

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**

**REZUMAT
TEZĂ DE DOCTORAT**

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. BOGDAN OVIDIU POPESCU

Student-doctorand:

DUGAN COSMIN-DRAGOȘ

2024

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**

REZUMAT

**Aspecte clinice și imagistice în algia bucală
nespecifică**

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. BOGDAN OVIDIU POPESCU

Student-doctorand:

DUGAN COSMIN-DRAGOȘ

2024

Cuprinsul lucrării

Mulțumiri	3
Cuprins	5
Lista lucrărilor științifice publicate	9
Listă cu abrevieri și simboluri	11
Importanța temei	13
Motivația alegerii temei în contextul general	13
Introducere	14
Importanța temei	14
Motivația alegerii temei de cercetare	14
Încadrarea temei în contextul general	15
PARTEA GENERALĂ	17
Stadiul actual al cunoștințelor	
Algia bucală nespecifică – aspecte generale	18
1.1. Aspecte generale și scurt istoric	18
1.2. Terminologie și definiție	19
1.3. Clasificarea ABN	21
1.4. Epidemiologie	22
1.5. Etiologie	23
1.5.1. Etiologia și patogenia	23
1.5.2. Ipoteze referitoare la etiologie și potențialele mecanisme etiopatogenice	25
1.6. Manifestările clinice cardinale la pacienții cu algie bucală nespecifică	27
1.7. Diagnosticul pozitiv al algiei bucale nespecifice	31
1.8. Diagnosticul diferențial	33
1.8.1. Algia facială atipică (AFA)	35
1.8.2. Odontalgia atipică	36
1.8.3. Stomatodinia	36
1.8.4. Artromialgia facială idiopatică (AMFI)	36
1.8.5. Factorii hormonalți	37
1.8.6. Factorii neuropatici de natură periferică sau centrală	38
1.8.7. Factorii psihologici	38

1.8.8. Factorii psihosociali	39
1.9. Aspecte medico-legale în algie bucală nespecifică	39
1.10. Tratamentul farmacologic în ABN	44
1.10.1 Terapiile topice	46
1.10.2. Terapiile sistemice farmacologice	48
1.10.3. Terapii alternative	54
1.10.4. Terapii non-farmacologice	54
1.10.4.1. Neurostimularea magnetică transcraniană	54
1.10.4.2. Siguranța utilizării și posibile efecte adverse	59
1.10.4.3. Rolul și beneficiile rTMS în durerea cronică neuropată	61
1.10.4.4. Utilizarea TMS și a neuromodulării în terapia sindromului algic cronic din algia bucală nespecifică	62
1.10.5. Alte metode non-farmacologice utilizate în terapia algie bucală nespecifică	63
1.10.5.1. Acupunctura	63
1.10.5.2. Fotoneuromodularea	63
1.10.5.3. Terapia electromagnetică cu unde milimetrice	64
1.10.5.4. Terapia electroconvulsivă	64
1.10.5.5. Anestezia loco-regională	64
1.10.5.6. Protectoarele de limbă	64
1.10.5.7. Intervențiile psihosociale și psihoterapia	65
1.11. Evoluția și prognosticul în sindromul ABN	65
PARTEA SPECIALĂ	66
Stadiul actual al cunoștințelor	
2.1. Motivațiile și obiectivele cercetării	67
2.1.1. Motivația cercetării	67
2.1.2. Obiectivele studiului	67
2.1.3. Protocolul de studiu	68
2.1.4. Monitorizarea pacienților	72
2.1.5. Culegerea și validarea datelor	73
2.1.6. Analiza statistică	73
2.2. Evaluarea longitudinală a populației de pacienți cu algie bucală nespecifică și stratificarea în funcție de sex, categorii de vârstă și durata simptomatologiei	76

2.2.1. Introducere	76
2.2.2. Material și metodă	77
2.2.3. Rezultate	78
2.2.4. Discuție	88
2.2.5. Concluzie	89
2.3. Evaluarea tip caz-control a unor parametrii socio-demografici, clinici și biologici la pacienți cu algie bucală nespecifică versus pacienți fără algie bucală nespecifică	90
2.3.1. Introducere	90
2.3.2. Material și metodă	91
2.3.3. Rezultate	91
2.3.4. Discuție	100
2.3.5. Concluzie	109
2.4. Evaluarea comparativă a unor aspecte imagistice la pacienții cu algie bucală nespecifică versus pacienți fără algie bucală nespecifică	111
2.4.1. Introducere	111
2.4.2. Material și metodă	115
2.4.3. Rezultate	115
2.4.4. Discuție	121
2.4.5. Concluzie	121
2.5. Evaluarea comparativă a unor parametrii neuropsihologici (stres, depresie, tulburări de somn și tulburări de fluență verbală) la pacienți cu algie bucală nespecifică versus pacienți fără algie bucală nespecifică	122
2.5.1. Introducere	122
2.5.2. Material și metodă	123
2.5.3. Rezultate	124
2.5.4. Discuție	129
2.5.5. Concluzie	136
2.6. Prevalența bolilor netransmisibile și a principalilor factori de risc asociați la pacienții cu algie bucală nespecifică primară	137
2.6.1. Introducere	137
2.6.2. Material și metodă	138
2.6.3. Rezultate	140
2.6.4. Discuție	142

2.6.5. Concluzie	145
2.7. Studiu comparativ referitor la impactul psihologic al infecției cu SARS-CoV-2 la pacienții cu algie bucală nespecifică	146
2.7.1. Introducere	146
2.7.2. Material și metodă	148
2.7.3. Rezultate	151
2.7.4. Discuție	156
2.7.5. Concluzie	160
2.8. Concluzii finale	162
2.9. Contribuții personale	167
Bibliografie	168

Importanța temei

Algia bucală nespecifică (ABN) reprezintă o entitate patologică puțin cunoscută și înțeleasă cu excepția profesiei stomatologice și eventual, specialității neurologice. Acest aspect, comun în majoritatea țărilor europene, reprezintă unul din motivele care determină un traseu complicat (6-10 vizite la medici cu specialități diferite) și prelungit (6 luni-2 ani) pentru pacienții cu această suferință.

Un alt aspect care reprezintă o dificultate în realizarea unui diagnostic rapid este caracterul nociplastic al senzațiilor de durere întâlnite în ABN. Lipsa unor manifestări obiective locale, alături de prezența în majoritatea cazurilor a comorbidităților și polimedației la pacienții cu algie bucală nespecifică persistentă reprezintă cauze importante ale întârzierii diagnosticului și evaluării de către un specialist în patologie orală sau neurolog experimentat.

Motivația alegerii temei de cercetare

Un prim motiv care a stat la baza alegerii acestei teme de cercetare îl constituie faptul că ABN reprezintă patologie subdiagnosticată și subtratată în România. Consider că orice contribuție și colaborare științifică în cadrul acestei nișe poate contribui la mai bună înțelegere a nevoilor pacienților cu BMS și îmbunătățirea condițiilor de diagnostic și tratament care pot fi oferite de serviciile naționale de sănătate.

Necesitatea abordării interdisciplinare a pacientului cu algie bucală nespecifică a reprezentat un alt motiv important care a stat la baza alegerii acestui domeniu de cercetare. Pacienții cu algie bucală nespecifică necesită o abordare integrată în toate etapele bolii, în special în cazurile rezistente sau cu multiple comorbidități asociate. Succesul terapeutic este dependent de existența unei infrastructuri umane și medicale dedicate, specializate și interconectată cu alte centre internaționale de experți.

Obiectivele studiului

Scopul principal al cercetării este profilarea multidimensională (demografică, sociologică, psihologică, clinică, biologică, imagistică) a unui eșantion reprezentativ de pacienți români diagnosticați cu algie bucală nespecifică de medicii serviciului de Patologie Orală al Facultății de Stomatologie din cadrul Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București, în intervalul de timp 2018-2022. Rezultatul acestei cercetări constă în identificarea celor mai eficiente instrumente clinice necesare diagnosticului, stratificării și monitorizării pacienților cu algie bucală nespecifică, care să fie incluse într-un protocol de

lucru care să servească drept suport decizional complet util echipelor medicale multidisciplinare.

Obiectivele secundare ale studiului au în vedere dezvoltarea unui concept de interfață mușchi-computer la un nivel de maturitate tehnologică (TRL – technology readiness levels) 2, care ar putea fi utilizat pentru monitorizarea și evaluarea mai multor patologii orale.

Protocolul de studiu

Studiul efectuat este unul prospectiv, observațional longitudinal și comparativ și include un eșantion de 120 de pacienți diagnosticați inițial cu algie bucală nespecifică de medici stomatologi din cadrul Departamentului de Medicină Orală, Facultatea de Medicină Dentară, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”. Perioada de înrolare în studiu a fost iunie 2018-martie 2022. Grupul de control (CTRL) a fost reprezentat de pacienți stomatologici și din serviciile de medicină internă și chirurgie, fără simptomatologie specifică algiei bucale nespecifice, care au fost standardizați în funcție de vârstă și sex cu grupul de pacienți BMS. Toți participanții la studiu și-au dat consimțământul informat în scris.

Diagnosticul BMS a fost efectuat în conformitate cu recomandările OMS (Organizația Mondială a Sănătății, 2023) și ale Societății Internaționale de Cefalee (Comitetul de clasificare a durerilor de cap al Societății Internaționale de Dureri de cap, 2018).

Efectuarea investigațiilor clinic-funcționale

Pentru lotul de pacienți selectat s-au efectuat următoarele:

- obținerea datelor anamnestice
- examenul cavității orale
- examenul obiectiv (în afara cavității orale)
- realizarea de teste, scoruri, chestionare standardizate
- recoltarea de probe biologice
- examinare imagistică (selectiv) care a presupus efectuarea de computer tomografie și rezonanță magnetică
- biopsie de limba și prelevare salivă (14 cazuri)
- alte tipuri de investigații precum electrocardiogramă și ecografie abdominală
- alte consulturi de specialitate, în funcție de comorbidități (opțional)

Pentru fiecare participant, datele socio-demografice (vârstă, sex, educație, IMC, angajare, stare civilă și utilizarea e-mailului, smartphone-urilor și rețelelor sociale), stilul de

viață și obiceiurile (consum de tutun, alcool, cafea și consumul de băuturi carbogazoase, precum și tipul alimentației și contactul cu animalele – domestice, de companie) au fost înregistrate.

Monitorizarea pacienților

Monitorizarea pacienților s-a realizat pe o perioadă de minim 12 luni și maxim 30 luni, variațiile fiind determinate de gradul de complianță al pacienților și în special de reacția determinată de pandemia COVID19 și restricțiile impuse.

Monitorizarea a constat în: examenul cavității orale (la un an sau la nevoie); realizarea de teste, scoruri, chestionare standardizate; recoltarea de probe biologice (pacienți selectați, de exemplu cu deficiențe nutriționale care au primit îndrumări terapeutice); alte consulturi de specialitate, în funcție de comorbidități (opțional).

Culegerea și validarea datelor

A fost efectuată în toată perioada de desfășurare a studiului. Această etapă a fost corelată cu subetapele de efectuare a investigațiilor clinico-biologice, imagistice și monitorizare a grupului de studiu și a grupului de control. La finalul studiului s-a verificat corectitudinea informațiilor conținute în foile de observație și foile de anchetă din studiu cu cele din fișierele electronice.

Analiza statistică

A fost efectuată utilizând IBM SPSS v25. Toate variabilele au fost însumate cu statistici descriptive precum medii, abateri standard și frecvențe. Diferențele dintre grupuri au fost evaluate folosind testul Chi-pătrat și testul t cu două eșantioane pentru variabilele categorice și, respectiv, continue. Corelațiile între variabilele continue au fost efectuate folosind testul Pearson.

Testul **t Student** (testul t), analiza varianței (ANOVA) și analiza covarianței (ANCOVA) sunt proceduri statistice utilizate în testarea ipotezelor pentru compararea diferențelor medii între grupuri. Variabilă de testare (variabilă dependentă) ar trebui să fie la scară continuă și distribuită aproximativ regulat pentru aceste abordări.

Testul Chi-pătrat (cunoscut și ca testul Chi-pătrat Pearson) este o metodă statistică utilă pentru evaluarea ipotezelor atunci când variabilele sunt nominale, aspect comun în cercetarea clinică. Testul chi-pătrat este unul dintre cele mai cunoscute și utilizate pentru a analiza variabilele nominale sau calitative, adică pentru a determina existența sau nu a

independenței între două variabile. Spre deosebire de alte statistici, Chi-pătrat poate oferi informații nu numai asupra semnificației oricăror diferențe observate, ci și asupra categoriilor care explică eventualele disparități descoperite.

Evaluarea longitudinală a populației de pacienți cu algie bucală nespecifică și stratificarea în funcție de sex, categorii de vârstă și durata simptomatologiei

Asocierea tulburărilor de somn cu persistența și intensitatea simptomatologiei algiei bucale nespecifice ridică problema cauzalității directe sau a unui cumul de factori de risc comuni pentru ambele patologii. Similar, nu este clar în ce măsură simptomatologia BMS persistentă se asociază în cazul femeilor cu alte patologii descrise mai frecvent postmenopauză, precum fibromialgia, sindromul picioarelor neliniștite sau sindromul de oboseală cronică.

Considerăm că rolul nivelului educațional, precum și cel al alfabetizării digitale, este important atât ca factor de prognostic, cât și pentru răspunsul la terapie. În studiul nostru, nivelul educațional al pacienților cu algie bucală nespecifică a fost unul ridicat, majoritatea având studii universitare. Această caracteristică influențează capacitatea de înțelegere a bolii de către pacienți, modalitatea de raportare a simptomatologiei, formele de manifestare ale tulburării anxios-depresive sau posibilitatea utilizării unor instrumente terapeutice precum psihoterapia sau utilizarea soluțiilor de telemedicină.

Evaluarea tip caz-control a unor parametri socio-demografici, clinici și biologici la pacienții cu algie bucală nespecifică versus pacienți fără algie bucală nespecifică

Corelația dintre prevalența mai crescută a hipertensiunii la pacienții cu BMS vs CTRL deschide o importantă linie de cercetare, foarte puțin investigată până în prezent, care ar putea avea un impact major în calitatea vieții și posibil a supraviețuirii acestor pacienți. Relațiile de cauzalitate între comorbiditățile cardiovasculare, cardiometabolice și sindromul algic cronic nociplastic localizat din glosodinia primară reprezintă o temă de cercetare, cu răsunet pentru alte patologii asemănătoare precum alte alгии oro-faciale, fibromialgie, neuropatii nociplastice.

În mod similar, prevalența mult mai crescută a infecțiilor cu H. pilory la pacienții cu algie bucală nespecifică, alături de alte manifestări digestive, recomandă realizarea unui consult gastroenterologic la acești pacienți, după diagnosticare.

Evaluarea comparativă a unor aspecte imagistice la pacienții cu algie bucală nespecifică versus pacienți fără algie bucală nespecifică

Pentru clarificarea rolului neuroimagisticii în cazul acestei suferințe, considerăm că se impune realizarea unor studii mai extinse, comparații cu alte patologii neurologice sau sindroame algice și integrarea acestor date, inclusiv utilizarea soluțiilor avansate de machine-learning (ML) pentru stratificare și analiza datelor. Ca o concluzie a acestui braț al studiului, considerăm că metodele neuroimagistice sunt importante atât pentru diagnosticul de certitudine și monitorizarea pacientului, cât și pentru realizarea unei baze de date standardizate care să servească unui registru național al sindroamelor algice oro-faciale.

Evaluarea comparativă a unor parametrii neuropsihologici (stres, depresie, tulburări de somn și tulburări de fluentă verbală) la pacienți cu algie bucală nespecifică versus pacienți fără algie bucală nespecifică

Datele noastre, care arată deficiențe legate de calitatea vieții, niveluri ridicate de stres și depresie, precum și tulburări ale somnului și tulburări de fluentă verbală, evidențiază faptul că pacienții cu algie bucală nespecifică necesită asistență specifică cu predilecție referitor la problemele psihologice, psihiatrice și neurologice.

O concluzie care se impune pe baza acestui studiu, susținută și de datele din literatură, subliniază importanța unei abordări multidisciplinare a BMS, aspect care implică o stransă colaborare dintre medicii stomatologi, psihologi clinici și psihiatri etc. Această colaborare este necesară atât pentru realizarea unui diagnostic și stadializării complete, cât și pentru demersul terapeutic integrat.

Prevalența bolilor netransmisibile și a principalilor factori de risc asociați la pacienții cu algie bucală nespecifică primară

Studiul nostru, care arată că BMS în populația românească studiată este asociat semnificativ cu boli cardiovasculare, hipertensiune arterială și dislipidemie, subliniază că o abordare clinică multidisciplinară, care include și o evaluare cardiovasculară și metabolică, este esențială pentru managementul cu succes al pacientului cu BMS. Mai mult, rezultatele noastre au evidențiat importanța unei strategii integrate de prevenire și îngrijire a BMS în populația BMS. Considerăm că sunt necesare studii suplimentare pentru a înțelege mai bine asocierea dintre NCD și BMS.

Studiu comparativ referitor la impactul psihologic al infecției cu SARS-CoV-2 la pacienții cu algie bucală nespecifică

La pacienții cu algie bucală nespecifică cu infecție cu coronavirus, s-a înregistrat o creștere a simptomelor anxios-depresive mai pronunțată în primele 6 luni de la infecție, urmată de o diminuare a intensității simptomatologiei comparativ cu examinarea inițială. Simptomele orale au avut o evoluție similară, intensitatea lor a fost determinată de severitatea episodului de infecție cu COVID-19 și de utilizarea prelungită a antiviralelor.

Diminuarea simptomatologiei observată după primele 6 luni considerăm că se datorează atât unor factori psihologici, intrinseci cât și dependenți de evoluția și răspunsul societal la pandemia COVID19, cât și unor factori legați de îmbunătățirea calității îngrijirii pacienților, după episodul de infecție cu coronavirus.

O serie de factori individuali au afectat răspunsul psihologic la riscul de infecție, infecția propriu-zisă și măsurile de lockdown, aspect care impune o evaluare psihologică și sociologică detaliată a participanților la studii similare.

Concluzii finale

Considerăm că abordarea din mai multe perspective realizată în cercetarea noastră ne-a permis în primul rând să evaluăm pacientul cu BMS dincolo de heraldul acestei patologii - sindromul algic facial și să integrăm aspecte intricate de etiopatogenie, terapie și calitatea vieții la acești pacienți. Astfel, au fost identificate la acești pacienți asocieri între intensitatea și persistența algiei bucale nespecifice și tulburările de somn, prevalența hipertensiunii arteriale, infecția cu *Helicobacter pilory*, expunerea în antecedente la toxice profesionale și poluare ambientală, precum și a prevalenței mai crescute a bolilor netransmisibile în general (în special cardiovasculare, metabolice, psihiatrice, stomatologice și neurologice), comparativ cu lotul de control, la pacienții cu algie bucală nespecifică.

Cercetarea noastră accentuează importanța evaluărilor neurologice și psihiatrice detaliate și repetate, având în vedere atât antecedentele personale patologice mai frecvente, precum și prevalența mai crescută a factorilor de risc. Un rol semnificativ îl are și evaluarea gastroenterologică, în prezent ignorată, deși pacienții cu algiile faciale ajung în mod repetat în serviciile acestei specialități și prezintă multiple afecțiuni digestive. Subliniem și importanța unei strategii nutriționale pentru pacienții cu algiile oro-faciale.

Pornind de la aceste concluzii ale cercetării noastre, propunem înființarea în România a unei Asociații naționale pentru studiul algii oro-faciale și a unui Registru Național de Algii Oro-Faciale. În completarea acestui demers considerăm că se impune și realizarea unei

Asociații a pacienților cu Algii Oro-Faciale, care să contribuie sinergic prin programe de informare și educare a pacienților, derularea de programe de consiliere și asistență psihologică gratuită, realizarea unor grupuri de suport cu pacienții cu forme persistente, acțiuni de advocacy și strângere de fonduri.

Dintre terapiile non-farmacologice de interes, în special stimularea neinvazivă transcraniană (magnetică, electrică, posibil și cu laser de joasă putere), prezintă un potențial puțin explorat în cazul terapiei algii oro-faciale. Similar, terapiile bazate pe feedback (biofeed-back, neurofeedback EEG) sunt accesibile și foarte puțin utilizate, deși au demonstrat unele efecte terapeutice în alte sindroame algice. Potențialul serviciilor psihologice (psihoterapie, terapie ocupațională) și unele terapii complementare (terapia asistată cu animale), considerăm de asemenea că sunt subestimate în arsenalul terapeutic al pacienților cu algie bucală nespecifică care asociază și variate tulburări psihiatrice.

Limitările acestui studiu au constat în faptul că a fost unicentric, perioada de desfășurare a fost relativ scurtă și marcată de impactul semnificativ produs de pandemia COVID-19. Alte limitări au provenit din accesul redus la unele resurse – de exemplu posibilitatea de a realiza mai multe investigații neuroimagistice performante la ambele loturi de pacienți. O serie de tipare statistice de interes, neanticipate la realizarea studiului, au devenit evidente tardiv și nu au permis realizarea unor investigații mai detaliate (ex. aspecte referitoare la stilul de viață sau patologiiile cardiovasculare).

Cu toate acestea, considerăm că au fost atinse obiectivele de cercetare științifică propuse inițial.

Contribuții personale

În cadrul cercetării noastre, am realizat una din cele mai complexe baze de date pentru pacienții cu algie bucală nespecifică din România, pentru fiecare pacient investigat existând 12 sectoare de interes, care în total cuprind număr maxim 200 de parametri descriptivi. Având în vedere diversitatea și complexitatea analizelor efectuate, dorim să propunem ca acest model de bază de date să fie utilizat pentru realizarea unui registru național destinat algii faciale.

Din cercetarea efectuată, au rezultat o serie de aspecte originale, precum prevalența semnificativă statistic mai crescută a hipertensiunii arteriale, infecției cu *Helicobacter pylori*, a tulburărilor de somn și expunerii în antecedente la toxice profesionale și poluare ambientală, precum și a prevalenței bolilor netransmisibile, comparativ cu lotul de control, la pacienții cu algie bucală nespecifică.

Un alt element de originalitate al lucrării constă în evidențierea afectării fluenței verbale la pacienții cu BMS cu vârstă de peste 60 de ani și normali din punct de vedere cognitiv. În cazul corelării scorurilor semantice și fonetice ale pacienților cu BMS cu cele obținute în celelalte teste neuropsihologice, s-a constatat că sarcinile verbale se corelează cu stresul perceput, simptomele depresiei și calitatea somnului, sugerând că această afectare poate fi o consecință a distresului psihologic general care caracterizează pacienții cu BMS. O completare a acestei descoperiri are în vedere utilizarea unor metode precum testarea timpului de reacție (reaction time – RT) sau timpul de reacție la alegere (CRT – choice reaction time) – onsite sau prin telemedicină – pentru stratificarea suplimentară a pacienților cu sindrom algic neuropatic.

Cercetarea prevalenței bolilor netransmisibile și a principalilor lor factori de risc la pacienți diagnosticați cu algie bucală nespecifică și cu o vârstă cronologică peste 50 de ani reprezintă un alt demers original al studiului nostru.

Mai mult, din cunoștințele noastre, acesta este cel mai mare studiu în ceea ce privește dimensiunea coortei și numărul de caracteristici evaluate (obiceiuri de stil de viață, date despre calitatea vieții, stres, depresie și anxietate, calitatea somnului și funcții cognitive) efectuat pe pacienții cu BMS din Europa de Est.

Tot în cadrul cercetării am semnalat, într-un studiu de tip explorator, o prevalență mai crescută a semnelor imagistice de leucoaraoză, modificările moderate fiind mai frecvente în rândul pacienților cu BMS. Datorită numărului redus de pacienți care au prezentat imagistică cerebrală (CT sau RMN), aceste observații nu ating un prag semnificativ statistic în cercetarea noastră.

O altă cercetare originală este studiul longitudinal care a evaluat modificările simptomelor depresive și anxioase la pacienții cu algie bucală nespecifică în timpul pandemiei COVID-19, precum și evaluarea efectului infecției cu SARS-CoV-2 asupra acestor simptome psihologice, comparând pacienții cu algie bucală nespecifică infectați (COVID+) cu un grup de pacienți cu algie bucală nespecifică neinfecțați (COVID-).

Un alt demers original care a rezultat din cercetarea noastră s-a concretizat în publicarea primului articol dedicat aspectelor medico-legale și etice asociate diagnosticului, tratamentului și cercetării pacienților cu ABN.

Bibliografie selectivă

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38(1):1-211. doi:10.1177/0333102417738202.
2. International Classification of Orofacial Pain, 1st edition (ICOP). Cephalalgia. 2020;40(2):129-221. doi:10.1177/0333102419893823.
3. “Capitolul XII: Algia bucala nespecifica / Elena Coculescu, Ioanina Pârlătescu” în tratatul “Medicină și Patologie Orală - volumul II”, 2015, Editura Quintessence Romania, sub redacția: Șerban Țovaru, autori Mihaela Țovaru, Federica Demarosi, Lelia Mihai, Ioanina Pârlătescu, Aurel Bold, Carmen.
4. Țovaru Ș. (1999), Patologie medicală stomatologică, Editura Cermaprint, București.
5. Zakrzewska JM. The burning mouth syndrome remains an enigma. Pain 1995;62:253–257.
6. López-Jornet P., Camacho-Alonso F., Andujar-Mateos P., Sánchez-Siles M., Gómez-García F. (2010), Burning mouth syndrome: an update, Med Oral Patol Oral Cir Bucal; 15:e562-8.
7. Scala A., Checchi L., Montecocchi M., Marini I. (2003), Update on burning mouth syndrome: overview and patient management, Crit Rev Oral Biol Med; 14:275-291.
8. Mínguez-Sanz M.P., Salort-Llorca C., Silvestre-Donat F.J. (2011), Etiology of burning mouth syndrome: a review and update, Med Oral Patol Oral Cir Bucal; 16:E144 8.
9. Lamb AB, Lamey PJ, Reeve PE. Burning mouth syndrome: psychological aspects. Br Dent J. 1988;165(7):256-260. doi:10.1038/sj.bdj.4806586.
10. Jääskeläinen SK. Is burning mouth syndrome a neuropathic pain condition?. Pain. 2018;159(3):610-613. doi:10.1097/j.pain.0000000000001090.
11. Knezevic NN, Jovanovic F, Candido KD, Knezevic I. Oral pharmacotherapeutics for the management of peripheral neuropathic pain conditions - a review of clinical trials. Expert Opin Pharmacother. 2020 Dec;21(18):2231-2248. doi: 10.1080/14656566.2020.1801635. Epub 2020 Aug 9. PMID: 32772737.
12. Romeo U, Del Vecchio A, Capocci M, Maggiore C, Ripari M. The low level laser therapy in the management of neurological burning mouth syndrome. A pilot study. Ann Stomatol (Roma). 2010;1(1):14-18.
13. Isaïc van der Waal. Burning Mouth Disease. A Guide to Diagnosis and Management. Springer Nature Switzerland AG 2021.
14. Coculescu Elena Claudia, Țovaru Ș., Coculescu B.I., Epidemiological and etiological aspects of burning mouth syndrome, Journal of Medicine and Life, 2014; 7(3): 305-309.
15. Sardella A., Lodi G., Tarozzi M., Varoni E., Franchini R., Carrassi A. (2013), Acupuncture and burning mouth syndrome: a pilot study, Pain Pract.; 13(8):627-32. doi: 10.1111/papr.12031.
16. Lipton JA, Ship JA, Larach-Robinson D. Estimated prevalence and distribution of reported orofacial pain in the United States. J Am Dent Assoc. 1993;124(10):115-121. doi:10.14219/jada.archive.1993.0200.
17. Kohorst JJ, Bruce AJ, Torgerson RR, Schenck LA, Davis MD. A population-based study of the incidence of burning mouth syndrome. Mayo Clin Proc. 2014;89(11):1545-1552. doi:10.1016/j.mayocp.2014.05.018.
18. Kohorst JJ, Bruce AJ, Torgerson RR, Schenck LA, Davis MDP. The prevalence of burning mouth syndrome: a population-based study. Br J Dermatol. 2015;172(6):1654-1656. doi:10.1111/bjd.13613.
19. Hakeberg M, Berggren U, Hägglin C, Ahlqwist M. Reported burning mouth symptoms among middle-aged and elderly women. Eur J Oral Sci. 1997;105(6):539-543. doi:10.1111/j.1600-0722.1997.tb00214.x.
20. Bergdahl M, Bergdahl J. Burning mouth syndrome: prevalence and associated factors. J Oral Pathol Med. 1999;28(8):350-354. doi:10.1111/j.1600-0714.1999.tb02052.x.
21. Basker RM, Sturdee DW, Davenport JC. Patients with burning mouths. A clinical investigation of causative factors, including the climacteric and diabetes. Br Dent J. 1978;145(1):9-16. doi:10.1038/sj.bdj.4804107.
22. Grushka M. Clinical features of burning mouth syndrome. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1987;63(1):30-36. doi:10.1016/0030-4220(87)90336-7.
23. Coculescu B.I., Manole G., Dincă G.V., Dinca A.L., Coculescu Elena Claudia, Considerations on the ethiopathogenesis of algae from the primary form of BMD, Rev. de Chimie (Bucharest), 2019, 70(7): 2425-2428, (IF = 1.605).
24. Ishida, Y., Ugawa, S., Ueda, T., Murakami, S. & Shimada, S. Vanilloid receptor subtype-1 (VR1) is specifically localized to taste papillae. Brain Res. Mol. Brain Res. 107, 17–22 (2002).
25. de Souza, F. T. A. et al. The association of openness personality trait with stress-related salivary biomarkers in burning mouth syndrome. Neuroimmunomodulation 22, 250–5 (2015)
26. Borelli, V. et al. Neuropeptides in saliva of subjects with burning mouth syndrome: a pilot study. Oral Dis. 16, 365–74 (2010).

27. Adamo, D., Pecoraro, G., Aria, M., Favia, G. & Mignogna, M. D. Vortioxetine in the Treatment of Mood Disorders Associated with Burning Mouth Syndrome: Results of an Open-Label, Flexible-Dose Pilot Study. *Pain Med.* (2019). doi:10.1093/pm/pnz120.
28. Brown RS, Flaitz CM, Hays GL, Bottomley WK. Five cases of burning lips syndrome. *Compend Contin Educ Dent.* 1996;17(10):927-938.
29. Sardella A, Lodi G, Demarosi F, Bez C, Cassano S, Carrassi A. Burning mouth syndrome: a retrospective study investigating spontaneous remission and response to treatments. *Oral Dis.* 2006;12(2):152-155. doi:10.1111/j.1601-0825.2005.01174.x.
30. Jääskeläinen SK. Is burning mouth syndrome a neuropathic pain condition? *Pain.* 2018 Mar;159(3):610-613. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001090. PMID: 29257770.
31. Rodríguez-de Rivera-Campillo E, López-López J. Evaluation of the response to treatment and clinical evolution in patients with burning mouth syndrome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2013;18(3):e403-e410. Published 2013 May 1. doi:10.4317/medoral.18142.
32. Hammarén M, Hugoson A. Clinical psychiatric assessment of patients with burning mouth syndrome resisting oral treatment. *Swed Dent J.* 1989;13(3):77-88.
33. Nasri-Heir C, Zagury JG, Thomas D, Ananthan S. Burning mouth syndrome: Current concepts. *J Indian Prosthodont Soc.* 2015;15(4):300-307. doi:10.4103/0972-4052.171823.
34. Acharya S, Hägglin C, Jontell M, Wenneberg B, Ekström J, Carlén A. Saliva on the oral mucosa and whole saliva in women diagnosed with burning mouth syndrome. *Oral Dis.* 2018;24(8):1468-1476. doi:10.1111/odi.12918.
35. Imura H, Shimada M, Yamazaki Y, Sugimoto K. Characteristic changes of saliva and taste in burning mouth syndrome patients. *J Oral Pathol Med.* 2016;45(3):231-236. doi:10.1111/jop.12350.
36. Hershkovich O, Nagler RM. Biochemical analysis of saliva and taste acuity evaluation in patients with burning mouth syndrome, xerostomia and/or gustatory disturbances. *Arch Oral Biol.* 2004;49(7):515-522. doi:10.1016/j.archoralbio.2004.01.012.
37. Braud A, Descroix V, Ungeheuer MN, Rougeot C, Boucher Y. Taste function assessed by electrogustometry in burning mouth syndrome: a case-control study. *Oral Dis.* 2017;23(3):395-402. doi:10.1111/odi.12630.
38. Tu TTH, Miura A, Shinohara Y, et al. Evaluating Burning Mouth Syndrome as a Comorbidity of Atypical Odontalgia: The Impact on Pain Experiences. *Pain Pract.* 2018;18(5):580-586. doi:10.1111/papr.12647.
39. Hakeem A, Fitzpatrick SG, Bhattacharyya I, Islam MN, Cohen DM. Clinical characterization and treatment outcome of patients with burning mouth syndrome. *Gen Dent.* 2018;66(3):41-47.
40. Netto FO, Diniz IM, Grossmann SM, de Abreu MH, do Carmo MA, Aguiar MC. Risk factors in burning mouth syndrome: a case-control study based on patient records. *Clin Oral Investig.* 2011;15(4):571-575. doi:10.1007/s00784-010-0419-5.
41. Dahiya P, Kamal R, Kumar M, Niti, Gupta R, Chaudhary K. Burning mouth syndrome and menopause. *Int J Prev Med.* 2013;4(1):15-20.
42. Maria Rodica Prodan, Ana Comănescu, D. Naconecinii, Silvia Mârțu. Algiile oro-faciale idiopatice (AOFI) – considerații actuale privind mecanismele etiopatogenice. *Journal of Romanian Medical Dentistry*, vol. 12, issue 1, 2008.
43. Maxim, A.A., „Durerea în stomatologie”, în *Tratat de algeziologie*, 2d edition, under the edition of O. Mungiu, Polirom, pp. 984-1001.
44. Joanna M. Zakrewska, Facial pain: neurological and nonneurological, *J. Neurol, Neurosurg Psychiatry*, iunie 2002, 72: 27.
45. Coculescu Elena Claudia, Radu A., Coculescu B.I., Burning mouth syndrome: a review on diagnosis and treatment, *Journal of Medicine and Life*, 2014; 7(4): 512-515.
46. Eli I, Baht R, Littner MM, Kleinhauz M. Detection of psychopathologic trends in glossodynia patients. *Psychosom Med.* 1994 Sep-Oct;56(5):389-94.
47. Sardella A., Lodi G., Demarosi F., Bez C., Cassano S., Carrassi A. (2006), Burning mouth syndrome: a retrospective study investigating spontaneous remission and response to treatments, *Oral Dis*; 12:152-155.
48. Schou TM, Joca S, Wegener G, Bay-Richter C. Psychiatric and neuropsychiatric sequelae of COVID-19 - A systematic review. *Brain Behav Immun.* 2021;97:328-348. doi:10.1016/j.bbi.2021.07.018.
49. Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun.* 2020;89:594-600. doi:10.1016/j.bbi.2020.07.037.
50. Sotorra-Figuerola, D., Sánchez-Torres, A., Valmaseda-Castellón, E., & Gay-Escoda, C. (2016). Continuous

- neurophatic orofacial pain: A retrospective study of 23 cases. *Journal of clinical and experimental dentistry*, 8(2).
51. Suga, T., Tu, T., Sakamoto, J., & Toyofuku, A. (2021). A case of vestibular schwannoma with oral burning sensation: surgical complication or burning mouth syndrome?. *BioPsychoSocial medicine*, 15(1), 13.
 52. Reyad, A. A., Mishriky, R., & Girgis, E. (2020). Pharmacological and non-pharmacological management of burning mouth syndrome: A systematic review. *Dental and medical problems*, 57(3), 295–304.
 53. Obara, T., Naito, H., Nojima, T., Koga, H., & Nakao, A. (2020). Burning Mouth Syndrome Induced by Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. *Cureus*, 12(11), e11376.
 54. Raghavan, S. A., Puttaswamiah, R. N., Birur, P. N., Ramaswamy, B., & Sunny, S. P. (2014). Antidepressant-induced Burning Mouth Syndrome: A Unique Case. *The Korean journal of pain*, 27(3), 294–296.
 55. Lowe, H., Toyang, N., Steele, B., Bryant, J., Ngwa, W., & Nedamat, K. (2021). The Current and Potential Application of Medicinal Cannabis Products in Dentistry. *Dentistry journal*, 9(9), 106.
 56. Gambino, A., Cabras, M., Panagiotakos, E., Calvo, F., Macciotta, A., Cafaro, A., Suria, M., Haddad, G. E., Broccoletti, R., & Arduino, P. G. (2021). Evaluating the Suitability and Potential Efficiency of Cannabis sativa Oil for Patients with Primary Burning Mouth Syndrome: A Prospective, Open-Label, Single-Arm Pilot Study. *Pain medicine (Malden, Mass.)*, 22(1), 142–151.
 57. Davis, K. D., Flor, H., Greely, H. T., Iannetti, G. D., Mackey, S., Ploner, M., Pustilnik, A., Tracey, I., Treede, R. D., & Wager, T. D. (2017). Brain imaging tests for chronic pain: medical, legal and ethical issues and recommendations. *Nature reviews. Neurology*, 13(10), 624–638.
 58. Shin, Y. H., Kim, J. M., & Park, K. (2016). The Effect of Capsaicin on Salivary Gland Dysfunction. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 21(7), 835. <https://doi.org/10.3390/molecules21070835>
 59. Gremeau-Richard, C., Woda, A., Navez, M. L., Attal, N., Bouhassira, D., Gagnieu, M. C., Lalluque, J. F., Picard, P., Pionchon, P., & Tubert, S. (2004). Topical clonazepam in stomatodynia: a randomised placebo-controlled study. *Pain*, 108(1-2), 51–57.
 60. Kuten-Shorrer M, Treister NS, Stock S, et al. Topical Clonazepam Solution for the Management of Burning Mouth Syndrome: A Retrospective Study. *J Oral Facial Pain Headache*. 2017;31(3):257-263. doi:10.11607/ofph.1754.
 61. Cheung, D., & Trudgill, N. (2015). Managing a patient with burning mouth syndrome. *Frontline gastroenterology*, 6(3), 218–222.
 62. Castillo-Felipe, C., Tvarijonavičute, A., López-Arjona, M., Pardo-Marin, L., Pons-Fuster, E., & López-Jornet, P. (2022). Response to Treatment with Melatonin and Clonazepam versus Placebo in Patients with Burning Mouth Syndrome. *Journal of clinical medicine*, 11(9), 2516.
 63. Dokkedal-Silva V, Berro LF, Galduróz JCF, Tufik S, Andersen ML. Clonazepam: Indications, Side Effects, and Potential for Nonmedical Use. *Harv Rev Psychiatry*. 2019 Sep/Oct;27(5):279-289. doi: 10.1097/HRP.0000000000000227. PMID: 31385811.
 64. Nair, G. R., Naidu, G. S., Jain, S., Nagi, R., Makkad, R. S., & Jha, A. (2016). Clinical Effectiveness of Aloe Vera in the Management of Oral Mucosal Diseases- A Systematic Review. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*, 10(8), ZE01–ZE7.
 65. Fenelon, M., Quinque, E., Arrive, E., Catros, S., & Fricain, J. C. (2017). Pain-relieving effects of clonazepam and amitriptyline in burning mouth syndrome: a retrospective study. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 46(11), 1505–1511.
 66. Suga T, Takenoshita M, Watanabe T, et al. Therapeutic Dose of Amitriptyline for Older Patients with Burning Mouth Syndrome. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;15:3599-3607. Published 2019 Dec 30. doi:10.2147/NDT.S235669.
 67. Kobayashi Y, Nagashima W, Tokura T, et al. Duloxetine Plasma Concentrations and Its Effectiveness in the Treatment of Nonorganic Chronic Pain in the Orofacial Region. *Clin Neuropharmacol*. 2017;40(4):163-168. doi:10.1097/WNF.0000000000000225.
 68. Mignogna MD, Adamo D, Schiavone V, Ravel MG, Fortuna G. Burning mouth syndrome responsive to duloxetine: a case report. *Pain Med*. 2011;12(3):466-469. doi:10.1111/j.1526-4637.2010.01035.x.
 69. Bhatia MS, Bhatia NK, Bhatia NK. Psychogenic Lingual Paresthesia. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(5):VD04-VD05. doi:10.7860/JCDR/2015/11916.5897.
 70. Sugimoto K. The dubious effect of milnacipran for the treatment of burning mouth syndrome. *Clin Neuropharmacol*. 2011;34(4):170-173. doi:10.1097/WNF.0b013e31822511c4.

71. Yamazaki Y, Hata H, Kitamori S, Onodera M, Kitagawa Y. An open-label, noncomparative, dose escalation pilot study of the effect of paroxetine in treatment of burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009;107(1):e6-e11. doi:10.1016/j.tripleo.2008.08.024.
72. Tammiala-Salonen T, Forssell H. Trazodone in burning mouth pain: a placebo-controlled, double-blind study. *J Orofac Pain.* 1999;13(2):83-88.
73. Mitsikostas DD, Ljubisavljevic S, Deligianni CI. Refractory burning mouth syndrome: clinical and paraclinical evaluation, comorbidities, treatment and outcome. *J Headache Pain.* 2017;18(1):40. doi:10.1186/s10194-017-0745-y.
74. Pekiner FN, Gumru B, Ozbayrak S. Efficacy of moclobemide in burning mouth syndrome: a nonrandomized, open-label study. *J Orofac Pain.* 2008;22(2):146-152.
75. Rodriguez-Cerdeira C, Sanchez-Blanco E. Treatment of burning mouth syndrome with amisulpride. *J Clin Med Res.* 2012;4(3):167-171. doi:10.4021/jocmr972w.
76. Takenoshita M, Motomura H, Toyofuku A. Low-Dose Aripiprazole Augmentation in Amitriptyline-Resistant Burning Mouth Syndrome: Results from Two Cases. *Pain Med.* 2017;18(4):814-815. doi:10.1093/pm/pnw200.
77. Uzun Ö, Bolu A. Low-Dose Aripiprazole Augmentation in the Treatment of Burning Mouth Syndrome: A Case Report. *Clin Neuropharmacol.* 2020;43(3):92. doi:10.1097/WNF.0000000000000386.
78. Ueda N, Kodama Y, Hori H, et al. Two cases of burning mouth syndrome treated with olanzapine. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2008;62(3):359-361. doi:10.1111/j.1440-1819.2008.01806.x.
79. Heckmann SM, Kirchner E, Grushka M, Wichmann MG, Hummel T. A double-blind study on clonazepam in patients with burning mouth syndrome. *Laryngoscope.* 2012;122(4):813-816. doi:10.1002/lary.22490.
80. White TL, Kent PF, Kurtz DB, Emko P. Effectiveness of gabapentin for treatment of burning mouth syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;130(6):786-788. doi:10.1001/archotol.130.6.786.
81. Amasyalı SY, Gürses AA, Aydın ON, Akyol A. Effectiveness of Pregabalin for Treatment of Burning Mouth Syndrome. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2019;17(1):139-142. doi:10.9758/cpn.2019.17.1.139.
82. Cárcamo Fonfría A, Gómez-Vicente L, Pedraza MI, Cuadrado-Pérez ML, Guerrero Peral AL, Porta-Etessam J. Burning mouth syndrome: Clinical description, pathophysiological approach, and a new therapeutic option. *Síndrome de boca ardiente: descripción clínica, planteamiento fisiopatológico y una nueva opción terapéutica.* *Neurología.* 2017;32(4):219-223. doi:10.1016/j.nrl.2015.10.008.
83. Varoni EM, Lo Faro AF, Lodi G, Carrassi A, Iriti M, Sardella A. Melatonin Treatment in Patients with Burning Mouth Syndrome: A Triple-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Randomized Clinical Trial. *J Oral Facial Pain Headache.* 2018;32(2):178-188. doi:10.11607/ofph.1913.
84. Kolkka-Palomaa M, Jääskeläinen SK, Laine MA, Teerijoki-Oksa T, Sandell M, Forssell H. Pathophysiology of primary burning mouth syndrome with special focus on taste dysfunction: a review. *Oral Dis.* 2015 Nov;21(8):937-48. doi: 10.1111/odi.12345. Epub 2015 Jun 25. PMID: 25962669.
85. López-D'alessandro E, Escovich L. Combination of alpha lipoic acid and gabapentin, its efficacy in the treatment of Burning Mouth Syndrome: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2011;16(5):e635-e640. Published 2011 Aug 1.
86. Femiano F, Scully C, Gombos F. Idiopathic dysgeusia; an open trial of alpha lipoic acid (ALA) therapy. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2002;31(6):625-628. doi:10.1054/ijom.2002.0276.
87. Jääskeläinen SK, Woda A. Burning mouth syndrome. *Cephalalgia.* 2017 Jun;37(7):627-647. doi: 10.1177/0333102417694883. Epub 2017 Mar 15. PMID: 28569120.
88. Liviu-Alexandru Cozma. Stimularea magnetică transcraniană repetitivă în durerea cronică moderat-severă cauzată de polineuropatia diabetică. lucrare de licență, UMF Carol Davila, 2015.
89. Alexander Rotenberg, Jared Cooney Horvath, Alvaro Pascual-Leone. *Transcranial Magnetic Stimulation.* Springer Science+Business Media New York 2014, accesibilă la <https://link.springer.com/book/10/978-1-4939-0879-0>.
90. Onesti E, Gabriele M, Cambieri C, et al. H-coil repetitive transcranial magnetic stimulation for pain relief in patients with diabetic neuropathy [published correction appears in *Eur J Pain.* 2015 Jan;19(1):145]. *Eur J Pain.* 2013;17(9):1347-1356. doi:10.1002/j.1532-2149.2013.00320.x
91. Franco FR, Castro LA, Borsatto MC, Silveira EA, Ribeiro-Rotta RF. Combined Acupuncture and Auriculotherapy in Burning Mouth Syndrome Treatment: A Preliminary Single-Arm Clinical Trial. *J Altern Complement Med.* 2017;23(2):126-134. doi:10.1089/acm.2016.0179.
92. López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Molino-Pagan D. Prospective, randomized, double-blind, clinical evaluation of Aloe vera *Barbadensis*, applied in combination with a tongue protector to treat burning mouth syndrome. *J Oral Pathol Med.* 2013;42(4):295-301. doi:10.1111/jop.12002.

93. Guida F, De Gregorio D, Palazzo E, Ricciardi F, Boccella S, Belardo C, Iannotta M, Infantino R, Formato F, Marabese I, Luongo L, de Novellis V, Maione S. Behavioral, Biochemical and Electrophysiological Changes in Spared Nerve Injury Model of Neuropathic Pain. *Int J Mol Sci.* 2020 May 11;21(9):3396. doi: 10.3390/ijms21093396. PMID: 32403385; PMCID: PMC7246983.
94. Tan, Y., Wu, X., Chen, J., Kong, L., and Qian, Z. (2019). Structural and functional connectivity between the amygdala and orbital frontal cortex in burning mouth syndrome: an fMRI study. *Front. Psychol.* 10, 1700. doi: 10.3389/fpsyg.2019.01700.
95. Khan, S. A., Keaser, M. L., Meiller, T. F., and Seminowicz, D. A. (2014). Altered structure and function in the hippocampus and medial prefrontal cortex in patients with burning mouth syndrome. *Pain* 155, 1472–1480. doi: 10.1016/j.pain.2014.04.022.
96. Shinozaki, T., Imamura, Y., Kohashi, R., Dezawa, K., Nakaya, Y., Sato, Y., et al. (2016). Spatial and temporal brain responses to noxious heat thermal stimuli in burning mouth syndrome. *J. Dent. Res.* 95, 1138–1146. doi: 10.1177/0022034516653580.
97. Wada, A., Shizukuishi, T., Kikuta, J., Yamada, H., Watanabe, Y., Imamura, Y., et al. (2017). Altered structural connectivity of pain-related brain network in burning mouth syndrome—investigation by graph analysis of probabilistic tractography. *Neuroradiology* 59, 525–532. doi: 10.1007/s00234-017-1830-2.
98. Yoshino, A., Okamoto, Y., Doi, M., Okada, G., Takamura, M., Ichikawa, N., et al. (2017). Functional alterations of postcentral gyrus modulated by angry facial expressions during intraoral tactile stimuli in patients with burning mouth syndrome: a functional magnetic resonance imaging study. *Front. Psychiatry.* 8:224. doi: 10.3389/fpsyg.2017.00224.
99. Kohashi, R., Shinozaki, T., Sekine, N., Watanabe, K., Takanezawa, D., Nishihara, C., et al. (2020). Time-dependent responses in brain activity to ongoing hot stimulation in burning mouth syndrome. *J. Oral Sci.* 62, 170–174. doi: 10.2334/josnusd.18-0431.
100. Zhang, X., Liang, M., Qin, W., Wan, B., Yu, C., and Ming, D. (2020). Gender differences are encoded differently in the structure and function of the human brain revealed by multimodal MRI. *Front. Hum. Neurosci.* 14:244. doi: 10.3389/fnhum.2020.00244.
101. Mishra P, Singh U, Pandey CM, Mishra P, Pandey G. Application of student's t-test, analysis of variance, and covariance. *Ann Card Anaesth.* 2019 Oct-Dec;22(4):407-411. doi: 10.4103/aca.ACA_94_19. PMID: 31621677; PMCID: PMC6813708.
102. Lee YH DDS, PhD, Chon S MD, PhD. Burning mouth syndrome in postmenopausal women with self-reported sleep problems. *Cranio.* 2020 Jul;38(4):221-232. doi: 10.1080/08869634.2018.1512549. Epub 2018 Aug 31. PMID: 30165803.
103. Adamo D, Canfora F, Calabria E, Coppola N, Sansone M, Spagnuolo G, Pecoraro G, Aria M, D'Aniello L, Mignogna MD, Leuci S. Burning Mouth Syndrome and Hypertension: Prevalence, Gender Differences and Association with Pain and Psycho-Social Characteristics—A Case Control Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2023 Jan 22;20(3):2040. doi: 10.3390/ijerph20032040. PMID: 36767407; PMCID: PMC9916056.
104. Canfora F, Calabria E, Pecoraro G, Leuci S, Coppola N, Mazzaccara C, Spirito F, Aria M, D'Aniello L, Mignogna MD, Adamo D. Prevalence of hypertension and correlation with mental health in women with burning mouth syndrome: A case-control study. *Front Cardiovasc Med.* 2023 Jan 20;9:969148. doi: 10.3389/fcvm.2022.969148. PMID: 36741839; PMCID: PMC9894887.
105. Adamo D., Canfora F., Calabria E., Coppola N., Leuci S., Pecoraro G., Cuocolo R., Ugga L., D'Aniello L., Aria M., et al. White Matter Hyperintensities in Burning Mouth Syndrome Assessed According to the Age-Related White Matter Changes Scale. *Front. Aging Neurosci.* 2022;14:923720. doi: 10.3389/fnagi.2022.923720.
106. Adamo D, Pecoraro G, Fortuna G, Amato M, Marenzi G, Aria M, Mignogna MD. Assessment of oral health-related quality of life, measured by OHIP-14 and GOHAI, and psychological profiling in burning mouth syndrome: A case-control clinical study. *J Oral Rehabil.* 2020 Jan;47(1):42-52. doi: 10.1111/joor.12864. Epub 2019 Aug 10. PMID: 31332814.
107. López-Jornet P, Collado Y, Zambudio A, Pons-Fuster E, Castillo Felipe C, Tvarijonavičiute A. Chemosensory Function in Burning Mouth Syndrome a Comparative Cross-Sectional Study. *Nutrients.* 2021 Feb 25;13(3):722. doi: 10.3390/nu13030722. PMID: 33668711; PMCID: PMC7996353.
108. Jin YT, Wu YH, Wu YC, Yu-Fong Chang J, Chiang CP, Sun A. Higher gastric parietal cell antibody titer significantly increases the frequencies of macrocytosis, serum vitamin B12 deficiency, and hyperhomocysteinemia in patients with burning mouth syndrome. *J Dent Sci.* 2022 Jan;17(1):57-62. doi: 10.1016/j.jds.2021.08.004. Epub 2021 Aug 21. PMID: 35028020; PMCID: PMC8740097.

- 109.Radwan E, Radwan A, Radwan W, Pandey D. Prevalence of depression, anxiety and stress during the COVID-19 pandemic: a cross-sectional study among Palestinian students (10-18 years). *BMC Psychol.* 2021;9(1):187.
- 110.Renaud-Charest O, Lui LMW, Eskander S, et al. Onset and frequency of depression in post-COVID-19 syndrome: A systematic review. *J Psychiatr Res.* 2021;144:129-137.Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021;397(10270):220-232.
- 111.Schou TM, Joca S, Wegener G, Bay-Richter C. Psychiatric and neuropsychiatric sequelae of COVID-19 - A systematic review. *Brain Behav Immun.* 2021;97:328-348.
- 112.Sofi-Mahmudi A. Patients with COVID-19 may present some oral manifestations. *Evid Based Dent.* 2021;22(2):80-81.
- 113.Chun Y, Jang J, Jo JH, Park JW. Various painful oral adverse reactions following COVID-19 vaccination: a case series. *BMC Oral Health.* 2022;22(1):64. Published 2022 Mar 8.
- 114.Gómez-Moreno G. Remdesivir-COVID-19: drug interactions in dentistry. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(18):9739-9743.
- 115.González-Fernández M, Perez-Nogueras J, Serrano-Oliver A, Torres-Anoro E, et al. Masseter Muscle Thickness Measured by Ultrasound as a Possible Link with Sarcopenia, Malnutrition and Dependence in Nursing Homes. *Diagnostics (Basel)* 2021 Aug 31;11(9):1587. doi: 10.3390/diagnostics11091587.
- 116.Lee B, Bae YJ, Jeong WJ, Kim H, et al. Temporalis muscle thickness as an indicator of sarcopenia predicts progression-free survival in head and neck squamous cell carcinoma. *Sci Rep.* 2021 Oct 5;11(1):19717. doi: 10.1038/s41598-021-99201-3.
- 117.World Health Organization. Noncommunicable Diseases. World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2023; disponibil online la adresa: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>.
- 118.Pedro, M.; López-Pintor, R.M.; Casañas, E.; Hernández, G. General Health Status of a Sample of Patients with Burning Mouth Syndrome: A Case–Control Study. *Oral Dis.* 2020, 26, 1020–1031.
- 119.Suga T, Takenoshita M, Toyofuku A. Medical comorbidities of patients with burning mouth syndrome. *Oral Dis.* 2020;26(1):238-239. doi:10.1111/odi.13186.
- 120.Orliaguet, M.; Misery, L. Neuropathic and Psychogenic Components of Burning Mouth Syndrome: A Systematic Review. *Biomolecules* 2021, 11, 1237.
- 121.Dugan, C.; Pârlătescu, I.; Dobre, M.; Pîrvu, R.E.; Milanesi, E. Insights on Brain Functions in Burning Mouth Syndrome. *Front. Syst. Neurosci.* 2022, 16, 975126.
- 122.Dugan C., Popescu B.O., Țovaru Ș., Pârlătescu I., Musat I.A., Dobre M., Ribigan A.C., Milanesi E. Neuropsychological Assessment of Romanian Burning Mouth Syndrome Patients: Stress, Depression, Sleep Disturbance, and Verbal Fluency Impairments. *Front. Psychol.* 2023;14:1176147. doi: 10.3389/fpsyg.2023.1176147.
- 123.Chimenes-Küstner E., de Luca-Monasterios F., Schemel-Suárez M., Rodríguez de Rivera-Campillo M.E., Pérez-Pérez A.M., López-López J. Burning Mouth Syndrome and Associated Factors: A Case–Control Retrospective Study. *Med. Clínica Engl. Ed.* 2017;148:153–157. doi: 10.1016/j.medcli.2016.09.046.
- 124.Luna R., Talanki Manjunatha R., Bollu B., Jhaveri S., Avanthika C., Reddy N., Saha T., Gandhi F. A Comprehensive Review of Neuronal Changes in Diabetics. *Cureus.* 2021;13:19142. doi: 10.7759/cureus.19142.

Lista lucrărilor științifice publicate

Articole publicate în reviste indexate ISI și PubMed

Pârlătescu Ioanina, **Dugan Cosmin**, Popescu BO, Tovararu S, Dobre M, Milanese E. *Non-Communicable Diseases and Associated Risk Factors in Burning Mouth Syndrome Patients*. Medicina (Kaunas). 2023 Nov 27;59(12):2085. doi: 10.3390/medicina59122085. PMID: 38138188; PMCID: PMC10744480.

LINK: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10744480/>

Cosmin Dugan, Pârlătescu I, Popescu BO, Pop CS, Marin M, Dinculescu A, Nistorescu AI, Vizitiu C, Varlas VN. *Applications for oral research in microgravity - lessons learned from burning mouth syndrome and ageing studies*. J Med Life. 2023 Mar;16(3):381-386. doi: 10.25122/jml-2022-0285. PMID: 37168310; PMCID: PMC10165527.

LINK: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10165527/>

Cosmin Dugan, Popescu BO, Tovararu S, Pârlătescu I, Musat IA, Dobre M, Ribigan AC, Milanese E. *Neuropsychological assessment of Romanian burning mouth syndrome patients: stress, depression, sleep disturbance, and verbal fluency impairments*. Front Psychol. 2023 May 15;14:1176147. doi: 10.3389/fpsyg.2023.1176147. PMID: 37255508; PMCID: PMC10225505.

LINK: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10225505/pdf/fpsyg-14-1176147.pdf>

Cosmin Dugan, Pârlătescu I, Dobre M, Pîrvu RE, Milanese E. *Insights on brain functions in burning mouth syndrome*. Front Syst Neurosci. 2022 Sep 2;16:975126. doi: 10.3389/fnsys.2022.975126. PMID: 36118600; PMCID: PMC9478342.

LINK: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9478342/pdf/fnsys-16-975126.pdf>

Cosmin Dugan, Bogdan Ovidiu Popescu, Ioanina Pârlătescu, Monica Dobre, Elena Milanese, Cristina Popa. *Clinical and psychological impact of SARS-CoV-2 infection in burning-mouth syndrome patients: a comparative study*. Romanian Journal of Oral Rehabilitation, Vol. 14, No.2 April-June 2022.

LINK: <https://rjor.ro/wp-content/uploads/2022/07/CLINICAL-AND-PSYCHOLOGICAL-IMPACT-OF-SARS-COV-2-INFECTION-IN-BURNING-MOUTH-SYNDROME-PATIENTS-A-COMPARATIVE-STUDY.pdf>

Cosmin Dugan, Bogdan Ovidiu Popescu, Bogdan-Ioan Coculescu, Ioana-Andreea Stanciu, Ecaterina Ionescu, Cristian Vlădan, Elena Claudia Coculescu. *Forensic and ethical particular issues in the case of idiopathic burning mouth syndrome (BMS)*. Romanian Journal of Legal Medicine 2/2022. DOI: 10.4323/rjlm.2022.124.

LINK:

https://www.researchgate.net/publication/366684204_CLINICAL_FORENSIC_MEDICINE_FORENSIC_AND_ETHICAL_PARTICULAR_ISSUES_IN_THE_CASE_OF_IDIOPATHIC_BURNING_MOUTH_SYNDROME_BMS

Pîrvu Raluca Ema, Pârlătescu Ioanina, Tovararu Șerban, **Dugan Cosmin**, Perlea Paula. *Pitfalls for diagnosis of burning mouth-like syndrome*. Romanian Journal of Stomatology . 2021, Vol. 67 Issue 3, p150-155. 6p.

LINK: https://rjs.com.ro/articles/2021.3/RJS_2021_3_Art-03.pdf

Comunicări științifice orale cu rezumat publicat în volume de conferință

C. Dugan Dinculescu, C. Vizitiu and I. Pârlătescu. **A. Study on Choice Reaction Time as a Complementary Method in Idiopathic Orofacial Pain.** 2021 International Conference on e-Health and Bioengineering (EHB), 2021, pp. 1-4, doi: 10.1109/EHB52898.2021.9657580.

C. Dugan, I. Pârlătescu, A. Dinculescu and C. Vizitiu. *Therapeutic Potential of Noninvasive Transcranial Magnetic Stimulation in Burning Mouth Syndrome.* 2021. International Conference on e-Health and Bioengineering (EHB), 2021, pp. 1-4, doi: 10.1109/EHB52898.2021.9657555.

Elena Milanesi, **Cosmin Dugan**, Maria Dobre, Ioana Andreea Musat, Serban Tovar, Ioanina Pârlătescu “*Neuropsychological features of patients with burning mouth syndrome*” 5th Congress of Psychiatry of Bosnia and Herzegovina-Psychiatry in the Changing World, Mostar, Bosnia și Hertegovina (4-6 November, 2022).

Cosmin Dugan. *The value of brain imaging (MRI) in the diagnosis and prognosis of burning mouth syndrome.* Simpozionul anual 2022 al Societății Române de Medicină Orală, 28 Mai 2022, București.

Cosmin Dugan. *Atypical orofacial pain in geriatric practice. Diagnosis and therapeutic options in a case of burning mouth syndrome,* Proceedings of the National Conference of Geriatrics and Gerontology, 2018, București.

Cosmin Dugan. *Atypical orofacial pain in obese postmenopausal women – case report.* Proceedings of the IVth Congress of The Royal Club of Doctors, Regina Maria, 2018, București.

Proiecte

PN-III-P2-2.1-PED-2019-1339 – **Algia bucală nespecifică – abordare multidisciplinară pentru diagnostic și monitorizare**, acronim BMS_BIOMARKERS, Contract 564PED/2021.

LINK: <https://umfcd.ro/cercetare-si-dezvoltare/proiecte/proiecte-nationale/algia-bucala-nespecifica-abordare-multidisciplinara-pentru-diagnostic-si-monitorizare/>