BMS): controlled open trial of the efficacy of alpha-lipoic acid (thioctic acid) on symptomatology. *Oral Dis.* 2000;6(5):274–7.
46. Arduino PG, Cafaro A, Garrone M, Gambino A, Cabras M, Romagnoli E, et al. A randomized pilot study to assess the safety and the value of low-level laser therapy versus clonazepam in patients with burning mouth syndrome. *Lasers Med Sci.* 2016;31(4):811–6.
47. Jurisic Kvesic A, Zavoreo I, Basic Kes V, Vucicevic Boras V, Ciliga D, Gabric D, et al. The effectiveness of acupuncture versus clonazepam in patients with burning mouth syndrome. *Acupunct Med.* 2015;33(4):289–92.
48. Zavoreo I, Sikora M, Vucicevic Boras V, Terlevic Dabic D, Andabak Rogulj A. Efficacy of acupuncture and vitamin C in burning mouth syndrome: a pilot study. *Res J Pharm Biol Chem Sci.* 2017; 8(1), 26-30.
49. López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Andujar-Mateos P. A prospective, randomized study on the efficacy of tongue protector in patients with burning mouth syndrome: Burning tongue. *Oral Dis.* 2011;17(3):277–82.

6. Apêndices

Apêndice 1. Motivos de exclusão dos artigos

<i>Autor e ano do artigo</i>	<i>Motivo de exclusão</i>
<i>Petruzzi e col. 2004</i>	Não é aleatorizado
<i>Grémeau-Richard e col. 2010</i>	Comparação de tratamentos que não são comparáveis
<i>Toida M e col. 2009</i>	Incluem pacientes com SAB Secundário/ sem diagnóstico de SAB
<i>Sardella e col. 1999</i>	Excluem pacientes com xerostomia
<i>Atesa e col. 2017</i>	Incluem tratamento ativo no grupo placebo
<i>Gorsky e col. 1991</i>	Não é aleatorizado
<i>Loldrup e col. 1989</i>	Não é aleatorizado
<i>Barbosa e col. 2018</i>	Incluem pacientes com SAB secundário/ sem diagnóstico de SAB
<i>Phoon Nguyen e col. 2020</i>	Não é aleatorizado
<i>Han e col. 2021</i>	Não é aleatorizado
<i>Scardina e col. 2010</i>	Não é aleatorizado

Apêndice 2. Avaliação do risco de vieses dos artigos incluídos através da ferramenta de avaliação de risco de vieses da Cochrane para estudos aleatorizados ⁽⁸⁾

Autor e ano	Processo de aleatorização	Desvios das intervenções pretendidas	Dados de resultados ausentes	Medição dos resultados	Seleção dos resultados reportados	Risco geral
Bardellini E. 2019	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Alto	Alto
Adamo D. 2021	Algumas preocupações	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Algumas preocupações
Silvestre FJ. 2012	Baixo	Alto	Baixo	Baixo	Alto	Alto
Varoni EM.2018	Baixo	Algumas preocupações	Baixo	Baixo	Baixo	Algumas preocupações
López-D'alessandro E.2011	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Umezaki Y.2016	Algumas preocupações	Alto	Alto	Baixo	Alto	Algumas preocupações
Femiano F.2002	Algumas preocupações	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Algumas preocupações
Spanemberg JC. 2015	Algumas preocupações	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Algumas preocupações
Spanemberg JC.2012	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Arduino PG.2016	Baixo	Baixo	Baixo	Algumas preocupações	Baixo	Algumas preocupações
de Pedro M.2020	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Ottaviani G.2019	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Baixo	Baixo	Algumas preocupações
Sikora M.2018	Algumas preocupações	Baixo	Baixo	Baixo	Alto	Algumas preocupações
López-Jornet P.2009	Baixo	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Baixo	Baixo	Algumas preocupações
Valenzuela S. 2017	Baixo	Baixo	Baixo	Alto	Baixo	Alto
Sardella A. 2008	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Alto	Alto
Marino R. 2010	Algumas preocupações	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Algumas preocupações
Miziara ID. 2009	Algumas preocupações	Alto	Baixo	Baixo	Alto	Alto
Palacios-Sánchez B. 2015	Algumas preocupações	Alto	Algumas preocupações	Baixo	Baixo	Alto
Sugaya NN. 2016	Baixo	Algumas preocupações	Baixo	Baixo	Alto	Alto

Apêndice 2. Continuação

Autor e ano	Processo de aleatorização	Desvios das intervenções pretendidas	Dados de resultados ausentes	Medição dos resultados	Seleção dos resultados reportados	Risco geral
Tredal 2016	C. Baixo	Alto	Baixo	Baixo	Baixo	Alto
Jurisc Kvesic A. 2015	Algumas preocupações	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Algumas preocupações
Cavalcanti DR. 2009	Algumas preocupações	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Algumas preocupações
Cano-Carrillo P. 2014	Baixo	Alto	Baixo	Baixo	Baixo	Alto
Valenzuela 2016	S. Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Rodríguez de Rivera Campillo 2010	E. Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Carbone 2009	M. Baixo	Algumas preocupações	Alto	Baixo	Baixo	Alto
Heckmann SM.2012	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
López-Jornet P. 2013	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Gremeau-Richard 2004	C. Baixo	Algumas preocupações	Baixo	Baixo	Baixo	Algumas preocupações
Arbabi-Kalati F. 2015	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Zavoreo 2017	I. Algumas preocupações	Algumas preocupações	Baixo	Baixo	Baixo	Algumas preocupações
Choi HG. 2012	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Baixo	Baixo	Baixo	Algumas preocupações
Pakfetrat 2019	A. Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Škrinjar 2020	I. Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Femiano 2000	F. Algumas preocupações	Alto	Baixo	Alto	Baixo	Alto
Jørgensen MR. 2017	Baixo	Algumas preocupações	Baixo	Baixo	Baixo	Algumas preocupações
Bergdahl 1995	J. Algumas preocupações	Algumas preocupações	Baixo	Alto	Baixo	Alto
López-Jornet P. 2011	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Baixo	Alto	Baixo	Alto
Tammiala-Salonen T 1999	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Baixo	Baixo	Baixo	Algumas preocupações
Lauritano 2003	D. Algumas preocupações	Algumas preocupações	Baixo	Algumas preocupações	Baixo	Algumas preocupações

Apêndice 3. Dados dos artigos incluídos

Autor e ano	Critério de diagnóstico	Amostra (M/H; idade média)	Intervenção	Método de avaliação	Duração e seguimento	Resumo dos resultados	Efeitos secundários	Tipo de estudo
Bardel lini <i>et al.</i> 2019	Dor ou ardor há > 6 meses	85/0; Grupo A: 59.76±9.51e Grupo B: 60.86±10.02	Fotobiomodulação : 1x/ semana; Placebo: laser desligado	VAS (0-10) e OHIP-14	10 semanas de tratamento e 1 mês depois	FBM: diminuição* nos sintomas de dor (p=0,0008) e melhoria da qualidade de vida relacionada com a saúde oral (p=0,0002).		Duplam ente-cego
Adam o D <i>et al.</i> 2021	Ardor oral ou dor persistente por ≥ 2 horas por dia, > 3 meses, sem lesões clínicas e/ou laboratoriais	103/47; 64.62 ± 11.96.	Vortioxetina :15 mg/dia; Paroxetina: 20 mg/dia; Sertralina: 50 mg/dia; Escitalopram:10 mg/dia; Duloxetina: 60 mg/dia . ½ dose + titulação ate á 2º semana	VAS (0-10), T-PRI, HAM-A, HAM-D, CGI-S, CGI-I, CGI-E.	12 meses de tratamento	Todos os tratamentos: apresentaram diminuição* dos valores de VAS, T-PRI, HAM-A, HAM-D, CGI-I e CGI-E (p < 0,001). VO: melhorou* mais do que os outros ADs sendo esta maior aos 6 meses.	Sem efeitos adversos graves como náuseas, ganho de peso, disfunção sexual e dor abdominal VO apresentou menor %.	Aberto
Silvestre F-J <i>et al.</i> , 2012	Desconforto todos os dias há pelo menos 6 meses	19/ 4; 72.65 ± 12.10	Placebo; Bochecho com capsaicina a 0,02%, 3x/ dia, durante 30s, 15 ml	VAS	3 semanas, sendo 1 de paragem entre tratamentos	Capsaicina: diferenças * no valor da VAS entre o valor base da manhã e a tarde (p=0,003) e com o final da semana de tratamento (p=0,002). Placebo : sem diferença* nos resultados	Capsaicina: Sensação de queimadura intensa em 1/3 da amostra durante e alguns minutos após (máx. 20 minutos)	Duplam ente-cego e cruzado

Abreviações: FBM; VO: Vortioxetina; * Estatisticamente significativa; ADs: antidepressivos; PGIC- Patients' Global Impression of Change; VAS: Visual Analogue Scale.; OHIP: Oral Health Impact Profile questionnaire; HAM-A: Hamilton Rating Scales for Anxiety;; HAM-D: Hamilton Rating Scales for Depression; CGI-S: Clinical Global Impression Severity of Illness index ; CGI-I: Clinical Global Impression of Illness index ; CGI-E:

Apêndice 3. Continuação

Autor e ano	Critério de diagnóstico	Amostra (M/H; idade média)	Intervenção	Método de avaliação	Duração e seguimento	Resumo dos resultados	Efeitos secundários	Tipo de estudo
Varoni EM <i>et al.</i> , 2018	Ardor crônico, mucosa oral normal, há >4 meses sem paroxismos e sem seguir a trajetória de nervos. Sem condições orgânicas associadas.	16 /4; 64.4 +/- 11.5	Placebo; Compressas de melatonina de 3mg, 4x/dia.	PGIC, VAS, nº de locais envolvidos, escala de MOS, HAM-A e ESS.	8 semanas de cada tratamento com 4 semanas de paragem entre os mesmos.	Melatonina: não foi superior ao placebo na redução da dor, mas melhorou significativamente os níveis de ansiedade; aumento ligeiro do nº de horas de sono	Efeitos adversos semelhantes entre grupos. Comprometimento do sono o mais comum, em metade dos pacientes do grupo melatonina e 30% do grupo placebo	Triplamente-cego, controlado por placebo, cruzado
Femiano F <i>et al.</i> , 2002	Queimadura na região anterior da língua, lábio inferior ou palato duro, por > 2 meses	42/18; mediana 45 anos	Placebo: celulose, 100 mg/dia, 3x/dia; Ácido alfa-lipóico: comprimidos orais de 200mg, 3x/ dia; Quando melhoravam receberam + 1 mês de tratamento	VAS	2 meses de tratamento + 1 mês para quem teve melhoria com <i>follow-up</i> de 1 ano	AAL: Melhoria* (97%) durante 2 meses, comparando com placebo (40%). 1 ano depois: melhorias mantidas em 73% dos pacientes, já todos os controlos que melhoraram apresentaram deterioração dos sintomas	Sem efeitos adversos notáveis	Duplamente-cego
Spanemberg JC <i>et al.</i> , 2015	Queimadura ou dor na mucosa oral há pelo menos 6 meses e que apresentavam mucosa clinicamente normal.	67/11; 62.82 ± 7.54	Laser infravermelho, 50s por ponto: 3x/semana, durante 3 semanas; o mesmo laser, 1x/semana durante 10semanas; Laser vermelho, 58s por ponto, 3x por semana durante 3 semanas; Placebo: 9 sessões	VAS, VNS, OHIP-14	9/10 sessões e 8 semanas depois do fim do tratamento	Todos os tratamentos: diminuição* dos sintomas no final do tratamento que se manteve no seguimento de 8 semanas. Laser infravermelho: VAS diferente* do grupo controlo. O grupo 3/semana diminuiu* o OHIP-14 comparando com o controlo		Cego, controlado por placebo

Abreviaturas: PGIC- Patients' Global Impression of Change; VAS: Visual Analogue Scale; MOS: Medical Outcomes Survey; HAM-A- Hamilton Rating Scales for Anxiety; ESS- Epworth Sleepiness Scale; AAL: Ácido Alfa-Lipóico; OHIP: Oral Health Impact Profile questionnaire; * Estatisticamente significativa

Apêndice 3. Continuação

Autor e ano	Critério de diagnóstico	Amostra (M/H; idade média)	Intervenção	Método de avaliação	Duração e seguimento	Resumo dos resultados	Efeitos secundários	Tipo de estudo
López-D'aleandro E <i>et al.</i> , 2011	Ardor na boca, alteração do paladar e sensação de boca seca, na ausência de lesões que o justifiquem	94/26; 57.5 ± 14.1	Placebo: 100 mg/dia celulose; Ácido alfa-lipóico: 600mg/dia; Gabapentina: 300 mg/dia; Ácido alfa-lipóico + gabapentina	Escala de 0 a 4	2 meses de tratamento	Combinação de AAL + gabapentina: melhores resultados, 70% dos casos com redução do ardor e 13,2 vezes maior probabilidade de mudanças positivas do que quem recebeu placebo.	Muito ligeiros	Duplamente-cego, controlado por placebo
Umezaki Y <i>et al.</i> , 2016	Aardor diário e profundo bilateral na mucosa oral, há 4-6 meses, intensidade constante ou aumentada durante o dia, sem piorar, com possível melhoria a comer ou beber, sem interferência com o sono e aparência normal da mucosa oral.	24/2; 63.9 +/- 9.56.	Placebo; Estimulação magnética transcraniana pré-frontal repetitiva: 15 minutos, 1 sessão/dia;	VAS, BPI, SFMPQ, PHQ-9, PGIC e CGI-I.	10 dias de tratamento mais 2 de paragem e 60 dias após o início	rTMS prefrontal: valores VAS menores* em todas as fases em comparação com o valor inicial. A intensidade da dor diminuiu 67%, e 75% com >50% de redução após 60 dias Placebo: valores não diminuiram*	Dor de cabeça muito leve no início do tratamento que desapareceu 1 a 2 dias depois, nos dois tratamentos.	cego
Spanemberg JC <i>et al.</i> , 2012	Queimadura ou dor na mucosa oral com ≥6 meses de duração e mucosa normal clinicamente	53/7; grupo teste: 63.6 ± 9.61; grupo controlo: 61.5 ± 6.76.	Placebo: silicato de magnésio; Catuama (guaraná, catuaba e gengibre muirapuama): 2 cápsulas/dia, antes do almoço e jantar;	FS e VAS	8 semanas de tratamento e 4 semanas depois	A melhoria com catuama foi maior* do que o controlo após 4 (FS: P= 0,010) e 8 (VAS: P=0,03; FS: P=0,001) semanas, sendo mantida 12 semanas após o início (FS, VAS: P=0,001)	Sem reações adversas sérias	Duplamente-cego, controlado por placebo

Abreviaturas: BPI: The Brief Pain Inventory; SFMPQ: Short Form McGill Pain Questionnaire; PHQ9: Patient Health Questionnaire; PGI-C: Patients' Global Impression of Change ; CGI-I: Clinical Global Impression of Illness index ; FS: Faces Scale; VAS: Visual Analogue Scale; AAL: Ácido Alfa-Lipóico; rTMS- Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation *Estatisticamente significante

Apêndice 3. Continuação

Autor e ano	Critério de diagnóstico	Amostra (M/H; idade média)	Intervenção	Método de avaliação	Duração e seguimento	Resumo dos resultados	Efeitos secundários	Tipo de estudo
Ardui no PG <i>et al.</i> , 2016	Ardor bucal, pelo menos nos últimos 6 meses, sem lesões nas mucosas	25/8; 67,12	Laser GaAlAs: 10s por ponto, nos locais com sintomatologia, 2x/semana durante 5 semanas; Clonazepam tópico: sugar 1mg, 3min e depois cuspir, 3x/dia, durante 21 dias.	VAS; Questionário McGill, PPI, OHIP-49, HADS e GDS.	Durante o tratamento e 12 semanas após o fim do mesmo	Laser: 12 semanas depois, diminuição da sensação de dor na VAS (P = 0,004), Questionário de Dor McGill (P = 0,002), PPI (P = 0,002), e OHIP-49 (P = 0,010); Sem alteração * na ansiedade e depressão Clonazepam: resultados menos favoráveis para a VAS (sem* P = 0,33), Questionário de dor McGill (P = 0,005), PPI (P = 0,013) e OHIP-49 (sem* , P= 0,25); Sem alteração * na ansiedade e depressão	Nenhum dos pacientes tratados com terapia de laser relatou efeitos; 32% com clonazepam	Aberto
de Pedro M <i>et al.</i> , 2020	Classificação Internacional de Cefaleias, 3ª edição	16/4; grupo de estudo: 60.30 ±15.19 grupo controle: 67.60 ±10.6	Laser: 10s por ponto, em 56 pontos Placebo; 10 sessões, 2x/semana	VAS, SF-36, questionário McGill OHIP-14, ESS, SCL 90-R.	5 semanas de tratamento e 4 meses depois do tratamento	Laser: Todos os pacientes melhoraram* a dor, no fim do tratamento (p=0.005) e no mês de <i>follow-up</i> (p=0.027) e 90% permaneceram nesses valores no <i>follow-up</i> (p=0.013). Melhoria com* no questionário McGill, ESS e SCL 90-R. Placebo: a dor melhorou em 20% dos pacientes no fim do tratamento (p=0,32), piorando em 40%.	Não foram encontrados	Cego
Ottaviani G <i>et al.</i> , 2019	Classificação Internacional de Cefaleias, 3ª edição	29/6; Grupo :50-89.	Placebo; Palmitoiletanolamida ultramicronizada: 600 mg sublingual 2x /dia;	NRS de 0 e 10	60 dias de tratamento e 4 meses depois do fim do tratamento	Palmitoiletanolamida ultramicronizada: Redução* da sensação de ardor bucal (p < 0,0132) no fim do tratamento, comparada com o grupo placebo com persistência do efeito ao longo do tempo, sem diferença*.	Sem relatos	Duplamente-cego

Abreviaturas: GaAlAs: Gálio-Alumínio-Arseneto;PPI: Present Pain Intensity; OHIP: Oral Health Impact Profile questionnaire; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; ;GDS: Geriatric Depression Scale; VAS: Visual Analogue Scale; SF-36: the Short Form 36 Health Survey; ESS- Epworth Sleepiness Scale;SCL-90-R:Symptom Checklist-90-Revised;NRS: Numeric Rating Scale *Significância estatística

Apêndice 3. Continuação

Autor e ano	Critério de diagnóstico	Amostra (M/H; idade média)	Intervenção	Método de avaliação	Duração e seguimento	Resumo dos resultados	Efeitos secundários	Tipo de estudo
Sikora M <i>et al.</i> , 2018	Sensação de queimadura com mucosa oral clinicamente normal	43/1; 67,56	Laser: 5 minutos por sessão, nos locais com sintomas; Placebo; Todos os dias, exceto no fim de semana, 14 dias (10 sessões, 10 dias)	VAS e OHIP- 14	10 dias de tratamento	Sem diferenças significativas* entre os grupos antes e depois do tratamento na qualidade de vida (OHIP- 14) ($p>0,05$); Diminuição significativa nos sintomas de dor (VAS) nas duas intervenções ($p<0,05$).		Cego
López - Jornet P <i>et al.</i> , 2009	Ardor ou dor oral contínua, diariamente ou quase diariamente, durante todo ou parte do dia durante > 6 meses, sem paroxismos, e independente da via nervosa; sem anormalidades clínicas	33/6; Grupo AAL: 67; grupo placebo: 59,25	Placebo: celulose; AAL: 800 mg/dia (via oral); Durante 8 semanas	VAS	2 meses de tratamento	Sem diferença* nos valores médios pré e pós-tratamento para a dor na escala VAS para os grupos placebo (3.8 ± 3.7) vs AAL (2.2 ± 2.6), nem quando comparados os valores antes, 1 e 2 meses depois para cada grupo.	1/23 pacientes com AAL abandonou o estudo por sintomas gastrointestinais	Duplam ente-cego, controla do por placebo
Valenzuela S <i>et al.</i> , 2017	Classificação Internacional de Cefaleias, 3ª edição	41/3; 65,5	Laser GaAlAs, 4s nas áreas com sintomas; Laser infravermelho GaAlAs, 6s por ponto; Placebo; 1x/semana durante 4 semanas.	VAS, OHIP-14, função oral e qualidade de vida, teste de gravidade da xerostomia por questionários, HADS, PGI-I	4 semanas de tratamento	Laser: diminuíram* a intensidade da dor e melhoraram* valores OHIP-14 passadas 2 semanas em comparação com o placebo. Sem diferenças* entre as 2 e 4 semanas. A gravidade da xerostomia e HADS não mostraram alterações* em nenhum tratamento. PGI-I ($p=0,341$) sem diferença* entre grupos	Sem efeitos secundários relatados	Cego

Abreviaturas: GaAlAs: Gálio-Alumínio-Arseneto; AAL: Ácido Alfa-Lipóico; VAS: Visual Analogue Scale OHIP: Oral Health Impact Profile questionnaire; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale ; PGI-: Patient Global Impression of Improvement; * Significância estatística

Apêndice 3. Continuação

Autor e ano	Critério de diagnóstico	Amostra (M/H; idade média)	Intervenção	Método de avaliação	Duração e seguimento	Resumo dos resultados	Efeitos secundários	Tipo de estudo
Sardella A <i>et al.</i> , 2008	Dor do tipo queimadura oral por pelo menos 6 meses e achados orais	35/4; 64,9 ± 4,7	Placebo; Erva-de-são-joão- extrato <i>Hypericum perforatum</i> : cápsulas de 300 mg (hipercina 0,31%, hiperforina 3,0%) 3x/dia durante 12 semanas	VAS, nº de sítios com sintomas de ardor, qualidade de vida através de perguntas não padronizadas	12 semanas de tratamento	Na escala VAS, a diferença não foi* entre os tratamentos (P = 0,2216). Em relação à qualidade de vida, ambos os tratamentos tornaram os pacientes mais capazes de lidar com os sintomas; Extrato: 4 semanas depois, menos* sítios orais envolvidos em comparação com os pacientes que tomaram o placebo (P = 0,036)	1/19 pacientes com extrato não terminou o estudo por uma dor de cabeça grave durante a 5ª semana	Duplamente -cego
Marino R <i>et al.</i> , 2010	Sensação de queimadura, picada ou ardor na boca, na ausência de alterações na mucosa oral ou doenças locais ou sistêmicas	46/10; 62 ± 9.8	Placebo: bochecho de 0,05g ácido bórico em 100 ml de água destilada, 3x/dia; Capsaicina tópica: bochecho 3x/dia, 250mg de emulsão de pimenta vermelha em 50ml de água (3,54 lg/ml); AAL: 400mg em comprimidos 2x/dia; Lisozima lactoperoxidase: bochecho oral, 5x/dia. Durante 60 dias	VAS	60 dias de tratamento e 60 dias de <i>follow-up</i>	No fim do tratamento, redução* valores VAS com todos os medicamentos ativos (P < 0,01), e no final do período de acompanhamento como um todo (P < 0,01); Todos os tratamentos foram mais eficazes que o placebo e não houve diferença* nos valores do grupo controlo em qualquer um dos momentos	Sem efeitos desagradáveis em nenhum grupo	Cego, aleatorizado, com placebo

Abreviaturas: VAS: Visual Analogue Scale ; * Significância estatística; AAL: Ácido Alfa-Lipóico

Apêndice 3. Continuação

Autor e ano	Critério de diagnóstico	Amostra (M/H; idade média)	Intervenção	Método de avaliação	Duração e seguimento	Resumo dos resultados	Efeitos secundários	Tipo de estudo
Miziara ID <i>et al.</i> , 2009	Sensação de queimadura e dor crónica na mucosa oral, particularmente na porção anterior da língua e lábios, com mucosa oral saudável	29/15; 55±6.7	Placebo: 1 cápsula/dia durante 30 dias; Psicoterapia de grupo: 1x/semana durante 3 meses	Versão curta do questionário de dor de McGill	30 dias e 3 meses de <i>follow-up</i>	Psicoterapia de grupo: Melhoria de 70,8% nos sintomas; risco relativo em obter melhorias com a 1,85 (IC 95%: 1,0–3,5); Placebo: 40% de melhoria nos sintomas; Diferença* entre grupos na melhoria favorecendo a psicoterapia de grupo (P=0,04)		Cego
Palacios-Sánchez B <i>et al.</i> , 2015	Ardor oral contínuo há > 4 meses, sem sinais clínicos que pudessem explicar os sintomas	55/5; 62.13	Placebo: celulose; AAL: 600 mg/dia, 3 cápsulas de 200mg de 8/8h	VAS	2 meses de tratamento e 1 mês de <i>follow-up</i>	AAL: 64% relataram algum nível de melhoria, com um nível de manutenção de 68,75% no <i>follow-up</i> ; Placebo: 27,6% com alguma redução nos sintomas		Duplamente-cego, controlado por placebo
Sugaya NN <i>et al.</i> , 2016	Sensação de queimadura idiopática crónica oral, sem presença de qualquer sinal clínico local ou laboratorial com alterações	21/2; 59,7	Laser infravermelho GaAlAs: áreas com sintomas; Placebo: aparelho desligado 4 sessões, 2x/semana, 3 dias de intervalo entre sessões	VAS e gráfico de percepção global	2 semanas de tratamento e 90 dias de <i>follow-up</i>	Laser: 6/13 relataram remissão completa no último controlo; Placebo: 4/10 relataram remissão completa no último controlo; Comparação entre tratamentos: valores* reduzidos (para sintomas de 1-25%) na última sessão (0,002) e ausência de ardor no controlo de 90 dias (0,02), a favor do grupo laser		Cego, controlado por placebo

Abreviaturas: IC: intervalo de confiança; AAL Ácido Alfa-Lipóico; VAS Visual Analogue Scale ; * Significância estatística; GaAlAs: Gálio-Alumínio-Arseneto

Apêndice 3. Continuação

Autor e ano	Critério de diagnóstico	Amostra (M/H; idade média)	Intervenção	Método de avaliação	Duração e seguimento	Resumo dos resultados	Efeitos secundários	Tipo de estudo
Trelida l et al., 2016	Dor oral com um ardor doloroso persistente, sensação de comichão com aparência clinicamente normal da mucosa oral, onde não se identificam causas dentárias ou sistêmicas.	14/4; 60	Placebo; Bupivacaína: pastilhas, 5 mg x 3 pastilhas/dia, depois do pequeno almoço, do lanche e do jantar. Sugar/chupar as pastilhas até completamente dissolvidas, evitar tomar medicação ou alimentos líquidos nos 30 min seguintes. 2 semanas cada tratamento, com 1 semana de pausa entre.	VAS para sintomas de dor, xerostomia e alteração do sabor	5 semanas de tratamento	Bupivacaína: diminuição* na dor em comparação com placebo, um aumento* das alterações do paladar, sem impacto na xerostomia	47% dos pacientes com efeitos leves após bupivacaína 29,4 % dos pacientes após placebo (sensação de queimadura aumentada, mas tolerável, sensação de picada, desconforto ao engolir e perda ou alteração do paladar)	Duplamente - cego, controlado por placebo e cruzado
Jurisc Kvesi c A et al.,20 15	Ardor na cavidade oral com mucosa oral clinicamente saudável. Ardor continuo ao longo do dia e existir há > 6 meses	38/4; 66.7±12.0	Clonazepam sistémico: 0.5mg/dia nas primeiras 2 semanas e passadas 2 semanas 0.5mg/2x/dia 2 semanas; Acupuntura: 3x/semana durante 4 semanas. Cada sessão meia hora.	VAS, BDI, LANSS, SF-36, MoCA	4 semanas de tratamento e 1 mês de <i>follow-up</i>	Mudanças * nos valores de todas as medições, após o tratamento com acupuntura e clonazepam em comparação com antes do tratamento (p<0,05), exceto para o MoCA. Não houve diferenças* entre tratamentos.	5/22 pacientes com clonazepam apresentaram sonolência, tonturas e náuseas. Com tratamento acupuntura não houve relatos	Aberto
Caval canti DR et al., 2009	Dor oral do tipo queimadura por > 6 meses e ausência de alterações orais	27/4; 63.1	Placebo: celulose 100 mg; AAL: 200 mg, 3x/dia;	VAS, GPE	30 dias cada, 20 de pausa e 60 dias de <i>follow-up</i>	Redução* na sensação de queimadura em ambos os tratamentos (P < 0,05);	1/17 pacientes com AAL abandonou o estudo por fortes dores de cabeça e 1/17 por HTA; 2/14 com placebo desistiram por HTA e eritema na pele	Duplamente -cego controlado por placebo e cruzado

*Abreviaturas: VAS: Visual Analogue Scale; *Significância estatística; BDI: Beck Depression Inventory; LANSS: the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs; SF-36: the Short Form 36 Health Survey; MoCA: total sum score and Montreal Cognitive Assessment; AAL:Ácido Alfa-Lipóico; GPE: Global perceived effect; HTA:Hipertensão Arterial;*

Apêndice 3. Continuação

Autor e ano	Critério de diagnóstico	Amostra (M/H; idade média)	Intervenção	Método de avaliação	Duração e seguimento	Resumo dos resultados	Efeitos secundários	Tipo de estudo
Cano-Carrillo <i>et al.</i> , 2014	Sintomas contínuos de dor e ardor oral diariamente ou pelo menos 1x/dia, durante todo ou parte do dia por > de 6 meses, sem paroxismos e independente do trajeto do nervo e ausência de anormalidades clínicas	48/12; 63.3 +/- 12.9	Azeite virgem rico em licopeno: 300ppm, 1,5ml em spray, 3x/dia para engolir; Placebo: água e corante com a mesma dosagem	VAS, SF-36, OHIP-14, HADS e perfil lipídico	3 meses de tratamento	Valores VAS e OHIP-14 com melhoria* em ambos os grupos aos 3 meses (P = 0,57; P=0,035), sem diferença* entre os mesmos; O perfil lipídico e HAD sem alterações* em nenhum tratamento; Azeite virgem rico em licopeno: melhoria* no domínio dor corporal no SF-36	Sem efeitos secundários relatados	Duplamente cego e controlado por placebo
Valenzuela S <i>et al.</i> , 2016	Sintomas contínuos de ardor ou dor oral todos os dias ou quase todos os dias, durante toda ou parte do dia há > 6 meses	59/7; 67.2 ± 12.6 placebo; 65.8 ± 10.6 camomila.	Placebo; Camomila a 2%, 0,5 ml 30s, 2x dia sem beber nem comer 20 min após	VAS; gravidade da xerostomia; OHIP-14	1 mês de tratamento	Dor, xerostomia e qualidade de vida com melhoria* aos 15 e 30 dias em ambos os grupos (P < 0,001); Sem diferenças* entre grupos com a escala VAS (P = 0,847), na gravidade da xerostomia (P = 0,536), ou na qualidade de vida oral (P = 0,076)	Sem efeitos secundários relatados	Cego, controlado por placebo
Rodríguez de Rivera Campillo E <i>et al.</i> , 2010	Sensação de queimadura contínua, dolorosa, na mucosa oral ou faríngea, sem alterações clínicas aparentes	64/32; 64,9	Placebo: lactose; Clonazepam tópico: dissolver comprimido, 0,5mg, 3 min quando desconforto pela manhã e cuspir. Se melhoria, repetir quando os sintomas reapareciam, máximo 2mg/dia;	VAS	6 meses de tratamento	Clonazepam: 23/33 apresentaram pelo menos 50% de redução dos sintomas ao mês e aos 6 meses; Placebo: 4/33 com melhorias significativas após 1 mês e 2/33 aos 6 meses; Sem diferenças* na remissão completa entre tratamentos	5/33 do grupo clonazepam com diminuição do sono	Duplamente cego

Abreviaturas: VAS: Visual Analogue Scale; SF-36: the Short Form 36 Health Survey; OHIP-: Oral Health Impact Profile questionnaire; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale;

*Significância estatística

Apêndice 3. Continuação

Autor e ano	Critério de diagnóstico	Amostra (M/H; idade média)	Intervenção	Método de avaliação	Duração e seguimento	Resumo dos resultados	Efeitos secundários	Tipo de estudo
Carbone M <i>et al.</i> , 2009	Queixa isolada de dor crónica há > 4 meses, continua durante todo ou parte do dia na mucosa oral com exame clínico normal, sem paroxismos e sem seguir a trajetória do nervo	43/9; 67.3 ± 11.9	Placebo; AAL sistémico: 1 comprimido de 400mg, 2x/dia, 30 min depois das refeições; AAL (400mg) + vitaminas	VAS, questionário de dor de McGill	8 semanas de tratamento e 8 semanas de follow-up	Todos os tratamentos com reduções* nos valores da escala VAS e na subescala mista afetiva/avaliativa do questionário de McGill;	Sem efeitos secundários relatados em nenhum dos grupos	Duplamente-cego, controlado por placebo
Heckmann SM <i>et al.</i> , 2012	Sensação dolorosa e com ardor, inclui estruturas periorais como lábios	13/7; 67,5 grupo clonazepam e 65,4 grupo placebo	Placebo: lactose; Clonazepam sistémico: 0,5mg, 1x/dia em jejum com 200ml de água	Escala de Humor de Zerssen, BDI, VAS, fluxo salivar, pontuação no teste de sabor, pontuação no teste de olfato	9 semanas de tratamento e 2 semanas de follow-up	Clonazepam: melhoria* nas classificações de dor VAS (P <0,001); O teste do paladar e do fluxo salivar melhoraram ao longo das sessões, mas não foram diferentes entre os tratamentos (P=0,83 e P=0.06); Sem efeito significativo sobre a escala Zerssen (F [4,68] = 0,77; P=0,55) ou nos valores BDI (F [4,72] = 0,75; P=0,56) com nenhum tratamento	Tratamentos bem tolerados por todos os pacientes	Duplamente-cego
López-Jornet P <i>et al.</i> , 2013	Ardor ou dor oral todos os dias ou quase todos os dias, durante todo ou parte do dia por > 6 meses, sem paroxismos, e independente do trajeto do nervo; ausência de anormalidades clínicas que pudessem provocar os sintomas	63/8; 59.7 ± 11.3	Placebo + protetor lingual; Protetor lingual: 15 min 3x/dia; Protetor lingual + <i>Aloe Vera</i> a 70%, 0.5 ml, 3x/dia onde há sintomas e cuspir, antes de colocar o protetor	VAS, OHIP-49, HADS, GPE	3 meses de tratamento	Os valores da VAS melhoraram nos 3 grupos, sem diferença* entre estes (P = 0,210). Em relação à qualidade de vida, sem diferenças entre os grupos, com exceção do valor de OHIP-49 para deficientes. PT + <i>Aloe Vera</i> : melhoria clínica geral superior	Sem efeitos secundários	Duplamente-cego e controlado por placebo

Abreviaturas: VAS: Visual Analogue Scale; BDI: Beck Depression Inventory; *Significância estatística; OHIP: Oral Health Impact Profile questionnaire; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; GPE: Global perceived Effect; PT: Protetor lingual

Apêndice 3. Continuação

Autor e ano	Critério de diagnóstico	Amostra (M/H; idade média)	Intervenção	Método de avaliação	Duração e seguimento	Resumo dos resultados	Efeitos secundários	Tipo de estudo
Grem-eau-Richard C et al., 2004	Queixa isolada de dor crônica >4 meses, contínua durante todo ou parte do dia na mucosa oral, sem paroxismos e não seguiu um trajeto do nervo, com quadro clínico normal	44/4; 65 ± 2,1	Placebo; Clonazepam tópico: 1mg, retendo a saliva na boca perto dos locais da dor sem deglutir durante 3 min, 3x/dia, após cada refeição;	VAS, concentração sanguínea de clonazepam	14 dias de tratamento, 6 meses depois do início aos que apresentaram melhoria	No fim dos tratamentos ambos apresentaram diminuição da VAS, sendo maior* com clonazepam do que com placebo (P=0.027), esta diminuição após 5min não foi diferente* entre grupos; A concentração sanguínea de clonazepam foi semelhante aos valores iniciais quando medida 14 dias ou 5h após a sucção;	Não foram mais frequentes* no grupo clonazepam (9/24) do que no grupo placebo (6/24)	Duplam ente-cego, controlado por placebo
Arbabi-Kalati F et al., 2015	Sensação de queimadura cavidade oral há pelo menos 4 meses, com mucosa oral normal sem nenhuma lesão, e sem qualquer fator local causal	20/0; grupo laser:47.2±5.3, grupo placebo: 46.6±4.610	Laser de Iodo-Gálio-Arseneto: 10 áreas na mucosa oral, 10s cada; Placebo: laser desligado 2x/semana, 2 semanas	NRS e questionário de qualidade de vida	2 semanas de tratamento	Após o tratamento, a gravidade da sensação de queimadura foi menor e a qualidade de vida foi melhor no grupo laser de uma forma* comparando com o placebo (P= 0,004, P= 0,01 respectivamente)		Duplam ente-cego
Zavoro I et al., 2017	Queimadura na cavidade oral com aparência clínica saudável; ausência de fator local e/ou sistêmico que possa causar os sintomas	37/5; acupuntura: H-64.1±8.2 e M-61.2± 12.3; vitamina C, H-63±7.6 e M-65±11.8	Acupuntura tradicional chinesa: meia hora por sessão, 3x/semana Vitamina C: 1g depois das refeições, 3x/dia	VAS, OHIP-14, questionário STAI, escala HAMILTON	4 semanas de tratamento	Acupuntura: diminuição* dos valores STAI, OHIP-14, HAMILTON e VAS (P=0.021 ;P=0.029; P=0.037; P=0.041); Vitamina C: Redução nos parâmetros avaliados não significativa (P>0.05)		Aberto

Abreviaturas: VAS: Visual Analogue Scale.; OHIP: Oral Health Impact Profile questionnaire; NRS: Numeric Rating Scale; STAI: The State-Trait Anxiety Inventory; *Significância estatística

Apêndice 3. Continuação

Autor e ano	Critério de diagnóstico	Amostra (M/H; idade média)	Intervenção	Método de avaliação	Duração e seguimento	Resumo dos resultados	Efeitos secundários	Tipo de estudo
Choi HG <i>et al.</i> , 2012	Queixas de dor persistente do tipo queimadura na boca	45/6; 63,5	Paroxetina: 20mg, 1x/dia Clonazepam sistêmico: 0,25mg, 1x/dia e aumento de 0,25mg a cada semana até um máximo de 1mg/dia; Gabapentina: 300mg 1x/dia, aumento de 300mg a cada 2 dias, até um máximo de 2.400 mg/dia; Trazadona: 100mg/dia durante 4 dias e depois 100 mg/2xdia;	VAS para a dor, disgeusia e sensação de secura	2 semanas, e se ausência de efeitos secundários, mais 2 semanas	27,3% com Trazodona, 66,7% com Paroxetina, 57,1% com Clonazepam e 85,7% com Gabapentina mostraram melhorias após 4 semanas; A eficácia diferencial entre os tratamentos não foi significativa*, exceto pela inferioridade da Trazodona (p=0,005)	45,5% com Trazodona, 16,7% com Paroxetina, 14,3% com Clonazepam e 14,3% com Gabapentina	Cego
Pakfetrat A <i>et al.</i> , 2019	Sensação de queimadura bilateral profunda diária na boca há pelo menos 4 a 6 meses, persistente ou com aumento da intensidade ao longo do dia, com mucosa oral sem qualquer causa sistêmica ou oral responsável	32/15; 48.95±1.93	Citalopram: oral, 1x/dia inicialmente 10mg, 20 mg depois de uma semana; Crocina: comprimidos de 15mg 2x/dia.	VAS, HAM-A, HAM-D	11 semanas de tratamento	Ambos os tratamentos com valores VAS, níveis de ansiedade e depressão menores* em comparação com os iniciais (p<0,001) e sem diferença* entre eles (p>0.05).	Sem efeitos relatados no grupo crocina	Duplamente-cego

Abreviaturas: VAS: Visual Analogue Scale; HAM-A Hamilton Rating Scales for Anxiety; HAM-D: Hamilton Rating Scales for Depression ; *Significância estatística

Apêndice 3. Continuação

Autor e ano	Critério de diagnóstico	Amostra (M/H; idade média)	Intervenção	Método de avaliação	Duração e seguimento	Resumo dos resultados	Efeitos secundários	Tipo de estudo
Škrinjar I <i>et al.</i> , 2020	Sensações de queimadura há pelo menos 3 meses e com aparência normal da mucosa oral	20/3; grupo laser:61 e grupo placebo: 62	Laser diodo Ga-Al-As: em 3 locais com sintomatologia; Placebo: laser desligado	VAS e saliva não estimulada	10 dias de tratamento	Os valores VAS foram significativamente menores em ambos os grupos (P<0.05) Todos os pacientes apresentavam níveis de cortisol salivar elevados antes do estudo (> 0,115 µg/dL). Após os tratamentos, os níveis diminuíram em ambos os grupos de forma ES (P<0,95)	Nenhum efeito relatado	Duplamente-cego
Femiano F <i>et al.</i> , 2000	Evidencia objetiva de aparência normal da mucosa oral, com ausência de lesões patológicas identificáveis, com secreção salivar normal	32/10; 63	Placebo: celulose 100mg/dia, 30 dias; AAL: 600mg/ dia durante 20 dias seguido de 200 mg/dia durante 10 dias.	Alterações nos sintomas	30 dias de tratamento	AAL: Melhoria significativa na sintomatologia de 2/3 dos pacientes; Placebo: Melhoria significativa na sintomatologia em cerca de 15%	Não houve em nenhum dos tratamentos	Aberto e cruzado
Jørgensen MR <i>et al.</i> , 2017	Dor tipo picada ou ardor/queimadura por pelo menos 6 meses, sem nenhuma lesão clínica oral que possa ser responsável pela sensação	22/0; 61	Capsaicina tópica em gel: a 0.01%, 5 ml, 3x/dia; Capsaicina tópica em gel: a 0.025%, 5 ml, 3x/dia; Durante 14 dias, 14 dias de paragem e mais 14 dias do outro tratamento	VAS	42 dias de tratamento e 14 dias de <i>follow-up</i>	Efeito positivo* do tratamento com os dois géis com uma diminuição esperada na VAS de 1,4 (± 0,4) (p = 0,002); Efeito ligeiramente superior do gel 0,01% em comparação com o gel 0,025%	Forte ardor na boca após a aplicação do gel que diminuiu e desapareceu após 5-30 minutos	Duplamente-cego e cruzado

Abreviaturas: Ga-Al-As: Gálio-Alumínio-Arseneto; AAL: Ácido Alfa-Lipóico; *Significância estatística

Apêndice 3. Continuação

Autor e ano	Critério de diagnóstico	Amostra (M/H; idade média)	Intervenção	Método de avaliação	Duração e seguimento	Resumo dos resultados	Efeitos secundários	Tipo de estudo
Bergdahl J <i>et al.</i> , 1995	SAB resistente a tratamento médico e dentário	24/6; M: 56 e H:46	Placebo: visitas 3x durante 12-15 semanas; Terapia cognitiva: 12-15 sessões, 1h, 1x/semana	VAS (1-7)	12-15 semanas de tratamento e 6 meses de <i>follow-up</i>	Terapia cognitiva: intensidade da SAB significativamente* reduzida na medição pós tratamento, sendo ainda mais reduzida após os 6 meses de acompanhamento (p<0.001); 27% dos pacientes ficaram sem sintomas; Placebo: a intensidade da SAB permaneceu no mesmo nível e nenhum paciente ficou sem sintomas aos 6 meses de <i>follow-up</i>		Cego
López - Jornet P <i>et al.</i> , 2011	Sintomas contínuos de ardor oral ou dor, todos os dias ou quase todos os dias, durante todo o dia ou parte do dia há > 6 meses, sem paroxismos, e independentemente do trajeto do nervo	46/4; 61.18 ± 12.27	Autocontrole: informação detalhada sobre a doença, instrução para não pressionar a língua contra os dentes e/ou próteses, com 10 pontos de lembretes para modificação de hábitos em locais visíveis; Protetor lingual + Autocontrole: o protetor é polietileno que cobre a língua da ponta até ao terço posterior, 15min, 3x/dia;	VAS, HADS, OHIP-49, SF-36	2 meses de tratamento	A variação dos valores de VAS antes e depois do tratamento entre os grupos de estudo foi significante* (P <0.001), sendo maior no grupo com protetor lingual; Na escala HAD não houve diferença significativa em nenhum dos grupos; Com protetor lingual: o OHIP-49 apresentou valores menores significativos* em todos os domínios, enquanto que no grupo só com autocontrole, a variação foi mínima; o SF-36 apresentou diferenças significativas* em relação ao outro tratamento no papel físico, dor corporal, saúde geral e papel emocional	Sem efeitos adversos	Aberto

Abreviaturas: VAS: Visual Analogue Scale; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale ; OHIP-49: Oral Health Impact Profile questionnaire ; SF-36: the Short Form 36 Health Survey ;

*Significância estatística

Apêndice 3. *Continuação*

Autor e ano	Critério de diagnóstico	Amostra (M/H; idade média)	Intervenção	Método de avaliação	Duração e seguimento	Resumo dos resultados	Efeitos secundários	Tipo de estudo
Tammiala-Salon <i>et al.</i> , 1999	Dor do tipo ardor	37M; 58.6	Trazodona: 200 mg; Placebo	VAS	8 semanas	Não houve diferenças significativas entre os grupos.	7 com trazodona e 2 com placebo não completaram o estudo por efeitos colaterais (tontura e sonolência)	Controlado por placebo, duplamente-cego
Lauritano <i>et al.</i> , 2003		63/19; 54,6	Capsaicina sistêmica a 0,25%: 3x/50mg/dia; Placebo	VAS	1 mês	Diferenças significativas* nos valores VAS entre as duas intervenções no final do estudo(p<0,05).	Nenhum efeito colateral importante foi relatado.	Cego

Abreviaturas: VAS: Visual Analogue Scale; *Significância estatística