

BLICHARZ, Monika, MIAZGA, Dominika, BARTOSIK-ZIELIŃSKA, Diana and BARTOSIK, Magdalena. Burning mouth syndrome - causes and modern treatment methods. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;38(1):218-229. eISSN 2391-8306. <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.38.01.015>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/46062>
<https://zenodo.org/record/8405191>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of 17.07.2023 No. 32318. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 17.07.2023 Lp. 32318. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).
© The Authors 2023;
This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 01.09.2023. Revised: 15.09.2023. Accepted: 03.10.2023. Published: 05.10.2023.

Burning mouth syndrome - causes and modern treatment methods

Zespół pieczenia jamy ustnej - przyczyny i współczesne metody leczenia

Monika Blicharz
Uniwersyteckie Centrum Stomatologii w Lublinie
<https://orcid.org/0000-0003-0710-5641>
blicharzmonikaa@gmail.com

Dominika Miazga
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
<https://orcid.org/0000-0001-8715-9142>
miazdominika@gmail.com

Diana Bartosik-Zielińska
Uniwersyteckie Centrum Stomatologii w Lublinie
<https://orcid.org/0000-0002-2440-1090>
zzielinskadiana@gmail.com

Magdalena Bartosik
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej MSWiA w Lublinie
magdalenaklaudia1@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-0171-4975>

Abstract:

Introduction and purpose: Burning Mouth Syndrome (BMS) is a chronic painful disorder characterized by a burning or stinging sensation in the oral mucosa. It is a condition that affects a significant portion of the population, and its definition has recently been clarified. BMS can be divided into primary (idiopathic) or secondary forms, depending on the presence or absence of an identifiable cause.

Brief description of the state of knowledge: Currently, it is estimated that BMS affects 1 in 1000 people, with women over the age of 60 being particularly susceptible. The exact causes of BMS are not well understood, but research suggests they may have a multifactorial nature, involving neuropathic, endocrinological, and psychosocial factors. BMS symptoms include oral burning, taste disturbances, dry mouth, tingling, and numbness of the tongue. Patients often experience burning sensations on the tongue, palate, gums, lower lip, and throat. In addition to physical symptoms, the condition can lead to sleep disturbances, health problems, and psychological disorders. Diagnosing BMS is challenging and time-consuming. A

physician must rule out other causes of symptoms, such as oral infections or nutritional deficiencies. A detailed medical history, intraoral examination, and laboratory tests are necessary for diagnosis. Treating BMS requires the collaboration of multiple specialists, including neurologists, dentists, orofacial pain specialists, and psychologists.

Summary: Burning Mouth Syndrome remains poorly understood in terms of its causes and treatment. Patients often experience not only physical discomfort but also psychological issues such as depression and anxiety. Treatment is challenging and often does not provide complete relief. Continued research into this condition is crucial to better understand its nature and find more effective treatment methods.

Keywords: BMS, Burning Mouth Syndrome, stomatodynia

Abstrakt:

Wstęp: Zespół Pieczenia Jamy Ustnej (Burning Mouth Syndrome, BMS) jest przewlekłym zaburzeniem bólowym, charakteryzującym się uczuciem pieczenia lub kłucia błony śluzowej jamy ustnej. Jest to schorzenie, które dotyka znaczną część społeczeństwa, a jego definicja została niedawno uściślona. BMS może być podzielony na postać pierwotną (idiopatyczną) lub wtórną, zależnie od obecności lub braku uchwytnej przyczyny.

Stan wiedzy: Obecnie szacuje się, że BMS dotyka 1 na 1000 osób. Szczególnie narażone są kobiety po 60. roku życia. Przyczyny BMS nie są dokładnie znane, ale badania sugerują, że mogą mieć one charakter wieloczynnikowy, z udziałem czynników neuropatycznych, endokrynologicznych, a także psychospołecznych. Objawy BMS obejmują pieczenie w jamie ustnej, zaburzenia smaku, suchość w ustach, mrowienie i drętwienie języka. Pacjenci często odczuwają pieczenie na języku, podniebieniu, dziąsłach, wardze dolnej i w gardle. Oprócz objawów fizycznych, choroba może prowadzić do zaburzeń snu, problemów zdrowotnych i zaburzeń psychicznych. Diagnoza BMS jest trudna i czasochłonna. Lekarz musi wykluczyć inne przyczyny objawów, takie jak infekcje jamy ustnej czy niedobory żywieniowe. Dokładny wywiad, badanie wewnątrzustne i badania laboratoryjne są niezbędne do postawienia diagnozy. Leczenie BMS wymaga współpracy wielu specjalistów, w tym neurologów, dentystów, specjalistów od bólu ustno-twarzowego i psychologów.

Podsumowanie: Burning Mouth Syndrome to schorzenie, które nadal pozostaje słabo zrozumiane pod względem przyczyn i leczenia. Pacjenci często doświadczają nie tylko fizycznych dolegliwości, ale także problemów psychicznych, takich jak depresja i lęki. Leczenie jest trudne i często nie przynosi pełnej ulgi. Kontynuacja badań nad tym schorzeniem jest kluczowa, aby lepiej zrozumieć jego naturę i znaleźć bardziej skuteczne metody leczenia.

Słowa kluczowe: BMS, zespół piekących ust, stomatodynia

Wstęp:

Zespół Pieczenia Jamy Ustnej (Burning Mouth Syndrome, BMS) to przewlekłe, wieloczynnikowe [1] zaburzenie bólowe, opisywane przez pacjentów jako uczucie pieczenia lub kłucia błony śluzowej jamy ustnej. Jest to problem, który dotyczy znacznej części naszego społeczeństwa[2]. Najbardziej aktualna definicja BMS jest przedstawiona w

Międzynarodowej Klasyfikacji Bólu Ustno-Twarzowego jako “idiopatyczny ból ustno-twarzowy z pieczeniem wewnątrzustnym lub dyzestezja powtarzający się codziennie przez ponad 2 godziny dziennie i dłużej niż 3 miesiące, bez żadnej możliwej do zidentyfikowania przyczyny zmiany chorobowe, z lub bez zmian somatosensorycznych”[3].

BMS jest klasyfikowany jako wtórny lub pierwotny [4,5]. W postaci wtórnej występują uchwytnie przyczyny, takie jak niedobór kwasu foliowego, witaminy B12, żelaza lub cynku, choroby ogólnoustrojowe np. zespół Sjogrena, czy cukrzyca, a nawet choroby grzybicze. Postawienie diagnozy idiopatycznej (pierwotnej) postaci Zespołu Pieczenia Jamy Ustnej polega na wykluczeniu innych możliwych przyczyn.

Lamey i Lewis zasugerowali klasyfikację BMS na trzy różne podtypy w zależności od zmian w poziomie bólu w ciągu jednego dnia w następujący sposób[6]:

Typ 1: nie daje objawów po przebudzeniu, a objawy nasilają się w ciągu dnia i osiągają szczyt wieczorem.

Typ 2: charakteryzuje się ciągłym występowaniem objawów BMS, powoduje chroniczny stan lękowy.

Typ 3: występują sporadyczne objawy w ciągu dnia, przeplatające się z okresami bezobjawowymi.

Nie jest jasne, czy Zespół Pieczenia Jamy Ustnej to odpowiednia nazwa dla tego schorzenia. Nie spełnia kryteriów zespołu - powinien być to raczej termin opisujący zaburzenie. Sugeruje się że nazwa “zespół” powinna być zarezerwowana dla chorób, w których pacjenci wykazują wszystkie objawy danej choroby. W BMS objawy nie są jednoznaczne i każdy pacjent może prezentować różne objawy [7].

Epidemiologia

Dane na temat częstości występowania BMS w populacji są bardzo zróżnicowane. Wartości procentowe wahają się od 1% do 40% [8]. Różnice te wynikają z nad-diagnozowania pacjentów [9]. Jednakże ze względu na zawężenie definicji Zespołu Pieczenia Jamy Ustnej współczesne badania szacują, że BMS dotyka około 1:1000 osób [98]. Zapadalność na BMS rośnie wraz z wiekiem i znacząco wzrasta po 60. roku życia. W grupie największego ryzyka są kobiety w okresie menopauzalnym i pomenopauzalnym, mężczyźni chorują w późniejszym wieku (zapadalność znacznie wzrasta po 70. roku życia) [8]. Stosunek zachorowań kobiet do mężczyzn wynosi około 7:1 [9]

Przyczyny:

Przyczyny BMS nie są dokładnie rozpoznane. Etiologia tego schorzenia jest prawdopodobnie wieloczynnikowa [38]. Wśród potencjalnych przyczyn wymienia się: neuropatyczne [10-15], endokrynologiczne [16,17], psychospołeczne i psychiatryczne [18,19].

Najnowsze badania sugerują przewagę przyczyn neuropatycznych. Jest to prawdopodobnie związane z postępowaniem badań nad neuropatologią.

W kwestii czynników psychologicznych nie jest jasne, czy BMS jest przyczyną ich występowania, czy objawy takie jak lęk lub depresja wywołują pieczenie jamy ustnej.

Objawy:

Do najczęstszych objawów zgłaszanych przez pacjentów z BMS zalicza się: pieczenie w jamie ustnej, zaburzenia smaku, suchość w ustach, mrowienie i drętwienie języka [9,20-23]. Uczucie pieczenia występuje najczęściej na przedniej części języka, następnie na podniebieniu twardym, dziąsłach, wardze dolnej i w gardle [9]. Ponadto u pacjentów cierpiących na Zespół Pieczenia Jamy Ustnej występuje zmniejszony poziom wydzielania śliny w porównaniu do osób zdrowych. Pacjenci z BMS zgłaszają zaburzenia smaku, które mogą być związane ze zmniejszonym wydzielaniem śliny [21,24]. Oprócz pieczenia pacjenci

odczuwają również inne dolegliwości takie jak kserostomia, zaburzenia smaku, zła jakość snu, problemy zdrowotne i zaburzenia psychiczne [25]. Część pacjentów łączy początek choroby z stresującym momentem. Do czynników nasilających ból należy : spożywanie ostrych i gorących potrawy, stres, zmęczenie czy mowa oraz łagodzące jak spożywanie wychłodzonych napojów i posiłków, ssanie pastylek, zajęcia uspokajające i relaksacyjne [26].

Diagnostyka:

Diagnozowanie BMS jest bardzo trudne. Średnio pacjent od pojawienia się u lekarza do postawienia odpowiedniej diagnozy czeka 12 miesięcy [27]. Lekarz w pierwszej kolejności powinien wykluczyć czynniki ogólne oraz miejscowe (tabela 1), które mogą powodować pieczenie jamy ustnej, niezależne od BMS.

Tabela 1. Czynniki powodujące pieczenie błony śluzowej jamy ustnej, niezwiązane z BMS

CZYNNIKI MIEJSCOWE	CZYNNIKI OGÓLNE
kandydoza j.u	niedobory żywieniowe (Zmniejsza poziom żelaza, cynku, kwasu foliowego i witamin B1, B2, B6, B12)
liszaj płaski	zaburzenia endokrynologiczne (cukrzyca, niedoczynność tarczycy)
pęcherzyca	choroby autoimmunologiczne (zespół Sjogrena, toczeń rumieniowaty układowy)
pemfigoid	przyjmowanie niektórych leków/narkotyków
język geograficzny	neuropatie
urazy	czynniki psychogenne

W ramach dokładnego badania lekarz powinien przeprowadzić szczegółowy wywiad z pacjentem dotyczący występujących objawów:

- lokalizacja bólu;
- objawy pojawiają się spontanicznie, czy są wywołane przez bodźce (jeśli tak to przez jakie);
- intensywność bólu;
- częstotliwość bólu;
- czas trwania
- czynniki potęgujące i łagodzące ból

Następnie należy przeprowadzić dokładne badanie wewnętrzne pacjenta. Wykluczyć występowanie czynników drażniących (źle dopasowane protezy, wypełnienia amalgamatowe, parafunkcje) oraz występowanie chorób takich jak kandydoza, liszaj płaski, a także poparzeń.

Przez postawieniem diagnozy lekarz powinien zlecić wykonanie badań laboratoryjnych:

- pełna morfologia w celu oceny ogólnego stanu zdrowia pacjenta
- poziom glukozy w surowicy oraz hemoglobiny glikowanej w celu wykluczenia cukrzycy lub zweryfikowania, czy jest odpowiednio kontrolowana
- poziom kwasu foliowego, żelaza i witaminy B12
- przeciwciała przeciwjądrowe, antyRo/SS-A, antyRo/SS-B i czynnik reumatoidalny w celu wykluczenia zespołu Sjögrena
- badanie przepływu śliny
- testy skórne przy podejrzeniu alergii
- badanie mykologiczne w celu wykluczenia kandydozy

Jeśli objawy BMS są połączone z drętwieniem lub zaburzeniami czucia, należy zlecić badania rezonansu magnetycznego, aby wykluczyć jakąkolwiek patologię ośrodkowego układu nerwowego .

Leczenie:

Prawidłowe leczenie pacjentów z BMS wymaga zintegrowania działań neurologów, dentyków, specjalistów od leczenia bólu ustno-twarzowego oraz psychologa bądź psychiatry [28]. Z uwagi na fakt, że BMS jest chorobą wieloczynnikową, połączenie wiedzy i doświadczenia wielu specjalistów pozwala znaleźć odpowiedni dla pacjenta sposób leczenia. Każdy chory wymaga indywidualnego podejścia i leczenia.

W pierwszej kolejności pacjentom zaleca się unikanie czynników drażniących, ostrych przypraw, gorących napojów i potraw, kwaśnych owoców i alkoholu. Jeśli te działania nie przynoszą rezultatów, do leczenia można wprowadzić środki farmakologiczne. Najczęściej stosowane są leki przeciwdrgawkowe, które są najlepiej przebadane i przynoszą wymierne rezultaty w znoszeniu bólu w BMS. Z uwagi na prawdopodobne wieloczynnikowe pochodzenie BMS badacze sięgają po coraz to nowsze terapie. W badaniach można znaleźć próby leczenia BMS za pomocą kannabinoidów, kapsaicyny, czy akupunktury, a nawet leków homeopatycznych.

KLONAZEPAM

Lek przeciwdrgawkowy. Podstawowy preparat stosowany w leczeniu BMS. Istnieje wiele badań potwierdzających jego skuteczność [29-33].

Heckmanna i ws. w swoim badaniu wskazują na pozytywne skutki leczenia BMS za pomocą klonazepamu [30]. W badaniu stosowali niskie dawki leku (0,5 mg/dzień) przez 9 tyg. Jest dobrze tolerowanym przez pacjentów lekiem. Nie wpływa znacząco na ich stan psychiczny. Klonazepam jest bardziej skuteczny u pacjentów młodszych i krócej chorujących na BMS. Klonazepam można również stosować miejscowo [31-33].

GABAPENTYNA

Lek przeciwdrgawkowy, stosowany w leczeniu napadów oraz bólu neuropatycznego. Został zastosowany u 67-letniej pacjentki skarżącej się na typowe dla BMS objawy [34]. Po zastosowaniu gabapentyny objawy pieczenia jamy ustnej znacznie spadły, pacjentka nie skarżyła się na skutki uboczne.

Inne badanie wskazuje na brak efektów leczenia gabapentyną [35]. W połączeniu z kwasem alfa liponowym może przynosić pozytywne skutki [36].

KWAS ALFA-LIPONOWY

Skuteczność działania ALA w leczeniu BMS nie została potwierdzona.

W krótkotrwałym leczeniu (do 2 miesięcy) terapia kwasem ALA dawała pozytywne skutki [37,38]. Niestety przy dłuższych terapiach nie zanotowano poprawy względem placebo [22,39].

MELATONINA

Wyniki badań w zakresie skuteczności melatoniny w łagodzeniu objawów BMS są niejednoznaczne. Castillo-Felipe i ws. w swoim badaniu wskazują melatoninę jako alternatywną metodę leczenia BMS [40]. W innym badaniu nie wykazano różnicy w łagodzeniu objawów BMS u pacjentów stosujących melatoninę w porównaniu z grupą kontrolną przyjmującą placebo [41]. Co więcej u części pacjentów zażywających melatoninę wystąpiły skutki uboczne, takie jak silne drżenie, zaburzenia seksualne, niewyraźne widzenie i zawroty głowy.

Biorąc pod uwagę występujące u pacjentów z BMS zaburzenia snu, melatonina wydaje się być odpowiednią alternatywą dla leków przeciwdrgawkowych i przeciwdepresyjnych. Wymaga dokładnego przebadania.

KAPSAICYNA :

Kapsaicyna to substancja nadająca pikantny smak. Powszechnie stosowana jest w celu wspomaganie spalania tkanki tłuszczowej. Posiada również właściwości przeciwbólowe i termoregulacyjne.

Krótkotrwałe leczenie kapsaicyną podawaną doustnie ma pozytywny wpływ na objawy pieczenia jamy ustnej [39], ale może przyczyniać się do pogorszenia stanu układu pokarmowego i wywoływać objawy gastryczne u pacjentów [42].

W innym badaniu zastosowano 0,02% płukanek kapsaicyny [43]. Również zauważono poprawę w krótkoterminowym okresie leczenia, ale część pacjentów skarżyło się na wzrost uczucia pieczenia podczas płukania. Leczenie kapsaicyną nie przyniosło trwałej poprawy objawów.

Wymaga dalszego badania w celu wybrania odpowiedniej dawki terapeutycznej.

ŚRODKI ZNIECZULAJĄCE

Z uwagi na prawdopodobieństwo neuropatycznego pochodzenia BMS, przeprowadzono próby zastosowania środków znieczulających miejscowo w celu złagodzenia jego objawów. W tym celu zastosowano lidokainę, którą wykorzystano do blokady nerwu językowego [44].

Wykonano również badanie z wykorzystaniem bupiwakainy. Bupiwakaina to środek powszechnie stosowany do znieczulenia miejscowego. W celu ograniczenia objawów BMS zastosowany został w formie pastylek do ssania. Bupiwakaina zmniejszyła ból i uczucie pieczenia jamy ustnej, ale wpłynęła na pogorszenie smaku [45].

Środki znieczulające mogą być z powodzeniem stosowane w celu diagnostyki BMS w porównaniu do objawów pieczenia jamy ustnej spowodowanych innymi czynnikami. Pacjenci z Zespołem pieczenia jamy ustnej odczuwają większą poprawę po znieczuleniu miejscowym w porównaniu z grupą kontrolną. [46]

TERAPIA POZNAWCZO-BEHAWIORALNA

Według badaczy już sama wiedza na temat schorzenia jakim jest BMS może mieć pozytywny wpływ na ograniczenie odczuć bólowych wśród pacjentów cierpiących na tę chorobę [47]. Pacjenci po 6 miesiącach od otrzymania i zapoznania się z ulotką informacyjną na temat BMS zgłaszali poprawę stanu jamy ustnej i jakości życia. Badanie to potwierdza, jak ważna jest szybka diagnoza i edukacja dla pacjentów zmagających się z Zespołem pieczenia jamy ustnej.

Podsumowanie:

Mimo licznych badań dotyczących zespołu BMS, nadal brak jasnej wiedzy co do przyczyn tego schorzenia. W związku z tym brakuje skutecznej metody leczenia. Ważne jest również zrozumienie, że obecnie stosowane terapie tylko łagodzą symptomy choroby i nie prowadzą do pełnej remisji. Kontynuowanie badań w tym obszarze jest niezwykle istotne, ponieważ choroba ta dotyka wielu ludzi i często wiąże się z zaburzeniami psychicznymi.

Okolo jednej trzeciej badanych, chorujących na BMS, cierpi na depresję oraz stany lękowe [48]. Osoby z zespołem BMS doświadczają uczucia niepokoju, obaw związanych ze zdrowiem, a nawet mogą wykazywać objawy rakofobii [49]. Jednakże, nadal nie jest pewne, czy BMS jest przyczyną tych stanów czy też może stanowić ich objaw [49,50].

W kontekście jakości snu pacjentów, w literaturze odnotowuje się obniżenie poziomu snu u cierpiących na BMS [51]. To dodatkowy obszar, który sugeruje, że zespół BMS może wpływać nie tylko na fizyczne dolegliwości, lecz również na aspekty zdrowia psychicznego.

Wszystkie te badania ukazują złożoność problemu związanej z zespołem BMS oraz jego potencjalnym wpływem na zdrowie psychiczne pacjentów. Jednakże, potrzebne są dalsze badania, aby lepiej zrozumieć naturę tego związku oraz określić, czy BMS ma bezpośredni wpływ na stany lękowe, depresję i inne objawy psychiczne, czy może te objawy są efektem współistniejących czynników.

Leczenie pacjentów z zespołem pieczenia jamy ustnej (BMS) jest wyjątkowo trudne, a badania wskazują, że prawie połowa pacjentów nie wykazuje reakcji na terapię [52]. Objawy BMS mogą utrzymywać się przez kilka miesięcy, a nawet lat. Według najnowszych badań, tylko 3-6% pacjentów osiąga pełną remisję choroby w ciągu 6 lat [52]. Co więcej, od 20% do 30% pacjentów doświadczają myśli samobójczych. Istnieją udokumentowane przypadki prób samobójczych u pacjentów cierpiących na BMS, które były spowodowane stresem i bólem [53,54].

Konceptualizacja, MB i DB-Z; metodologia, MB, DB-Z, MB i DM; oprogramowanie MB, DB-Z, MB i DM; sprawdź, MB, DB-Z, MB i DM; analiza formalna, MB, DB-Z, MB i DM; dochodzenie, MB, DB-Z, MB i DM; zasoby, MB, DB-Z, MB i DM; przechowywanie danych, MB, DB-Z, MB i DM; pismo - przygotowanie zgrubne, MB, DB-Z, MB i DM; pisanie - recenzja i redakcja, MB, DB-Z, MB i DM; wizualizacja, MB, DB-Z, MB i DM; nadzór, MB, DB-Z, MB i DM; administracja projektami, MB, DB-Z, MB i DM; otrzymanie finansowania, MB, DB-Z, MB i DM. Wszyscy autorzy przeczytali i zgodzili się z opublikowaną wersją manuskryptu.

Finansowanie

Badania te nie otrzymały żadnego zewnętrznego finansowania.

Oświadczenie instytucjonalnej komisji rewizyjnej

Nie dotyczy.

Oświadczenie o świadomej zgodzie

Nie dotyczy.

Oświadczenie o dostępności danych

Nie dotyczy.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Autorzy oświadczają, że badanie zostało przeprowadzone przy braku jakichkolwiek powiązań handlowych lub finansowych, które mogłyby być interpretowane jako potencjalny konflikt interesów.

Bibliografia:

1. Russo M, Crafa P, Guglielmetti S, Franzoni L, Fiore W, Di Mario F. Burning Mouth Syndrome Etiology: A Narrative Review. *J Gastrointest Liver Dis.* 2022 Jun 12;31(2):223-228. doi: 10.15403/jgld-4245. PMID: 35574619.
2. Gary D. Klasser, Miriam Grushka, Nan Su, 'Burning Mouth Syndrome', *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, Volume 28, Issue 3, 2016, Pages 381-396, ISSN 1042-3699, ISBN 9780323459815.
3. International Classification of Orofacial Pain, 1st edition (ICOP). Cephalalgia. 2020 Feb;40(2):129-221. doi: 10.1177/0333102419893823. PMID: 32103673.
4. Scala A, Checchi L, Montevocchi M, Marini I, Giamberardino MA. Update on burning mouth syndrome: overview and patient management. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2003;14(4):275-91. doi: 10.1177/154411130301400405. PMID: 12907696.
5. Nasri-Heir C, Zagury JG, Thomas D, Ananthan S. Burning mouth syndrome: Current concepts. *J Indian Prosthodont Soc.* 2015 Oct-Dec;15(4):300-7. doi: 10.4103/0972-4052.171823. PMID: 26929531; PMCID: PMC4762357.
6. Bookout GP, Ladd M, Short RE. Burning Mouth Syndrome. 2023 Jan 29. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 30137814.
7. Miller CS, Farag AM, Chmieliauskaite M, Ariyawardana A, Albuquerque R, Carlson CR, Forssell H, Klasser GD, Nasri-Heir C, Mignogna MD, Sardella A. Is burning mouth a syndrome or a disorder? A commentary. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2019 May;127(5):361-363. doi: 10.1016/j.oooo.2018.12.011. Epub 2018 Dec 14. PMID: 30879913.
8. Kohorst JJ, Bruce AJ, Torgerson RR, Schenck LA, Davis MDP. The prevalence of burning mouth syndrome: a population-based study. *Br J Dermatol.* 2015 Jun;172(6):1654-1656. doi: 10.1111/bjd.13613. Epub 2015 Apr 29. PMID: 25495557; PMCID: PMC4456238.
9. Scala A, Checchi L, Montevocchi M, Marini I, Giamberardino MA. Update on burning mouth syndrome: overview and patient management. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2003;14(4):275-91. doi: 10.1177/154411130301400405. PMID: 12907696.
10. Puhakka A, Forssell H, Soinila S, Virtanen A, Røyttä M, Laine M, Tenovuo O, Teerijoki-Oksa T, Jääskeläinen SK. Peripheral nervous system involvement in primary burning mouth syndrome--results of a pilot study. *Oral Dis.* 2016 May;22(4):338-44. doi: 10.1111/odi.12454. Epub 2016 Feb 26. PMID: 26847146.
11. Khan SA, Keaser ML, Meiller TF, Seminowicz DA. Altered structure and function in the hippocampus and medial prefrontal cortex in patients with burning mouth syndrome. *Pain.* 2014 Aug;155(8):1472-1480. doi: 10.1016/j.pain.2014.04.022. Epub 2014 Apr 24. PMID: 24769366.

12. Yilmaz Z, Renton T, Yiangou Y, Zakrzewska J, Chessell IP, Bountra C, Anand P. Burning mouth syndrome as a trigeminal small fibre neuropathy: Increased heat and capsaicin receptor TRPV1 in nerve fibres correlates with pain score. *J Clin Neurosci*. 2007 Sep;14(9):864-71. doi: 10.1016/j.jocn.2006.09.002. Epub 2007 Jun 19. PMID: 17582772.
13. Lauria G, Majorana A, Borgna M, Lombardi R, Penza P, Padovani A, Sapelli P. Trigeminal small-fiber sensory neuropathy causes burning mouth syndrome. *Pain*. 2005 Jun;115(3):332-337. doi: 10.1016/j.pain.2005.03.028. PMID: 15911160.
14. Imamura Y, Shinozaki T, Okada-Ogawa A, Noma N, Shinoda M, Iwata K, Wada A, Abe O, Wang K, Svensson P. An updated review on pathophysiology and management of burning mouth syndrome with endocrinological, psychological and neuropathic perspectives. *J Oral Rehabil*. 2019 Jun;46(6):574-587. doi: 10.1111/joor.12795. Epub 2019 Apr 10. PMID: 30892737.
15. S. Fedele and others, Burning mouth syndrome (stomatodynia), *QJM: An International Journal of Medicine*, Volume 100, Issue 8, August 2007, Pages 527–530,
16. Gurvits GE, Tan A. Burning mouth syndrome. *World J Gastroenterol*. 2013 Feb 7;19(5):665-72. doi: 10.3748/wjg.v19.i5.665. PMID: 23429751; PMCID: PMC3574592.
17. Woda A, Dao T, Gremeau-Richard C. Steroid dysregulation and stomatodynia (burning mouth syndrome). *J Orofac Pain*. 2009 Summer;23(3):202-10. PMID: 19639097.
18. Taiminen T, Kuusalo L, Lehtinen L, Forssell H, Hagelberg N, Tenovuo O, Luutonen S, Pertovaara A, Jääskeläinen S. Psychiatric (axis I) and personality (axis II) disorders in patients with burning mouth syndrome or atypical facial pain. *Scand J Pain*. 2011 Oct 1;2(4):155-160. doi: 10.1016/j.sjpain.2011.06.004. PMID: 29913754.
19. Galli F, Lodi G, Sardella A, Vegni E. Role of psychological factors in burning mouth syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*. 2017 Mar;37(3):265-277. doi: 10.1177/0333102416646769. Epub 2016 Jul 11. PMID: 27121358.
20. Ni Riordain R, O'Dwyer S, McCreary C. Burning mouth syndrome-a diagnostic dilemma. *Ir J Med Sci*. 2019 Aug;188(3):731-734. doi: 10.1007/s11845-018-01960-y. Epub 2019 Jan 2. PMID: 30603879.
21. Imura H, Shimada M, Yamazaki Y, Sugimoto K. Characteristic changes of saliva and taste in burning mouth syndrome patients. *J Oral Pathol Med*. 2016 Mar;45(3):231-6. doi: 10.1111/jop.12350. Epub 2015 Aug 21. PMID: 26293497.
22. López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Leon-Espinosa S. Efficacy of alpha lipoic acid in burning mouth syndrome: a randomized, placebo-treatment study. *J Oral Rehabil*. 2009 Jan;36(1):52-7. doi: 10.1111/j.1365-2842.2008.01914.x. Epub 2008 Oct 18. PMID: 18976257.
23. Grushka M, Sessle BJ, Miller R. Pain and personality profiles in burning mouth syndrome. *Pain*. 1987 Feb;28(2):155-167. doi: 10.1016/0304-3959(87)90113-8. PMID: 3822501.
24. 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 Nov;24(8):1468-1476. doi: 10.1111/odi.12918. Epub 2018 Jul 9. PMID: 29917294.
25. Tan HL, Renton T. Burning mouth syndrome: An update. *Cephalalgia Reports*. 2020;3. doi:10.1177/2515816320970143
26. Forssell H, Teerijoki-Oksa T, Kotiranta U, Kantola R, Bäck M, Vuorjoki-Ranta TR, Siponen M, Leino A, Puukka P, Estlander AM. Pain and pain behavior in burning

- mouth syndrome: a pain diary study. *J Orofac Pain*. 2012 Spring;26(2):117-25. PMID: 22558611.
27. Freilich JE, Kuten-Shorrer M, Treister NS, Woo SB, Villa A. Burning mouth syndrome: a diagnostic challenge. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2020 Feb;129(2):120-124. doi: 10.1016/j.oooo.2019.09.015. Epub 2019 Oct 12. PMID: 31678041.
 28. Halac G , Tekturk P , Eroglu S , Cikrikcioglu MA , Cimendur O , Kilic E , Asil T . Burning mouth syndrome: Evaluation of clinical and laboratory findings. *Ideggyogy Sz*. 2016 Jul 30;69(7-8):269-274. English. doi: 10.18071/isz.69.0269. PMID: 29465892.
 29. Heckmann SM, Kirchner E, Grushka M, Wichmann MG, Hummel T. A double-blind study on clonazepam in patients with burning mouth syndrome. *Laryngoscope*. 2012 Apr;122(4):813-6. doi: 10.1002/lary.22490. Epub 2012 Feb 16. PMID: 22344742.
 30. Cui Y, Xu H, Chen FM, Liu JL, Jiang L, Zhou Y, Chen QM. Efficacy evaluation of clonazepam for symptom remission in burning mouth syndrome: a meta-analysis. *Oral Dis*. 2016 Sep;22(6):503-11. doi: 10.1111/odi.12422. Epub 2016 Jan 20. PMID: 26680638.
 31. Rodríguez de Rivera Campillo E, López-López J, Chimenos-Küstner E. Response to topical clonazepam in patients with burning mouth syndrome: a clinical study. *Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol*. 2010 May 21;49(1):19-29. PMID: 22750263.
 32. Kuten-Shorrer M, Treister NS, Stock S, Kelley JM, Ji YD, Woo SB, Lerman MA, Palmason S, Sonis ST, Villa A. Topical Clonazepam Solution for the Management of Burning Mouth Syndrome: A Retrospective Study. *J Oral Facial Pain Headache*. 2017 Summer;31(3):257-263. doi: 10.11607/ofph.1754. PMID: 28738111.
 33. Rossella I, Alessandro V, Naman R, Gary K, Hervé SY. Topical clonazepam for burning mouth syndrome: Is it efficacious in patients with anxiety or depression? *J Oral Rehabil*. 2022 Jan;49(1):54-61. doi: 10.1111/joor.13275. Epub 2021 Nov 12. PMID: 34716948.
 34. White TL, Kent PF, Kurtz DB, Emko P. Effectiveness of gabapentin for treatment of burning mouth syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004 Jun;130(6):786-8. doi: 10.1001/archotol.130.6.786. PMID: 15210564.
 35. Heckmann SM, Heckmann JG, Ungethüm A, Hujoel P, Hummel T. Gabapentin has little or no effect in the treatment of burning mouth syndrome - results of an open-label pilot study. *Eur J Neurol*. 2006 Jul;13(7):e6-7. doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01294.x. PMID: 16834694.
 36. 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 Aug 1;16(5):e635-40. doi: 10.4317/medoral.16942. PMID: 20711135.
 37. Femiano F, Scully C. Burning mouth syndrome (BMS): double blind controlled study of alpha-lipoic acid (thioctic acid) therapy. *J Oral Pathol Med*. 2002 May;31(5):267-9. doi: 10.1034/j.1600-0714.2002.310503.x. PMID: 12110042.
 38. Palacios-Sánchez B, Moreno-López LA, Cerero-Lapiedra R, Llamas-Martínez S, Esparza-Gómez G. Alpha lipoic acid efficacy in burning mouth syndrome. A controlled clinical trial. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2015 Jul 1;20(4):e435-40. doi: 10.4317/medoral.20410. PMID: 26034927; PMCID: PMC4523256.
 39. Marino R, Torretta S, Capaccio P, Pignataro L, Spadari F. Different therapeutic strategies for burning mouth syndrome: preliminary data. *J Oral Pathol Med*. 2010 Sep;39(8):611-6. doi: 10.1111/j.1600-0714.2010.00922.x. Epub 2010 Aug 3. PMID: 20701667.

40. Castillo-Felipe C, Tvarijonaviciute A, López-Arjona M, Pardo-Marin L, Pons-Fuster E, López-Jornet P. Response to Treatment with Melatonin and Clonazepam versus Placebo in Patients with Burning Mouth Syndrome. *J Clin Med.* 2022 Apr 29;11(9):2516. doi: 10.3390/jcm11092516. PMID: 35566642; PMCID: PMC9101769.
41. 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 Spring;32(2):178-188. doi: 10.11607/ofph.1913. PMID: 29694465.
42. Petruzzi M, Lauritano D, De Benedittis M, Baldoni M, Serpico R. Systemic capsaicin for burning mouth syndrome: short-term results of a pilot study. *J Oral Pathol Med.* 2004 Feb;33(2):111-4. doi: 10.1111/j.1600-0714.2004.0194n.x. PMID: 14720197.
43. Silvestre FJ, Silvestre-Rangil J, Tamarit-Santafé C, Bautista D. Application of a capsaicin rinse in the treatment of burning mouth syndrome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2012 Jan 1;17(1):e1-4. doi: 10.4317/medoral.17219. PMID: 21743415; PMCID: PMC3448200.
44. 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 Apr;149(1):27-32. doi: 10.1016/j.pain.2009.11.016. Epub 2010 Jan 18. PMID: 20083352.
45. Trelidal C, Jacobsen CB, Mogensen S, Rasmussen M, Jacobsen J, Petersen J, Lyng Pedersen AM, Andersen O. Effect of a local anesthetic lozenge in relief of symptoms in burning mouth syndrome. *Oral Dis.* 2016 Mar;22(2):123-31. doi: 10.1111/odi.12386. Epub 2016 Jan 11. PMID: 26575180.
46. Khan J, Anwer M, Noboru N, Thomas D, Kalladka M. Topical application in burning mouth syndrome. *J Dent Sci.* 2019 Dec;14(4):352-357. doi: 10.1016/j.jds.2019.04.007. Epub 2019 Jun 8. PMID: 31890121; PMCID: PMC6921112.
47. Brailo V, Firić M, Vučićević Boras V, Andabak Rogulj A, Krstevski I, Alajbeg I. Impact of reassurance on pain perception in patients with primary burning mouth syndrome. *Oral Dis.* 2016 Sep;22(6):512-6. doi: 10.1111/odi.12493. Epub 2016 May 17. PMID: 27101802.
48. Braud A, Boucher Y. The relationship between the clinical features of idiopathic burning mouth syndrome and self-perceived quality of life. *J Oral Sci.* 2016;58(4):475-481. doi: 10.2334/josnusd.15-0683. PMID: 28025430.
49. de Souza FT, Teixeira AL, Amaral TM, dos Santos TP, Abreu MH, Silva TA, Kummer A. Psychiatric disorders in burning mouth syndrome. *J Psychosom Res.* 2012 Feb;72(2):142-6. doi: 10.1016/j.jpsychores.2011.11.008. Epub 2011 Dec 6. PMID: 22281456.
50. Schiavone V, Adamo D, Ventrella G, Morlino M, De Notaris EB, Ravel MG, Kusmann F, Piantadosi M, Pollio A, Fortuna G, Mignogna MD. Anxiety, depression, and pain in burning mouth syndrome: first chicken or egg? *Headache.* 2012 Jun;52(6):1019-25. doi: 10.1111/j.1526-4610.2012.02171.x. Epub 2012 May 18. PMID: 22607629.
51. Adamo D, Sardella A, Varoni E, Lajolo C, Biasotto M, Ottaviani G, Vescovi P, Simonazzi T, Pentenero M, Ardore M, Spadari F, Bombeccari G, Montebugnoli L, Gissi DB, Campisi G, Panzarella V, Carbone M, Valpreda L, Giuliani M, Aria M, Lo Muzio L, Mignogna MD. The association between burning mouth syndrome and sleep disturbance: A case-control multicentre study. *Oral Dis.* 2018 May;24(4):638-649. doi: 10.1111/odi.12807. Epub 2018 Mar 13. PMID: 29156085.
52. 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 Mar;12(2):152-5. doi: 10.1111/j.1601-0825.2005.01174.x. PMID: 16476036.
53. Koutoangelos K, Koukia E, Papanikolaou V, Chrysovergis A, Maillis A, Papadimitriou GN. Suicidal behavior in a patient with burning mouth syndrome. *Case Rep Psychiatry.* 2014;2014:405106. doi: 10.1155/2014/405106. Epub 2014 Aug 26. PMID: 25247103; PMCID: PMC4160603.
54. Fukushima Y, Kitamura T, Ikami E, Yumoto M, Sano Y, Sato T, Yoda T. A case of burning mouth syndrome leading to suicide 10 days after self-cutting of tongue. *Psychogeriatrics.* 2020 Jan;20(1):126-128. doi: 10.1111/psyg.12449. Epub 2019 Apr 7. PMID: 30957297; PMCID: PMC7004025.