DESAFIOS NO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA SÍNDROME DA ARDÊNCIA BUCAL: REVISÃO DE LITERATURA

CHALLENGES IN DIAGNOSIS AND TREATMENT OF BURNING MOUTH SYNDROME: LITERATURE REVIEW

Luana Maciel de Assis Pinto[1]

Andreza Moreira Pinto[1]

Hermínia Marques Capistrano[1]

[1] Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais

luana.maciel.131@hotmail.com

RESUMO

A Organização Mundial de Saúde (OMS) considera o trauma um dos principais motivos de óbito no A Síndrome da Ardência Bucal (SAB) é uma doença idiopática, crônica, complexa e multifatorial que tem um impacto negativo no perfil psicológico, na qualidade de vida e na qualidade de vida relacionada a saúde oral (OHRQoL) dos portadores. É caracterizada por dor e ardência na região orofacial na ausência de alterações patológicas locais ou sistêmicas. O presente artigo tem como objetivo realizar uma revisão de literatura sobre a Síndrome da Ardência Bucal e os possíveis fatores para desencadear esta condição angustiante e muitas vezes desconhecida pelos dentistas, profissionais da saúde e população em geral.

Palavras-chave: Síndrome da Ardência Bucal. SAB. Diagnóstico. Tratamento.

ABSTRACT

The Burning Mouth Syndrome (BMS) is an idiopathic, chronic, complex and multifactorial disease that has a negative impact on the psychological profile, quality of life and oral health-related quality of life (OHRQoL) of patients. This article aimed to perform a literature review on the Burning Mouth Syndrome and the possible factors to trigger this distressing condition and often unknown to dentists, health professionals and the general population.

Key words: Burning Mouth Syndrome. BMS. Diagnosis. Treatment.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Ardência Bucal é uma doença caracterizada por uma contínua e dolorosa sensação de queimação em uma condição clínica normal da mucosa[26]. Pode acometer qualquer área da mucosa bucal ou ser localizada em áreas específicas, mais comumente na de língua, sendo de intensidade variável e de curso crônico[7]. Os portadores relatam desconforto e, em muitos casos, queixam-se de dor intensa. Outros sintomas descritos podem ser associados, tais como: xerostomia (ou sensação de boca seca), disgeusia e disestesia. A SAB afeta mais mulheres (33:1) e é mais comum na perimenopausa ou pós-menopausa[23].

A etiologia da SAB é desconhecida e descrita como multifatorial envolvendo interações entre fatores locais, sistêmicos e

psicogênicos. Estudos recentes vêm demonstrando aumento de evidência de uma origem neuropática associada ao envolvimento do sistema nervo periférico e central[13].

O diagnóstico é de exclusão uma vez que sintomas de ardência bucal podem ser causados por doenças sistêmicas como diabetes e alterações da tireoide, infecções, alergias, deficiências vitamínicas e hormonais e uso de dentaduras ou próteses totais removíveis, dificultando o diagnóstico e tratamentos efetivos[28].

Alguns fatores psicológicos diferenciais em pacientes com SAB que influenciam na gravidade dos sintomas incluem maior ansiedade, hostilidade, raiva, depressão, falta de autoconsciência, impulsividade e vulnerabilidade ao estresse[1]. Portadores desta síndrome podem apresentar alterações e dores sensoriais e/ou outros sinais de neuropatia, não estando claro se é desencadeada por uma disfunção no receptor periférico, uma disfunção central ou distúrbio no processamento dos impulsos do sistema facial trigeminal[26].

REVISÃO DE LITERATURA

A Síndrome da Ardência Bucal (SAB) é uma doença idiopática crônica, caracterizada por dor e ardência na região orofacial na ausência de alterações patológicas locais ou sistêmicas. É uma patologia complexa que tem um impacto negativo no perfil psicológico, na qualidade de vida e na qualidade de vida relacionada a saúde oral (OHRQoL) dos portadores[27].

A etiologia da SAB é desconhecida, mas pode ser desencadeada com uso crônico de medicamentos, depressão, climatério, cancerofobia e deficiências nutricionais. A sintomatologia é moderada ou severa do tipo queimação, podendo piorar ao longo do dia e frequentemente está acompanhada de xerostomia e perda parcial do paladar. Acomete principalmente a língua, e em menor proporção, lábios, gengivas, mucosa jugal e orofaringe[22].

Apesar de não ser categorizada como doença grave e de não representar risco à vida do indivíduo, a SAB é um transtorno que pode causar grande incômodo aos portadores, o que os leva à procura de um tratamento. No entanto, tratar a SAB é uma tarefa desafiadora para os profissionais de saúde bucal, não havendo um tratamento curativo e, mesmo os tratamentos paliativos, dirigidos à melhora dos sinais e sintomas, são de baixa eficiência na maioria dos casos[27].

Diante da natureza complexa desta doença não há, no momento, nenhum teste psicométrico único capaz de avaliar todos os aspectos específicos das condições dos pacientes para obter um completo e global perfil psicológico e de dor dos pacientes com SAB. Assim, torna-se necessária utilização de questionários individuais que explorem aspectos específicos das condições dos pacientes. O diagnóstico é principalmente clínico o que torna de grande importância uma anamnese detalhada, procurando traçar um perfil clínico e psicológico do paciente[14].

Muitos critérios de diagnóstico para a SAB têm sido propostos, mas não são universalmente aceitos. A prevalência desta síndrome não é consistente entre os estudos epidemiológicos. A prevalência estimada é entre 0,7% e 4,6% na população em geral, mas estes dados incluem pacientes com sintomatologia por fatores locais e sistêmicos. A prevalência, excluídas as alterações sistêmicas ou orais, cai para apena 0.1%[16].

Normalmente é mais frequente no sexo feminino, na faixa etária de 40 a 60

anos, na peri ou pós-menopausa. A prevalência aumenta muito após os 50 anos de idade sendo estimada abaixo dos 50 anos 3,3 por 100 pessoas e entre 50 a 59 anos 22,8 por 10000 pessoas ano. A taxa de incidência máxima é, entre pessoas de 70 a 79 anos, aproximadamente 46,9 por 100.00 pessoas/ano[14]. Além da sensação de queimação os pacientes podem descrever sensações como: picante, coceira, formigamento e dormência.

A SAB ocorre quase sempre espontaneamente, sem um fator causal e pode permanecer por muitos meses ou anos. Sua intensidade é usualmente mais baixa pela manhã aumentando durante o transcorrer do dia. A sintomatologia tende a ocorrer bilateralmente e o local mais afetado é a língua, especialmente os dois terços anteriores. Pacientes ainda relatam ainda, boca seca e dificuldade de engolir. Tendo como base as flutuações diárias dos sintomas, foram definidos três tipos para classificar a Síndrome da Ardência Bucal:

-Tipo 1: Descreve os pacientes que, ao acordar, estão livres dos sintomas de ardência. Contudo, à medida que o dia prossegue, os sintomas surgem e agravam-se paulatinamente, atingindo sua intensidade máxima ao anoitecer. Deficiências nutricionais têm sido implicadas nesse grupo.

-Tipo 2: A sensação de ardência bucal está presente ao acordar, persistindo em intensidade durante o decorrer do dia. Associa-se a ansiedade crônica a estes pacientes.

-Tipo 3: Os pacientes descrevem os sintomas como sendo intermitentes, não acontecendo todos os dias. Exibem uma atípica ardência bucal, visto que os fatores etiológicos usualmente relatados estão relacionados à alergia proveniente de alimentos. Em contraste com outros tipos, pacientes do tipo 3 referem envolvimento de locais incomuns, tais como o assoalho bucal e a orofaringe17.

O conhecimento da etiopatogênese da SAB tem melhorado nos anos recentes. Interações complexas entre vários fatores etiológicos parecem estar associados à manifestação da síndrome, mas em muitos casos nenhum fator pode ser identificado e alterações neuropáticas têm sido sugeridas para estes casos. Fatores locais e sistêmicos têm sido descritos associados à SAB. Em relação à etiologia tem sido classificada em duas formas clínicas: primária e secundária. A forma primária desta doença é desencadeada por fatores locais, tais como: alergias, bruxismo, candidíase, dermatose, eritema migrante, língua fissurada, glossite. A SAB secundária é causada por fatores sistêmicos e este diagnóstico depende da identificação de fatores causativos exatos. Esses fatores causadores da SAB secundária podem ser: anemia, hormonal (como diabetes ou hipotiroidísmo), hiposalivação, hipocondria, hérnia de hiato, HIV e drogas28. Quando fatores sistêmicos ou psicológicos estão presentes, o tratamento ou eliminação destes fatores usualmente resulta em significante melhora clínica dos sintomas da doença. Terapias com reposição de vitaminas, zinco ou hormônios têm sido descritos como sendo efetivos para reduzir a queimação oral ou dor em alguns pacientes com SAB com deficiência do fator correspondente. Se os pacientes permanecem com os sintomas após a remoção do potencial fator etiológico é necessário instituir terapia medicamentosa. Prévios estudos clínicos controlados e randomizados encontraram que a terapia medicamentosa usando capsaicina, ácido alfa-lipóico, clonazepam e antidepressivos podem prover alívio de sintomas de dor e de queimação. Muitos

tem sido os tratamentos empregados na tentativa de melhorar a sintomatologia e o OHRQoL dos pacientes com SAB. Analgésicos, sialogogos, antifúngicos, bloqueadores de dores relacionadas a nervos, hormônios, vitaminas, capsaicina, colutórios bucais com analgésicos e antibacterianos, anticonvulsivantes como o clonazepam e antidepressivos, estão entre os mais citados[25].

Fatores locais, biológicos e mecânicos irritam a mucosa bucal como também infecções fúngicas e alérgicas. A SAB e as infecções fúngicas podem existir como comorbidades, sendo necessário cuidar da infecção fúngica, o que pode melhorar os sintomas que seriam atribuídos à SAB[14]. Reações alérgicas a materiais dentários, como metais e acrílicos já foram considerados como possibilidades de fatores etiológicos. Próteses mal adaptadas e hábitos parafuncionais como bruxismo, mordedura de mucosa, pressão lingual nos dentes, são frequentemente descritas em pacientes com SAB e podem provocar micro alterações da mucosa causando irritação e sensação de queimação[4]. Muitos estudos sugerem relação entre SAB e redução de fluxo salivar que pode gerar fricção dos tecidos levando a micro traumas. Medicações sistêmicas e doenças sistêmicas também podem provocar redução do fluxo salivar e são associadas com a manifestação da queimação bucal. Recentemente foi descrito que ambos, a redução da quantidade e qualidade da saliva, são importantes na incidência da SAB, no entanto não há diferenças clínicas significativas com pacientes sem esta doença, quando se estimula a salivação com sialogogos ou estimulação glandular[14].

Entre os fatores sistêmicos incluídos na etiopatogenia da SAB estão as deficiências nutricionais como: baixos níveis sorológicos de vitamina A, C e B12, ácido fólico e ferritina, zinco e magnésio; e doenças sistêmicas como: anemia, diabetes, deficiências da tireoide e imunológicas. Medicações como anti-histamínicos, neurolépticos, anti-hipertensivos e benzodiazepínicos estão também citados entre os prováveis envolvidos. Mudanças hormonais peri e pós menopausas são considerados fatores importantes no desenvolvimento e progressão da SAB, mas a reposição hormonal, não tem se mostrado efetiva em muito pacientes com SAB e não está estabelecida uma relação definitiva entre eles[29].

Alterações neuropáticas na patofisiologia da SAB primária sugerem envolvimento de mecanismos de dores neuropáticas, pois a sensação de queimadura, que é o principal sintoma da SAB, é uma típica característica de síndromes neuropáticas dolorosas. O gosto e a disfunção sensorial implicam na possibilidade de alterações nos sistemas nervoso, periférico e central[10].

Assim, há evidências de que a neuropatia periférica na mucosa oral pode ter importância como fator etiológico na sensação de queimadura. Alguns pacientes com SAB mostram sinais sensoriais negativos e outras, positivos. Mas em geral mostram anormalidades sensoriais que não se restringem à mucosa bucal. As evidências apontam para um mecanismo neuropático nos níveis dos sistemas nervoso, periférico ou central nos pacientes com SAB, mas as causas das mudanças neuropáticas permanecem desconhecidas[12].

Como qualquer doente, pacientes com SAB tem um nível mais elevado de stress psicológico que pessoas sadias. Os mais comuns são: ansiedade, depressão, cancerofobia e hipocondria[14].

Os fatores psicológicos já estão bem relacionados com hábitos bucais parafuncionais que levam a mudanças neuropáticas na mucosa oral através de danos a nervos menores. Durante a menopausa, o estresse emocional pode induzir disfunção do eixo hipotálamo-pituitária e adrenal causando disfunção e desregulação de esteroides. Pacientes estressados e deprimidos tem níveis de cortisol elevados, o que induz o estresse resultando em mudanças neurodegenerativas nos tecidos da mucosa oral, depressão e neuroatividade de esteroides devido a mudanças hormonais da menopausa o que pode causar SAB[2].

Problemas psicológicos podem causar distúrbios no paladar. Estudos sugerem que a estimulação do paladar pode resultar em inibição mediada centralmente do caminho nociceptivo do trigêmeo e desinibição central, devido à disfunção do paladar, pode ocorrer dor oral. Distúrbios de paladar podem estar fortemente associados com estresse psicológico porque níveis maiores de cortisol podem afetar a percepção do paladar. Finalmente, níveis baixos de dopamina no cérebro são frequentemente associados a pacientes com doenças depressivas e é possível que induzam à manifestação da SAB, uma vez que estes pacientes têm dor por queimação relacionada a fatores etiológicos do sistema nervoso central e apresentam frequentemente ansiedade e depressão11. Embora os fatores psicológicos sejam fortemente associados ao aparecimento ou agravamento da SAB, há estudos que mostram que a SAB não está associada a problemas psicológicos24. Estes resultados contraditórios são explicados pelo fato de que a SAB é uma doença multifatorial.

No processo do estabelecimento de diagnóstico, são utilizados exames complementares como cultura para Cândida albicans, hemograma completo, glicemia em jejum, níveis séricos de ferro, de vitamina B1, de ácido fólico, dosagem hormonal e níveis de secreção salivar. Os fatores locais considerados como possivelmente envolvidos na etiologia da doença, são aqueles que atuam como agentes irritantes da mucosa oral incluindo os hábitos de tabagismo e de etilismo, o refluxo esofágico, hábitos parafuncionais como o bruxismo e próteses mal adaptadas. Entre os fatores sistêmicos são considerados como associados diabetes mellitus, Síndrome de Sjoegren, anemia, deficiências hormonais, radioterapia, deficiências nutricionais e de ferro e o climatério[14].

Terapias comportamentais com estratégias de comportamento cognitivo e tratamento psicológico têm sido usados no manejo da depressão e da ansiedade e em sintomas físicos.

TERAPIA COGNITIVA COMPORTAMENTAL

A Terapia Cognitiva Comportamental (CBT) é um tratamento psicológico usado no manejo da depressão e ansiedade, bem como em sintomas físicos. Técnicas específicas incluindo biofeedback, relaxamento, orientação e reestruturação ou reorganização cognitiva. Relaxamento muscular com respiração controlada e focada alivia o desconforto, enquanto a reestruturação cognitiva procura identificar e modificar pensamentos destrutivos relacionados a problemas emocionais e comportamentais[21].

A CBT requer muitas sessões focalizando na educação do paciente, lazer, avaliação dos acontecimentos prejudiciais e mudanças dos pensamentos para maiores benefícios[21]. Devido à natureza crônica da

SAB, a CBT é um instrumento útil no seu manejo, no entanto várias sessões são necessárias, o que pode exigir seis ou mais meses de terapia3. Como direção futura, é preciso dizer que a SAB é uma debilitante condição de dor crônica e com manifestações de doenças orais e sistêmicas que significativamente diminui a qualidade de vida dos que são afligidos por ela. Devido à escassez de estudos a respeito da etiopatogenia da SAB e, consequentemente, da baixa qualidade de evidências de resultados obtidos em tratamentos de pequeno e longo prazo para esta doença[22].

CAPSAICINA

Capsaicina é um protoalcalóide natural reconhecido como o principal componente de pimentas (Capsicum frutescens) sendo o composto irritante nas pimentas malaguetas. A capsaicina e seus vanilóides relacionados têm uma ação complexa em neurônios, com principal papel na fisiologia da dor por detecção de altos limites para estímulos físicos e químicos nocivos no primeiro momento na produção de dor[5-8].

A capsaicina age nos neurônios aferentes sensoriais para controlar a dor neuropática. Ela se liga ao TRPV1 (membro transitório 1 da subfamília V do canal de cátions com potencial transitório), provavelmente intervindo na resposta sensorial ao calor. O TRPV1 é também conhecido como receptor de capsaicina e receptor vanilóide 1. É uma proteína que, em humanos, é codificada pelo gene TRPV1. Trata-se de um canal catiônico não seletivo que pode ser ativado por uma ampla variedade de estímulos físicos e químicos exógenos e endógenos. A capsaicina está entre os ativadores mais conhecidos do TRPV1. A exposição prolongada à capsaicina deprime o TRPV1, levando a dessensibilização dos receptores da dor. O TRPVI é considerado como fator na patogênese da SAB[30].

A função do TRPV1 é a detecção e regulação da temperatura corporal. Além disso, o TRPV1 fornece uma sensação de calor e dor escaldantes (nocicepção). Após exposição prolongada à capsaicina, a atividade do TRPV1 diminui, um fenômeno chamado dessensibilização. Os íons extracelulares de cálcio são necessários para esse fenômeno, assim o influxo de cálcio e o consequente aumento do cálcio intracelular mediam esse efeito. Várias vias de sinalização, como calmodulina e calcineurina foram implicadas na dessensibilização do TRPV1. Acredita-se que a dessensibilização do TRPV1 está subjacente ao efeito analgésico paradoxal da capsaicina[30].

Inicialmente a capsaicina induz sua ativação caracterizada por sensação de queimação local e ardor possivelmente associados com hiperalgesia e alodinia após exposição a estímulos mecânicos e estímulos de calor[6-8]. Estes efeitos nociceptivos são acompanhados de uma resposta inflamatória transitória local denominada inflamação neurogênica, ativada por neuropeptídeos liberados de fibras de nervos periféricos sensoriais. No caso de subsequente e/ou prolongada aplicação da capsaicina uma excitação inicial é acompanhada por perda da responsividade conhecida com dessensibilização de neurônios nociceptivos, os quais ficam na base de efeitos analgésicos/antinociceptivos de aplicação tópica da capsaicina. Baixas concentrações em forma de gel, loções e cremes (0,0025,0,007 e 0,1%) e frações de altas concentrações (8%) com capsaicina foram desenvolvidos para "desfuncionalizar" nociceptores cutâneos e tratar condições dolorosas. Além disso,

também deprime os neuropeptídios das terminações de nervos sensoriais e reduz a resposta inflamatória inicial. A capsaicina também pode induzir progressiva degeneração neurotóxica de nervos cutâneos quando usada em altas concentrações ou por longos períodos de tempo[5,20].

Frente a seus efeitos analgésicos e antinociceptivos, a capsaicina tem sido usada na condução de tratamento de desconforto neuropático, neuralgia pós-herpética, neuropatia de pacientes com diabetes e/ou HIV, SAB, alterações temporomandibulares, neuropatia periférica induzida por quimioterapia, e fibromialgia. Em pesquisas envolvendo pacientes com osteoartrites e artrite reumatoide, a aplicação tópica de capsaicina tem sido eficaz e segura sendo uma alternativa para analgésicos sistêmicos que podem frequentemente disparar sérios efeitos adversos[18]. Estudos que analisaram a eficácia da capsaicina revelaram significante melhora nos sintomas de queimação quando comparados com placebo15. Efeitos adversos da capsaicina incluem aumento de sensação de queimação imediatamente após sua aplicação tópica e dispepsia, especialmente se for ingerida como cápsula[19].

RESULTADOS

Como muitas doenças de grande complexidade, a etiologia da Síndrome da Ardência Bucal permanece pobremente entendida e o manejo dos pacientes portadores é um desafio. Devido aos avanços no entendimento das suas causas em recentes estudos, nosso conhecimento, no que concerne a esta condição patológica, está em contínua evolução. No entanto, mais evidências baseadas em estudos são necessárias.

Muitos autores consideram a SAB como um diagnóstico de exclusão, o qual é usado só após deficiência nutricional, doenças de mucosa, infecções fúngicas, distúrbios hormonais e estomatite por contato foram descartados. No entanto, quando avaliamos os pacientes e encontramos alguma condição local ou sistêmica que pode induzir queimação, ardência, dor ou xerostomia, e conseguimos eliminar este fator muitos pacientes melhoram. A percepção é a de que o profissional que lida com a SAB precisa mergulhar profundamente na avaliação do paciente por meio de questionários, anamnese, questionários que avaliem ansiedade e outros distúrbios psicológicos e exames sorológicos para avaliar a saúde sistêmica, utilizando assim todas as ferramentas possíveis no diagnóstico e na direção do manejo de tratamento destes pacientes.

A SAB é difícil de ser diagnosticada e ainda não há um tratamento curativo. Os tratamentos para a sintomatologia da síndrome não são eficientes para todos os portadores, fazendo com que, na maior parte dos casos, o paciente tenha que aprender a conviver com os sintomas da doença.

CONCLUSÃO

Diante do exposto fica evidente a dificuldade de se estabelecer um diagnóstico de SAB. A multifatoriedade da doença, da mesma forma, dificulta a conduta clínica para tratamento. Os medicamentos que vêm sendo utilizados não têm resultado em boa eficácia. Para a maioria dos portadores ocorre apenas uma moderada ou nenhuma melhora com ou

sem tratamento e uma completa remissão ocorre em apenas uma pequena porcentagem destas pessoas.

Entre os medicamentos utilizados para tratamento dos sintomas clínicos bucais da SAB, destaca-se a capsaicina. Há evidência de que a capsaicina apresenta eficácia na redução da ardência, queimação e dor associadas à SAB, no entanto, como ocorre para outros medicamentos, a remissão ou diminuição dos sintomas ocorre apenas para um pequeno grupo de pacientes. Com a aplicação tópica frequente ou prolongada da capsaicina, acontece a perda da responsividade, a chamada dessensibilização de neurônios nociceptivos os quais ficam na base de efeitos analgésicos/antinociceptivos da capsaicina.

Assim o tratamento para a SAB permanece um desafio e se limita ao alívio dos sintomas e na busca de melhorar a qualidade de vida dos portadores. Para um manejo eficaz é necessário a formação de equipes multidisciplinares, preferencialmente multicêntricas, que se envolvam cuidadosamente no manejo destes pacientes e introduzam a utilização de novas modalidades de tratamento.

REFERÊNCIAS

1. S al Quran, AFAM. Psychological profile in burning mouth syndrome. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radio Endod**. 2004; 97(3): 339-44.
2. Amenabar JM, Pawlowski J, Hilgert JB, Hugo FN, Bandeira D, Lhüller F, et al. Anxiety and salivar cortisol levels in patients with burning mouth syndrome: case-control study. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**. 2008; 105(4): 460-465.
3. Bergdahl J, Anneroth G, Perris H. Personality characteristics of patients with burning mouth syndrome. **ActaOdonol Scand**. 1995; 53: 7-11.
4. Boras VV, Brailo V, Kordic D, Blazic-Potocki Z. Salivary interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha in patients with burning mouth syndrome. **Oral Dis**. 2006; 12(3): 353-355.
5. Caruntu C, Boda D, Musat S, Caruntu A, Poenaru E, Calenic B, et al. Stress effects on cutaneous nociceptive nerve fibers and their neurons of origin in rats. **Rom Biotechnol Lett**. 2016; 19(4): 9517-9530.
6. Caruntu C, Negrei C, Ghita MAL, Caruntu A, Badarau AI, Buraga IBI, et al. Capsaicin, a hot topic in skin pharmacology and physiology. **Farmacia**. 2015; 63(4): 487-491.
7. Cavalcanti D, Birman EG, Migliari DA, Silveira FRX. Burning Mouth Syndrome: Clinical Profile of Brazilian Patients and Oral Carriage of Candida Species. **Braz Dent J**. 2007; 18(4).
8. du Jardin KG, Gregersen LS.; Rosland T, Uggerhoj KH, Petersen LJ, Arendt-Nielsen L, et al. Assessment of pain response in capsaicin-induced dynamic mechanical allodynia using a novel and fully automated brushing device. **Pain Res Manag**, 2013; 18(1): 6-10.
9. Dubin AE, Patapoutian A. Nociceptors: The sensors of the pain pathway. **J Clin Invest**. 2010; 120(11): 3760-3772.
10. Gilron IAM, Bailey JM, Vandenkerkhof EG. Chronobiological characteristics of neuropathic pain: clinical predictors of diurnal pain rhythmicity. **Clin J Pain**. 2013; 29(9): 755-759.
11. Grémeau-Richard C, Dubray C, Aublet-Cuvelier B, Ughetto S, Woda A. Effect of lingual nerve block on burning mouth syndrome (stomatodynia): a

randomized crossover trial. **Pain**. 2010; 149(1): 27-32, 2010.

12. Ikeda-Miyagawa Y, Kobayashi K, Yamanaka H, Okubo M, Wang S, Dai Y, et al. Peripherally increased artemin is a key regulator of TRPA1/V1 expression in primary afferent neurons. **Mol Pain**. 2015; 11(8).
13. Jaaskelainen SK. Pathophysiology of primary burning mouth syndrome. **Clin Neurophysiol**. 2012; 123(1): 71-77.
14. Kim MJ, Kho HS. Understanding of Burning Mouth Syndrome Based on Psychological Aspects. **Chin J Dent Res**. 2018; 21(1): 9-19.
15. Kisely S, Forbes M, Sawyer E, Black E, Lalloo R. A systematic review of randomized trials for the treatment of burning mouth syndrome. **J of Psych Res**. 2016; 86: 39-46.
16. Kohorst JJ, Bruce AJ, Torgerson RR, Schenck LA, Davis MDP. A population-based study of the incidence of burning mouth syndrome. **Mayo Clin Proc**. 2014; 89(11): 1545-52.
17. Lamey PJ, Lewis MA. Oral medicine in practice: burning mouth syndrome. **British Dent J**. 1989; 167(6): 197-200.
18. Laslett LL, Jones G. Capsaicin for osteoarthritis pain. Capsaicin as a **Therapeutic Molecule**. 2014; 32: 277-291.
19. Liu YF, Kim Y, Yoo T, Han P, Inman JC. Burning mouth syndrome: a systematic review of treatments. **Oral Dise**. 2018; 24(3): 325-334.
20. LLie MA, Caruntu C, Tampa M, Georgescu SR, Matei C, Negrei C, et al. Capsaicin: Physicochemical properties, cutaneous reactions and potential applications in painful and inflammatory conditions (Review). **Exp and therapc med**. 2019; 18(2): 916-925.
21. Matsuoka H, Chiba I, Sakano Y, Toyofuku A, Abiko Y. Cognitive behavioral therapy for psychosomatic problems in dental settings. **Biopsychosocial Med**. 2017; 11(18).
22. Mcmillan R, Forssell H, Buchanan JAG, Glenny AM, Weldon JC, Zakrewska JM. Interventions for treating burning mouth syndrome Review. **Cochrane Database Syst Rev**. 2016; 11.
23. Mock D, Chugh D. Reviws: Burning Mouth Syndrome. **Int J Oral Sci**. 2010; 2(1).
24. Nicholson M, Wilkinson G, Field E, Longman L, Fitzgerald B. A pilot study: stability of psychiatric diagnoses over 6 months in burning mouth syndrome. **J Psych Res**. 2000; 49(1): 1-2.
25. Oliveira GMR, Silva-Júnior GO, Picciani BLS, Ramos RT, Pestana SG, Cantisano MH. Síndrome da ardência bucal: aspectos clínicos e tratamento. **Braz J Health Biom Sci**. 2013; 12(1).
26. Pedersen AML, Smidt D, Nauntofte B, Marie A, Christiani CAJ, Jerlang BB. Burning Mouth Syndrome: Etiopatogenic Mechanisms, Symptomatology, Diagnosis and Therapeutic Approaches.**Oral Biosci Med**. 2004;1(1).
27. Souza FTA, Santos TPM, Bernardes VF, Teixeira AL, Kümmer AM, Silva TA, et al. The impact of burning mouth syndrome on health?related quality of life. **Health Qual Life Outcomes**. 2011; 9(57).
28. Suresh KV, Ganiger CC, Ahammed YA, Kumar MC, Pramod RC, Nayak AG, Vibhute N. Psychosocial characteristics of oromucosal diseases in psychiatric patients: observational study from Indian dental college. **N. Am. J. Med. Sci**. 2014; 6(11).
29. Wardrop RW, Hailes J, Burger H, Reade PC. Oral discomfort at menopause. **Oral Surg oral Med Oral Pathol**, 1989; 67(5): 535-540.

30. Yang F, Zheng J, Understand spiciness: mechanism of TRPV1 channel activation by capsaicin. **Protein Cell**. 2017; 8(3): 169-177.