



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA**

ARY CARDOSO PEIXOTO JUNIOR

**TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS E NÃO FARMACOLÓGICOS PARA A
SÍNDROME DA ARDÊNCIA BUCAL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA
LITERATURA COM FOCO EM MECANISMOS NEUROFISIOLÓGICOS**

BARREIRAS

2025

ARY CARDOSO PEIXOTO JUNIOR

**TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS E NÃO FARMACOLÓGICOS PARA A
SÍNDROME DA ARDÊNCIA BUCAL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA
LITERATURA COM FOCO EM MECANISMOS NEUROFISIOLÓGICOS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Medicina da
Universidade Federal do Oeste da Bahia
como requisito parcial para a obtenção do
Título de Médico.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Julianna Joanna
Carvalho Moraes de Campos Baldin

BARREIRAS

2025

FICHA CATALOGRÁFICA

P379 Peixoto Junior, Ary Cardoso.

Tratamentos farmacológicos e não farmacológicos para a síndrome da ardência bucal: uma revisão integrativa da literatura com foco em mecanismos neurofisiológicos. / Ary Cardoso Peixoto Junior. – 2025.

91f.

Orientador: Prof^ª. Dr^ª. Julianna Joanna Carvalho Moraes de Campos Baldin.

Monografia (Graduação) – Bacharelado em Medicina. Universidade Federal do Oeste da Bahia. Centro das Ciências Biológicas e da Saúde. Barreiras, BA, 2025.

1. Síndrome da Ardência Bucal; 2. Dor Neuropática; 3. Terapêutica; 4. Mecanismos neurofisiológicos; 5. Biomarcadores. I. Baldin, Julianna Joanna Carvalho Moraes de Campos. II. Universidade Federal do Oeste da Bahia - Centro das Ciências Biológicas e da Saúde. III. Título.

CDD 610

ARY CARDOSO PEIXOTO JÚNIOR

**TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS E NÃO FARMACOLÓGICOS PARA A
SÍNDROME DA ARDÊNCIA BUCAL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA
LITERATURA COM FOCO EM MECANISMOS NEUROFISIOLÓGICOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade Federal do Oeste da Bahia, como
requisito parcial para obtenção do Título de
Médico.

Aprovado em: 27/11/2025.

Banca examinadora:

Documento assinado digitalmente
 **JULIANNA JOANNA CARVALHO MORAES DE CAM**
Data: 18/12/2025 10:00:19-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Prof.^a. Dr.^a. Julianna Joanna Carvalho Moraes de Campos Baldin
Universidade Federal do Oeste da Bahia

Documento assinado digitalmente
 **IZABELA BARBOSA MORAES**
Data: 18/12/2025 10:06:54-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Prof.^a. Dr.^a. Izabela Barbosa Moraes
Universidade Federal do Oeste da Bahia

Documento assinado digitalmente
 **BRUNO KLECIUS ANDRADE TELES**
Data: 16/12/2025 18:52:09-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Prof. Dr. Bruno Klecius Andrade Teles
Universidade Federal do Oeste da Bahia

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Estratégia PICO utilizada na elaboração da pergunta de pesquisa	35
Quadro 2: Estratégia de busca adotada nas diferentes bases de dados científicas	38
Quadro 3: Critérios diagnósticos utilizados nos estudos incluídos.....	48
Quadro 4: Descrição das escalas utilizadas nos estudos incluídos.....	49
Quadro 5: Análise de Risco de Viés do Estudo Observacional (NOS).....	56
Quadro 6: Análise da certeza de evidência pelo GRADE.....	58

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fluxograma do processo de identificação e seleção dos artigos da revisão.....	42
Figura 2: Distribuição dos estudos por ano de publicação.....	45
Figura 3: Distribuição dos estudos por país de publicação.....	46
Figura 4: Resumo do risco de viés dos ensaios clínicos incluídos.....	54

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-HT1A: Receptor de serotonina 5-HT1A

5-HT2A: Receptor de serotonina 5-HT2A

ALA: Ácido alfa-lipoico

ATC: Antidepressivo tricíclico

ATP: Adenosina trifosfato

BDI-II: Inventário de Depressão de Beck (Segunda Edição)

BDNF: Fator neurotrófico derivado do cérebro (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*)

BVS: Biblioteca Virtual em Saúde

CGIC: Avaliação Global Clínica da Melhora (*Clinical Global Impression of Change*)

DeCS: Descritores em Ciências da Saúde

DFNIE: Densidade de fibras nervosas intraepiteliais

DHEA: Deidroepiandrosterona

DM: Diabetes mellitus

ECR: Ensaio clínico randomizado

END: Escala Numérica da Dor

ESS: Escala de Sonolência de Epworth (*Epworth Sleepiness Scale*)

EVA: Escala Visual Analógica

FBM: Fotobiomodulação

GABA: Ácido gama-aminobutírico

GABA-A: Receptor GABA-A

GRADE: *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*

HADS: Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (*Hospital Anxiety and Depression Scale*)

HAM-D/HAM-A: Escalas de Hamilton para Depressão e Ansiedade

HHA: Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal

IBP: Inibidor de bomba de prótons

ICHD-3: Classificação Internacional de Cefaleias (*International Classification of Headache Disorders*, 3ª edição)

ICOP: Classificação Internacional de Dor Orofacial (*International Classification of Orofacial Pain*)

IECA: Inibidor da enzima conversora de angiotensina

IgA: Imunoglobulina A

IHS: *International Headache Society*

IL: Interleucina (Ex: IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12)

IMMPACT: *Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials*

IRSN: Inibidor da recaptação de serotonina e noradrenalina

ISRS: Inibidor seletivo da recaptação de serotonina

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

LLLT: Laserterapia de baixa intensidade (*Low-Level Laser Therapy*)

MeSH: *Medical Subject Headings*

MNA: Mini Avaliação Nutricional (*Mini-Nutritional Assessment*)

NGF: Fator de crescimento nervoso (*Nerve Growth Factor*)

NMDA: N-metil-D-aspartato

NOS: *Newcastle-Ottawa Scale*

NPF: Neuropatia de pequenas fibras

OHIP-14: *Oral Health Impact Profile* (versão de 14 itens)

OMS: Organização Mundial da Saúde

ON: Óxido nítrico

OR: *Odds Ratio* (Razão de Chances)

P2X3: Receptor purinérgico P2X3

PET: Tomografia por emissão de pósitrons

PGB: Pregabalina

PGIC: Avaliação Global do Paciente da Melhora (*Patient Global Impression of Change*)

PICO: População, Intervenção, Comparação e Desfecho

POMS: Perfil dos Estados de Humor (*Profile of Mood States*)

PRISMA: *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*

PSQI: Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (*Pittsburgh Sleep Quality Index*)

QST: Testes sensoriais quantitativos (*Quantitative Sensory Testing*)

QV: Qualidade de vida

RDC/BMS: Critérios de Diagnóstico de Pesquisa para SAB (*Research Diagnostic Criteria for Burning Mouth Syndrome*)

RM: Ressonância magnética

RoB: Risco de viés (*Risk of Bias*)

RoB 2: Ferramenta Cochrane de Risco de Viés 2 (*Cochrane Risk of Bias 2*)

rTMS: Estimulação magnética transcraniana repetitiva

SAB: Síndrome da ardência bucal

SF-MPQ: Questionário de Dor McGill - Versão Curta (*Short-Form McGill Pain Questionnaire*)

SNA: Sistema nervoso autônomo

SNC: Sistema nervoso central

SNP: Sistema nervoso periférico

SoF: Resumo dos achados (*Summary of Findings*)

SP: Substância P

STAI: Inventário de Ansiedade Traço-Estado (*State-Trait Anxiety Inventory*)

TC: Tomografia computadorizada

TCC: Terapia cognitivo-comportamental

TEA: Transtorno do espectro do autismo

TNF- α : Fator de necrose tumoral alfa

TRH: Terapia de reposição hormonal

TRPV1: Receptor potencial transitório vaniloide 1

LISTA DE SÍMBOLOS

A β : Fibras nervosas grossas mielinizadas (Tipo A-beta)

A δ : Fibras nervosas finas mielinizadas (Tipo A-delta)

C: Fibras nervosas não mielinizadas (Tipo C)

Cu: Cobre

Fe: Ferro

n: Número de participantes ou estudos (tamanho da amostra)

p: Valor de p (nível de significância estatística)

Zn: Zinco

α : Alfa (letra grega, usada em TNF- α)

β : Beta (letra grega, usada em 17 β -estradiol, IL-1 β)

%: Porcentagem

<: Menor que

=: Igual a

>: Maior que

$\geq$: Maior ou igual a

RESUMO

A Síndrome da Ardência Bucal (SAB) é uma condição de dor crônica complexa, caracterizada por dor persistente na mucosa oral sem alterações clínicas visíveis, sendo frequentemente classificada como uma neuropatia de fibras finas. Apesar dos avanços na compreensão de sua base neurofisiológica, o manejo clínico ainda permanece predominantemente empírico e com eficácia variável. O objetivo desta revisão integrativa foi mapear e sintetizar o conhecimento sobre as abordagens terapêuticas farmacológicas e não farmacológicas para a SAB, correlacionando os desfechos clínicos observados com os mecanismos de ação neurofisiológicos propostos. Foram pesquisadas as bases PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Library e BVS (2014–2024), resultando em oito estudos elegíveis, sendo seis ensaios clínicos randomizados (ECRs). As intervenções farmacológicas de ação central mostraram resultados consistentes, com melhora clínica associada a moduladores serotoninérgicos e noradrenérgicos, como fluoxetina e vortioxetina, e efeito adjuvante da melatonina, por sua ação antioxidante e neuromoduladora. Entre as terapias não farmacológicas, a fotobiomodulação (FBM) destacou-se por reduzir a dor e os biomarcadores inflamatórios salivares. Além disso, a acupuntura demonstrou eficácia clínica, e a estimulação sensorial mastigatória mostrou potencial para modular o sistema nervoso autônomo (SNA), reduzindo catecolaminas plasmáticas. Apenas 37,5% (n=3) dos estudos avaliaram biomarcadores, reforçando a escassez de dados objetivos sobre mecanismos. Apesar de promissores, esses achados apresentam limitada robustez. A análise metodológica (RoB 2, NOS) apontou alto risco de viés em 75% dos ECRs, e a avaliação da certeza da evidência (GRADE) classificou a maioria das intervenções como de baixa ou muito baixa certeza. Em síntese, as intervenções mais promissoras, com destaque para os antidepressivos e a fotobiomodulação, sustentam a hipótese da SAB como uma dor neuropática mantida por mecanismos centrais. Contudo, a baixa certeza da evidência e o alto risco de viés identificados (RoB 2/GRADE) limitam a aplicabilidade clínica desses achados e apontam, imperativamente, a necessidade de estudos futuros com maior rigor metodológico, padronização de critérios diagnósticos (ICOP) e de desfechos (IMMPACT), e validação de biomarcadores para o avanço do tratamento personalizado.

Palavras-chave: Síndrome da Ardência Bucal; Dor Neuropática; Terapêutica; Mecanismos neurofisiológicos; Biomarcadores.

ABSTRACT

Burning Mouth Syndrome (BMS) is a complex chronic pain condition characterized by persistent pain in the oral mucosa without visible clinical alterations, often classified as a small-fiber neuropathy. Despite advances in understanding its neurophysiological basis, clinical management remains predominantly empirical and yields variable efficacy. The objective of this integrative review was to map and synthesize knowledge on pharmacological and non-pharmacological therapeutic approaches for BMS, correlating observed clinical outcomes with proposed neurophysiological mechanisms of action. A search was conducted in the PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, and BVS databases (2014–2024), resulting in eight eligible studies, including six randomized clinical trials (RCTs). Central-acting pharmacological interventions showed consistent results, with clinical improvement associated with serotonergic and noradrenergic modulators, such as fluoxetine and vortioxetine, and an adjuvant effect of melatonin, due to its antioxidant and neuromodulatory action. Among non-pharmacological therapies, photobiomodulation (PBM) stood out for reducing pain and salivary inflammatory biomarkers. Additionally, acupuncture demonstrated clinical efficacy, and masticatory sensory stimulation showed potential to modulate the autonomic nervous system (ANS) by reducing plasma catecholamines. Only 37.5% (n=3) of the studies assessed biomarkers, reinforcing the scarcity of objective data on mechanisms. Although promising, these findings present limited robustness. Methodological analysis (RoB 2, NOS) indicated a high risk of bias in 75% of the RCTs, and the certainty of evidence (GRADE) assessment classified most interventions as low or very low certainty. In summary, the most promising interventions, with emphasis on antidepressants and photobiomodulation, support the hypothesis of BMS as a neuropathic pain maintained by central mechanisms. However, the low certainty of evidence and the high risk of bias identified (RoB 2/GRADE) limit the clinical applicability of these findings and point, imperatively, to the need for future studies with greater methodological rigor, standardization of diagnostic criteria (ICOP) and outcomes (IMMPACT), and validation of biomarkers for the advancement of personalized treatment.

Keywords: Burning Mouth Syndrome; Neuropathic Pain; Therapeutics; Neurophysiological Mechanisms; Biomarkers.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	15
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	17
2.1 DEFINIÇÃO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS.....	17
2.2 QUADRO CLÍNICO.....	18
2.3 ETIOPATOGENIA.....	19
2.3.1 Fatores locais.....	19
2.3.2 Fatores sistêmicos.....	21
2.3.3 Fatores neuropáticos.....	23
2.3.4 Fatores psicológicos.....	24
2.4 BIOMARCADORES E MECANISMOS NEUROFISIOLÓGICOS.....	25
2.5 DIAGNÓSTICO CLÍNICO, LABORATORIAL E IMAGINOLÓGICO.....	26
2.6 MANEJO TERAPÊUTICO.....	27
2.6.1 Terapias medicamentosas.....	27
2.6.1.1 Terapias tópicas.....	28
2.6.1.2 Terapias sistêmicas.....	29
2.6.2 Terapias Não Medicamentosas.....	32
3 OBJETIVOS.....	35
3.1 OBJETIVO GERAL.....	35
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	35
4 METODOLOGIA.....	36
4.1 DESENHO DO ESTUDO.....	36
4.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE.....	38
4.3 DESCRIÇÃO DA COLETA DE DADOS.....	38
4.4 SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	39
4.5 COLETA E EXTRAÇÃO DOS DADOS.....	41
4.6 ANÁLISE DE RISCO DE VIÉS E CERTEZA DE EVIDÊNCIA.....	41
4.7 SÍNTESE DOS DADOS.....	42
5 RESULTADOS.....	43
5.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	43
5.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	44
5.3 SÍNTESE DOS RESULTADOS.....	53
5.3.1 Panorama dos desfechos e escalas utilizadas.....	53
5.3.2 Eficácia das terapias farmacológicas.....	53
5.3.3 Eficácia das terapias não farmacológicas.....	54
5.3.4 Síntese dos achados de biomarcadores.....	55
5.4 RISCO DE VIÉS E ANÁLISE DA CERTEZA DE EVIDÊNCIA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	55
6 DISCUSSÃO.....	62
6.1 OS ACHADOS INDICAM QUE A SAB É UMA FORMA DE NEUROPATIA DE PEQUENAS FIBRAS.....	62

6.2 A MODULAÇÃO FARMACOLÓGICA DE NEUROTRANSMISSORES COMO A SEROTONINA, NORADRENALINA E GABA SUGERE QUE A SAB TEM UMA ORIGEM CENTRAL NO SISTEMA DA DOR.....	64
6.2.1 O possível papel dos antidepressivos na modulação das vias descendentes da dor.	64
6.2.2 O papel dos benzodiazepínicos na SAB: Efeito analgésico primário ou modulação da ansiedade?.....	65
6.2.3 Melatonina: Uma nova perspectiva com ação multifatorial.....	67
6.3 INDÍCIOS DE EFICÁCIA DAS INTERVENÇÕES NÃO FARMACOLÓGICAS: UMA POSSÍVEL MODULAÇÃO DE VIAS NEURAIS.....	68
6.3.1 FBM e a modulação da neuroinflamação periférica.....	68
6.3.2 Acupuntura e a ativação de vias analgésicas endógenas.....	69
6.3.3 Estimulação sensorial e o mecanismo de "portão da dor": uma interface com o sistema autonômico.....	70
6.4 O PERFIL DEMOGRÁFICO PREDOMINANTEMENTE FEMININO E PÓS-MENOPAUSA SUGERE UMA INTERAÇÃO CRÍTICA ENTRE FATORES HORMONAIS E A VULNERABILIDADE NEURAL.....	72
6.5 A ELEVADA COMORBIDADE PSIQUIÁTRICA REVELA UMA RELAÇÃO BIDIRECIONAL E MAL COMPREENDIDA ENTRE DOR E HUMOR, CUJA DIREÇÃO CAUSAL NÃO PODE SER DEFINIDA PELOS ESTUDOS ATUAIS.....	73
6.6 AS FRAGILIDADES METODOLÓGICAS, A HETEROGENEIDADE DE CRITÉRIOS E A ESCASSEZ DE BIOMARCADORES LIMITAM A CERTEZA DAS EVIDÊNCIAS E A APLICAÇÃO CLÍNICA DOS ACHADOS.....	75
7 CONCLUSÃO.....	77
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	78
9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	80
ANEXOS.....	92

1 INTRODUÇÃO¹

A Síndrome da Ardência Bucal (SAB) é uma condição crônica que se destaca como um desafio no campo da dor orofacial. O que a define é o contraste marcante entre uma persistente sensação de dor ou queimação e a aparência normal da mucosa oral, sem evidências clínicas ou laboratoriais de uma doença orgânica (Grushka, 1987). Essa característica torna a SAB uma experiência particularmente frustrante para os pacientes, cuja qualidade de vida é significativamente impactada por dificuldades na alimentação, alterações de paladar (disgeusia), sensação de boca seca (xerostomia) e sintomas psicológicos como ansiedade e depressão (Jääskeläinen, 2012; Zakrzewska; Buchanan, 2016).

Para compreender a etiopatogenia da SAB, é fundamental distinguir suas formas primária e secundária. A forma secundária está associada a fatores causais locais, sistêmicos ou psicológicos que podem ser identificados e corrigidos (Forssell *et al.*, 2002). O maior desafio, contudo, está na SAB primária, em que nenhuma causa subjacente é encontrada. Para esses casos, o paradigma de investigação mudou nos últimos anos: o foco, antes psicogênico, agora se concentra em um modelo neurobiológico, apoiado por evidências que sugerem que a SAB primária é uma neuropatia de pequenas fibras (NPF) com envolvimento periférico e central (Lauria *et al.*, 2005).

Embora o entendimento atual aponte a SAB como uma neuropatia, esse avanço ainda não se traduz de forma consistente na prática clínica, visto que essa complexidade etiopatogênica se reflete diretamente na diversidade de tratamentos propostos, que incluem abordagens farmacológicas e não farmacológicas. Terapias com clonazepam tópico, antidepressivos, laserterapia e terapia cognitivo-comportamental (TCC) são frequentemente citadas (Tan *et al.*, 2021). No entanto, apesar do avanço no entendimento da base neural da SAB, a aplicação desses tratamentos ainda ocorre, em muitos casos, de forma empírica, o que resulta em eficácia variável e limitada, resultando, ainda, em respostas clínicas imprevisíveis e mantendo muitos indivíduos em sofrimento prolongado. O sucesso terapêutico parece depender de uma associação ainda pouco explorada entre o mecanismo de ação da intervenção e a disfunção neural predominante no indivíduo (Zakrzewska *et al.*, 2005).

Nota-se que, embora o conhecimento sobre a eficácia clínica seja amplo, há uma notável escassez de estudos que investiguem os mecanismos neurofisiológicos subjacentes a

¹ A elaboração deste documento segue as normas da ABNT, especificamente NBR 14724:2024, NBR 6023:2025 e NBR 10520:2023, além de estar em conformidade com o **Manual de Normalização de Trabalhos Acadêmicos da Universidade Federal do Oeste da Bahia** (2023).

essas intervenções. A literatura disponível está fragmentada, com pesquisas que diferem em critérios diagnósticos e desfechos, e que, sobretudo, falham em correlacionar a resposta terapêutica com alterações objetivas nas vias neurais. Essa lacuna de conhecimento, a dissociação entre o tratamento prescrito e a compreensão de sua ação neurobiológica, impede a superação do empirismo clínico e limita a construção de recomendações baseadas em evidências sólidas.

Nesse contexto, torna-se indispensável a investigação neurofisiológica de como as diferentes modalidades terapêuticas atuam nas vias neurais, fundamentando assim uma abordagem clínica menos empírica e mais direcionada. Assim, é necessário uma revisão que organize de forma clara o que já foi produzido e que aproxime as intervenções estudadas dos mecanismos neurofisiológicos que sustentam seu uso. Portanto, o objetivo desta revisão integrativa é analisar e categorizar criticamente as intervenções disponíveis com base em seus alvos e mecanismos de ação neurofisiológicos. Ao reunir e analisar criticamente essas evidências, busca-se oferecer um panorama que auxilie na seleção racional de tratamentos e, ao mesmo tempo, identificar fragilidades metodológicas que ajudem a direcionar pesquisas futuras, construindo, assim, uma ponte entre a pesquisa básica e a prática clínica. A expectativa é que essa síntese contribua para um manejo mais preciso da SAB e para a melhoria da qualidade de vida (QV) dos pacientes.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 DEFINIÇÃO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A SAB, também conhecida como glossodinia, estomatodinia ou síndrome da boca ardente, é definida pela *International Association for the Study of Pain* e pela *International Headache Society* como uma condição crônica caracterizada como uma dor orofacial idiopática apresentada sob a forma de uma sensação de queimação ou disestesia intraoral persistente, frequentemente bilateral, que ocorre diariamente por mais de duas horas por dia e por mais de três meses, sem evidência clínica ou laboratorial de alterações em mucosa oral ou de doenças sistêmicas que justifiquem o quadro (Headache Classification Committee of the International Headache Society, 2018; Moghadam-Kia; Fazel, 2017; Orliaguet; Misery, 2021). A ausência de sinais visíveis à inspeção torna o diagnóstico desafiador, sendo este eminentemente clínico. A Organização Mundial da Saúde (OMS) acrescenta que a SAB pode estar associada a alterações emocionais ou disfunções orofaciais, e ressalta que se trata de um diagnóstico de exclusão (International Classification of Orofacial Pain, 2020; Montandon *et al.*, 2017; Klein *et al.*, 2020).

Neste contexto, diferentemente da dor nociceptiva, que surge de danos teciduais reais ou iminentes, ou da dor neuropática, que resulta de lesão nervosa, a SAB se classifica, então, como uma condição de dor nociplástica, o que indica que a dor se origina de uma nocicepção alterada do Sistema Nervoso Central (SNC), envolvendo mudanças complexas no processamento dos sinais de dor, especialmente a sensibilização central (International Classification of Orofacial Pain, 2020; Nagamine *et al.*, 2024). A sensibilização central é caracterizada por uma amplificação dos sinais de dor dentro do SNC, levando a uma maior sensibilidade à dor e à experiência de dor a partir de estímulos não dolorosos (Nagamine *et al.*, 2024). O receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), um receptor de glutamato ionotrópico, tem papel central nos mecanismos moleculares subjacentes à sensibilização central e à cronificação da dor (Petrenko *et al.*, 2003).

Descrita pela primeira vez na literatura médica no século XIX, a SAB apresenta uma prevalência estimada de aproximadamente 3,7% na população geral, segundo Drage e Rogers (2003). No entanto, essa taxa pode variar amplamente de 0,7% a 15%, como apontam Nasri-Heir *et al.*, (2015), ou, ainda, de acordo com Jaaskelainen (2012) e Grushka *et al.* (2002), entre 0,01% e 40%, dados que representam o reflexo da ausência de critérios diagnósticos universalmente aceitos e da natureza multifatorial da condição. A SAB afeta

predominantemente indivíduos de meia-idade e idosos, com maior incidência entre os 55 e 60 anos, sendo rara antes dos 30 anos e ausente em crianças. Além disso, há uma clara predominância no sexo feminino, com uma razão aproximada de 7:1 em relação aos homens. Quase todas as pacientes do sexo feminino são pós-menopáusicas, com início dos sintomas geralmente entre três e 12 anos após a menopausa (Grushka *et al.*, 2002; Jaaskelainen, 2012; Montandon *et al.*, 2017; Nasri-Heir *et al.*, 2015; Périer JM; Boucher, 2019).

2.2 QUADRO CLÍNICO

A SAB apresenta uma ampla variedade de manifestações clínicas, com início geralmente espontâneo e sem a identificação de um fator precipitante. No entanto, aproximadamente um terço dos pacientes relata que os sintomas surgem após procedimentos odontológicos, doenças recentes ou uso de medicamentos. A condição tipicamente se manifesta por uma tríade de disestesia oral, alterações no paladar e alterações na salivação, sem evidência de lesões na mucosa oral (Klein *et al.*, 2020). A dor, comumente descrita como uma sensação de queimação, costuma se localizar nos dois terços anteriores da língua, no palato duro anterior e na mucosa do lábio superior. Sua intensidade pode variar, mas tende a piorar com o tempo e ser exacerbada por fatores específicos, como estresse, fadiga, fala prolongada e o consumo de alimentos quentes ou picantes, enquanto geralmente há alívio com o uso de substâncias frias (Formaker; Frank, 2000; Grushka *et al.*, 2002).

Ademais, muitos pacientes experimentam distúrbios no paladar, como um sabor metálico ou amargo persistente, e alterações nas percepções dos gostos salgado, doce e amargo. A xerostomia, ou sensação de boca seca, é igualmente comum, apesar da ausência de redução no fluxo salivar, o que dificulta o diagnóstico diferencial com outras condições orais. Sintomas sistêmicos, como cefaleia e dor na musculatura mastigatória, podem ocorrer simultaneamente. Em quadros mais crônicos, é possível que haja alterações no reflexo do piscar de olhos e há relatos de hipersensibilidade alimentar (Formaker; Frank, 2000; Grushka *et al.*, 2002; Kolkka-Palomaa *et al.*, 2015).

Para fins de diagnóstico e manejo, é fundamental distinguir a síndrome em duas formas clínicas principais: primária e secundária. A SAB primária, ou idiopática, corresponde à condição em que a ardência persiste na ausência de quaisquer alterações clínicas ou laboratoriais identificáveis, sendo sua etiologia atualmente atribuída a danos nas vias neurais periféricas e centrais. Já a SAB secundária ocorre quando os sintomas de queimação são consequência direta de fatores locais (como candidíase ou próteses mal adaptadas) ou sistêmicos (como deficiências nutricionais ou diabetes), tendendo a remitir com o tratamento

da causa base (Moghadam-Kia; Fazel, 2017; Klein *et al.*, 2020; International Classification of Orofacial Pain, 2020)

Já a manifestação clínica da SAB pode ser categorizada em três subtipos, conforme a classificação de Lamey *et al.* (1994), com base nas variações diárias dos sintomas. O primeiro subtipo é caracterizado por uma sensação de ardência que começa de forma leve e aumenta progressivamente ao longo do dia, atingindo seu pico no final da tarde, sem sintomas pela manhã. O segundo subtipo, mais comum, envolve uma sensação de queimação contínua ao longo do dia, sendo frequentemente resistente ao tratamento. O terceiro subtipo, mais raro, apresenta dor intermitente, com períodos alternados de alívio, podendo afetar áreas não usuais da cavidade oral, como a garganta e o assoalho bucal (Jimson *et al.*, 2015).

A intensidade e cronicidade dos sintomas comprometem substancialmente a QV, pois a dor constante afeta a rotina diária e interfere no sono. Além disso, um número significativo de pacientes apresenta sintomas psiquiátricos concomitantes, como ansiedade, depressão e distúrbios do sono, que tanto agravam o quadro quanto podem resultar dele (Nagamine *et al.*, 2024). Todo esse quadro sugere que a SAB pode estar associada a disfunções neurofisiológicas mais complexas, evidenciando a necessidade de uma investigação aprofundada sobre suas possíveis etiologias (Cerchiari *et al.*, 2006; Montandon *et al.*, 2017).

2.3 ETIOPATOGENIA

Dada a diversidade clínica da SAB, múltiplos mecanismos etiopatogênicos são propostos, embora nenhum isoladamente consiga explicar a condição. As hipóteses centrais envolvem fatores locais, sistêmicos, neuropáticos e psicológicos, que ajudam a explicar a diversidade dos quadros.

2.3.1 Fatores locais

Entre as causas locais, destacam-se as infecções da mucosa oral, sobretudo por fungos do gênero *Candida spp.*, cuja presença é frequentemente relatada em pacientes sintomáticos (Montandon *et al.*, 2017). Recentemente, além de fungos, a literatura tem apontado uma diversidade maior de patógenos bacterianos detectados na cavidade oral de pacientes com SAB, incluindo espécies como *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter spp.* e *Klebsiella pneumoniae*. A presença dessas bactérias pode favorecer um ambiente propício ao desequilíbrio da microbiota oral, o que sugere que alterações microbiológicas podem ter participação indireta na modulação dos sintomas (Jankovskis; Selga, 2022). Contudo, a

ausência de resposta consistente ao tratamento antifúngico tópico e a persistência do quadro álgico, mesmo após o controle clínico da infecção, indicam que a colonização pode representar uma condição secundária ou concomitante, mais do que uma causa primária da sintomatologia. Da mesma forma, outras alterações da mucosa, como língua fissurada ou geográfica, além de quadros inflamatórios gengivais, são mais comuns em indivíduos com queixas de ardência, embora a literatura ainda não estabelece uma relação causal clara entre essas alterações e a síndrome (Cerchiari *et al.*, 2006; Grushka *et al.*, 2002).

Além disso, fatores mecânicos representam uma das principais fontes de irritação crônica da mucosa oral. Próteses e restaurações mal adaptadas, dentes fraturados e dispositivos ortodônticos mal posicionados podem desencadear desconforto persistente. Esses fatores, especialmente quando associados a hábitos parafuncionais, como o bruxismo e a sucção ou pressão da língua contra os dentes, contribuem para microtraumas repetitivos e uma possível sensibilização periférica das fibras nervosas trigeminais, um mecanismo inicial no desenvolvimento da dor neuropática (Chimenos-Kustner *et al.*, 2017). Ali *et al.* (1986) observaram que metade dos pacientes com SAB utilizava próteses totais com desenho inadequado, embora a simples confecção de próteses novas não tenha promovido total remissão dos sintomas em sua amostra. Entretanto, estudos mais recentes, como o de Mukatash-Nimri *et al.* (2017), indicam que ajustes nas próteses, como melhorias na retenção e estabilidade, podem resultar em significativa redução dos sintomas, sugerindo uma interação mais complexa entre os fatores mecânicos e a manutenção da dor.

Outro mecanismo local potencialmente envolvido são as reações de hipersensibilidade de contato, mais associadas ao subtipo três da SAB, acometendo aproximadamente 50% desses pacientes (Powell *et al.*, 2020). Materiais odontológicos, metais de próteses, conservantes alimentares e componentes de produtos de higiene oral podem induzir respostas inflamatórias subclínicas, capazes de desencadear ou intensificar a sintomatologia (Cerchiari *et al.*, 2006). Evidências, como as apresentadas por Boy-Metin *et al.* (2008), demonstram que a remoção de agentes alergênicos, como o mercúrio, pode resultar em melhora significativa do quadro, o que reforça a importância de considerar essa hipótese diagnóstica, sobretudo em casos refratários ao tratamento convencional.

Adicionalmente, a disfunção salivar exerce papel importante na SAB. Estudos prospectivos demonstraram que esses pacientes apresentam redução significativa do fluxo salivar não estimulado em relação a grupos controles, enquanto o fluxo estimulado permanece inalterado (Lee *et al.*, 2014). De modo complementar, observou-se que indivíduos com SAB exibem aumento da viscosidade salivar e redução na quantidade de imunoglobulina A (Iga)

secretada por minuto, o que compromete a lubrificação e a defesa da mucosa, favorecendo microtraumas e a sensação de ardência (Imura *et al.*, 2015). Embora relevantes, alterações locais não são suficientes para justificar a complexidade clínica da síndrome, havendo a necessidade de investigar também outros fatores envolvidos. Em conjunto, esses achados sugerem que os fatores locais atuam principalmente como gatilhos periféricos de sensibilização, capazes de iniciar ou perpetuar a disfunção neural. Contudo, sua influência parece restrita ao nível das terminações trigeminais, o que reforça a necessidade de compreender a SAB como uma condição cuja persistência depende de mecanismos centrais de dor

2.3.2 Fatores sistêmicos

A etiopatogenia da SAB também pode estar relacionada a alterações sistêmicas, que influenciam tanto a fisiologia da mucosa oral quanto os mecanismos de percepção sensorial. Evidências indicam que a síndrome pode surgir em associação a doenças metabólicas, distúrbios hormonais, uso prolongado de determinados fármacos e até mesmo deficiências nutricionais. Essas situações podem comprometer a integridade tecidual e, em alguns casos, modificar a função neurosensorial da cavidade oral (Patton *et al.*, 2007).

Diversas classes farmacológicas têm sido implicadas no surgimento ou agravamento dos sintomas da SAB, sobretudo pela capacidade de induzir alterações na composição e no fluxo salivar. Entre os fármacos mais frequentemente associados, destacam-se os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), inibidores da bomba de prótons (IBPs) e agentes anticolinérgicos (Maltsman-Tseikhin *et al.*, 2007; Silva Souto *et al.*, 2022). Esses fármacos podem induzir disfunção das glândulas salivares, que pode se manifestar de forma transitória ou progressiva, resultando em xerostomia e alterações da mucosa oral. Em casos de uso prolongado, há relatos de danos irreversíveis ao parênquima glandular, sendo descritos quadros que se instalaram meses ou até anos após a exposição. Especificamente no caso dos IECA, a remissão total ou parcial dos sintomas após a suspensão do fármaco tem sido observada com relativa frequência, o que corrobora a hipótese do envolvimento dessa classe no desencadeamento da síndrome (Borges; Araújo, 2016; Grushka *et al.*, 2002).

Algumas doenças sistêmicas também vêm sendo associadas ao desenvolvimento da SAB, especialmente pelas alterações metabólicas, hormonais e autoimunes que afetam a mucosa oral e as glândulas salivares. Entre as condições mais frequentemente relacionadas, destacam-se o diabetes mellitus (DM), a síndrome de Sjögren e as alterações hormonais do

climatério. No caso da DM, a presença de neuropatias periféricas e o descontrole glicêmico são frequentemente relatados em pacientes com SAB, sugerindo uma possível relação entre o controle da doença e a evolução clínica da sintomatologia. Por sua vez, na síndrome de Sjögren, a destruição autoimune das glândulas salivares e a xerostomia associada contribuem significativamente para os sintomas de ardência e para o desenvolvimento da síndrome (Cerchiari *et al.*, 2006; Nakazone *et al.*, 2009). As alterações hormonais, em especial a queda nos níveis de estrogênio durante o climatério, também têm sido implicadas, uma vez que esse hormônio exerce influência na renovação epitelial da mucosa oral. Embora essa diminuição hormonal explique a maior prevalência de SAB em mulheres após a menopausa, estudos têm apontado que a reposição hormonal não apresenta eficácia consistente no controle dos sintomas (Silva Souto *et al.*, 2022).

A relação entre deficiências nutricionais e a SAB tem sido cada vez mais reconhecida. Estudos apontam que distúrbios nutricionais, como a deficiência de vitaminas do complexo B (B₁, B₂, B₆, B₁₂), vitamina D, zinco (Zn), ferro (Fe) e ácido fólico, são comuns entre pacientes com SAB, sendo essas carências associadas a alterações nos nervos periféricos e centrais, atrofia papilar e distúrbios no metabolismo celular. A deficiência de vitaminas B, por exemplo, pode prejudicar a formação da bainha de mielina, responsável pela condução dos impulsos nervosos, e a deficiência de vitamina D está ligada à redução da regeneração axonal e à transmissão de impulsos sensoriais (Gholizadeh; Sheykhbahaei, 2024; Montandon *et al.*, 2017). Estudo da Mayo Clinic revelou que cerca de 15% dos pacientes com SAB apresentam deficiências de vitaminas B₁ e B₂, e as deficiências de vitamina D e Zn também são frequentes (Morr Verenzuela *et al.*, 2017). Além disso, o desequilíbrio nos micronutrientes pode levar à produção excessiva de radicais livres, favorecendo a neurodegeneração e o agravamento dos sintomas. Embora a reposição desses nutrientes tenha mostrado benefícios no controle dos sintomas, os resultados ainda são inconclusivos, o que sustenta a necessidade de uma abordagem personalizada para o diagnóstico e tratamento de deficiências nutricionais em pacientes com SAB (Gholizadeh; Sheykhbahaei, 2024). Portanto, embora múltiplas condições sistêmicas possam contribuir para o surgimento ou agravamento da SAB, elas parecem fazê-lo ao modular a vulnerabilidade neural e a homeostase neuroendócrina, e não como causas diretas da dor.

2.3.3 Fatores neuropáticos

Evidências crescentes sugerem que a SAB possui, em muitos casos, uma base neuropática, envolvendo alterações tanto no sistema nervoso periférico (SNP) quanto no SNC.

A principal evidência de uma neuropatia periférica reside na degeneração de fibras finas. Biópsias da mucosa lingual de pacientes com SAB revelam uma densidade significativamente reduzida de fibras nervosas epiteliais, especialmente nos dois terços anteriores da língua, o que é compatível com o diagnóstico de uma NPF (Lauria *et al.*, 2005; Puhakka *et al.*, 2016). Essa perda axonal é frequentemente acompanhada por alterações neuroplásticas compensatórias e mal-adaptativas nas fibras remanescentes. Entre elas, destaca-se a superexpressão de receptores de dor, como o receptor de potencial transitório vaniloide 1 (*Transient Receptor Potential Vanilloid 1*, TRPV1), que são sensíveis ao calor e à capsaicina. A maior expressão desses receptores pode rebaixar o limiar de ativação dos nociceptores, contribuindo para a hipersensibilidade e a sensação de queimação características da síndrome (Yilmaz *et al.*, 2007).

Adicionalmente, a disfunção do nervo da corda do tímpano (ramo do nervo facial) parece contribuir por um mecanismo de desinibição. A perda de sua função gustativa normal levaria à diminuição da inibição tônica que ele exerce sobre as vias de dor do nervo trigêmeo, resultando em uma percepção dolorosa exacerbada (Formaker, 2000; Grushka *et al.*, 2002).

No nível central, a disfunção parece envolver os circuitos de modulação da dor. Estudos de neuroimagem funcional, como a tomografia por emissão de pósitrons (PET), sugerem uma menor disponibilidade de dopamina endógena no putâmen de indivíduos com SAB. Este achado sugere um comprometimento do sistema dopaminérgico nigroestriatal, que desempenha um papel importante na modulação inibitória da dor (Hagelberg *et al.*, 2003). A hipofunção dopaminérgica observada na SAB apresenta similaridades com as fases iniciais da Doença de Parkinson, levantando a hipótese de que a desregulação deste neurotransmissor é um componente fisiopatológico central em um subgrupo de pacientes (Jääskeläinen, 2012; Patton *et al.*, 2007).

Ainda no aspecto de neurotransmissores, de acordo com Nagamine *et al.* (2025), o papel da serotonina na modulação da dor está longe de ser simples, pois o corpo humano possui sete tipos distintos de receptores de serotonina (5-HT1 a 5-HT7) com múltiplos subtipos, e suas distinções funcionais na modulação da transmissão nociceptiva continuam sendo objeto de pesquisa. Exemplifica-se que os receptores espinhais 5-HT7 demonstraram modular a dor por meio de interneurônios do ácido gama-aminobutírico (GABA),

potencialmente exercendo um efeito inibitório; por outro lado, a neurotransmissão via receptores 5-HT₂ e 5-HT₃ demonstrou promover a dor, criando-se, então, um paradoxo (Lin *et al.*, 2015; Nagamine *et al.*, 2025).

Portanto, as evidências neuropáticas convergem para um modelo integrativo. A síndrome parece, frequentemente, originar-se de uma neuropatia periférica de fibras finas, mas sua persistência sugere uma evolução para a desregulação de vias centrais de modulação da dor. Essa progressão periférico-central é o que melhor explica a fisiopatologia da SAB.

2.3.4 Fatores psicológicos

A associação entre a SAB e fatores psicológicos é extensa e clinicamente inegável, mas sua interpretação é complexa. A questão central não é se existe uma relação, mas qual é a sua natureza e direcionalidade.

A influência de tais fatores na percepção da dor torna-se especialmente relevante na SAB, cuja sintomatologia frequentemente persiste na ausência de alterações clínicas objetivas. A literatura aponta para uma elevada comorbidade psiquiátrica, com estimativas de que distúrbios como ansiedade e depressão estejam presentes em até 85% dos pacientes (Bergdahl; Bergdahl, 2007).

Essa prevalência parece variar entre os subtipos clínicos da síndrome. Transtornos de ansiedade e depressão são mais comuns no subtipo 2, ao passo que a instabilidade emocional é mais frequente no subtipo 3 (Patton *et al.*, 2007). Para além dos diagnósticos formais, estudos de personalidade também revelam que indivíduos com SAB constantemente exibem traços como ansiedade somática, tendência à catastrofização, preocupação excessiva com a saúde e fadiga (Maltzman-Tseikhin *et al.*, 2007).

Apesar desta forte correlação, é importante evitar a simplificação em considerar os fatores psicológicos como a causa primária da SAB. O debate atual foca-se no dilema da direcionalidade, explorando duas hipóteses principais que não são mutuamente excludentes. A primeira é que o sofrimento psicológico surge como consequência da experiência crônica de uma dor inexplicada. A segunda postula que o fator psicológico atua como um modulador, no qual condições preexistentes de ansiedade ou depressão aumentam a vulnerabilidade do indivíduo ou exacerbam a percepção da dor.

Essa modulação ocorre por vias neurobiológicas concretas, criando uma ponte entre o "psicológico" e o "fisiológico". Sabe-se que o estresse crônico e a depressão desregulam o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) e o sistema de neurotransmissores, como a

dopamina e a serotonina, que são os mesmos implicados na modulação central da dor. Assim, um cérebro ansioso ou deprimido pode ter sua capacidade de inibir sinais de dor diminuída, perpetuando um ciclo vicioso de dor e sofrimento emocional. Portanto, a avaliação psicossocial criteriosa é parte integral do diagnóstico, não para rotular a dor como "psicogênica", mas para identificar fatores que modulam a experiência do paciente e que podem representar importantes alvos terapêuticos (Grushka *et al.*, 2002; Patton *et al.*, 2007).

2.4 BIOMARCADORES E MECANISMOS NEUROFISIOLÓGICOS

Dada a complexa etiopatogenia da SAB, a identificação de biomarcadores objetivos, especialmente salivares, tornou-se um passo crucial. Esses marcadores traduzem as disfunções em dados mensuráveis, ajudando a esclarecer os mecanismos fisiopatológicos de dor, inflamação e disfunção autonômica associados à síndrome (Kim *et al.*, 2012; Zhang *et al.*, 2023).

Uma das principais linhas de investigação aponta para disfunções no eixo HHA e em vias hormonais. Estudos evidenciam que pacientes com SAB apresentam níveis salivares significativamente elevados de cortisol, um marcador de estresse crônico, além de alterações em hormônios esteroides como 17β -estradiol, progesterona e desidroepiandrosterona (DHEA). Esses achados sugerem que um desequilíbrio neuroendócrino, potencialmente influenciado pela menopausa em muitas pacientes, pode modular a percepção da dor e a resposta ao estresse, contribuindo para a fisiopatologia da síndrome (Kim *et al.*, 2012; Ji *et al.*, 2017).

Paralelamente, a hipótese de uma neuroinflamação de baixo grau tem ganhado força, sustentada pela análise de neuropeptídeos e citocinas salivares. Por um lado, observa-se um aumento do Fator de Crescimento Nervoso (*Nerve growth factor*, NGF), que está associado à sensibilização de nociceptores e à dor crônica. Por outro, os níveis de Substância P (SP) encontram-se reduzidos, um achado paradoxal que pode indicar uma degeneração de fibras nervosas trigeminais de pequeno calibre, característica de uma neuropatia periférica (Borelli *et al.*, 2010; Zidverc-Trajkovic *et al.*, 2008). Essa assinatura neuroinflamatória é confirmada pela elevação de citocinas pró-inflamatórias como interleucina- 1β (IL- 1β), interleucina-8 (IL-8) e Fator de Necrose Tumoral alfa (*Tumor Necrosis Factor*, TNF- α), bem como do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (*Brain-derived neurotrophic factor*, BDNF), que desempenha um papel dual na neuroplasticidade e na sensibilização dolorosa (Zhang *et al.*, 2023). Contudo, a literatura apresenta dados conflitantes, com alguns estudos não encontrando diferenças significativas nos níveis de outras citocinas, como a interleucina-2

(IL-2) e a interleucina-6 (IL-6), o que demonstra a complexidade deste cenário (Pekiner *et al.*, 2008).

Outros mecanismos que contribuem para a sensibilização periférica incluem o estresse oxidativo e alterações na imunidade inata da mucosa oral. Foi detectada uma produção excessiva de óxido nítrico (ON) na saliva de pacientes com SAB, uma molécula que, em altas concentrações, pode induzir dano celular e neurotoxicidade (Asta Tvarijonaviciute *et al.*, 2016). Adicionalmente, a defesa da mucosa parece estar comprometida, com relatos de redução nos níveis de IgA secretória e lisozima. Essa deficiência na barreira imunológica local pode favorecer a disbiose e a inflamação crônica, perpetuando a irritação das terminações nervosas. Investigações sobre elementos-traço como Zn e cobre (Cu), no entanto, não revelaram alterações consistentes (Pekiner *et al.*, 2009).

Em conjunto, os dados sugerem que a fisiopatologia da SAB envolve a interação de múltiplos sistemas regulatórios, tais como, o neuroendócrino, neuroinflamatório, oxidativo e imunológico, reforçando seu caráter sistêmico. O aprofundamento na investigação desses biomarcadores é essencial para a possível estratificação de subgrupos clínicos, apoiando o desenvolvimento de decisões terapêuticas mais direcionadas e aprimorando o diagnóstico diferencial da síndrome (Ji *et al.*, 2017).

2.5 DIAGNÓSTICO CLÍNICO, LABORATORIAL E IMAGINOLÓGICO

O diagnóstico da SAB permanece um desafio clínico, pois exige, por critério de exclusão, uma abordagem metódica e multidisciplinar para diferenciar a forma primária das sensações de queimação secundárias (Bender, 2018; Montandon *et al.*, 2017).

A investigação inicial é a anamnese, que deve explorar o histórico médico, odontológico e psicossocial do paciente. É fundamental caracterizar a dor em detalhes: início, localização (geralmente bilateral), intensidade, fatores de melhora (distração, alimentação) e piora (estresse, fim do dia), e seu impacto na QV (Maltzman-Tseikhin *et al.*, 2007; Nasri-Heir *et al.*, 2015). A análise do histórico medicamentoso é preponderante para identificar fármacos com potencial xerostômico, assim como a investigação de comorbidades (DM, distúrbios tireoidianos, anemia) e fatores emocionais, como ansiedade e depressão.

A segunda etapa consiste no exame físico minucioso da cavidade oral. Por definição, a SAB primária cursa com ausência de alterações clínicas visíveis na mucosa. Portanto, o objetivo é descartar lesões que justifiquem a sintomatologia, como candidíase, líquen plano oral, língua geográfica ou glossite atrófica (Montandon *et al.*, 2017; Nasri-Heir *et al.*, 2015). Além disso, o exame das próteses e da oclusão é mandatório, especialmente em pacientes com

histórico de uso prolongado de dispositivos mal adaptados, que podem induzir traumas mecânicos ou reações alérgicas. Em casos selecionados, o teste de contato pode ser indicado para investigar estomatites alérgicas (Maltzman-Tseikhin *et al.*, 2007).

Na ausência de achados clínicos evidentes, os exames laboratoriais tornam-se imprescindíveis para a exclusão de causas sistêmicas. Dentre os testes comumente solicitados, incluem-se: hemograma, glicemia em jejum, hemoglobina glicada, função tireoideana (T3/T4), níveis séricos de Fe, ferritina, vitaminas do complexo B (B₁, B₆, B₁₂), vitamina D, autoanticorpos relacionados à síndrome de Sjögren (anti-SSA/Ro e anti-SSB/La) e cultura para *Candida sp.* (Bender, 2018; Nasri-Heir *et al.*, 2015). Sialometria pode ser utilizada para avaliar objetivamente a função salivar, enquanto exames de imagem, como tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM), são indicados em casos atípicos, nos quais se suspeita de disfunção neurológica central ou lesões ocultas.

Por fim, o diagnóstico de SAB primária somente pode ser estabelecido quando todas as causas locais e sistêmicas forem rigorosamente descartadas. Os critérios incluem a presença de dor em queimação na cavidade oral, recorrente por mais de três meses, com mucosa de aparência normal e sem explicação por outras doenças (Bender, 2018). Nesta fase, a avaliação do perfil psicossocial com instrumentos como a Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (*Hospital Anxiety and Depression Scale*, HADS) ou o Inventário de Depressão de Beck (*Beck Depression Inventory*, BDI) é valiosa não como critério de exclusão, mas para caracterizar comorbidades que frequentemente coexistem e modulam a experiência da dor (Maltzman-Tseikhin *et al.*, 2007). A correta condução diagnóstica é, portanto, um passo terapêutico em si, validando a queixa do paciente e estabelecendo as bases para um tratamento focado nos mecanismos neurofisiológicos da dor.

2.6 MANEJO TERAPÊUTICO

2.6.1 Terapias medicamentosas

O manejo farmacológico da SAB é um desafio clínico, pois não há terapia padrão-ouro e a remissão espontânea é rara, estimada em 3-4%. Os protocolos disponíveis envolvem múltiplas abordagens, frequentemente empíricas, considerando o perfil de cada paciente (Aravindhan *et al.*, 2014; Sardella *et al.*, 2006; Tomova *et al.*, 2024). O tratamento farmacológico pode ser dividido em intervenções tópicas e sistêmicas, sendo que os agentes mais estudados incluem benzodiazepínicos, anticonvulsivantes, antidepressivos, antipsicóticos atípicos, antioxidantes e fitoterápicos. Ressalta-se que, na SAB, a eficácia

terapêutica nem sempre segue uma curva dose-resposta linear ou sigmóide convencional dependente da dose (Jääskeläinen; Woda, 2017). Em vez disso, estudos e experiências clínicas sugerem uma relação dose-resposta não sigmóide, em forma de U ou sino, indicando a existência de uma dose clinicamente eficaz que é frequentemente consideravelmente menor do que as doses tipicamente usadas com as indicações primárias dessa medicação (Maeda *et al.*, 2025). Esse fenômeno desafia as suposições farmacológicas tradicionais e ressalta a necessidade crítica de medicina personalizada no tratamento da SAB (Nagamine *et al.*, 2025).

A seleção da terapia deve levar em consideração a intensidade dos sintomas, o perfil de efeitos adversos, a presença de comorbidades e a resposta prévia a tratamentos (Alvarenga-Brant *et al.*, 2022; Nagamine *et al.*, 2025; Tan *et al.*, 2021).

2.6.1.1 Terapias tópicas

As terapias tópicas são uma abordagem importante por proporcionarem ação local direta com menor risco de efeitos sistêmicos. São geralmente indicadas em pacientes com dor localizada, atuando por mecanismos neuromodulatórios periféricos.

Entre as opções disponíveis, o clonazepam sublingual, um benzodiazepínico agonista do receptor GABA-A, destaca-se como uma das medicações tópicas com maior respaldo na literatura. Ao se ligar a esses receptores na mucosa oral, ele potencializa o efeito do neurotransmissor inibitório GABA, aumentando a inibição pré-sináptica e pós-sináptica e, consequentemente, reduzindo a hiperexcitabilidade das terminações nervosas periféricas. Estudos apontam que seu uso por meio de bochechos com retenção sublingual de comprimidos por cerca de 3 minutos resulta em melhora significativa dos sintomas (Alvarenga-Brant *et al.*, 2022; Tan *et al.*, 2021). A formulação tópica mostrou-se mais eficaz do que a via oral, promovendo redução de até 13 vezes na intensidade da dor em comparação ao placebo, provavelmente pela maior biodisponibilidade local (De Rivera Campillo *et al.*, 2010). De acordo com esses achados, o clonazepam sublingual deve ser considerado uma das primeiras linhas terapêuticas, especialmente nos casos com perfil neuropático puro (Gonçalves *et al.*, 2022).

Outra substância com evidência clínica relevante é a capsaicina, utilizada sob a forma de gel oral a 0,01% ou 0,025%. Seu efeito se dá pela dessensibilização dos receptores TRPV1, promovendo alívio da dor por mecanismos neurosensoriais periféricos (Aravindhana *et al.*, 2014; Tan *et al.*, 2021). Estudos clínicos evidenciaram redução significativa na intensidade da ardência após duas semanas de uso, tanto no curto quanto no longo prazo (Tan *et al.*, 2021). Mas, apesar de sua eficácia, é comum a ocorrência de agravamento inicial da dor nas

primeiras aplicações, efeito este que pode ser minimizado com o uso combinado de lidocaína (Thakkar; Dym, 2024).

O gel de *Aloe vera* a 70% também foi investigado como alternativa tópica, apresentando efeito redutor da dor quando aplicado três vezes ao dia, especialmente quando associado ao uso de protetor lingual. Acredita-se que seus efeitos se devam à ação anti-inflamatória e à capacidade de promover cicatrização e regeneração tecidual (Aravindhan *et al.*, 2014).

Outras substâncias com efeitos locais mais imediatos, como os anestésicos tópicos, também têm sido avaliadas, tanto para fins terapêuticos quanto diagnósticos. Khan *et al.* (2019) demonstraram que a aplicação intraoral de anestésicos reduziu significativamente a dor em pacientes com SAB secundária, mas não produziu efeito ou até agravou os sintomas em indivíduos com SAB primária. Esses achados sugerem que a SAB primária pode envolver sensibilização central resistente ao bloqueio periférico, enquanto a SAB secundária é mais responsiva à analgesia local.

Por fim, diversas outras intervenções tópicas foram testadas, como sucralfato, lactoperoxidase, bochechos com pimenta diluída (Tabasco® ou capsaicina natural), camomila e uréia, mas os dados disponíveis são limitados e com resultados controversos (Aravindhan *et al.*, 2014; Tomova *et al.*, 2024). A maioria desses estudos apresenta pequeno tamanho amostral, ausência de grupo controle ou protocolos heterogêneos, dificultando a recomendação clínica de rotina.

2.6.1.2 Terapias sistêmicas

As terapias medicamentosas sistêmicas continuam sendo os pilares no manejo da SAB, sobretudo em pacientes com dor intensa, difusa ou acompanhada de sintomas ansiosos e depressivos. A escolha do fármaco não deve se basear apenas na classe ou na potência analgésica, mas também no perfil clínico do paciente, no histórico de resposta a outros tratamentos e na tolerabilidade individual. Entre as classes mais estudadas estão benzodiazepínicos, antidepressivos, anticonvulsivantes, antioxidantes e fitoterápicos, cada uma com um papel específico e níveis variados de evidência.

No grupo dos benzodiazepínicos, semelhante ao observado na terapia tópica, o clonazepam se mantém como o mais investigado. Quando administrado por via oral em doses entre 0,25 e 2 mg/dia, pode proporcionar melhora sintomática em até 70% dos pacientes, principalmente em curto prazo (4 a 8 semanas) (Cinar *et al.*, 2018; Reyad *et al.*, 2020). No entanto, sua eficácia tende a ser inferior à da formulação sublingual, além de apresentar

efeitos adversos frequentes, como sonolência, tontura e desconforto gastrointestinal, que podem levar à descontinuação do tratamento (Alvarenga-Brant *et al.*, 2022; De Souza *et al.*, 2018). Surpreendentemente, os melhores desfechos aparecem em pacientes com quadro neuropático puro, sem redução significativa do fluxo salivar ou comprometimento emocional (Thakkar; Dym, 2024).

Os agentes antidepressivos modulam a sinalização da dor primariamente através da influência sobre os neurotransmissores serotonina e norepinefrina. Estes neurotransmissores estão envolvidos na regulação da dor pela potencialização das vias descendentes inibitórias da dor, que atuam como um sistema de controle endógeno. Tais vias se originam em regiões do tronco encefálico, como a substância cinzenta periaquedutal e a medula ventromedial rostral, e utilizam a serotonina e a norepinefrina para inibir a transmissão do sinal de dor no nível da medula espinhal. No entanto, o papel desses fármacos na SAB é considerado mais complexo (Nagamine *et al.*, 2024). Entre os antidepressivos mais relevantes, destacam-se os ISRS e os inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN).

Dentre os ISRS, tem-se a paroxetina e a sertralina, enquanto a duloxetina e o milnaciprano pertencem ao grupo IRSN; todos mostraram benefícios não apenas na dor, mas também na melhora de sintomas afetivos, com taxas de remissão superiores a 70% em alguns estudos (Alvarenga-Brant *et al.*, 2022; Reyad *et al.*, 2020). A paroxetina, por exemplo, destaca-se pelo potencial efeito analgésico central, enquanto a duloxetina mostrou eficácia mesmo em pacientes refratários a outras classes (De Souza *et al.*, 2018). Por outro lado, fármacos como clomipramina e trazodona não revelaram superioridade em relação ao placebo, além de apresentar alta taxa de efeitos colaterais, como sedação e tontura, o que limita seu uso clínico (Tan *et al.*, 2021; Zakrzewska *et al.*, 2005).

Ainda no campo dos medicamentos antidepressivos, tem-se a amitriptilina, um antidepressivo tricíclico (ATC), que permanece um elemento fundamental no tratamento farmacológico da dor crônica, incluindo a SAB, mesmo na ausência de um transtorno de humor diagnosticado (Nagamine *et al.*, 2025). Seu mecanismo principal envolve a inibição da recaptação da serotonina e da norepinefrina, o que aumenta a disponibilidade sináptica desses neurotransmissores, teoricamente potencializando a inibição endógena da dor (Hache *et al.*, 2011). No entanto, a atuação dos receptores serotoninérgicos implica que o efeito modulador da serotonina pela amitriptilina pode ser altamente dependente dos subtipos específicos de receptores ativados e, em doses mais elevadas, essa modulação pode levar à ativação não intencional de receptores pró-nociceptivos, o que pode contribuir para efeitos adversos ou diminuição do alívio da dor. Esse reconhecimento crescente em várias condições de dor

crônica sugere que o uso de ATCs em baixas doses atinge um delicado equilíbrio de neuromodulação. Essa interação sugere que a eficácia da amitriptilina na SAB ultrapassa um simples efeito antidepressivo ou uma ativação uniforme das vias descendentes inibitórias da dor (Nagamine *et al.*, 2025).

Já a gabapentina e a pregabalina, anticonvulsivantes análogos estruturais do GABA, demonstraram eficácia em diferentes contextos. A gabapentina isoladamente proporcionou melhora clínica em curto prazo, mas os resultados são diversos, possivelmente refletindo a ampla variabilidade individual na resposta neurológica. Por outro lado, quando combinada ao ácido alfa-lipóico (ALA), sua eficácia aumentou significativamente, com taxas de sucesso de até 70% (Cinar *et al.*, 2018; Thakkar; Dym, 2024). A pregabalina, administrada por quatro meses, mostrou-se eficaz na redução da dor com perfil de segurança favorável. Em geral, os anticonvulsivantes são indicados nos casos com forte componente neuropático e falha de resposta aos antidepressivos (Reyad *et al.*, 2020).

Além dos antidepressivos clássicos, os antipsicóticos atípicos têm sido explorados como potencializadores. O aripiprazol é um atípico de terceira geração, com uma ampla gama de indicações psiquiátricas, incluindo esquizofrenia, transtorno bipolar, transtorno depressivo maior, transtorno do espectro do autismo (TEA) e síndrome de Tourette. Sua ação neurofarmacológica é caracterizada por um mecanismo de modulação dos sistemas de neurotransmissão dopaminérgico e serotoninérgico, visto que funciona como um agonista parcial dos receptores de dopamina D2 e de serotonina 5-HT1A, e simultaneamente como um antagonista dos receptores de serotonina 5-HT2A (Watanabe *et al.*, 2022). Esta farmacodinâmica única permite que o aripiprazol não bloqueie integralmente esses receptores, mas sim module a atividade sináptica, resultando na promoção de um equilíbrio neuroquímico no SNC. De acordo com Nagamine *et al.* (2025), esse medicamento vem sendo cada vez mais utilizado, sob a forma de terapia combinada, para o manejo de casos psiquiátricos considerados refratários.

O ALA, por sua vez, é um antioxidante endógeno com ação neuroprotetora, moduladora de vias inflamatórias e regeneradora de outros antioxidantes celulares. Sua eficácia isolada é controversa, embora seis de sete estudos revisados por De Souza *et al.*, (2018) tenham apresentado melhora sintomática, apenas quatro evidenciaram superioridade estatística frente ao placebo. Em combinação com outros fármacos, como a gabapentina, os resultados são mais consistentes (Tan *et al.*, 2021; Tomova *et al.*, 2024). Os efeitos adversos são geralmente leves, predominando sintomas gastrointestinais.

Os fitoterápicos, embora careçam de maiores evidências, vêm se consolidando como alternativas adjuvantes, principalmente para pacientes que não podem utilizar medicamentos convencionais. Dentre eles, a catuama, mistura herbal brasileira composta por catuaba, guaraná, gengibre e muirapuama, demonstrou eficácia significativa na redução da dor, com melhora de 51,5% dos sintomas após oito semanas de uso (Thakkar; Dym, 2024). Seu mecanismo multifatorial, envolvendo vias dopaminérgica, serotoninérgica e opioide, torna-a uma opção particularmente interessante para casos com componente psicofisiológico. Ainda que bem tolerada, houve taxa de abandono de cerca de 21%, principalmente por efeitos como sonolência e insônia (Tan *et al.*, 2021).

Outros agentes fitoterápicos e compostos bioativos, como o extrato de *Hypericum perforatum* (erva-de-são-jão), a crocina (carotenóide derivado do açafrão) e a camomila, também foram avaliados. Embora os dados tenham potencial, são necessários estudos com melhor delineamento metodológico para validar seu uso clínico e posicioná-los em protocolos integrativos mais bem definidos (Alvarenga-Brant *et al.*, 2022; Tan *et al.*, 2021). Dentre elas, a crocina tem se destacado por apresentar efeitos comparáveis ao citalopram, tanto na dor quanto na melhora dos sintomas emocionais, com perfil de segurança superior (Tomova *et al.*, 2024).

Assim, as terapias medicamentosas representam abordagens essenciais no tratamento da SAB, sobretudo nos casos com perfil neuropático bem estabelecido. No entanto, a variabilidade nos resultados clínicos, as limitações metodológicas dos estudos disponíveis e a ocorrência não desprezível de efeitos adversos evidenciam a necessidade de estratégias terapêuticas mais amplas.

2.6.2 Terapias Não Medicamentosas

Nos últimos anos, diante das limitações dos medicamentos usados para tratar a SAB, as terapias não farmacológicas começaram a ganhar mais espaço, seja como primeira alternativa, seja como complemento ao tratamento medicamentoso. Essas abordagens, que incluem intervenções psicoterápicas, neuroestimulação, terapias físicas e práticas integrativas, buscam atuar tanto na modulação da dor quanto na melhora do bem-estar psicossocial dos pacientes, especialmente diante da possível natureza neuropática da doença (Alvarenga-Brant *et al.*, 2022; Lu *et al.*, 2023).

Entre elas, a TCC é uma das mais estudadas com evidências consistentes de sua capacidade para reduzir a dor e a ansiedade na SAB. Seu mecanismo de ação vai além do efeito placebo, pois a TCC atua diretamente em circuitos corticolímbicos, reforçando as vias

descendentes de modulação da dor e alterando a interpretação catastrófica do sintoma. Esse processo resulta em uma menor percepção da dor, mesmo que a disfunção periférica persista (Linton; Shaw, 2011). Na prática clínica, intervenções em grupo e de curta duração foram capazes de diminuir significativamente a intensidade da dor e os níveis de ansiedade, chegando a valores próximos aos de indivíduos sem a síndrome (Thakkar; Dym, 2024). Adicionalmente, a abordagem em grupo parece favorecer o acolhimento e o desenvolvimento de estratégias de enfrentamento, promovendo maior compreensão sobre o transtorno e suporte mútuo entre os participantes (Komiyama *et al.*, 2013). Esses achados corroboram a hipótese de que fatores psicossociais desempenham papel relevante na fisiopatologia da SAB, o que torna as intervenções cognitivas ainda mais pertinentes (Tan *et al.*, 2021).

Outra intervenção que tem indicado bons resultados é a laserterapia de baixa intensidade (*Low-Level Laser Therapy*, LLLT), também conhecida como fotobiomodulação (FBM). Diversos estudos e revisões sistemáticas apontam para uma redução significativa da dor em pacientes com SAB após o tratamento, refletida em melhora nos escores da escala visual analógica (EVA) (Alvarenga-Brant *et al.*, 2022; Tan *et al.*, 2021). Acredita-se que a energia luminosa atua aumentando a produção de trifosfato de adenosina (ATP) mitocondrial nos neurônios, o que melhora a função celular e a reparação neural, além de reduzir o estresse oxidativo e modular a expressão de citocinas inflamatórias, promovendo um ambiente anti-inflamatório local (Cabras *et al.*, 2021; Lu *et al.*, 2023). Por ser uma técnica não invasiva e com um perfil de segurança favorável, a FBM se consolida como uma alternativa clínica atraente, especialmente para pacientes refratários ou que não toleram terapias farmacológicas.

No campo da neuromodulação não invasiva, a estimulação magnética transcraniana repetitiva (rTMS) surge como uma opção terapêutica para casos de SAB refratários. Embora as evidências ainda sejam preliminares, estudos iniciais relatam resultados interessantes, como a redução na intensidade da dor e melhora da ansiedade (Tan *et al.*, 2021). Seu mecanismo de ação baseia-se na modulação de circuitos neurais da "matriz da dor". Conforme o alvo cortical estimulado, como o córtex motor ou o pré-frontal, a rTMS busca influenciar diferentes dimensões da dor crônica, desde sua intensidade sensorial até seu componente afetivo-emocional, ao reforçar as vias inibitórias cerebrais (Lefaucheur *et al.*, 2020). Apesar do potencial terapêutico, é importante notar que os estudos atuais são limitados por amostras pequenas e grande heterogeneidade nos protocolos de estimulação, o que respalda a necessidade de ensaios clínicos randomizados com maior rigor metodológico (Thakkar; Dym, 2024).

Além dessas intervenções mais técnicas, terapias integrativas têm se mostrado cada vez mais presentes na rotina de pacientes com SAB. A acupuntura, por vezes associada à auriculoterapia, tem demonstrado eficácia clínica em estudos prospectivos (Rodrigues *et al.*, 2017). Acredita-se que seu mecanismo de ação neurofisiológico envolva a ativação de redes antinociceptivas endógenas, como a liberação de endorfinas, e a modulação de áreas corticais e subcorticais da matriz da dor. A estimulação auricular, por sua vez, pode promover ajustes no sistema nervoso autônomo (SNA) (Cabras *et al.*, 2021). Um achado particularmente relevante que corrobora a hipótese de um componente neurosensorial central na SAB é a melhora da sensação de boca seca em pacientes tratados, mesmo sem um aumento correspondente no fluxo salivar (Tan *et al.*, 2021).

Por fim, existem medidas mais simples, como o uso de protetores linguais personalizados. Em uma condição neuropática como a SAB, onde há sensibilização de fibras nervosas periféricas, estímulos táteis aparentemente inócuos, como o contato da língua com os dentes, podem ser interpretados como dor, um fenômeno conhecido como alodinia mecânica. O protetor lingual atua como uma barreira que impede esses gatilhos, reduzindo a estimulação contínua dos nociceptores sensibilizados. Estudos evidenciam que essa abordagem pode levar a uma redução significativa na EVA e melhora na QV, especialmente quando associada a estratégias de autocuidado (Lu *et al.*, 2023; Thakkar; Dym, 2024). Apesar dos resultados, a abordagem ainda necessita de padronização quanto ao *design* e duração de uso.

Destarte, torna-se evidente que o manejo da SAB demanda uma abordagem multifatorial, centrada no paciente e adaptada às características clínicas individuais. A divergência dos protocolos terapêuticos, o tamanho reduzido das amostras e as limitações metodológicas ainda representam desafios relevantes na consolidação dessas intervenções como práticas baseadas em evidências. Entretanto, os avanços recentes sinalizam um caminho para terapias que considerem não apenas o controle da dor, mas também a melhora da funcionalidade e da QV, aspectos essenciais para o enfrentamento dessa condição complexa e persistente (Komiya *et al.*, 2013; Rodrigues *et al.*, 2017; Tan *et al.*, 2021).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Sintetizar o conhecimento científico disponível sobre as abordagens terapêuticas farmacológicas e não farmacológicas para a SAB, discutindo a relação entre os desfechos clínicos observados e os mecanismos de ação neurofisiológicos propostos na literatura.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar e descrever as principais terapias farmacológicas e não farmacológicas empregadas no manejo da SAB, conforme a literatura selecionada;
- Analisar e discutir os mecanismos neurofisiológicos propostos que justificam o uso das diferentes intervenções terapêuticas;
- Sintetizar os desfechos clínicos de eficácia e segurança relatados nos estudos para cada abordagem terapêutica;
- Identificar, com base na análise da literatura, as principais lacunas no conhecimento e sugerir direções para futuras pesquisas, especialmente no que tange à elucidação de mecanismos neurofisiológicos e à avaliação por meio de biomarcadores.

4 METODOLOGIA

4.1 DESENHO DO ESTUDO

O presente trabalho foi desenvolvido seguindo o modelo metodológico proposto por Whitemore e Knafl (2005) para revisões integrativas. Para assegurar a transparência e a reprodutibilidade da seleção dos estudos, também foram incorporadas recomendações de relato do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (Page *et al.*, 2021), especialmente na elaboração do fluxograma de seleção. Não foi proposta e nem realizada a metanálise em virtude da heterogeneidade dos estudos sobre os tratamentos da SAB, que incluem diferentes desenhos de pesquisa, intervenções e desfechos. Tal abordagem mostrou-se a mais adequada para fornecer um panorama abrangente e aprofundado do tema, com foco nos mecanismos neurofisiológicos, algo que uma metanálise restritiva não permitiria.

A elaboração da pergunta norteadora seguiu o modelo estruturado PICO (População, Intervenção, Comparador e Desfecho), ferramenta amplamente utilizada para sistematizar revisões clínicas e guiar a formulação da estratégia de busca, conforme descrito no Quadro 1. A questão que orienta esta revisão é: quais intervenções farmacológicas e não farmacológicas demonstram eficácia no tratamento da SAB e quais os mecanismos neurofisiológicos que fundamentam sua aplicação terapêutica?

Quadro 1 - Estratégia PICO utilizada na elaboração da pergunta de pesquisa.

ELEMENTO	DESCRIÇÃO
P (População)	Pacientes adultos (≥ 18 anos) diagnosticados com SAB primária ou secundária
I (Intervenção)	Tratamentos farmacológicos (administrados por via tópica ou sistêmica) e não farmacológicos (incluindo terapias comportamentais, terapias físicas, dispositivos orais, etc.), e também a combinação de ambos, utilizados para o manejo da SAB.
C (Comparação)	- Placebo, ausência de tratamento, ou outra intervenção. - Comparação entre diferentes intervenções ativas (farmacológicas vs. não farmacológicas, ou diferentes tipos dentro de cada categoria).
O (Desfecho)	Desfechos primários: - Alteração na intensidade da dor, medida por escalas validadas (Escala Visual Analógica - EVA, Escala Numérica da Dor - END). A mudança na intensidade da dor desde o início do tratamento até o ponto final de avaliação primário será o desfecho de interesse. - Melhora na qualidade de vida relacionada à saúde bucal ou à dor crônica, avaliada por questionários validados (ex: <i>Oral Health Impact Profile</i> - OHIP, <i>Chronic Pain Grade Scale</i>). Desfechos secundários: - Alterações nos limiares de dor (mecânico, térmico, químico) avaliadas por Testes Sensoriais Quantitativos (<i>Quantitative Sensory Testing</i>, QST). - Presença e intensidade de hiperalgesia e alodinia avaliadas por QST. - Níveis de neurotransmissores (por exemplo, serotonina, noradrenalina, dopamina, GABA) e outros biomarcadores (por exemplo, citocinas inflamatórias, BDNF) em fluidos biológicos (saliva, plasma, líquor, se disponíveis). - Alívio de sintomas associados (xerostomia, disgeusia). - Avaliação global da melhora relatada pelo paciente (<i>Patient Global Impression of Change</i>, PGIC) e pelo clínico (<i>Clinical Global Impression of Change</i>, CGIC). - Número e tipo de eventos adversos relatados em cada grupo de tratamento (segurança e tolerabilidade).

Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

4.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Foram considerados elegíveis para esta revisão estudos empíricos com delineamento observacional (coorte, caso-controle e transversal) e ensaios clínicos randomizados (ECRs) que investigassem intervenções terapêuticas aplicadas à SAB, seja em sua forma primária ou secundária. Os estudos deveriam envolver exclusivamente participantes adultos (com idade igual ou superior a 18 anos) e avaliar intervenções farmacológicas, não farmacológicas ou combinadas, voltadas especificamente ao tratamento da SAB. Era requisito que houvesse um grupo comparador, como placebo, tratamento convencional ou outra intervenção ativa, e que os desfechos principais incluíssem a mensuração da intensidade da dor e/ou da QV por meio de escalas validadas.

A busca foi restrita a estudos publicados entre 2014 e 2024. Adicionalmente, foram incluídos artigos disponibilizados em formato de publicação *online* antecipada até dezembro de 2024, mesmo que a versão definitiva em periódico tenha sido datada de 2025. Apenas textos disponíveis em sua íntegra e redigidos em português, inglês ou espanhol, idiomas compreendidos pelos revisores desta revisão, foram considerados elegíveis.

Foram excluídos estudos realizados com populações pediátricas ou que tivessem como foco principal condições comórbidas (como ansiedade, depressão ou xerostomia), sem avaliação direta dos efeitos sobre a SAB. Também foram excluídas pesquisas envolvendo outras causas de dor orofacial com etiologia bem definida, como neuralgia do trigêmeo e disfunção temporomandibular primária, bem como estudos sem grupo comparador, artigos sem desfechos clínicos claros ou estudos que não mensuraram intensidade da dor como desfecho primário. Revisões de literatura, relatos de caso, editoriais, opiniões de especialistas, estudos *in vitro* ou com animais também não foram considerados.

4.3 DESCRIÇÃO DA COLETA DE DADOS

A busca pelos estudos incluídos foi realizada por meio de uma pesquisa sistematizada nas seguintes bases de dados eletrônicas: PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), incluindo LILACS, e SciELO. A seleção dessas plataformas se justifica pela sua relevância e abrangência na área da saúde, garantindo acesso a evidências científicas de qualidade relacionadas ao tema da SAB.

A estratégia de busca foi elaborada a partir da combinação de descritores controlados e não controlados, utilizando os vocabulários MeSH (*Medical Subject Headings*) e DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), sempre que dispo

níveis. Os termos foram agrupados em quatro eixos conceituais centrais: (1) a própria síndrome; (2) terapias farmacológicas; (3) terapias não farmacológicas; e (4) mecanismos neurofisiológicos da dor e biomarcadores. A formulação da estratégia baseou-se na pergunta estruturada do modelo PICO, previamente definida, buscando garantir abrangência e sensibilidade suficientes para capturar a literatura relevante.

Os termos foram combinados com o uso de operadores booleanos (AND, OR), e a expressão completa utilizada em cada base está apresentada no Quadro 2. A adaptação das estratégias foi realizada individualmente para cada base de dados, respeitando suas especificidades sintáticas e operacionais.

4.4 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

A seleção dos estudos foi conduzida por meio da plataforma Rayyan® (Qatar Foundation, Education City, Doha, Catar), uma ferramenta específica para revisões integrativas e sistemáticas que permite organizar os resultados da busca, identificar duplicatas e realizar a triagem de forma independente e cega entre revisores. Inicialmente, todos os registros recuperados nas bases de dados foram importados para o Rayyan®, onde as duplicatas foram automaticamente identificadas e removidas.

Após essa etapa, os estudos remanescentes foram analisados em duas etapas sequenciais. Primeiramente, dois revisores independentes realizaram a triagem dos títulos e resumos, excluindo os artigos que não atenderam claramente aos critérios de elegibilidade previamente definidos. Em seguida, os artigos potencialmente relevantes foram obtidos na íntegra e avaliados quanto à sua elegibilidade definitiva com base nos mesmos critérios.

Eventuais discordâncias entre os revisores foram resolvidas por consenso e, na impossibilidade deste, pela decisão de uma terceira avaliadora, representada pela orientadora do projeto.

Todo o processo de seleção foi documentado por meio de um fluxograma de exclusão e inclusão de estudos, conforme recomendado pelas diretrizes PRISMA (Page *et al.*, 2021), contendo o número total de registros identificados, triados, avaliados na íntegra, excluídos com justificativas e os estudos incluídos na revisão final.

Quadro 2 - Estratégia de busca adotada nas diferentes bases de dados científicas.

BASE DE DADOS	ESTRATÉGIA DE BUSCA UTILIZADA
PubMed/MEDLINE	("Burning Mouth Syndrome"[MeSH Terms] OR "Glossodynia"[MeSH Terms] OR "Oral Dysesthesia" OR "Stomatodynia") AND ("Drug Therapy"[MeSH Terms] OR "Pharmacologic Treatment" OR "Complementary Therapies"[MeSH Terms] OR "Therapy" OR "Management") AND ("Pain Threshold"[MeSH Terms] OR "Central Sensitization" OR "Allodynia" OR "Hyperalgesia" OR "Quantitative Sensory Testing" OR "Neurotransmitters"[MeSH Terms] OR "Biomarkers"[MeSH Terms])
Scopus, Web of Science e Cochrane Library	("Burning Mouth Syndrome" OR "Oral Dysesthesia" OR "Glossodynia" OR "Stomatodynia") AND ("Drug Therapy" OR "Pharmacotherapy" OR "Pharmacologic Treatment" OR "Non-pharmacological treatment" OR "Complementary Therapies" OR "Alternative Medicine" OR "Therapy" OR "Management") AND ("Pain Threshold" OR "Central Sensitization" OR "Hyperalgesia" OR "Allodynia" OR "Quantitative Sensory Testing" OR "QST" OR "Neurotransmitters" OR "Serotonin" OR "Norepinephrine" OR "Dopamine" OR "GABA" OR "Biomarkers")
BIREME, LILACS e SciELO	("Síndrome da Boca Ardente" OR "Síndrome da Boca em Queimação" OR "Disestesia Oral" OR "Glossodinia") AND ("Tratamento Farmacológico" OR "Terapia farmacológica" OR "Farmacoterapia" OR "Terapias complementares" OR "Medicina alternativa" OR "Terapia complementar" OR "Terapia medicamentosa" OR "Terapêutica" OR "Medicina integrativa") AND ("Limiar da dor" OR "Sensibilização do sistema nervoso central" OR "Hiperálgesia" OR "Alodinia" OR "Testes sensoriais quantitativos" OR "QST" OR "Neurotransmissores" OR "Serotonina" OR "Norepinefrina" OR "Dopamina" OR "GABA" OR "Biomarcadores")

Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

4.5 COLETA E EXTRAÇÃO DOS DADOS

A extração dos dados foi conduzida utilizando um formulário padronizado, conforme Anexo 1 (Ursi; Gavão, 2006), para sistematizar e comparar as informações dos estudos incluídos de forma estruturada. A coleta foi realizada por meio do *software* Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, Estados Unidos), no qual foi montado um banco de dados com os principais campos de interesse, abrangendo aspectos metodológicos, características dos participantes, intervenções avaliadas, medidas de desfecho e resultados clínicos e laboratoriais.

Foram extraídas informações como: identificação do estudo (autores, ano, título e periódico), tipo de delineamento, país de origem, tamanho amostral, características sociodemográficas e clínicas dos participantes (idade, sexo, diagnóstico de SAB e comorbidades), tipo e detalhes da intervenção terapêutica (farmacológica ou não farmacológica), grupo comparador utilizado, desfechos primários (intensidade da dor e QV), desfechos secundários (como xerostomia, disgeusia, impressões globais de melhora) e desfechos relacionados à modulação da dor e a biomarcadores neurofisiológicos. Também foram coletados dados sobre segurança e tolerabilidade das intervenções, como eventos adversos e taxas de abandono. As divergências entre os revisores durante a extração foram resolvidas por consenso, e, se necessário, com a mediação da orientadora. Todas as decisões tomadas foram documentadas e justificadas no processo de extração.

4.6 ANÁLISE DE RISCO DE VIÉS E CERTEZA DE EVIDÊNCIA

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos também foi realizada por dois revisores independentes. Ensaio clínicos randomizados foram avaliados por meio da ferramenta *Cochrane Risk of Bias 2* (RoB 2), que examina cinco domínios: processo de randomização, desvios das intervenções pretendidas, dados de desfecho ausentes, medição dos desfechos e seleção dos resultados relatados. Cada domínio foi classificado como de baixo risco, algum risco ou alto risco de viés, resultando em um julgamento global para cada estudo. Já os estudos observacionais (coorte, caso-controle, transversal) foram avaliados utilizando a *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS), considerando critérios de seleção, comparabilidade e avaliação dos desfechos, permitindo classificar os estudos como de alta, moderada ou baixa qualidade metodológica.

A certeza da evidência referente aos desfechos primários, intensidade da dor e QV, foi avaliada segundo a abordagem GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*). A avaliação considerou os seguintes domínios: risco de viés, inconsistência entre os estudos, evidência indireta, imprecisão das estimativas e viés de publicação. A certeza da evidência foi classificada em quatro níveis: alta, moderada, baixa ou muito baixa. Um resumo das evidências (*Summary of Findings* - SoF) foi elaborado para apresentar de forma clara os principais resultados e a confiabilidade das estimativas de efeito para cada comparação de tratamento analisada.

4.7 SÍNTESE DOS DADOS

A análise dos dados foi conduzida por meio de uma síntese descritiva e interpretativa, seguindo a etapa de "apresentação e interpretação dos resultados" proposta por Whitemore e Knafl (2005). O processo analítico ocorreu em três fases sequenciais.

Na primeira fase, os estudos foram categorizados por tipo de intervenção (farmacológica ou não farmacológica) e seus desfechos clínicos (redução da dor e melhora da qualidade de vida) foram tabulados para identificar padrões de eficácia.

Na segunda fase, realizou-se o cruzamento entre os desfechos clínicos observados e os mecanismos de ação conhecidos das intervenções. Buscou-se identificar se a eficácia clínica de um tratamento (ex: antidepressivo ou laserterapia) poderia ser explicada pela modulação de vias neurais específicas (ex: vias serotoninérgicas ou neuroinflamatórias), utilizando os dados de biomarcadores dos estudos incluídos para sustentar essas correlações.

Por fim, na terceira fase, a interpretação dos resultados foi ponderada pela avaliação do risco de viés (*RoB 2* e *NOS*) e pela certeza da evidência (*GRADE*). Estudos classificados com alto risco de viés tiveram sua contribuição para a conclusão final analisada com maior cautela, destacando-se as limitações na força de recomendação. Essa triangulação de dados permitiu inferir a natureza neuropática da síndrome com base na resposta terapêutica e na plausibilidade biológica.

5 RESULTADOS

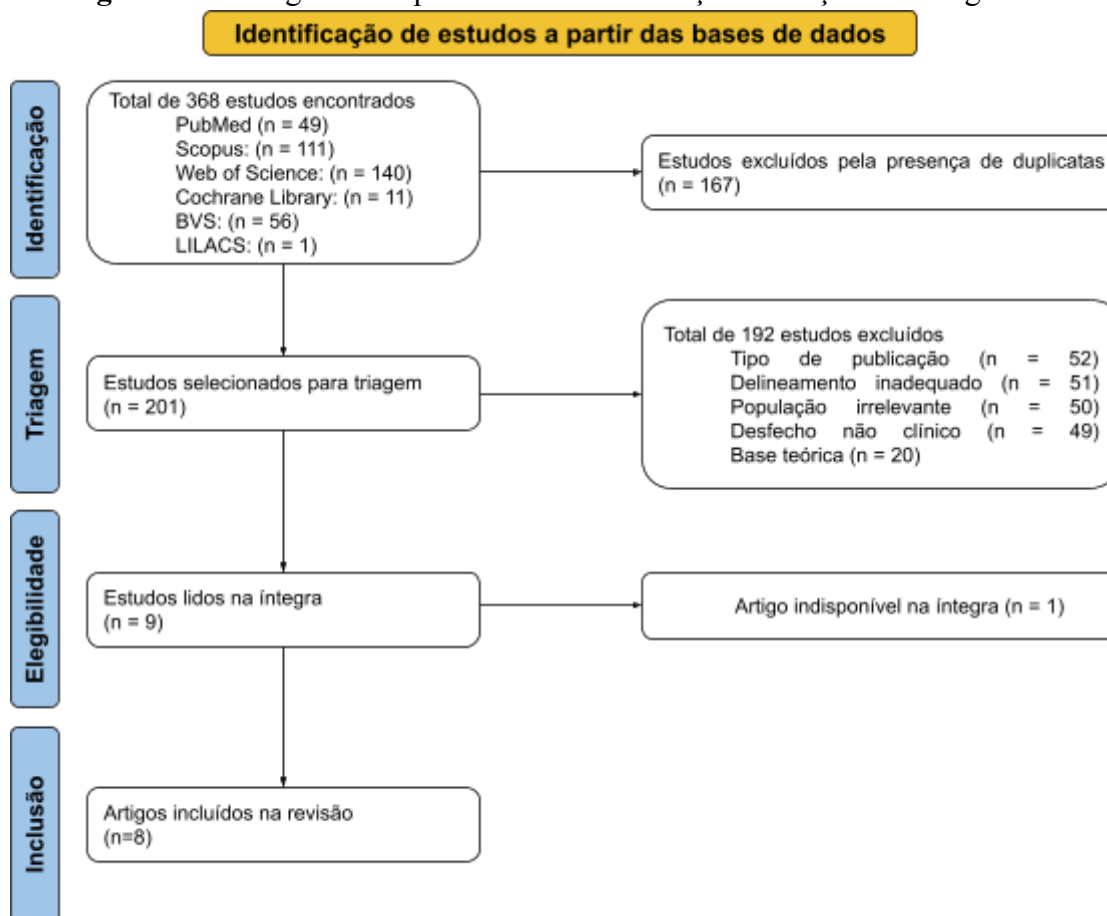
5.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

A estratégia de busca desenvolvida para esta revisão resultou na identificação de 368 registros provenientes de seis bases de dados: PubMed (n=49), Scopus (n=111), Web of Science (n=140), Cochrane Library (n=11), Biblioteca Virtual em Saúde - BVS (n=56) e LILACS (n=1). Todos os registros foram importados para a plataforma Rayyan[®]. Após a remoção de 167 duplicatas, restaram 201 registros únicos para triagem inicial.

Na primeira etapa da seleção, a leitura de títulos e resumos com base nos critérios de elegibilidade resultou na exclusão de 192 estudos. Os principais motivos para exclusão, ressaltando-se que um mesmo artigo pode ter sido contabilizado em mais de uma categoria por apresentar múltiplas inadequações simultâneas, foram tipo de publicação inadequado (revisões, editoriais, relatos de caso, protocolos; n=52), delineamento metodológico não condizente com os critérios de inclusão (n=51), população-alvo incompatível (n=50), ausência de desfechos clínicos relevantes (n=49) ou por se tratarem de artigos de base teórica sem dados empíricos (n=20).

Nove estudos foram considerados potencialmente elegíveis e submetidos à leitura na íntegra. Destes, um foi excluído por não ter seu texto completo localizado, impossibilitando a avaliação de sua elegibilidade. Ao final, oito estudos preencheram todos os critérios de inclusão e compuseram a amostra final desta revisão. O processo completo de seleção está ilustrado no fluxograma abaixo (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma do processo de identificação e seleção dos artigos da revisão.



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

5.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Foram incluídos oito (n=8) estudos que atenderam aos critérios de elegibilidade. Do ponto de vista da origem documental, quatro (n=4) registros provêm das buscas em PubMed (50,0%), um (n=1) foi identificado através do Scopus (12,5%) e três (n=3), Web of Science (37,5%). As principais características metodológicas, populacionais e de intervenção dos oito estudos incluídos nesta revisão estão sumarizadas no Quadro 3.

Tabela 1 - Características dos estudos incluídos na revisão integrativa.

ESTUDO	BASE DE DADOS	PAÍS	DELINEAMENTO	POPULAÇÃO (n)	INTERVENÇÃO	DURAÇÃO	PRINCIPAIS RESULTADOS
Zoric <i>et al.</i> , (2018)	Scopus	Sérvia	ECR	100 (76% mulheres, idade média ~65a)	I: Fluoxetina (20mg/dia) C: Placebo	6 meses	A fluoxetina foi significativamente superior ao placebo na redução da dor (p<0,001) e dos sintomas depressivos.
Fénelon <i>et al.</i> , (2017)	PubMed	França	Estudo Observacional Retrospectivo	39 (85% mulheres, idade média 65a)	I1: Clonazepam (0,5-1 mg/dia) I2: Amitriptilina (10-30mg/dia)	3 meses	Ambos os fármacos promoveram redução significativa da dor (média de 7 para 4), sem diferença estatística entre eles.
Adamo <i>et al.</i> , (2020)	Web of Science	Itália	ECR	150 (68,6% mulheres, idade média 66a)	I: Vortioxetina C: Outros antidepressivos (ISRS/IRSN)	52 semanas	A vortioxetina apresentou maiores taxas de resposta (77%) e remissão (60%), com melhora superior nos sintomas de ansiedade e sono.
Adamo <i>et al.</i> , (2025) (publicado online em 2024)	Web of Science	Itália	ECR	203 refratários (89% mulheres, idade média 65a)	I1: Adição de Pregabalina ao ISRS/IRSN C: Troca para Vortioxetina	52 semanas	A estratégia de adicionar pregabalina foi mais rápida e eficaz na redução da dor (p=0,006) e dos sintomas de humor.

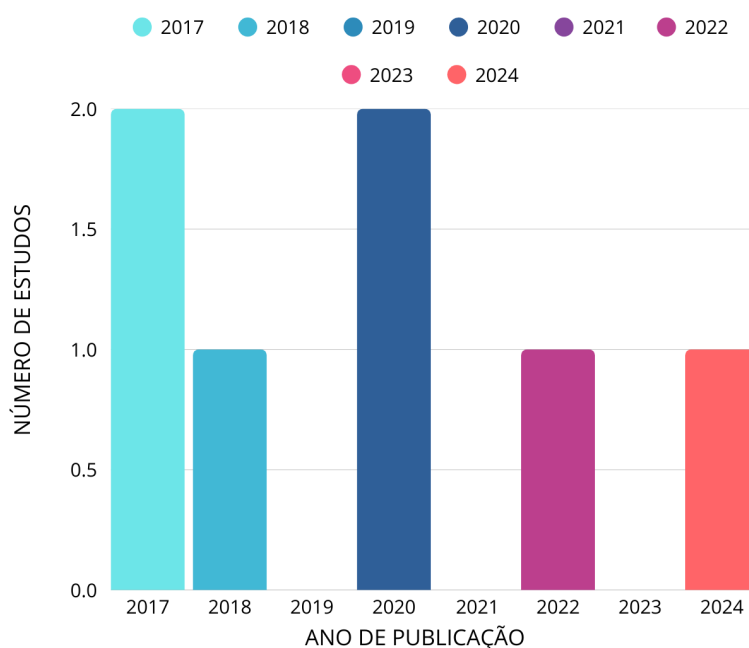
Castillo-Felipe <i>et al.</i> , (2022)	PubMed	Espanha	ECR	64 (91% mulheres, idade média 65a)	I1: Melatonina I2: Clonazepam I3: Melatonina + Clonazepam; C: Placebo	8 semanas	A melatonina foi superior ao placebo na redução da dor ($p<0,05$) e na melhora da qualidade de vida e ansiedade. Clonazepam isolado não foi superior ao placebo.
Zavoreo <i>et al.</i> , (2017)	Web of Science	Croácia	ECR	42 (90% mulheres)	I1: Acupuntura I2: Acupuntura + Vitamina C C: Acupuntura simulada	4 semanas	A acupuntura (com ou sem vitamina C) foi superior ao placebo na redução da dor e da sensação de boca seca ($p<0,05$).
García-Martínez <i>et al.</i> , (2024)	PubMed	Espanha	ECR	89 (90% mulheres, idade média 66a)	I1: Laser (FBM) I2: Clonazepam I3: Laser (FBM) + Clonazepam C: Laser simulado	4 semanas	O laser (isolado ou combinado) foi superior ao placebo na redução da dor. O laser isolado reduziu múltiplas citocinas pró-inflamatórias.
Sekine <i>et al.</i> , (2020)	PubMed	Japão	ECR	20 com SAB + 20 controles	I: Mastigação de goma real C: Mastigação simulada	Agudo (20 min/dia)	A mastigação real reduziu significativamente a dor e os níveis plasmáticos de adrenalina, dopamina e serotonina no grupo com síndrome da ardência bucal.

Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

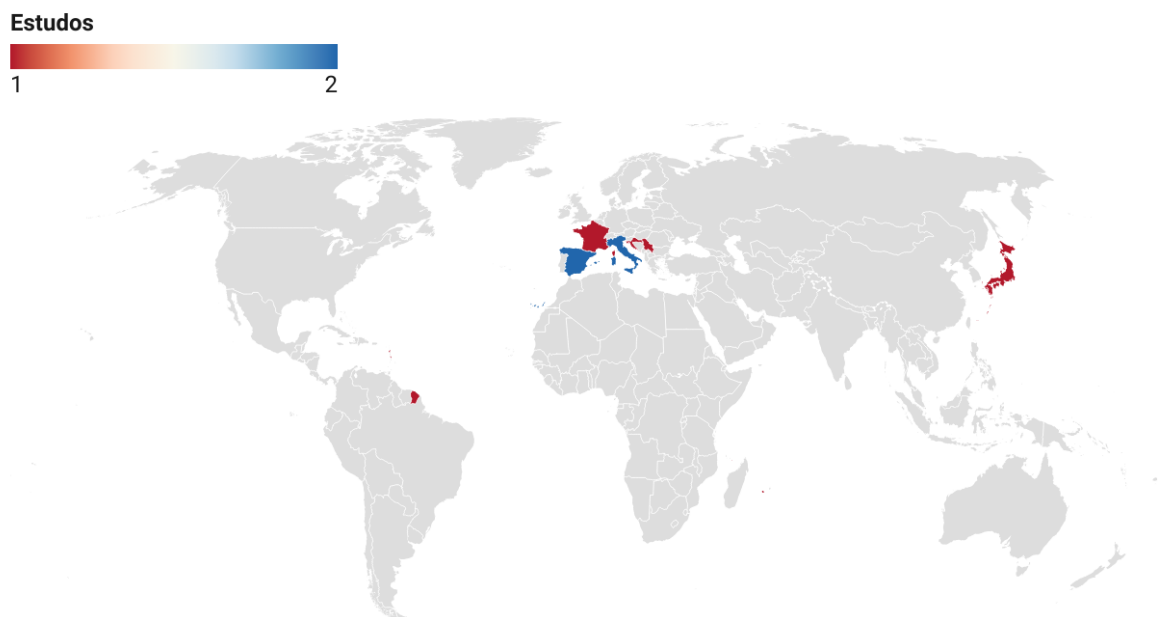
Em termos cronológicos, os estudos foram publicados entre 2017 e 2024, com a seguinte distribuição: 2017 (n=2; 25%), 2018 (n=1; 12,5%), 2020 (n=2; 25%), 2022 (n=1; 12,5%) e 2024 (n=2; 25%), conforme Figura 2. Esse panorama temporal indica um interesse periódico e recente pela temática, com pico relativo nos anos mais próximos à elaboração do presente trabalho.

Figura 2 - Distribuição dos estudos por ano de publicação.

Fonte: Elaborado pelo autor (2025).



Geograficamente, a produção concentrou-se na Europa: Espanha (n=2; 25%) e Itália (n=2; 25%) somaram metade dos estudos, enquanto Sérvia, França e Croácia contabilizaram um estudo cada (12,5% cada). Fora do continente europeu, houve apenas um estudo realizado no Japão (n=1; 12,5%), conforme Figura 3. Esse padrão evidencia uma predominância de investigações conduzidas em países europeus do sul e centro-leste, ao passo que outras regiões do globo permanecem sub representadas, limitando a generalização dos achados para diferentes contextos epidemiológicos e assistenciais.

Figura 3 - Distribuição dos estudos por país de publicação.

Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

Quanto ao delineamento metodológico, a maioria dos estudos incluídos correspondeu a delineamentos intervencionais. Foram identificados sete ($n=7$) ensaios clínicos randomizados (87,5% do total), incluindo estudos duplo-cego *crossover*, *single-blind* e abertos. O delineamento restante correspondeu a um estudo observacional retrospectivo (12,5%). Essa distribuição evidencia um foco translacional na avaliação de terapias, embora a inconsistência metodológica reflita variações no rigor e na validade interna dos achados.

A população total desta revisão compreendeu 707 pacientes distribuídos nos oito estudos. O perfil demográfico foi notavelmente homogêneo e consistente com a epidemiologia clássica da SAB, com uma predominância do sexo feminino, representando em média 79,3% do total de participantes. A faixa etária também foi consistente, com a idade média dos pacientes situando-se em torno dos 65 anos em todos os estudos. Essa caracterização confirma que as evidências analisadas se aplicam primariamente a mulheres na pós-menopausa, principal grupo afetado pela síndrome.

Em relação às intervenções, a maioria ($n=5$; 62,5%) investigou terapias farmacológicas, incluindo antidepressivos, benzodiazepínicos, melatonina e tricíclicos. Dois estudos ($n=2$; 25%) avaliaram estratégias não farmacológicas, sendo elas FBM, acupuntura e estimulação mastigatória, e um estudo ($n=1$; 12,5%) abordou terapia combinada (FBM associado a clonazepam). Essa diversidade reflete a natureza multifatorial da síndrome e a busca por alternativas diante da resposta limitada às abordagens convencionais.

A duração das intervenções e do acompanhamento dos pacientes variou consideravelmente entre os estudos, revelando outra fonte de variabilidade. O período de tratamento estendeu-se desde intervenções agudas, como a mastigação de goma por 20 minutos em um único dia (Sekine *et al.*, 2020), até protocolos de médio e longo prazo, com acompanhamento de três meses (Fénelon *et al.*, 2017), seis meses (Zoric *et al.*, 2018) e até 52 semanas (Adamo *et al.*, 2020; 2025). Essa ampla variação temporal é um fator crítico a ser considerado na interpretação da sustentabilidade dos efeitos terapêuticos observados.

A abordagem de mecanismos neurofisiológicos por meio de biomarcadores, foco central desta revisão, foi identificada em apenas três dos oito estudos incluídos (37,5%). Estes trabalhos se distinguiram por incorporar análises laboratoriais que abrangeram diferentes eixos fisiopatológicos: o neuroinflamatório (citocinas salivares), o neuroendócrino/autônomo (catecolaminas plasmáticas e marcadores de estresse) e o metabólico (ferritina e proteínas totais) (Castillo-Felipe *et al.*, 2022; García-Martínez *et al.*, 2024; Sekine *et al.*, 2020). A escassez de estudos com essa abordagem translacional representa uma lacuna crítica que deve ser mais explorada em trabalhos futuros.

Em relação aos critérios diagnósticos, observou-se divergência entre os estudos. Dois ensaios clínicos adotaram a classificação da *International Classification of Headache Disorders* (ICHD-3) (Sekine *et al.*, 2020; Zoric *et al.*, 2018). García-Martínez *et al.*, (2024) também citaram a ICHD-3 como referência, porém aplicaram-na de forma modificada, exigindo tempo mínimo de sintomas de seis meses e bilateralidade, além da ausência de alterações clínicas e sistêmicas. Fénelon *et al.*, (2017) utilizaram a definição da *International Headache Society* (IHS) (2013), que estabelece dor em mucosa oral normal por pelo menos três meses, presente em duas ou mais horas diárias. Adamo *et al.*, (2020; 2025) basearam-se na *International Classification of Orofacial Pain* (ICOP), enquanto Castillo-Felipe *et al.*, (2022) empregaram os critérios de Scala (2003). Já Zavoreo *et al.*, (2017) estabeleceram diagnóstico clínico de SAB primária mediante exclusão laboratorial de causas locais e sistêmicas. Essa diversidade, somada às adaptações feitas por alguns autores, revela a falta de padronização diagnóstica entre os estudos, o que pode impactar a comparabilidade dos resultados. Os diferentes critérios empregados encontram-se resumidos no Quadro 4.

Os instrumentos de avaliação utilizados nos estudos variaram amplamente, abrangendo medidas de dor, humor, ansiedade, xerostomia e função salivar. O Quadro 5 apresenta, de forma resumida, todas as escalas e métodos empregados, acompanhados de suas descrições e respectivos domínios de aplicação.

Quadro 3 - Critérios diagnósticos utilizados nos estudos incluídos.

CRITÉRIO	DESCRIÇÃO	ESTUDOS
ICHD-3 (<i>International Classification of Headache Disorders</i> , 3ª ed.)	Dor ou queimação intraoral recorrente em mucosa normal, ≥ 3 meses, ≥ 2 h/dia, sem causa local ou sistêmica identificável.	Sekine <i>et al.</i> , 2020 Zoric <i>et al.</i> , 2018
ICHD-3 (modificada)	Baseado na ICHD-3, mas com exigência de ≥ 6 meses de sintomas, bilateralidade e exclusão laboratorial de causas locais e sistêmicas.	García-Martínez <i>et al.</i> , 2024
ICOP (<i>International Classification of Orofacial Pain</i> , 2020/2021)	Dor em queimação intraoral persistente, bilateral, em mucosa normal, presente diariamente por > 2 h em mais de 3 meses, após exclusão de causas locais e sistêmicas. Diferencia SAB primária (idiopática) de secundária (associada a outras condições).	Adamo <i>et al.</i> , 2020 Adamo <i>et al.</i> , 2025
IHS (<i>International Headache Society</i> , 2013)	Dor contínua em mucosa oral normal, sem alterações visíveis, duração mínima de 3 meses, presente em ≥ 2 h/dia; requer exclusão de outras doenças orais.	Fénelon <i>et al.</i> , 2017
Critérios de Scala (2003)	Dor em queimação oral persistente por ≥ 4 –6 meses, mucosa normal ao exame clínico e exclusão de doenças sistêmicas, locais e psiquiátricas.	Castillo-Felipe <i>et al.</i> , 2022
Diagnóstico clínico por exclusão laboratorial	SAB primária definida clinicamente, após exclusão de causas locais e sistêmicas por exames laboratoriais (hemograma, Fe, B ₁₂ , ácido fólico, glicemia, hormônios tireoidianos).	Zavoreo <i>et al.</i> , 2017

Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

Quadro 4 - Descrição das escalas utilizadas nos estudos incluídos.

ESCALA	DESCRIÇÃO	ESTUDOS
Escala Visual Analógica para ardência e xerostomia (EVA/VAS/VNS)	Escala composta por uma linha reta de 10 cm, na qual o paciente indica a intensidade da ardência ou da xerostomia percebida. A pontuação varia de 0 (ausência de sintomas) a 10 (máxima intensidade).	Adamo <i>et al.</i> , (2020), Adamo <i>et al.</i> , (2025), Castillo-Felipe <i>et al.</i> , (2022), Fenelon <i>et al.</i> , (2017), Garcia Martinez <i>et al.</i> , (2024), Sekine <i>et al.</i> , (2020), Zavoreo <i>et al.</i> , (2017), Zoric <i>et al.</i> , (2018)
<i>Oral Health Impact Profile-14</i> (OHIP-14)	Questionário com 14 itens destinado a avaliar o impacto da saúde bucal na qualidade de vida. Abrange sete domínios: limitação funcional, dor/desconforto físico, desconforto psicológico, incapacidade física, incapacidade psicológica, incapacidade social e deficiência.	Castillo-Felipe <i>et al.</i> , (2022), Garcia Martinez <i>et al.</i> , (2024), Zavoreo <i>et al.</i> , (2017)
<i>Pittsburgh Sleep Quality Index</i> (PSQI)	Instrumento que avalia a qualidade do sono e seus padrões no último mês. O escore total varia de 0 a 21, sendo que valores superiores a 5 indicam má qualidade do sono.	Adamo <i>et al.</i> (2025), Castillo-Felipe <i>et al.</i> , (2022)
<i>Epworth Sleepiness Scale</i> (ESS)	Escala composta por 8 itens que mede a probabilidade de adormecer em diferentes situações cotidianas. O escore total varia de 0 a 24, sendo valores mais altos indicativos de maior sonolência diurna.	Castillo-Felipe <i>et al.</i> , (2022)
<i>Hamilton Depression/Anxiety Rating Scale</i> (HAM-D/HAM-A)	Escalas clínicas aplicadas por meio de entrevista estruturada, utilizadas para avaliar a gravidade dos sintomas de depressão (HAM-D) e de ansiedade (HAM-A).	Adamo <i>et al.</i> , (2020), Adamo <i>et al.</i> , (2025), Zavoreo <i>et al.</i> , (2017), Zoric <i>et al.</i> , (2018)
<i>Short-Form McGill Pain Questionnaire</i> (SF-MPQ)	Versão reduzida do questionário McGill, elaborado para avaliar a experiência dolorosa por meio de componentes sensoriais e afetivos da dor.	Adamo <i>et al.</i> , (2020), Adamo <i>et al.</i> , (2025)

<i>Clinical Global Impression</i> (CGI-S/CGI-I/CGI-E)	Escalas para o clínico avaliar a Gravidade da doença (S), a Melhora global (I) e a Eficácia do tratamento (E).	Adamo <i>et al.</i> , (2020), Adamo <i>et al.</i> , (2025)
<i>Beck Depression Inventory-II</i> (BDI-II)	Instrumento de autorrelato composto por 21 itens que avaliam a presença e a gravidade de sintomas depressivos. Cada item é pontuado de 0 a 3, totalizando um escore que reflete a intensidade da depressão.	Zoric <i>et al.</i> , (2018)
<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> (HADS)	Escala composta por 14 itens, subdivididos em duas subescalas (ansiedade e depressão). Cada item é pontuado de 0 a 3, e escores iguais ou superiores a 10 em cada subescala sugerem provável presença de transtorno.	Castillo-Felipe <i>et al.</i> , (2022)
<i>Mini-Nutritional Assessment</i> (MNA)	Questionário utilizado para triagem e avaliação do estado nutricional, identificando risco de desnutrição.	Garcia Martinez <i>et al.</i> , (2024)
<i>Profile of Mood States</i> (POMS)	Avalia seis estados de humor distintos: Tensão-Ansiedade, Depressão-Abatimento, Raiva-Hostilidade, Vigor, Fadiga e Confusão.	Sekine <i>et al.</i> , (2020)
<i>State-Trait Anxiety Inventory</i> (STAI)	Questionário que mede a presença de sintomas atuais de ansiedade (estado) e a propensão geral a ser ansioso (traço).	Zavoreo <i>et al.</i> , (2017)
<i>Xerostomy Inventory</i>	Questionário com 11 itens que exploram a sensação de boca seca, com pontuações mais altas indicando maior percepção de secura.	Garcia Martinez <i>et al.</i> , (2024)

Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

5.3 SÍNTESE DOS RESULTADOS

5.3.1 Panorama dos desfechos e escalas utilizadas

Antes de detalhar os achados específicos de cada artigo, uma análise agregada dos instrumentos de avaliação, compilados no Quadro 5, revela tendências metodológicas importantes na área. Observa-se uma quase universalidade no uso da EVA para a mensuração da intensidade da dor, consolidando-a como a medida de desfecho primário padrão nesses estudos. A dimensão psicológica também foi um foco central, avaliada por um conjunto diversificado de ferramentas, como as Escalas Hamilton (HAM-D/A), o BDI e a HADS, embora se verifique uma considerável heterogeneidade nos instrumentos utilizados, sugerindo uma ausência de consenso sobre a melhor ferramenta.

5.3.2 Eficácia das terapias farmacológicas

As intervenções farmacológicas representaram a abordagem predominante entre os estudos incluídos, com um foco claro em agentes que atuam sobre o SNC para a modulação da dor. As evidências se concentraram principalmente em diferentes classes de antidepressivos, benzodiazepínicos e outros neuromoduladores como a melatonina.

A classe dos antidepressivos foi a mais investigada. A evidência essencial foi fortalecida pelo ensaio de Zoric *et al.* (2018), no qual a fluoxetina, após três meses de tratamento, demonstrou ser superior ao placebo na redução da intensidade da dor. A diminuição média na EVA foi de 2,0 pontos no grupo de tratamento, em comparação com 1,7 pontos no grupo placebo. Em um estudo retrospectivo, Fénelon *et al.* (2017) encontraram eficácia analgésica semelhante entre a amitriptilina e o clonazepam, com a dor caindo de uma mediana de 7,0 para aproximadamente 4,0 em ambos os grupos. Avançando para agentes mais novos, Adamo *et al.* (2020) mostraram que a vortioxetina apresentou taxas de resposta (96,6%) e remissão (83,3%) superiores a outros ISRS/IRSNs. O desafio dos casos refratários foi abordado pelo mesmo grupo de pesquisa, Adamo *et al.* (2025). Em seu ensaio, a adição de pregabalina foi testada em dois grupos: um recebendo vortioxetina e outro recebendo antidepressivos ISRS/IRSN convencionais. Os resultados indicaram que a combinação com vortioxetina foi mais rápida e eficaz para o alívio da dor ($p=0,006$). Esse achado sugere um benefício sinérgico ao se modular simultaneamente as vias serotoninérgicas/noradrenérgicas e as vias mediadas pelo GABA.

Em contrapartida, os achados para benzodiazepínicos e outros agentes neuromoduladores apresentaram um cenário mais complexo. Embora o clonazepam tenha se

mostrado eficaz no estudo de Fénelon *et al.* (2017), sua superioridade foi questionada no ensaio de Castillo-Felipe *et al.* (2022), no qual o fármaco não demonstrou diferença significativa em relação ao placebo nos desfechos primários de dor e QV ($p > 0,05$). No mesmo estudo, a melatonina emergiu como uma alternativa, mostrando-se superior ao placebo na redução da dor ($p < 0,05$), na melhora da QV (OHIP) e na diminuição dos sintomas de ansiedade e depressão (HADS). Além dos desfechos clínicos, este estudo também investigou uma série de biomarcadores salivares, cujos achados serão analisados em detalhe na seção 6.3.4.

5.3.3 Eficácia das terapias não farmacológicas

As abordagens não farmacológicas investigadas nos estudos incluídos focaram na modulação do sistema nervoso por meio de estimulação periférica, com o objetivo de induzir respostas analgésicas locais e centrais. As terapias avaliadas foram a acupuntura, a FBMe a estimulação sensorial mastigatória.

A neuromodulação através de técnicas de medicina integrativa foi abordada por Zavoreo *et al.* (2017) em um ensaio que comparou acupuntura real, acupuntura com vitamina C e acupuntura simulada (placebo). Os resultados mostraram que os grupos que receberam acupuntura real (com ou sem vitamina C) tiveram uma redução significativa na EVA e na sensação de boca seca em comparação ao grupo placebo ($p < 0,05$), sugerindo um efeito neuromodulador central que transcende a simples alteração do fluxo salivar.

A FBM também sugere eficácia. No ensaio clínico de García-Martínez *et al.* (2024), o grupo que recebeu FBM como monoterapia apresentou uma redução significativa da dor e melhora na QV (OHIP) em comparação ao grupo que recebeu a aplicação de um laser simulado. Neste mesmo estudo, a terapia combinada de laser com clonazepam também foi eficaz, embora sem demonstrar superioridade estatística em relação ao uso do laser isoladamente. Este efeito clínico foi acompanhado por alterações objetivas em marcadores biológicos, cujos achados inflamatórios serão detalhados na seção 6.3.4.

Por fim, uma estratégia de modulação sensorial simples foi avaliada por Sekine *et al.* (2020). O estudo apontou que a mastigação de goma por 20 minutos foi capaz de promover uma redução aguda e significativa da dor em pacientes com SAB ($p < 0,05$), um efeito não observado com a mastigação simulada. Este achado sugere um mecanismo de "portão sensorial", no qual um estímulo mecânico inócuo pode inibir a percepção da dor. Interessantemente, a analgesia foi correlacionada com alterações nos níveis de catecolaminas

plasmáticas, fornecendo uma janela para os mecanismos autonômicos da dor, que serão abordados na próxima seção.

5.3.4 Síntese dos achados de biomarcadores

Conforme sinalizado nas seções anteriores, três dos estudos incluídos forneceram uma janela para os mecanismos fisiopatológicos através da análise de biomarcadores, explorando os eixos neuroinflamatório, autonômico e de estresse. No eixo neuroinflamatório, García-Martínez *et al.* (2024) demonstraram que a FBM, a qual se mostrou clinicamente eficaz, promoveu uma redução significativa em diversas citocinas pró-inflamatórias salivares, incluindo IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α e outras. Este é um achado direto que correlaciona a melhora da dor a uma modulação da resposta imune local na mucosa oral.

No eixo do SNA e de neurotransmissores centrais, Sekine *et al.* (2020) observaram que a analgesia induzida pela mastigação de goma foi acompanhada por uma redução significativa nos níveis plasmáticos de adrenalina, dopamina e serotonina. Isso sugere que a intervenção sensorial periférica foi capaz de modular agudamente a atividade do sistema simpático e de vias monoaminérgicas centrais.

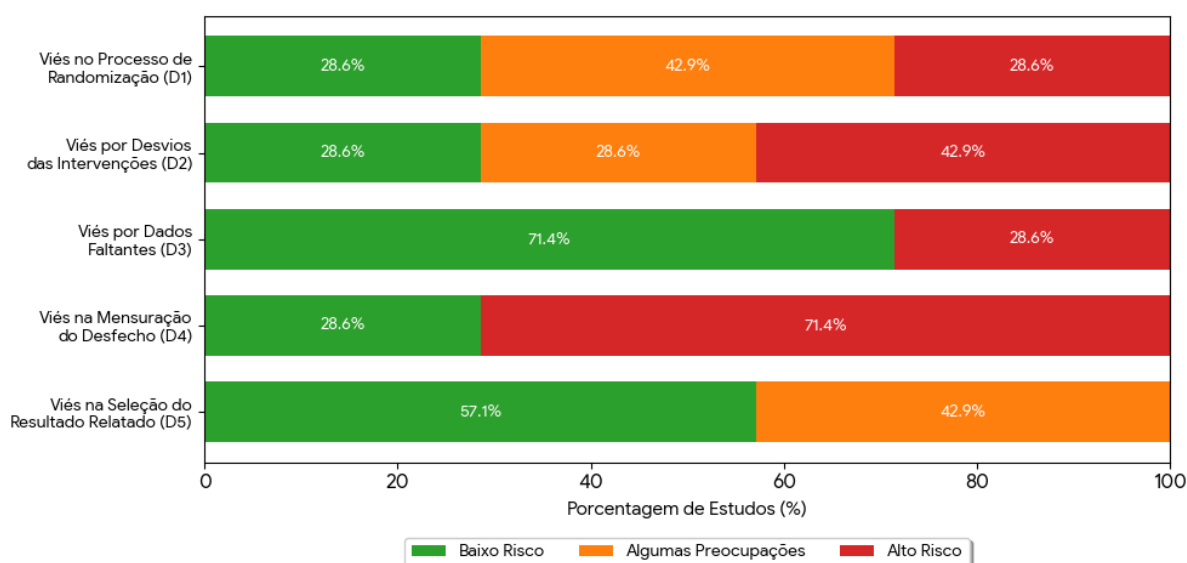
Finalmente, no eixo de estresse e metabólico, Castillo-Felipe *et al.* (2022) não detectaram alterações estatisticamente significativas nos biomarcadores salivares (como ocitocina ou ferritina) como um efeito direto do tratamento com melatonina ou clonazepam. No entanto, o mesmo estudo forneceu achados correlacionais exploratórios interessantes, independentes da intervenção, ao observar, por exemplo, que níveis mais altos de ferritina salivar se associaram a menores sintomas de depressão.

5.4 RISCO DE VIÉS E ANÁLISE DA CERTEZA DE EVIDÊNCIA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

A avaliação da qualidade metodológica, através das ferramentas RoB 2 e NOS, revelou considerável fragilidade nas evidências: apenas um ensaio clínico (Castillo-Felipe *et al.*, 2022) foi considerado de baixo risco de viés, destacando-se pela metodologia de randomização e cegamento. Posicionando-se em um nível intermediário, o estudo de Sekine *et al.* (2020) foi classificado como de "algumas preocupações". Embora metodologicamente forte em aspectos como o cegamento dos avaliadores, a ausência de detalhes sobre o processo de randomização e ocultação da alocação gerou incertezas que impediram uma avaliação mais favorável. Contudo, a maior parte da evidência provém de estudos com problemas mais

graves, com a maioria (n=6; 75%) sendo classificada como de alto risco de viés, comprometendo a validade interna de seus achados. A Figura 4 resume a avaliação do risco de viés para cada domínio da ferramenta RoB 2, consolidando os achados dos sete ensaios clínicos.

Figura 4 - Resumo do risco de viés dos ensaios clínicos incluídos (n=7).



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

As fragilidades metodológicas se manifestaram em diferentes etapas do processo de pesquisa, englobando desde a concepção dos ensaios, com a ausência de cegamento em desenhos *open-label* (Adamo *et al.*, 2020; Adamo *et al.*, 2025) e falhas na randomização (Zavoreo *et al.*, 2017; Zoric *et al.*, 2018), até a fase de análise, com o manejo inadequado de perdas de seguimento (Garcia-Martinez *et al.*, 2024) e as limitações intrínsecas de estudos observacionais (Fénelon *et al.*, 2017). Para este último, a análise detalhada pela NOS é apresentada no Quadro 6.

Essa fragilidade metodológica impactou diretamente a análise da certeza da evidência (*GRADE*), cuja conclusão central é que nenhuma intervenção para o alívio da dor na SAB atingiu o nível de evidência "alto". A evidência de maior certeza foi classificada como “moderada” e se restringiu às comparações provenientes do único estudo de baixo risco de viés (Castillo-Felipe *et al.*, 2022), avaliando clonazepam e melatonina. Mesmo neste cenário, a certeza foi rebaixada devido à imprecisão dos resultados, consequência do pequeno tamanho amostral. Para todas as demais intervenções, incluindo fluoxetina, amitriptilina, FBM, acupuntura e vortioxetina, a certeza da evidência foi classificada como “baixa” ou “muito baixa”. O Quadro 7 consolida esses achados, apresentando a análise detalhada da certeza da evidência para cada comparação nos desfechos de eficácia, segurança e sintomas psicológicos.

Quadro 5 - Análise de Risco de Viés do Estudo Observacional (NOS).

DOMÍNIO	ITEM AVALIADO	CLASSIFICAÇÃO DO RISCO DE VIÉS	JUSTIFICATIVA RESUMIDA
SELEÇÃO	Representatividade da coorte exposta	MODERADO	Seleção de um único centro de referência, podendo não representar a população geral.
	Seleção da coorte não exposta	ALTO	Uso de controles históricos, com os grupos sendo tratados em períodos de tempo diferentes.
	Verificação da exposição	BAIXO	Tratamento verificado por meio de prontuários médicos confiáveis.
	Desfecho ausente no início	ALTO	Todos já apresentavam dor no <i>baseline</i> (critério diagnóstico), impossibilitando a ausência do desfecho inicial.
COMPARABILIDADE	Controle de fatores de confusão	ALTO	Falha em controlar fatores importantes como duração dos sintomas e comorbidades psiquiátricas.
DESFECHO	Avaliação do desfecho	ALTO	Natureza não cega (<i>open-label</i>) com desfecho subjetivo (dor), suscetível a viés de aferição.
	Duração do seguimento	BAIXO	Período de 3 meses considerado suficiente para observar o efeito terapêutico.
	Adequação do seguimento (perdas)	BAIXO	Os 39 incluídos foram selecionados por critérios de elegibilidade, sem perdas relevantes no seguimento de 3 meses.
GERAL	Risco de Viés Geral	ALTO	Comprometido por controles históricos, perdas massivas e avaliação de desfecho não cega.

Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

Essa fragilidade metodológica impactou diretamente a análise da certeza da evidência (*GRADE*), cuja conclusão central é que nenhuma intervenção para o alívio da dor na SAB atingiu o nível de evidência "alto". A evidência de maior certeza foi classificada como “moderada” e se restringiu às comparações provenientes do único estudo de baixo risco de viés (Castillo-Felipe *et al.*, 2022), avaliando clonazepam e melatonina. Mesmo neste cenário, a certeza foi rebaixada devido à imprecisão dos resultados, consequência do pequeno tamanho amostral. Para todas as demais intervenções, incluindo fluoxetina, amitriptilina, FBM, acupuntura e vortioxetina, a certeza da evidência foi classificada como “baixa” ou “muito baixa”. O Quadro 7 consolida esses achados, apresentando a análise detalhada da certeza da evidência para cada comparação nos desfechos de eficácia, segurança e sintomas psicológicos.

Quadro 6 - Análise da certeza de evidência pelo GRADE.

COMPARAÇÃO	GRADE PARA DOR	GRADE PARA SEGURANÇA	GRADE PARA SINTOMAS PSICOLÓGICOS	JUSTIFICATIVA
Clonazepam vs. Placebo (Castillo-Felipe <i>et al.</i> , 2022)	MODERADA ⊕⊕⊕○	MODERADA ⊕⊕⊕○	MODERADA ⊕⊕⊕○	Estudo de baixo RoB. Rebaixado em 1 nível em todos os desfechos por imprecisão (amostra pequena).
Melatonina vs. Placebo (Castillo-Felipe <i>et al.</i> , 2022)	MODERADA ⊕⊕⊕○	MODERADA ⊕⊕⊕○	MODERADA ⊕⊕⊕○	Estudo de baixo RoB. Rebaixado em 1 nível em todos os desfechos por imprecisão (amostra pequena/poucos eventos).
Fluoxetina vs. Placebo (Zoric <i>et al.</i> , 2018)	MUITO BAIXA ⊕○○○	MUITO BAIXA ⊕○○○	BAIXA ⊕⊕○○	Alto RoB (falhas na alocação/cegamento) impactou todos os desfechos. Imprecisão adicional para eficácia e segurança.
Goma de Mascar vs. Placebo (Sekine <i>et al.</i> , 2020)	BAIXA ⊕⊕○○	BAIXA ⊕⊕○○	BAIXA ⊕⊕○○	RoB ("algumas preocupações") e imprecisão (n=20) rebaixaram a certeza em todos os desfechos.
Clonazepam vs. Melatonina (Castillo-Felipe <i>et al.</i> , 2022)	MODERADA ⊕⊕⊕○	MODERADA ⊕⊕⊕○	MODERADA ⊕⊕⊕○	Estudo de baixo RoB. Rebaixado em 1 nível em todos os desfechos por imprecisão (amostra pequena).
Clonazepam vs. Amitriptilina (Fénelon <i>et al.</i> , 2017)	MUITO BAIXA ⊕○○○	MUITO BAIXA ⊕○○○	—	Estudo observacional com alto RoB (controles históricos, perdas) e imprecisão severa. Não avaliou desfechos psicológicos.

Clonazepam vs. FBM (Garcia-Martinez <i>et al.</i> , 2024)	MUITO BAIXA ⊕○○○	MUITO BAIXA ⊕○○○	—	Alto RoB (análise/aferição) e imprecisão (amostra pequena) comprometeram a evidência. Não avaliou desfechos psicológicos.
Acupuntura vs. Vitamina C (Zavoreo <i>et al.</i> , 2017)	MUITO BAIXA ⊕○○○	MUITO BAIXA ⊕○○○	MUITO BAIXA ⊕○○○	Alto RoB (randomização/cegamento) e imprecisão (amostra pequena) em todos os desfechos.
Vortioxetina vs. Outros Antidepressivos (Adamo <i>et al.</i> , 2020)	MUITO BAIXA ⊕○○○	MUITO BAIXA ⊕○○○	BAIXA ⊕⊕○○	Alto RoB (desenho <i>open-label</i>) impactou todos os desfechos. Imprecisão adicional para eficácia e segurança.
Vortioxetina + PGB vs. ISRS/ISRN + PGB (Adamo <i>et al.</i> , 2025)	BAIXA ⊕⊕○○	BAIXA ⊕⊕○○	BAIXA ⊕⊕○○	Alto RoB (desenho <i>open-label</i>) foi o principal fator de rebaixamento para todos os desfechos.
FBM vs. Placebo (Garcia-Martinez <i>et al.</i> , 2024)	MUITO BAIXA ⊕○○○	MUITO BAIXA ⊕○○○	—	Alto RoB (análise/aferição) e imprecisão (amostra pequena) comprometeram a evidência. Não avaliou desfechos psicológicos.

Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

6 DISCUSSÃO

A presente revisão integrativa da literatura revela um panorama complexo sobre o manejo da SAB, marcado pela heterogeneidade de intervenções e por uma base de evidências ainda frágil. Apesar das limitações metodológicas encontradas na maioria dos estudos analisados, os achados apontam para uma convergência em torno da hipótese de que a SAB seja uma forma de dor neuropática, envolvendo desregulação em vias nervosas periféricas e centrais. Esta discussão irá analisar criticamente os achados, explorando os mecanismos de ação das terapias mais eficazes, o perfil dos pacientes acometidos e as implicações da alta comorbidade com transtornos de humor. Finalmente, serão abordadas as lacunas metodológicas prevalentes na literatura e propostas direções para pesquisas futuras, visando a consolidação de diretrizes clínicas mais específicas.

6.1 OS ACHADOS INDICAM QUE A SAB É UMA FORMA DE NEUROPATIA DE PEQUENAS FIBRAS.

Os resultados desta revisão, interpretados à luz da literatura neurofisiológica, sugerem que a NPF pode ser o principal substrato fisiopatológico da SAB primária (Jääskeläinen; Woda, 2017; Kouri *et al.*, 2024). Essa hipótese, embora consistente com os achados clínicos, deve ser vista com cautela, uma vez que a evidência direta nos estudos incluídos é limitada e a qualidade metodológica geral é baixa. A NPF é caracterizada pelo comprometimento seletivo de fibras finas mielinizadas (A δ) e não mielinizadas (C), responsáveis pela condução de estímulos térmicos e dolorosos (Devigili *et al.*, 2020; Gondim *et al.*, 2018). Essa fisiopatologia se alinha aos sintomas clássicos da síndrome, como dor em queimação, disestesias e parestesias, em contraste com as neuropatias de fibras grossas, que cursam com fraqueza e alterações proprioceptivas, ausentes na SAB primária. (Devigili *et al.*, 2020).

Embora nenhum estudo incluído tenha diagnosticado a NPF de forma direta, a resposta positiva a terapias utilizadas em outras dores neuropáticas, como a amitriptilina (Fénelon *et al.*, 2017) e, principalmente, a pregabalina (Adamo *et al.*, 2025), sugere fortemente que o alvo não é a mucosa, mas sim a via neural da dor. Esse raciocínio também se aplica a antidepressivos como fluoxetina e vortioxetina, que modulam circuitos serotoninérgicos centrais (Adamo *et al.*, 2020; Zoric *et al.*, 2018). Até mesmo intervenções não farmacológicas, como a FBM, consolidam essa perspectiva ao associarem a melhora clínica à modulação da neuroinflamação local (García-Martínez *et al.*, 2024).

Contudo, uma análise crítica revela uma lacuna metodológica importante. Apesar da forte inferência clínica, nenhum dos ensaios analisados utilizou biomarcadores objetivos para confirmar a presença ou a gravidade da NPF nos participantes. Conforme o consenso da Academia Brasileira de Neurologia, esse passo é essencial para um diagnóstico "bem definido" da condição (Gondim *et al.*, 2018). Técnicas como a biópsia de mucosa para quantificação da densidade de fibras nervosas intraepiteliais (DFNIE) ou o teste sensorial quantitativo (QST) poderiam fortalecer a correlação entre resposta clínica e disfunção neural. Essa lacuna compromete a estratificação dos pacientes e a definição de subtipos fisiopatológicos, dificultando o avanço para diretrizes terapêuticas mais precisas.

Entretanto, estudos externos oferecem suporte sólido à hipótese neuropática. O estudo seminal de Lauria *et al.* (2005) foi o primeiro a fornecer evidências histopatológicas diretas de uma etiologia orgânica para a SAB. Por meio de biópsias da ponta da língua, os pesquisadores demonstraram uma redução significativa, de aproximadamente 63%, na DFNIE em pacientes com a síndrome, além de alterações morfológicas nas fibras remanescentes compatíveis com degeneração axonal. Complementarmente, análises funcionais com QST identificaram padrões paradoxais de disfunção, como hipersensibilidade térmica sem hiperalgesia ao calor (Yilmaz *et al.*, 2016), enquanto a microscopia confocal de córnea revelou perda de fibras finas fora da cavidade oral, sugerindo que a SAB pode refletir uma manifestação localizada de uma NPF sistêmica (Kouri *et al.*, 2024; O'Neill *et al.*, 2019).

É pertinente notar, contudo, que a evidência de perda neural não é unânime. Em um estudo brasileiro, Antonio *et al.* (2023) não encontraram diferenças na densidade de fibras na lâmina própria da mucosa lingual de pacientes com SAB. Essa discrepância pode refletir diferenças metodológicas, uma vez que analisaram uma camada mais profunda do tecido ao invés das terminações intraepiteliais. Este achado introduz uma nuance crítica, levantando a possibilidade de que a patologia seja restrita às terminações nervosas mais superficiais, ou que, em alguns pacientes, a alteração é predominantemente funcional, mais próxima de uma canalopatia, isto é, defeitos em canais iônicos, do que estrutural.

Em conjunto, a literatura indica que a SAB se encaixa melhor em um modelo neuropático heterogêneo, com manifestações que variam desde a degeneração periférica até alterações centrais dopaminérgicas (Jääskeläinen; Woda, 2017). Essa visão não apenas contextualiza os achados desta revisão, mas também abre caminho para uma abordagem terapêutica mais personalizada, baseada na identificação do fenótipo predominante em cada paciente.

6.2 A MODULAÇÃO FARMACOLÓGICA DE NEUROTRANSMISSORES COMO A SEROTONINA, NORADRENALINA E GABA SUGERE QUE A SAB TEM UMA ORIGEM CENTRAL NO SISTEMA DA DOR.

6.2.1 O possível papel dos antidepressivos na modulação das vias descendentes da dor

Os achados desta revisão, que apontam para a eficácia de agentes de diferentes classes como a fluoxetina (Zoric *et al.*, 2018), a amitriptilina (Fénelon *et al.*, 2017) e a vortioxetina (Adamo *et al.*, 2020), contribuem para o papel dos antidepressivos como neuromoduladores centrais. A base biológica para esses resultados reside na capacidade desses fármacos de potencializar as vias descendentes de inibição da dor, um "freio" natural que funciona ao aumentar a disponibilidade de serotonina e noradrenalina nos circuitos analgésicos endógenos (Isenberg-Grzeda; Ellis, 2015).

Contudo, a evidência clínica revela duas limitações importantes: a divergência de resposta e a baixa tolerabilidade. O estudo de Nagamine *et al.* (2024), por exemplo, observou que apenas metade (51%) dos pacientes com SAB respondeu favoravelmente à amitriptilina. Este fenômeno de resposta parcial se relaciona com os próprios achados desta revisão, como os 22% de não respondedores à fluoxetina no ensaio de Zoric *et al.* (2018). Em segundo lugar, os efeitos adversos são comuns, chegando a taxas de abandono de até 20% em alguns estudos (Fénelon *et al.*, 2017; Suga *et al.*, 2019). Isso revela que, embora eficazes em parte dos casos, os antidepressivos não representam uma solução universal.

Uma explicação para essa variabilidade parece residir na neurobiologia da SAB. O chamado “paradoxo da serotonina” sugere que, em certos indivíduos, o aumento desse neurotransmissor pode até facilitar a dor, dependendo dos subtipos receptoriais envolvidos (Nagamine *et al.*, 2024). Mecanismos autonômicos também parecem influenciar: Kawasaki *et al.* (2018) observaram que indivíduos ou casos não respondedores à amitriptilina exibiam hiperatividade simpática, sugerindo que alterações autonômicas podem anular o efeito analgésico esperado.

A literatura mais recente questiona os modelos farmacológicos tradicionais de dose-resposta linear para a SAB. Estudos de Maeda *et al.* (2025) e Nagamine *et al.* (2025) sugerem que, por exemplo, para a amitriptilina, a curva de eficácia tem formato de sino (ou "U" invertido), indicando que a dose terapêutica eficaz para analgesia é consideravelmente menor do que a dose antidepressiva usual. O aumento da dose além dessa janela terapêutica personalizada pode não apenas reduzir a eficácia devido a mecanismos homeostáticos compensatórios e bloqueios excessivos, como também aumentar a probabilidade de efeitos adversos e abandono do tratamento.

Do ponto de vista neurofisiológico, a eficácia da amitriptilina na SAB parece transcender a inibição da recaptação de monoaminas. O fármaco atua como bloqueador de canais de sódio e, crucialmente, como antagonista dos receptores NMDA, promovendo dessensibilização dependente de cálcio e bloqueio de canal aberto (Nagamine *et al.*, 2025; Stepanenko *et al.*, 2019). Essa interação multifacetada reduz a excitabilidade neuronal e combate diretamente a sensibilização central característica da síndrome. Contudo, doses excessivas podem levar a um bloqueio desproporcional desses receptores, prejudicando a plasticidade sináptica benéfica e gerando efeitos rebote (Birkinshaw *et al.*, 2023).

Diante desses desafios, novas estratégias têm sido testadas. A administração tópica surge como alternativa, já que a amitriptilina em bochecho mostrou alívio da dor com melhor tolerabilidade e efeito direto sobre canais de sódio (Nav1.7 e Nav1.9) na mucosa oral (Lebel *et al.*, 2024). Outra possibilidade é a combinação terapêutica. Adamo *et al.* (2025) demonstraram que associar pregabalina a antidepressivos potencializou a resposta clínica, provavelmente pelo efeito complementar das vias monoaminérgica e GABAérgica. Esse raciocínio é sustentado por casos em que pacientes refratários a IRSNs responderam de forma marcante à pregabalina isolada (Ito *et al.*, 2015).

Em conjunto, a evidência sugere que os antidepressivos exercem papel central na modulação da dor em SAB, mas sua eficácia plena depende de estratégias que considerem o perfil do paciente, tolerabilidade e mecanismos fisiopatológicos específicos. Assim, a tendência atual aponta para um uso mais seletivo, associado a outras terapias, em vez de uma aplicação indiscriminada como monoterapia.

6.2.2 O papel dos benzodiazepínicos na SAB: Efeito analgésico primário ou modulação da ansiedade?

O clonazepam é uma das opções terapêuticas mais estudadas na SAB. Estudos observacionais, como o de Fénelon *et al.* (2017), sugerem uma redução clínica relevante da dor com o uso do clonazepam, posicionando-o com uma eficácia comparável à da amitriptilina na rotina clínica. Esses dados de vida real sustentaram sua adoção em protocolos iniciais, corroborada por metanálises anteriores (Cui *et al.*, 2016).

Contudo, ensaios randomizados mais recentes trouxeram resultados conflitantes. ECRs controlados não conseguiram demonstrar superioridade estatisticamente significativa do clonazepam sistêmico em baixa dose frente ao placebo (Castillo-Felipe *et al.*, 2022; García-Martínez *et al.*, 2024). Essa dicotomia entre evidência observacional e ensaios rigorosos gera a dúvida central: o benefício do clonazepam deriva de um efeito analgésico

direto ou de uma modulação das comorbidades psiquiátricas (ansiedade/depressão) frequentemente associadas à SAB?

Há argumentos em favor de um efeito neuromodulador primário. Alguns estudos mostraram redução da dor sem alteração concomitante nos escores de humor (Heckmann *et al.*, 2012), e relatos apontam eficácia do clonazepam tópico em pacientes sem histórico psiquiátrico (Rossella *et al.*, 2021). Esses achados sugerem ação direta sobre receptores GABA-A periféricos na mucosa oral, reduzindo hiperexcitabilidade das terminações nervosas. Por outro lado, evidências indicam interação entre dor e humor: Jurisic Kvesic *et al.* (2015) e partes dos achados de Castillo-Felipe *et al.* (2022) mostraram melhora simultânea em dor e sintomas depressivos/ansiosos em alguns pacientes, o que não exclui um componente ansiogênico/afetivo contribuinte ao alívio percebido.

Uma explicação mais plausível para a heterogeneidade dos resultados pode residir na estratificação da SAB em subtipos neurofisiológicos distintos, como proposto por Jääskeläinen e Woda (2017), e na influência crítica da via de administração e da concentração do fármaco. A hipótese de um subtipo de SAB com predomínio periférico, fundamentada na NPF, é fortemente apoiada pela eficácia do clonazepam tópico. Demonstrou-se um claro efeito dose-resposta, no qual uma solução o uso de uma solução com concentração de 0,5 mg/mL foi drasticamente superior a uma de 0,1 mg/mL, com uma redução mediana de 6 pontos na escala de dor contra apenas 0,5 (Kuten-Shorrer *et al.*, 2017). Sob esta ótica, a falha do clonazepam sistêmico em baixa dose nos ensaios mais recentes (Castillo-Felipe *et al.*, 2022; García-Martínez *et al.*, 2024) poderia ser interpretada não como uma ineficácia do fármaco em si, mas como uma consequência de uma concentração insuficiente no sítio de ação periférico ou de sua ineficácia para modular um subtipo de dor com mecanismo primariamente central.

A busca por preditores de resposta, que poderiam ajudar a direcionar a terapia, também apresenta um cenário variado. A presença de disgeusia concomitante, por exemplo, foi associada a uma resposta significativamente melhor ao clonazepam, possivelmente pela interação entre vias gustativas e nociceptivas (Shin *et al.*, 2023). No entanto, a tentativa de validar a resposta terapêutica com biomarcadores objetivos tem sido inconsistente. Enquanto uma correlação foi encontrada entre a melhora clínica e a diminuição da amilase salivar (Jang *et al.*, 2024), outros estudos não encontraram um padrão claro de modulação em citocinas inflamatórias ou outros marcadores salivares (Castillo-Felipe *et al.*, 2022; García-Martínez *et al.*, 2024). O desafio clínico-científico reside, portanto, na ausência de métodos confiáveis para estratificar os pacientes e identificar os subgrupos (ex: periférico vs. central; com ou sem

disgeusia) que de fato se beneficiariam desta terapia, estabelecendo uma direção para pesquisas futuras.

6.2.3 Melatonina: Uma nova perspectiva com ação multifatorial

Entre as novas propostas terapêuticas, a melatonina vem ganhando destaque. O ECR de maior qualidade metodológica incluído nesta revisão (Castillo-Felipe *et al.*, 2022) forneceu a evidência de maior certeza, demonstrando superioridade estatística em relação ao placebo tanto na redução da dor quanto na melhora da qualidade de vida e sintomas ansiosos. Esses resultados contrastam com a visão anterior de ineficácia e sugerem que a melatonina, mesmo em baixas doses, pode atuar como uma terapia adjuvante valiosa devido ao seu perfil multifatorial.

O mecanismo de ação parece ser multifatorial. Além de regular o sono, a melatonina exerce efeitos analgésicos mediados por vias GABAérgicas e dopaminérgicas, e apresenta propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias que modulam a neuroinflamação associada à NPF (Reiter *et al.*, 2015). Esse perfil integrado permite explicar por que o benefício clínico não se restringe à dor, mas também repercute em sintomas afetivos e na QV (Castillo-Felipe *et al.*, 2022).

A evolução da evidência ilustra bem como as conclusões mudaram ao longo do tempo. O primeiro ECR sobre o tema (Varoni *et al.*, 2018) não encontrou diferença significativa em relação ao placebo. Esse resultado levou a uma classificação de “baixa certeza de evidência” em revisões sistemáticas posteriores (Farag *et al.*, 2021). No entanto, o estudo pioneiro apresentava limitações importantes, como amostra reduzida e elevada taxa de abandono (40%), que podem ter mascarado um efeito real. Curiosamente, esse mesmo ensaio detectou redução significativa nos sintomas de ansiedade, sugerindo desde cedo um impacto positivo sobre a esfera psicológica da síndrome.

A aparente contradição entre os achados de Varoni *et al.* (2018) e Castillo-Felipe *et al.* (2022) pode ser explicada não apenas pela maior robustez do segundo, mas também pela complexidade da ação da melatonina. A dose, por exemplo, não parece ser o fator determinante, uma vez que o resultado positivo foi alcançado com uma dose 12 vezes menor (1 mg vs. 12 mg), sugerindo que doses mais altas não implicam necessariamente em melhores desfechos (Castillo-Felipe *et al.*, 2022). Dessa forma, o efeito benéfico da melatonina parece ser o resultado de uma modulação sobre múltiplos eixos (dor-humor-sono), e não apenas como analgésico direto.

A literatura de apoio, ainda que incipiente e, por vezes, contraditória, como no estudo de Nosratzahi *et al.* (2023), aponta para a mesma direção. Um achado particularmente relevante de Castillo-Felipe *et al.* (2022) foi a correlação entre biomarcadores objetivos (como níveis salivares de ferritina) e sintomas depressivos, o que sugere uma interface entre componentes psicológicos e fisiológicos da SAB. Apesar do potencial demonstrado por esse estudo, ainda são necessários ensaios clínicos independentes, com amostras maiores e seguimento prolongado, para consolidar o papel da melatonina como opção estável no manejo da SAB.

6.3 INDÍCIOS DE EFICÁCIA DAS INTERVENÇÕES NÃO FARMACOLÓGICAS: UMA POSSÍVEL MODULAÇÃO DE VIAS NEURAIS

Paralelamente às intervenções farmacológicas, cresce o interesse por abordagens não medicamentosas, que buscam atuar tanto nos mecanismos neurofisiológicos quanto nos aspectos psicossociais da SAB. Essas estratégias vêm ganhando destaque pela possibilidade de oferecer benefícios adicionais ou servir como alternativas para pacientes que não respondem ou não toleram os fármacos convencionais.

6.3.1 FBM e a modulação da neuroinflamação periférica

A FBM configura-se hoje como a intervenção não farmacológica com maior suporte para o entendimento da SAB, não apenas pela sua eficácia clínica, mas por ser a terapia que mais oferece evidências diretas sobre os mecanismos neurofisiológicos da síndrome, conectando o alívio da dor à modulação da neuroinflamação periférica. O benefício clínico da FBM, identificado nesta revisão no ensaio de García-Martínez *et al.* (2024), encontra suporte em um nível de evidência mais elevado, como na metanálise de Camolesi *et al.* (2022), que confirma um efeito significativo na redução da dor. O achado do estudo incluído (García-Martínez *et al.*, 2024), similar a outros ensaios (Bardellini *et al.*, 2019), sugere um padrão de resposta consistente na literatura. Primeiro que o efeito tende a ser cumulativo (manifesta-se com maior clareza após múltiplas sessões) e, segundo, que protocolos com laser na faixa do vermelho mostram resultados mais favoráveis que protocolos infravermelhos, sugerindo dependência forte do comprimento de onda.

Sob a perspectiva fisiopatológica, a FBM é reforçada por evidências que relacionam a melhora clínica à redução de biomarcadores salivares pró-inflamatórios, como demonstrado no ensaio de García-Martínez *et al.* (2024). Em paralelo, estudos prospectivos de longo prazo

indicam que a qualidade não apenas se mantém, mas pode se aprofundar com o tempo, a ponto de permitir a redução ou até a suspensão do uso de fármacos em pacientes refratários, conforme descrito por Mendes *et al.* (2024). Além disso, a associação da FBM a outras modalidades terapêuticas evidencia nuances importantes: enquanto a combinação com crioterapia oral mostrou efeito sinérgico e superioridade clínica em relação a intervenções isoladas (Lu *et al.*, 2025), a associação com clonazepam pareceu atenuar a resposta anti-inflamatória do laser, sugerindo que nem todas as combinações são vantajosas e que podem ocorrer interações que interferem nos mecanismos biológicos subjacentes (García-Martínez *et al.*, 2024).

Porém, a evidência não é homogênea. Ensaios que não observaram superioridade da FBM sobre placebo (Sikora *et al.*, 2018) lembram que a resposta placebo na SAB é potente e que diferenças metodológicas (comprimento de onda, dose, densidade de energia, frequência das sessões, duração do seguimento) são determinantes do sucesso ou fracasso. Revisões recentes (Mehdi Khemiss *et al.*, 2024) sistematizam esse cenário ao mostrar que pouco mais da metade dos estudos disponíveis comprova a vantagem estatística da FBM, apontando que sua eficácia depende de fatores metodológicos e provavelmente também do perfil do paciente. Essa diferença na resposta terapêutica, observada tanto nos estudos incluídos (García-Martínez *et al.*, 2024) quanto nas revisões sistemáticas (Mehdi Khemiss *et al.*, 2024), consolida a hipótese neurofisiológica de que a FBM atua primariamente como um modulador periférico. Assim, a FBM pode servir não apenas como terapia, mas como uma ferramenta de fenotipagem clínica: uma resposta positiva significativa pode indicar um componente periférico predominante na dor do paciente, enquanto uma falha terapêutica pode sugerir um quadro dominado pela sensibilização central, guiando futuras escolhas terapêuticas.

6.3.2 Acupuntura e a ativação de vias analgésicas endógenas

A acupuntura desponta como uma alternativa terapêutica para a SAB fundamentada em mecanismos de neuromodulação, embora sua base de evidências ainda seja incipiente e marcada por heterogeneidade metodológica. O ensaio clínico randomizado de Zavoreo *et al.* (2017) constitui a principal evidência atual, indicando que a acupuntura promove benefícios clínicos em múltiplas dimensões da SAB, superando os efeitos observados no grupo controle ativo. A relevância desse resultado reside menos na comparação específica com a suplementação vitamínica e mais na evidência de que a estimulação por agulhas exerce um efeito clínico consistente sobre a dor, a ansiedade e a qualidade de vida, o que corrobora o potencial de neuromodulação da técnica.

Esse potencial terapêutico é reforçado por estudos que exploraram mecanismos distintos. Rodrigues *et al.* (2017) documentaram que a melhora dos sintomas ocorre independentemente de alterações no fluxo salivar objetivo, sugerindo que a acupuntura atua predominantemente na modulação central da percepção da dor e da secura, corroborando a hipótese de origem neuropática da síndrome. Por outro lado, Scardina *et al.* (2010) apontaram para um mecanismo periférico, demonstrando por videocapilaroscopia que a acupuntura normalizou o padrão da microcirculação oral, o que se associou a uma redução expressiva da dor sustentada por até 18 meses. Essa coexistência de explicações centrais (Rodrigues *et al.*, 2017) e periféricas (Scardina *et al.*, 2010) não é contraditória, mas sim complementar, oferecendo um substrato fisiopatológico que explica como a acupuntura impacta múltiplos desfechos (dor, humor, QV), conforme observado por Zavoreo *et al.* (2017).

Comparações diretas com fármacos também oferecem suporte para situar a acupuntura no cenário terapêutico. Jurisic Kvesic *et al.* (2015) mostraram que seu efeito analgésico é comparável ao do clonazepam sistêmico, considerado um dos fármacos mais utilizados para a SAB, mas com um perfil de segurança superior, já que nenhum evento adverso foi relatado no grupo submetido à acupuntura. Ainda assim, a magnitude do benefício não é uniforme. Estudos como o de Sardella *et al.* (2013) evidenciaram reduções estatisticamente significativas da dor, mas de pequena magnitude clínica (redução média de apenas 0,99 ponto na escala EVA), sem impacto relevante na QV, sugerindo que protocolos de curta duração ou desenho metodológico limitado podem restringir a efetividade observada.

Esse contraste entre achados consistentes e resultados modestos ecoa a crítica já levantada pela revisão sistemática de Yan *et al.* (2012), que, ao analisar nove ensaios conduzidos exclusivamente na China, destacou a baixa qualidade metodológica da literatura inicial, caracterizada pela ausência de controles placebo e pelo uso frequente da técnica de injeção em acupontos, que confunde o efeito da estimulação neural com o da substância aplicada. Assim, é importante reconhecer que mesmo estudos mais recentes e rigorosos, como os de Zavoreo *et al.* (2017) e Rodrigues *et al.* (2017), ainda carecem de grupos controle adequados, o que impede a exclusão do efeito placebo, reconhecidamente expressivo na SAB.

6.3.3 Estimulação sensorial e o mecanismo de "portão da dor": uma interface com o sistema autonômico

O alívio transitório dos sintomas durante atividades como mastigação ou ingestão de líquidos frios, descrito em diferentes relatos clínicos (Cheung; Trudgill, 2015), encontra respaldo neurofisiológico na Teoria do Portão da Dor. Conforme proposta por Melzack e Wall

(1965), a transmissão nociceptiva mediada por fibras finas ($A\delta$ e C) pode ser inibida pela ativação concomitante de fibras grossas mielinizadas ($A\beta$), responsáveis pela condução de estímulos táteis e proprioceptivos. No contexto da SAB, frequentemente caracterizada como uma NPF (Jääskeläinen; Woda, 2017; Kouri *et al.*, 2024), a mastigação funcionaria como estímulo mecânico capaz de desencadear uma intensa descarga aferente dessas fibras $A\beta$, modulando temporariamente a dor. Ainda que o modelo original tenha sido refinado nas décadas seguintes, com a inclusão de mecanismos pós-sinápticos e influências descendentes além da inibição pré-sináptica inicial, seu princípio permanece válido para explicar a analgesia induzida por estimulação sensorial (Mendell, 2014).

O ensaio de Sekine *et al.* (2020) oferece suporte experimental a esse fenômeno ao demonstrar que a mastigação de goma por 20 minutos reduziu significativamente a dor em pacientes com SAB, efeito superior ao da mastigação simulada. Mais do que confirmar a teoria clássica do portão, o estudo revelou uma interface com o SNA: o grau de analgesia correlacionou-se diretamente à queda dos níveis plasmáticos de adrenalina, dopamina e serotonina. Essa associação sugere um mecanismo de ação duplo. O primeiro, um processo ascendente (*bottom-up*), no qual o estímulo tátil modula a dor em nível segmentar. O segundo, um processo descendente (*top-down*), no qual a tarefa, ao demandar atenção e conferir uma sensação de controle, atenua a resposta autonômica ao estresse e engaja sistemas de controle central. Esse efeito combinado é coerente com evidências de que a estimulação periférica influencia circuitos corticais relacionados à dimensão afetivo-emocional da dor, como o córtex cingulado anterior (Lin *et al.*, 2020).

Apesar disso, essa linha de investigação ainda é incipiente. O estudo de Sekine *et al.* (2020) permanece como evidência isolada, de efeito agudo e sem avaliação longitudinal, e não há ensaios que explorem outras formas de estimulação sensorial, como vibração ou estímulos térmicos. A ausência de dados robustos a longo prazo evidencia uma lacuna na literatura, mas o potencial translacional desse achado é imenso. Ele aponta para o desenvolvimento de estratégias de autocuidado de baixo custo, baseadas em estimulação sensorial, que poderiam empoderar os pacientes, oferecendo-lhes uma ferramenta de controle imediato sobre a dor e, possivelmente, reduzindo a carga sobre os sistemas de saúde.

6.4 O PERFIL DEMOGRÁFICO PREDOMINANTEMENTE FEMININO E PÓS-MENOPAUSA SUGERE UMA INTERAÇÃO CRÍTICA ENTRE FATORES HORMONAIS E A VULNERABILIDADE NEURAL

A análise agregada dos oito estudos incluídos nesta revisão revela um perfil demográfico homogêneo, caracterizado por predileção marcante pelo sexo feminino (68,6% a mais de 90% das amostras) e idade média na sexta ou sétima décadas de vida (Adamo *et al.*, 2020; Adamo *et al.*, 2025; Fénelon *et al.*, 2017; García-Martínez *et al.*, 2024; Zavoreo *et al.*, 2017; Zoric *et al.*, 2018). Esses achados replicam fielmente o padrão descrito em estudos populacionais, como o de Kohorst *et al.* (2014), que reportou incidência anual de 18,8/100.000 pessoas-ano em mulheres contra 3,7 em homens, com pico entre 70 e 79 anos. De forma semelhante, Dahiya *et al.* (2013) estimaram uma proporção de até 7:1 entre mulheres e homens, situando o início dos sintomas tipicamente entre três anos antes e 12 anos após a menopausa. Essa consistência epidemiológica torna a hipótese de coincidência improvável e aponta fortemente para um fator predisponente específico do sexo feminino, plausivelmente relacionado à transição hormonal da perimenopausa.

Essa associação é sustentada pela detecção de receptores de esteróides sexuais na mucosa oral e nas glândulas salivares, tornando a cavidade oral um tecido-alvo das flutuações hormonais (Ślebioda; Szponar, 2014). A queda abrupta do estrogênio após a menopausa foi associada à regulação positiva de receptores TRPV1 e purinérgico P2X3 (P2X3) e ao aumento da sinalização do NGF, amplificando a excitabilidade nociceptiva. Somam-se a perda do efeito anti-inflamatório da progesterona e a elevação do cortisol por desregulação do eixo HHA, que pode favorecer a NPF (Calabria *et al.*, 2024). Essa cascata de alterações sugere que o período perimenopausal cria um ambiente neuroquímico que facilita o desencadeamento da SAB em mulheres suscetíveis.

Contudo, a relação não se resume a uma simples deficiência hormonal. A Terapia de Reposição Hormonal (TRH) ilustra essa complexidade: enquanto alguns estudos seminais relatam melhora sintomática (Forabosco *et al.*, 1992; Wardrop *et al.*, 1969), outros, mais robustos, não demonstraram benefício significativo (Tarkkila *et al.*, 2001). Além disso, há evidências de que a própria TRH pode se associar à maior incidência da SAB (Kohorst *et al.*, 2014), levantando a hipótese de que flutuações hormonais, e não apenas a deficiência, sejam patogênicos. A variabilidade individual na densidade de receptores esteroides na mucosa oral, apontada por Ślebioda e Szponar (2014), pode explicar por que apenas parte das mulheres desenvolve sintomas diante do mesmo declínio hormonal.

O papel dos hormônios também parece mais evidente no desencadeamento do que na manutenção da dor crônica. Estudos longitudinais do grupo de Adamo *et al.* (2015) e Calabria *et al.* (2024) mostraram que, embora a prevalência seja esmagadoramente feminina, não há diferença significativa na intensidade da dor entre homens e mulheres afetados. Essa dissociação sugere que os hormônios atuam como gatilho inicial, mas, com o envelhecimento da população, mecanismos de sensibilização central compartilham a manutenção da dor em ambos os sexos. A tendência demográfica identificada por Suga *et al.* (2018) reforça essa interpretação, ao demonstrar o aumento progressivo da proporção de pacientes idosos com SAB, indicando que, em idades avançadas, o peso das alterações hormonais declina em favor de mecanismos neuropáticos centrais mais duradouros.

Além dos esteróides sexuais, outros componentes endócrinos parecem participar do processo. Castillo-Felipe *et al.* (2022) identificaram uma correlação entre níveis salivares de ocitocina e fluxo salivar, enquanto Calabria *et al.* (2024) reportaram maior prevalência de hipotireoidismo em mulheres com SAB. Esses achados ampliam a discussão para além da falência ovariana, sugerindo uma desregulação neuroendócrina mais abrangente, em que múltiplos sistemas interagem para aumentar a vulnerabilidade neural característica da síndrome.

6.5 A ELEVADA COMORBIDADE PSIQUIÁTRICA REVELA UMA RELAÇÃO BIDIRECIONAL E MAL COMPREENDIDA ENTRE DOR E HUMOR, CUJA DIREÇÃO CAUSAL NÃO PODE SER DEFINIDA PELOS ESTUDOS ATUAIS

A relação entre SAB e transtornos psiquiátricos é uma das mais consistentes da literatura. Uma metanálise indica que pacientes com a síndrome apresentam um risco significativamente elevado de depressão (OR=3,18) e ansiedade (OR=2,64) quando comparados à população geral (Galli *et al.*, 2016). Essa comorbidade esteve presente também nos ensaios incluídos nesta revisão, em que a maioria dos participantes iniciou tratamento já com escores elevados de ansiedade e depressão (Adamo *et al.*, 2020; Zoric *et al.*, 2018). É importante notar, contudo, que esse perfil não é universal. Kim *et al.* (2018) identificaram que cerca de 80% dos pacientes avaliados não apresentavam distúrbios psicológicos clinicamente significativos, sugerindo que os fatores emocionais atuam mais como moduladores da expressão clínica do que como condição necessária para a síndrome.

A questão central, porém, permanece sem resposta: a dor gera sofrimento psíquico ou vulnerabilidades psicológicas preexistentes aumentam a propensão ao desenvolvimento da síndrome? Há evidências para ambas as direções. A hipótese de que a dor desencadeia

sintomas depressivos e ansiosos é intuitiva, uma vez que a experiência de uma dor crônica e de etiologia incerta pode induzir sofrimento emocional (McGrath, 1994). Por outro lado, a hipótese de que a vulnerabilidade psicológica precede o quadro doloroso também encontra suporte, com estudos mostrando que diagnósticos de depressão ou ansiedade antecederam a SAB em até 80% dos casos (Galli *et al.*, 2016). Esse dilema decorre, em grande parte, do predomínio de estudos transversais, que apenas descrevem a coexistência dos fenômenos sem permitir a definição de uma sequência temporal clara (Forssell *et al.*, 2020).

Talvez mais produtivo do que tentar definir a causa inicial é compreender a interação como um ciclo sustentado por mecanismos biológicos compartilhados. A separação entre "fisiológico" e "psicológico" se mostra artificial quando se observa que o estresse e o humor modulam as mesmas vias da dor. Os achados desta revisão fornecem indícios importantes para estas pontes neurobiológicas. O ensaio de Sekine *et al.* (2020), por exemplo, demonstrou que o alívio da dor se correlacionou com a redução da adrenalina plasmática, um marcador do SNA, que por sua vez estava ligada à diminuição da tensão-ansiedade. De forma complementar, o estudo de Castillo-Felipe *et al.* (2022) encontraram associação entre maiores níveis de ferritina salivar e sintomas depressivos menos intensos, sugerindo uma interface entre metabolismo do Fe, inflamação e humor. A essa linha somam-se os dados neuroendócrinos de Lee e Chon (2023), que observaram níveis elevados de cortisol em pacientes sob estresse, reforçando a participação do eixo HHA na modulação conjunta de dor e sofrimento psíquico.

Essas conexões ajudam a explicar por que terapias que atuam em múltiplos domínios parecem mais eficazes. Os resultados de Zoric *et al.* (2018) e Adamo *et al.* (2020) mostraram que antidepressivos melhoram não apenas o humor, mas também a dor. Isso sugere uma ação sobre vias serotoninérgicas que, como propõe Imamura *et al.* (2019), são desreguladas pela depleção de neuroesteroides na pós-menopausa, afetando tanto as vias descendentes de modulação da dor quanto os circuitos de humor. Em casos refratários, a necessidade de adicionar um agente GABAérgico como a pregabalina, como visto em Adamo *et al.* (2025), aponta para uma desregulação envolvendo múltiplos sistemas de neurotransmissores.

Por fim, embora a comorbidade psicológica não seja universal, estudos apontam que ela influencia mais a interferência funcional da dor do que a sua intensidade (Forssell *et al.*, 2020). Assim, em vez de rotular a SAB como “psicogênica”, a avaliação psicológica deve ser vista como ferramenta para estratificar pacientes e orientar terapias multimodais, reconhecendo que em parte deles o manejo do humor será determinante para o sucesso clínico.

6.6 AS FRAGILIDADES METODOLÓGICAS, A HETEROGENEIDADE DE CRITÉRIOS E A ESCASSEZ DE BIOMARCADORES LIMITAM A CERTEZA DAS EVIDÊNCIAS E A APLICAÇÃO CLÍNICA DOS ACHADOS

A análise crítica dos estudos incluídos revela que a transposição dos achados para a prática clínica é limitada por três fragilidades estruturais recorrentes: a baixa qualidade metodológica dos ensaios, a diversidade de critérios diagnósticos e de desfechos, e a ausência de biomarcadores validados.

O primeiro pilar é metodológico. Nesta revisão, 75% dos ensaios clínicos foram classificados como de alto risco de viés. A ausência de rigor, em particular a falta de cegamento, não pode ser considerada uma limitação menor. Em condições de dor crônica, o efeito placebo é um fenômeno neurobiológico expressivo, mediado por vias opióides e dopaminérgicas endógenas e fortemente influenciado pela expectativa do paciente (Enck *et al.*, 2013). Nesse contexto, ensaios *open-label*, como os de Adamo *et al.* (2020; 2025), maximizam esse efeito, inflando artificialmente os resultados. Em tais circunstâncias, torna-se impossível separar o benefício farmacológico real do efeito não específico da expectativa, o que compromete a validade externa dos achados. Além disso, problemas adicionais foram identificados, como falhas no processo de randomização (Zoric *et al.*, 2018) e as limitações inerentes de estudos retrospectivos (Fénelon *et al.*, 2017), o que resultou, na avaliação GRADE, em certeza de evidência baixa ou muito baixa para a maioria dos desfechos.

O segundo pilar é a heterogeneidade, tanto na seleção de pacientes quanto na forma de mensuração dos resultados. A SAB permanece um diagnóstico de exclusão, sem marcador objetivo, o que leva a critérios variáveis entre os estudos. Essa falta de padronização explica, em parte, a ampla variação de prevalência reportada na literatura, de 0,7% a 18% (Currie *et al.*, 2021). Embora esforços recentes, como a Classificação Internacional de Dor Orofacial (ICOP), tenham estabelecido critérios diagnósticos claros e rigorosos (International Headache Society, 2020), a adesão ainda não é universal. Como consequência, diferentes populações acabam sendo agrupadas sob o mesmo diagnóstico, o que compromete a comparabilidade entre os achados (Freilich *et al.*, 2020). A mesma inconsistência afeta a mensuração dos desfechos. Os ensaios analisados utilizaram escalas diversas para dor, humor e QV, em contradição às recomendações do consórcio IMMPACT, que desde 2005 defende a adoção de um conjunto-base de domínios (dor, funcionamento físico e emocional, avaliação global do paciente e efeitos adversos) como mínimo obrigatório para ensaios em dor crônica (Dworkin

et al., 2005). Essa variabilidade inviabiliza metanálises robustas e enfraquece a comparabilidade entre os estudos.

O terceiro pilar é a escassez de biomarcadores confiáveis, que mantém a pesquisa no campo descritivo e impede a transição para uma medicina de precisão. Apenas 37,5% dos estudos incluídos nesta revisão incorporaram algum tipo de biomarcador, e mesmo essas tentativas se mostraram frágeis. Uma metanálise recente sobre biomarcadores salivares (He *et al.*, 2023) encontrou alterações significativas em cortisol, IL-6 e TNF- α , mas concluiu que nenhum marcador pode ser utilizado clinicamente, devido à baixa qualidade metodológica (76% dos estudos em alto risco de viés) e à heterogeneidade extrema dos resultados. A dispersão do campo é outro problema: em 38 estudos foram investigados 69 biomarcadores diferentes, sem coordenação ou foco. O próprio consenso internacional para critérios de pesquisa (RDC/BMS), publicado por Currie *et al.* (2021), reconhece esse impasse ao criar uma seção de “biomarcadores aspiracionais”, admitindo que, embora favoráveis, eles ainda não estão validados ou disponíveis para uso rotineiro.

Essas três limitações, em conjunto, revelam um desalinhamento profundo entre a literatura sobre SAB e as práticas recomendadas na pesquisa em dor crônica. Enquanto consórcios como o IMMPACT (Edwards *et al.*, 2016) defendem a fenotipagem sistemática dos pacientes, combinando avaliações sensoriais (QST), biomarcadores e fatores psicossociais para identificar subgrupos responsivos a terapias específicas, os estudos de SAB seguem tratando os pacientes como um grupo homogêneo. Tal abordagem não apenas reduz a sensibilidade para detectar efeitos terapêuticos reais, que podem existir para subpopulações específicas, mas também mantém a escolha terapêutica como um processo empírico, pouco sistematizado.

Fica evidente, portanto, que a base de evidências atual, embora aponte para mecanismos neurofisiológicos plausíveis, ainda é insuficiente para guiar a prática clínica com segurança. Sem rigor metodológico, padronização diagnóstica e validação de biomarcadores, qualquer avanço em direção a uma abordagem personalizada permanecerá no campo da especulação.

7 CONCLUSÃO

Com base na análise da literatura realizada neste trabalho, pode-se concluir que:

- 7.1 As evidências analisadas, apesar de suas limitações metodológicas, sustentam a compreensão da SAB como uma forma de dor neuropática crônica. As abordagens terapêuticas com indícios de eficácia parecem atuar como neuromoduladores, modulando vias neurais periféricas e centrais, em detrimento de um modelo puramente psicogênico ou restrito à mucosa oral.
- 7.2 As terapias farmacológicas com maior suporte na literatura, incluindo antidepressivos (fluoxetina, vortioxetina), anticonvulsivantes (pregabalina) e melatonina, reforçam essa conclusão com resultados que sugerem analgesia via modulação central. Contudo, a certeza dessa evidência é, em geral, baixa a moderada, e o perfil de segurança exige cautela devido à ocorrência de efeitos adversos, especialmente na população idosa.
- 7.3 As intervenções não farmacológicas, como a FBM e a acupuntura, mostraram resultados positivos baseados na modulação neurofisiológica e apresentaram um perfil de segurança favorável, com ausência de efeitos adversos graves. Porém, a evidência que suporta tanto a eficácia quanto os mecanismos dessas intervenções ainda é classificada como de certeza muito baixa.
- 7.4 A baixa certeza da evidência, identificada em ambas as modalidades terapêuticas, decorre diretamente das fragilidades metodológicas estruturais encontradas, com 75% dos ensaios clínicos apresentando alto risco de viés. Esta limitação, associada à heterogeneidade de critérios diagnósticos e à escassez de biomarcadores validados, impede a aplicabilidade clínica direta dos achados e aponta para a necessidade de padronização em pesquisas futuras.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A realização desta revisão integrativa permitiu consolidar uma visão atualizada sobre a SAB, mas é imperativo reconhecer as limitações inerentes ao próprio desenho deste estudo. A restrição a bases de dados específicas e aos idiomas português, inglês e espanhol pode ter excluído evidências relevantes publicadas em outros contextos. Além disso, a notável heterogeneidade metodológica dos estudos primários encontrados, variando em critérios diagnósticos e desfechos, impediu a realização de uma metanálise estatística, limitando os resultados a uma síntese qualitativa. Apesar dessas limitações, o rigor na triagem e na análise crítica permitiu delinear caminhos seguros para a prática e para a pesquisa.

No que tange às implicações para a prática clínica, pondera-se que a abordagem terapêutica deve transicionar de um modelo de tentativa e erro para uma prática baseada em mecanismos. A conclusão central de que as terapias eficazes atuam como neuromoduladores sustenta a recomendação de que a SAB seja tratada como uma dor neuropática crônica. Esse reconhecimento justifica o abandono de terapias tópicas inespecíficas em favor de estratégias que modulam a excitabilidade neural, como fármacos de ação central e intervenções como a FBM, que em estudo recente permitiu a redução ou suspensão de medicamentos em mais de 80% dos pacientes (Abreu *et al.*, 2024). Além disso, a associação de terapias que atuam em diferentes vias, como a combinação de FBM e crioterapia, apresenta-se como uma consequência lógica, tendo demonstrado superioridade em relação a monoterapias (Lu *et al.*, 2025).

Para o diagnóstico e manejo, recomenda-se que o clínico adote uma postura ativa na estratificação do paciente já na anamnese. Alterações de paladar, por exemplo, podem prever resposta favorável ao clonazepam, permitindo uma escolha terapêutica mais direcionada (Shin *et al.*, 2023). Dada a elevada comorbidade psiquiátrica constatada, o manejo psicossocial não deve ser acessório, mas uma dimensão crítica do tratamento, reconhecendo que ansiedade e depressão modulam a intensidade e o impacto funcional da dor (Ślebioda; Szponar, 2014). A integração do suporte psicológico é indispensável, visto que há evidências de melhora simultânea de dor e humor com o tratamento adequado (Adamo *et al.*, 2020). Finalmente, o perfil demográfico de mulheres idosas alerta para os riscos da polifarmácia, exigindo cautela com fármacos como amitriptilina e clonazepam, cujos efeitos adversos podem ser acentuados nessa população (Suga *et al.*, 2018).

Quanto às lacunas atuais e direções para pesquisas futuras, as fragilidades discutidas convergem para a necessidade de rigor metodológico. A constatação de alto risco de viés na maioria dos ensaios impõe a condução de estudos com amostras maiores e duplo-cegamento

para controlar o potente efeito placebo (Enck *et al.*, 2013). A padronização também é urgente: a adoção obrigatória dos critérios da ICOP (International Headache Society, 2020) e dos domínios do IMMPACT (Dworkin *et al.*, 2005) é essencial para a comparabilidade dos dados.

Por fim, aponta-se a direção mais transformadora para a agenda científica: a transição para a medicina de precisão. A lacuna de biomarcadores confiáveis exige que futuros ensaios incorporem marcadores objetivos, como a microscopia confocal de córnea (O'Neill *et al.*, 2019) ou painéis hormonais (Calabria *et al.*, 2024), para correlacionar resposta clínica e alterações biológicas. O foco deve ser identificar subgrupos responsivos a terapias específicas, avançando para uma fenotipagem conforme recomendado pelo IMMPACT (Edwards *et al.*, 2016). Esse avanço conceitual já repercute inclusive na nomenclatura, com a proposição do termo “Disestesia Oral” para refletir melhor a diversidade do quadro (Chmieliauskaite *et al.*, 2021).

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMO, D. *et al.* The Relationship Between Sociodemographic Characteristics and Clinical Features in Burning Mouth Syndrome. **Pain Medicine**, v. 16, n. 11, p. 2171–2179, nov. 2015.

ADAMO, D. *et al.* Vortioxetine versus other antidepressants in the treatment of burning mouth syndrome: An open-label randomized trial. **Oral Diseases**, 15 set. 2020.

ADAMO, D. *et al.* Vortioxetine versus SSRI/SNRI with Pregabalin Augmentation in Treatment-Resistant Burning Mouth Syndrome: A Prospective Clinical Trial. **Current neuropharmacology**, v. 23, n. 7, p. 800–819, 2025.

ALI, A. *et al.* The burning mouth sensation related to the wearing of acrylic dentures: an investigation. **British dental journal**, v. 161, n. 12, p. 444–7, 1986.

ALVARENGA-BRANT, R. *et al.* Treatments for Burning Mouth Syndrome: A Network Meta-analysis. **Journal of Dental Research**, p. 002203452211300, 8 out. 2022.

ANTONIO, D. *et al.* Evaluation of peripheral nerve fibers and mast cells in burning mouth syndrome. **Brazilian Oral Research**, v. 37, 1 jan. 2023.

ARAVINDHAN, R. *et al.* Burning mouth syndrome: A review on its diagnostic and therapeutic approach. **Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences**, v. 6, n. 5, p. 21, 2014.

ASSIRI, K. I. Evaluating the Efficacy of Two Pharmaceutical Therapies for Burning Mouth Syndrome. **Journal of pharmacy & bioallied sciences**, v. 16, n. Suppl 3, p. S2670–S2672, jul. 2024.

ASTA TVARIJONAVICIUTE *et al.* **Evaluation of salivary oxidate stress biomarkers, nitric oxide and C-reactive protein in patients with oral lichen planus and burning mouth syndrome.** v. 46, n. 5, p. 387–392, 11 dez. 2016.

BARDELLINI, E. *et al.* Efficacy of the photobiomodulation therapy in the treatment of the burning mouth syndrome. **Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal**, 2019.

BENDER, S. D. Burning Mouth Syndrome. **Dental Clinics of North America**, v. 62, n. 4, p. 585–596, out. 2018.

BERGDAHL, M.; BERGDAHL, J. Burning mouth syndrome: prevalence and associated factors. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 28, n. 8, p. 350–354, 27 fev. 2007.

BIRKINSHAW, Hollie *et al.* Antidepressants for pain management in adults with chronic pain: a network meta-analysis. **Cochrane database of systematic reviews**, v. 5, n. 5, p. CD014682, 2023.

BORELLI, V. *et al.* Neuropeptides in saliva of subjects with burning mouth syndrome: a pilot study. **Oral Diseases**, v. 16, n. 4, p. 365–374, maio 2010.

BORGES, G. H.; ARAUJO, M. S. DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA SÍNDROME DA ARDÊNCIA BUCAL. **Revista Família, Ciclos de Vida e Saúde no Contexto Social**, v. 4, n. 1, p. 26, 28 jan. 2016.

BOY-METIN, Z.; KAYHAN, K. B.; UNÜR, M. Burning mouth syndrome. **Kulak burun bogaz ihtisas dergisi : KBB = Journal of ear, nose, and throat**, v. 18, n. 3, p. 188–96, 2008.

CABRAS, M. *et al.* Effectiveness of Nonpharmacologic Treatments of Burning Mouth Syndrome: A Systematic Review. **Journal of Oral & Facial Pain and Headache**, v. 35, n. 3, p. 175–198, jun. 2021.

CALABRIA, E. *et al.* Gender differences in pain perception among burning mouth syndrome patients: a cross-sectional study of 242 men and 242 women. **Scientific Reports**, v. 14, n. 1, 9 fev. 2024.

CAMOLESI, G. C. V. *et al.* Efficacy of photobiomodulation in reducing pain and improving the quality of life in patients with idiopathic burning mouth syndrome. A systematic review and meta-analysis. **Lasers in Medical Science**, 5 fev. 2022.

CASTILLO-FELIPE, C. *et al.* Response to Treatment with Melatonin and Clonazepam versus Placebo in Patients with Burning Mouth Syndrome. **Journal of Clinical Medicine**, v. 11, n. 9, p. 2516, 29 abr. 2022.

CERCHIARI, D. P. *et al.* Síndrome da boca ardente: etiologia. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 72, p. 419–424, 1 jun. 2006.

CHEUNG, D.; TRUDGILL, N. Managing a patient with burning mouth syndrome. **Frontline Gastroenterology**, v. 6, n. 3, p. 218–222, 1 jul. 2015.

CHIMENOS-KÜSTNER, E. *et al.* Síndrome de boca ardiente y factores asociados: estudio retrospectivo de casos y controles. **Medicina Clínica**, v. 148, n. 4, p. 153–157, fev. 2017.

CHMIELIAUSKAITE, M. *et al.* Consensus agreement to rename burning mouth syndrome and improve ICD-11 disease criteria. **Pain**, v. Publish Ahead of Print, 18 fev. 2021.

CINAR, S. L. *et al.* Effectiveness and Safety of Clonazepam, Pregabalin, and Alpha Lipoic Acid for the Treatment of Burning Mouth Syndrome. **Erciyes Tıp Dergisi/Erciyes Medical Journal**, p. 35–38, 31 maio 2018.

CUI, Y. *et al.* Efficacy evaluation of clonazepam for symptom remission in burning mouth syndrome: a meta-analysis. **Oral Diseases**, v. 22, n. 6, p. 503–511, 20 jan. 2016.

- CURRIE, C. C. *et al.* Developing a research diagnostic criteria for burning mouth syndrome: Results from an international Delphi process. **Journal of oral rehabilitation**, v. 48, n. 3, p. 308–331, mar. 2021.
- DAHIYA, P. *et al.* Burning mouth syndrome and menopause. **International journal of preventive medicine**, v. 4, n. 1, p. 15–20, jan. 2013.
- DE SOUZA, I. F. *et al.* Treatment modalities for burning mouth syndrome: a systematic review. **Clinical Oral Investigations**, v. 22, n. 5, p. 1893–1905, 25 abr. 2018.
- DEVIGILI, G.; CAZZATO, D.; LAURIA, G. Clinical diagnosis and management of small fiber neuropathy: an update on best practice. **Expert Review of Neurotherapeutics**, v. 20, n. 9, p. 967–980, 23 jul. 2020.
- DUDGEON, L. A.; ROGERS, R. S. Burning mouth syndrome. **Dermatologic Clinics**, v. 21, n. 1, p. 135–145, jan. 2003.
- DWORKIN, R. H. *et al.* Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. **Pain**, v. 113, n. 1, p. 9–19, 1 jan. 2005.
- EDWARDS, R. R. *et al.* Patient phenotyping in clinical trials of chronic pain treatments: IMMPACT recommendations. **Pain**, v. 157, n. 9, p. 1851–1871, 5 maio 2016.
- ENCK, P. *et al.* The placebo response in medicine: minimize, maximize or personalize? **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 12, n. 3, p. 191–204, 1 mar. 2013.
- FARAG, A. M. *et al.* WWOM VII: Effectiveness of systemic pharmacotherapeutic interventions in the management of BMS: A systematic review and meta-analysis. **Oral diseases**, v. 29, n. 2, p. 343–368, mar. 2023.
- FENELON, M. *et al.* Pain-relieving effects of clonazepam and amitriptyline in burning mouth syndrome: a retrospective study. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 46, n. 11, p. 1505–1511, nov. 2017.
- FORABOSCO, A. *et al.* Efficacy of hormone replacement therapy in postmenopausal women with oral discomfort. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology**, v. 73, n. 5, p. 570–574, maio 1992.
- FORMAKER, B. K. Taste Function in Patients with Oral Burning. **Chemical Senses**, v. 25, n. 5, p. 575–581, 1 out. 2000.
- FORSSELL, H. *et al.* Sensory dysfunction in burning mouth syndrome. **Pain**, v. 99, n. 1, p. 41–47, set. 2002.
- FORSSELL, H. *et al.* Symptom severity in burning mouth syndrome associates with psychological factors. **Journal of Oral Rehabilitation**, v. 47, n. 6, p. 713–719, 13 abr. 2020.

FREILICH, J. E. *et al.* Burning mouth syndrome: a diagnostic challenge. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, v. 129, n. 2, p. 120–124, fev. 2020.

GALLI, F. *et al.* Role of psychological factors in burning mouth syndrome: A systematic review and meta-analysis. **Cephalalgia**, v. 37, n. 3, p. 265–277, 11 jul. 2016.

GARCIA MARTINEZ, A. *et al.* Burning Mouth Syndrome Treated with Low-Level Laser and Clonazepam: A Randomized, Single-Blind Clinical Trial. **Biomedicines**, v. 12, n. 5, p. 1048, 9 maio 2024.

GONCALVES, S. *et al.* WWOM VII : Effectiveness of topical interventions in the management of burning mouth syndrome: A systematic review. **Oral Diseases**, 5 ago. 2022.

GONDIM, F. DE A. A. *et al.* Definition and diagnosis of small fiber neuropathy: consensus from the Peripheral Neuropathy Scientific Department of the Brazilian Academy of Neurology. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 76, n. 3, p. 200–208, mar. 2018.

GRUSHKA M. Clinical features of burning mouth syndrome. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**. 1987 Jan;63(1):30-6.

GRUSHKA, M.; EPSTEIN, J. B.; GORSKY, M. Burning mouth syndrome. **American Family Physician**, v. 65, n. 4, p. 615–620, 15 fev. 2002.

HACHE, G. *et al.* Monoaminergic Antidepressants in the Relief of Pain: Potential Therapeutic Utility of Triple Reuptake Inhibitors (TRIs). **Pharmaceuticals**, v. 4, n. 2, p. 285–342, 26 jan. 2011.

HAGELBERG, N. *et al.* Striatal dopamine D1 and D2 receptors in burning mouth syndrome. **Pain**, v. 101, n. 1, p. 149–154, jan. 2003.

HARTMANN, A. *et al.* Profiling intraoral neuropathic disturbances following lingual nerve injury and in burning mouth syndrome. **BMC Oral Health**, v. 17, n. 1, 23 mar. 2017.

HE, M. *et al.* Salivary and serum biomarkers to evaluate psychological disorders in burning mouth syndrome: A systematic review and meta-analysis. **Journal of oral pathology & medicine**, 4 mar. 2024.

HECKMANN, S. M. *et al.* A double-blind study on clonazepam in patients with burning mouth syndrome. **The Laryngoscope**, v. 122, n. 4, p. 813–816, 16 fev. 2012.

IMAMURA, Y. *et al.* An updated review on pathophysiology and management of burning mouth syndrome with endocrinological, psychological and neuropathic perspectives. **Journal of Oral Rehabilitation**, v. 46, n. 6, p. 574–587, 10 abr. 2019.

IMURA, H. *et al.* Characteristic changes of saliva and taste in burning mouth syndrome patients. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 45, n. 3, p. 231–236, 21 ago. 2015.

International Classification of Orofacial Pain, 1st edition (ICOP). **Cephalalgia**, v. 40, n. 2, p. 129–221, 30 jan. 2020.

INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) the International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition. **Cephalalgia**, v. 38, n. 1, p. 1–211, jan. 2018.

ISENBERG-GRZEDA, E.; ELLIS, J. Editorial, supportive care and psychological issues around cancer. **Current Opinion in Supportive and Palliative Care**, v. 9, n. 1, p. 38–39, mar. 2015.

ITO, M. *et al.* Five Patients With Burning Mouth Syndrome in Whom an Antidepressant (Serotonin-Noradrenaline Reuptake Inhibitor) Was Not Effective, but Pregabalin Markedly Relieved Pain. **Clinical Neuropharmacology**, v. 38, n. 4, p. 158–161, jul. 2015.

JÄÄSKELÄINEN, S. K. Pathophysiology of primary burning mouth syndrome. **Clinical Neurophysiology**, v. 123, n. 1, p. 71–77, jan. 2012.

JÄÄSKELÄINEN, S. K.; WODA, A. Burning mouth syndrome. **Cephalalgia**, v. 37, n. 7, p. 627–647, 15 mar. 2017.

JANG, S. *et al.* Changes in salivary biomarkers of burning mouth syndrome patients after clonazepam treatment. **Journal of oral & facial pain and headache**, v. 38, n. 2, p. 111–118, jun. 2024.

JANKOVSKIS, V.; SELGA, G. Candidiasis and Other Bacterial Infections among Patients Diagnosed with Burning Mouth Syndrome. **Medicina**, v. 58, n. 8, p. 1029, 1 ago. 2022.

Jl, E. H. *et al.* Potential protein biomarkers for burning mouth syndrome discovered by quantitative proteomics. **Molecular Pain**, v. 13, p. 174480691668679, jan. 2017.

JIMSON, S. *et al.* Burning mouth syndrome. **Journal of pharmacy & bioallied sciences**, v. 7, n. Suppl 1, p. S194-6, abr. 2015.

JURISIC KVESIC, A. *et al.* The Effectiveness of Acupuncture versus Clonazepam in Patients with Burning Mouth Syndrome. **Acupuncture in Medicine**, v. 33, n. 4, p. 289–292, ago. 2015.

KAWASAKI, K. *et al.* An increase in salivary flow with amitriptyline may indicate treatment resistance in burning mouth syndrome. **Asia-Pacific psychiatry : official journal of the Pacific Rim College of Psychiatrists**, v. 10, n. 3, p. e12315, set. 2018.

KHAN, J. *et al.* Topical application in burning mouth syndrome. **Journal of Dental Sciences**, v. 14, n. 4, p. 352–357, dez. 2019.

KIM, H-IL. *et al.* Salivary cortisol, 17β -estradiol, progesterone, dehydroepiandrosterone, and α -amylase in patients with burning mouth syndrome. **Oral Diseases**, v. 18, n. 6, p. 613–620, 26 abr. 2012.

KIM, M.-J.; KIM, J.; KHO, H. Comparison between burning mouth syndrome patients with and without psychological problems. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 47, n. 7, p. 879–887, 1 jul. 2018.

KLEIN, B. *et al.* Burning Mouth Syndrome. **Dermatologic Clinics**, v. 38, n. 4, p. 477–483, out. 2020.

KOHORST, J. J. *et al.* A Population-Based Study of the Incidence of Burning Mouth Syndrome. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 89, n. 11, p. 1545–1552, nov. 2014.

KOLKKA-PALOMAA, M. *et al.* Pathophysiology of primary burning mouth syndrome with special focus on taste dysfunction: a review. **Oral Diseases**, v. 21, n. 8, p. 937–948, 25 jun. 2015.

KOMIYAMA, O. *et al.* Group cognitive-behavioral intervention for patients with burning mouth syndrome. **Journal of Oral Science**, v. 55, n. 1, p. 17–22, 1 mar. 2013.

KOURI, M. *et al.* Small Fiber Neuropathy in Burning Mouth Syndrome: A Systematic Review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 21, p. 11442–11442, 24 out. 2024.

KUTEN-SHORRER, M. *et al.* Topical Clonazepam Solution for the Management of Burning Mouth Syndrome: A Retrospective Study. **Journal of oral & facial pain and headache**, v. 31, n. 3, p. 257–263, 2017.

LAMEY, P. J. *et al.* Type 3 burning mouth syndrome: psychological and allergic aspects. **Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology**, v. 23, n. 5, p. 216–9, maio 1994.

LAURIA, G. *et al.* Trigeminal small-fiber sensory neuropathy causes burning mouth syndrome. **Pain**, v. 115, n. 3, p. 332–337, jun. 2005.

LEBEL, A.; DA SILVA VIEIRA, D.; BOUCHER, Y. Topical amitriptyline in burning mouth syndrome: A retrospective real-world evidence study. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, v. 64, n. 9, p. 1167–1173, 23 ago. 2024.

LEE, Y. *et al.* Evaluation of salivary function in patients with burning mouth syndrome. **Oral Diseases**, v. 21, n. 3, p. 308–313, 8 ago. 2014.

LEE, Y.-H.; CHON, S. Effects of self-perceived psychological stress on clinical symptoms, cortisol, and cortisol/ACTH ratio in patients with burning mouth syndrome. **BMC Oral Health**, v. 23, n. 1, 22 jul. 2023.

LEFAUCHEUR, J.-P. *et al.* Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). **Clinical Neurophysiology**, v. 131, n. 2, p. 474–528, fev. 2020.

LIN, H. *et al.* Antiallodynic effect of tianeptine via modulation of the 5-HT₇ receptor of GABAergic interneurons in the spinal cord of neuropathic rats. **Neuroscience Letters**, v. 598, p. 91–95, jun. 2015.

LIN, T. *et al.* Mechanism of Peripheral Nerve Stimulation in Chronic Pain. **Pain Medicine**, v. 21, n. Supplement_1, p. S6–S12, 1 ago. 2020.

LINTON, S. J.; SHAW, W. S. Impact of psychological factors in the experience of pain. **Physical Therapy**, v. 91, n. 5, p. 700–711, 1 maio 2011.

LU, C. *et al.* Effects of low-level laser therapy on burning pain and quality of life in patients with burning mouth syndrome: a systematic review and meta-analysis. **BMC oral health**, v. 23, n. 1, p. 734, 9 out. 2023.

LU, C. *et al.* Efficacy and safety of photobiomodulation combined with oral cryotherapy on oral mucosa pain in patients with burning mouth syndrome: a multi-institutional, randomized, controlled trial. **BMC Medicine**, v. 23, n. 1, 7 abr. 2025.

MAEDA, Chizuko *et al.* Real-world prescribing patterns and treatment continuation of amitriptyline monotherapy and aripiprazole augmentation for medically unexplained oral symptoms/syndromes in Japan. **Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)**, v. 18, n. 9, p. 1282, 2025.

MALTSMAN-TSEIKHIN, A.; MORICCA, P.; NIV, D. Burning Mouth Syndrome: Will Better Understanding Yield Better Management? **Pain Practice**, v. 7, n. 2, p. 151–162, jun. 2007.

MCGRATH, P. A. Psychological aspects of pain perception. **Archives of oral biology**, v. 39 Suppl, n. 1, p. 55S62S, 1994.

MEHDI KHEMISS *et al.* Efficacy of laser therapy on primary burning mouth syndrome: a systematic review. **Journal of Oral & Facial Pain and Headache**, 1 jan. 2024.

MELZACK, R.; WALL, P. D. Pain Mechanisms: A New Theory. **Science**, v. 150, n. 3699, p. 971–978, 19 nov. 1965.

MENDELL, L. M. Constructing and deconstructing the gate theory of pain. **Pain**, v. 155, n. 2, p. 210–216, fev. 2014.

MENDES ABREU, J. *et al.* Evaluating the Impact of Different Treatments on the Quality of Life in Patients With Burning Mouth Syndrome: A Scoping Review. **Cureus**, 29 set. 2024.

MENDES, J. *et al.* Long-Term Benefits of Photobiomodulation Therapy on Health-Related Quality of Life in Burning Mouth Syndrome Patients: A Prospective Study. **Journal of Clinical Medicine**, v. 13, n. 14, p. 4272–4272, 22 jul. 2024.

MOGHADAM-KIA, S.; FAZEL, N. A diagnostic and therapeutic approach to primary burning mouth syndrome. **Clinics in Dermatology**, v. 35, n. 5, p. 453–460, set. 2017.

MONTANDON, A. A. B. *et al.* Síndrome da ardência bucal: avaliação e tratamento. **Revista de Odontologia da Universidade Cidade de São Paulo**, v. 23, n. 1, p. 59, 7 dez. 2017.

MORR VERENZUELA, C. S. *et al.* Burning mouth syndrome: results of screening tests for vitamin and mineral deficiencies, thyroid hormone, and glucose levels-experience at Mayo Clinic over a decade. **International Journal of Dermatology**, v. 56, n. 9, p. 952–956, 23 abr. 2017.

MUKATASH-NIMRI, G. E. *et al.* Patients with burning mouth sensations. A clinical investigation of causative factors in a group of “complete denture wearers” Jordanian population. **The Saudi Dental Journal**, v. 29, n. 1, p. 24–28, jan. 2017.

MURRAY, E. L. Burning mouth syndrome response to high-dose vitamin C. **Headache**, v. 54, n. 1, p. 169, jan. 2014.

NAGAMINE, T.; WATANABE, T.; TOYOFUKU, A. QTc Shortening on Electrocardiogram With Amitriptyline May Indicate No Effect on Pain Relief in Burning Mouth Syndrome. **Clinical neuropharmacology**, v. 47, n. 2, p. 33–36, 2024.

NAGAMINE, Takahiko. Pharmacological insights into optimal dosing in burning mouth syndrome: a narrative review of the non-linear actions of amitriptyline and aripiprazole. **Journal of Clinical Medicine**, v. 14, n. 20, p. 7282, 2025.

NAKAZONE, P. A. *et al.* **Burning mouth syndrome: a discussion about possible etiological factors and treatment modalities.** v. 8, n. 2, p. 62–66, 1 abr. 2009.

NARGES GHOLIZADEH; NAFISEH SHEYKHBAHAEL. Micronutrients status as a contributing factor in secondary burning mouth syndrome: A review of the literature. **Health Science Reports**, v. 7, n. 2, 1 fev. 2024.

NASRI-HEIR, C. *et al.* Burning mouth syndrome: Current concepts. **The Journal of Indian Prosthodontic Society**, v. 15, n. 4, p. 300, 2015.

NOSRATZEHI, T.; PAYANDEH, A.; ARBAB, K. Evaluation of the effect of melatonin in patients with Burning mouth syndrome: a double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 59, p. e21748, 5 jun. 2023.

O’NEILL, F. *et al.* Corneal Confocal Microscopy Detects Small-Fiber Neuropathy in Burning Mouth Syndrome: A Cross-Sectional Study. **Journal of Oral & Facial Pain and Headache**, v. 33, n. 3, p. 337–341, jul. 2019.

ORLIAGUET, M.; MISERY, L. Neuropathic and Psychogenic Components of Burning Mouth Syndrome: A Systematic Review. **Biomolecules**, v. 11, n. 8, p. 1237, 18 ago. 2021.

PAGE, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an Updated Guideline for Reporting Systematic Reviews. **British Medical Journal**, v. 372, n. 71, 29 mar. 2021.

PATTON, L. L. *et al.* Management of burning mouth syndrome: systematic review and management recommendations. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 103, p. S39.e1–S39.e13, mar. 2007.

PEKINER, F. N. *et al.* Serum cytokine and T regulatory cell levels in patients with burning mouth syndrome. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 37, n. 9, p. 528–534, 9 jul. 2008.

PEKINER, F. N. *et al.* Burning mouth syndrome and saliva: detection of salivary trace elements and cytokines. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 38, n. 3, p. 269–275, 2 jan. 2009.

PÉRIER JM; BOUCHER, Y. **History of burning mouth syndrome (1800-1950): A review.** v. 25, n. 2, p. 425–438, 1 mar. 2019.

PETRENKO, A. B. *et al.* The role of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in pain: a review. **Anesthesia and analgesia**, v. 97, n. 4, p. 1108–16, 2003.

POWELL, A. *et al.* Burning Mouth Syndrome and Contact Dermatitis. **Dermatitis**, p. 1, fev. 2020.

PUHAKKA, A. *et al.* Peripheral nervous system involvement in primary burning mouth syndrome-results of a pilot study. **Oral Diseases**, v. 22, n. 4, p. 338–344, 26 fev. 2016.

REITER, R. J. *et al.* Melatonin in the oral cavity: physiological and pathological implications. **Journal of Periodontal Research**, v. 50, n. 1, p. 9–17, 25 mar. 2014.

REYAD, A. A.; MISHRIKY, R.; GIRGIS, E. Pharmacological and non-pharmacological management of burning mouth syndrome: A systematic review. **Dental and Medical Problems**, v. 57, n. 3, p. 295–304, 1 jul. 2020.

RIVERA CAMPILLO *et al.* Response to topical clonazepam in patients with burning mouth syndrome: a clinical study. **Bulletin Du Groupement International Pour La Recherche Scientifique En Stomatologie & Odontologie**, v. 49, n. 1, p. 19–29, 21 maio 2010.

RODRIGUES, F. *et al.* Combined Acupuncture and Auriculotherapy in Burning Mouth Syndrome Treatment: A Preliminary Single-Arm Clinical Trial. **The Journal of Alternative and Complementary Medicine**, v. 23, n. 2, p. 126–134, 1 fev. 2017.

ROSSELLA, I. *et al.* Topical clonazepam for burning mouth syndrome: Is it efficacious in patients with anxiety or depression? **Journal of Oral Rehabilitation**, v. 49, n. 1, p. 54–61, 12 nov. 2021.

SARDELLA, A. *et al.* Causative or precipitating aspects of burning mouth syndrome: a case–control study. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 35, n. 8, p. 466–471, 1 set. 2006.

SARDELLA, A. *et al.* Acupuncture and Burning Mouth Syndrome: A Pilot Study. **Pain Practice**, v. 13, n. 8, p. 627–632, 21 jan. 2013.

SCARDINA, G. A. *et al.* Burning mouth syndrome: is acupuncture a therapeutic possibility? **British Dental Journal**, v. 209, n. 1, p. E2–E2, 1 jul. 2010.

SEKINE, N. *et al.* Analgesic effect of gum chewing in patients with burning mouth syndrome. **Journal of Oral Science**, v. 62, n. 4, p. 387–392, 26 set. 2020.

SHIN, H.-I. *et al.* Therapeutic effects of clonazepam in patients with burning mouth syndrome and various symptoms or psychological conditions. **Scientific reports**, v. 13, n. 1, p. 7257, 1 maio 2023.

SIKORA, M. The Efficacy of Low-Level Laser Therapy in Burning Mouth Syndrome – A Pilot Study. **Acta Clinica Croatica**, v. 57, n. 2, 2018.

SILVA SOUTO, Y. *et al.* SÍNDROME DA ARDÊNCIA BUCAL: UMA ABORDAGEM DE INTERESSE CLÍNICO. **Revista da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal da Bahia**, v. 52, n. 1, p. 98–110, 7 abr. 2022.

ŚLEBIODA, Z.; SZPONAR, E. Burning mouth syndrome – a common dental problem in perimenopausal women. **Menopausal Review**, v. 3, p. 198–202, 2014.

STEPANENKO, Yulia D. *et al.* Dual action of amitriptyline on NMDA receptors: enhancement of Ca-dependent desensitization and trapping channel block. **Scientific reports**, v. 9, n. 1, p. 19454, 2019.

SUGA, T. *et al.* Burning mouth syndrome: The challenge of an aging population. **Geriatrics & Gerontology International**, v. 18, n. 12, p. 1649–1650, 1 dez. 2018.

SUGA, T. *et al.* Therapeutic Dose of Amitriptyline for Older Patients with Burning Mouth Syndrome. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 15, p. 3599–3607, 30 dez. 2019.

TAN, H. L. *et al.* A systematic review of treatment for patients with burning mouth syndrome. **Cephalalgia**, v. 42, n. 2, p. 128–161, 18 ago. 2021.

TARKKILA, L. *et al.* Oral symptoms at menopause—the role of hormone replacement therapy. **Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontology**, v. 92, n. 3, p. 276–280, 1 set. 2001.

THAKKAR, J.; DYM, H. Management of Burning Mouth Syndrome. **Dental Clinics of North America**, v. 68, n. 1, p. 113–119, jan. 2024.

TOMOVA, Z. *et al.* Burning mouth syndrome – known and unknown. **Folia Medica**, v. 66, n. 6, p. 770–775, 31 dez. 2024.

URSI, E. S.; GAVÃO, C. M. Prevenção de lesões de pele no perioperatório: revisão integrativa da literatura. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 14, n. 1, p. 124–131, fev. 2006.

VARONI, E. *et al.* Melatonin Treatment in Patients with Burning Mouth Syndrome: A Triple-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Randomized Clinical Trial. **Journal of Oral & Facial Pain and Headache**, v. 32, n. 2, p. 178–188, abr. 2018.

WARDROP, R. W. *et al.* Oral discomfort at menopause. v. 67, n. 5, p. 535–540, 1 maio 1989.

WATANABE, M. *et al.* The Effectiveness and Adverse Events of Amitriptyline and Aripiprazole in Very Elderly Patients With BMS. **Frontiers in Pain Research**, v. 3, 4 mar. 2022.

WHITEMORE, R.; KNAFL, K. The integrative review: Updated methodology. **Journal of Advanced Nursing**, v. 52, n. 5, p. 546–553, dez. 2005.

YAN, Z.; DING, N.; HUA, H. A systematic review of acupuncture or acupoint injection for management of burning mouth syndrome. **Quintessence international (Berlin, Germany : 1985)**, v. 43, n. 8, p. 695–701, set. 2012.

YILMAZ, Z. *et al.* Burning mouth syndrome as a trigeminal small fibre neuropathy: Increased heat and capsaicin receptor TRPV1 in nerve fibres correlates with pain score. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 14, n. 9, p. 864–871, set. 2007.

YILMAZ, Z.; EGBUNIWE, O.; RENTON, T. The Detection of Small-Fiber Neuropathies in Burning Mouth Syndrome and Iatrogenic Lingual Nerve Injuries: Use of Quantitative Sensory Testing. **Journal of Oral & Facial Pain and Headache**, p. 87–98, maio 2016.

ZAKRZEWSKA, J. M.; FORSELL, H.; GLENNY, A.-M. Interventions for the treatment of burning mouth syndrome. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 24 jan. 2005.

ZAKRZEWSKA, J.; BUCHANAN, J. A. G. Burning mouth syndrome. **BMJ clinical evidence**, v. 2016, p. 1301, 7 jan. 2016.

ZAVOREO, I. *et al.* Efficacy of Acupuncture and Vitamin C in Burning Mouth Syndrome: A Pilot Study. **Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences**, v. 8, n. 1, p. 26-30, jan./fev. 2017.

ZHANG, Y. *et al.* Potential salivary and serum biomarkers for burning mouth syndrome and their relationship with anxiety/depression. **Journal of Dental Sciences**, v. 19, n. 2, p. 1052–1060, 25 jun. 2023.

ZIDVERC-TRAJKOVIC, J. *et al.* Calcitonin gene-related peptide levels in saliva of patients with burning mouth syndrome. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 38, n. 1, p. 29–33, 23 dez. 2008.

ZORIC, B. *et al.* The efficacy of fluoxetine in BMS—A cross-over study. **Gerodontology**, v. 35, n. 2, p. 123–128, 25 mar. 2018.

ANEXOS

Anexo 1 - Instrumento de coleta de dados.

A. Identificação	
Título do artigo	
Título do periódico	
Autores	Nome _____ Local de trabalho _____ Graduação _____
País	
Idioma	
Ano de publicação	
B. Instituição sede do estudo	
Hospital	
Universidade	
Centro de pesquisa	
Instituição única	
Pesquisa multicêntrica	
Outras instituições	
Não identifica o local	
C. Tipo de publicação	
Publicação de enfermagem	
Publicação médica	
Publicação de outra área da saúde. Qual?	
D. Características metodológicas do estudo	
1. Tipo de publicação	1.1 Pesquisa () Abordagem quantitativa () Delineamento experimental () Delineamento quase-experimental () Delineamento não-experimental () Abordagem qualitativa 1.2 Não pesquisa () Revisão de literatura () Relato de experiência () Outras _____
2. Objetivo ou questão de investigação	
3. Amostra	3.1 Seleção () Randômica () Conveniência () Outra _____ 3.2 Tamanho (n) () Inicial _____ () Final _____ 3.3 Características Idade _____ Sexo: M () F () Raça _____ Diagnóstico _____ Tipo de cirurgia _____ 3.4 Critérios de inclusão/exclusão dos sujeitos _____
4. Tratamento dos dados	
5. Intervenções realizadas	5.1 Variável independente _____ 5.2 Variável dependente _____ 5.3 Grupo controle: sim () não () 5.4 Instrumento de medida: sim () não () 5.5 Duração do estudo _____ 5.6 Métodos empregados para mensuração da intervenção _____
6. Resultados	
7. Análise	7.1 Tratamento estatístico _____ 7.2 Nível de significância _____
8. Implicações	8.1 As conclusões são justificadas com base nos resultados _____ 8.2 Quais são as recomendações dos autores _____
9. Nível de evidência	
E. Avaliação do rigor metodológico	
Clareza na identificação da trajetória metodológica no texto (método empregado, sujeitos participantes, critérios de inclusão/exclusão, intervenção, resultados)	
Identificação de limitações ou vieses	

Fonte: Ursi (2006).