

**CAROLINA SOMMER DIAS FERNANDES**

**CONCENTRAÇÕES SALIVARES DE DESIDROEPIANDROSTERONA (DHEA),  
ESCORES DE DEPRESSÃO E DESESPERANÇA EM PACIENTES COM A  
SÍNDROME DA ARDÊNCIA BUCAL**

**Tese apresentada como requisito para obtenção do grau de Doutor, pelo Programa de Pós-Graduação em Odontologia - Área de Concentração Estomatologia Clínica da Faculdade de Odontologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.**

**Orientadora: Profª Drª Fernanda Gonçalves Salum**

**Co-Orientadora: Profª Drª Clarice Luz**

**Porto Alegre  
2008**

**CAROLINA SOMMER DIAS FERNANDES**

**CONCENTRAÇÕES SALIVARES DE DESIDROEPIANDROSTERONA (DHEA),  
ESCORES DE DEPRESSÃO E DESESPERANÇA EM PACIENTES COM A  
SÍNDROME DA ARDÊNCIA BUCAL**

Tese apresentada como requisito para obtenção do grau de Doutor, pelo Programa de Pós-Graduação em Odontologia - Área de Concentração Estomatologia Clínica - da Faculdade de Odontologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

**Aprovada em 17 de Outubro de 2008.**

**BANCA EXAMINADORA:**

**Profa. Dra. Fernanda Gonçalves Salum- Orientadora**

**Profa. Dra. Anna Christina M. Fossatti- UFRGS**

**Profa. Dra. Ana Paula Neutzling Gomes – UFPel**

**Prof. Dr. José Miguel Amenábar Céspedes – UFPR**

**Profa. Dra. Maria Antonia Zancanaro de Figueiredo- PUCRS**

**Profa. Dra. Liliane Soares Yurgel- Suplente**

**Porto Alegre  
2008**

## AGRADECIMENTOS

A **Deus**, que me deu, mais uma vez, a oportunidade de progredir em minha vida profissional e a disposição para chegar até aqui.

Ao **Mário**, meu pai, por ter apostado em mim, pela confiança, apoio financeiro e principalmente pelo seu amor. Sem ele eu não estaria aqui.

À **Rosa e Fernanda**, minha mãe e minha irmã, pelo incentivo e interesse em meu trabalho e por terem sido responsáveis pela minha educação.

À **Nara**, por ter me escutado e pelo estímulo nos momentos de cansaço.

Ao **Nico**, por todo amor, carinho, apoio, parceria e interesse no andamento do meu trabalho. Principalmente pela paciência nos momentos difíceis, por sempre me escutar e torcer por mim. Obrigada por abrir mão de estar comigo em alguns momentos, para que eu pudesse concluir este trabalho, sempre com muita compreensão e incentivo.

À minha grande amiga, **Fernanda Müller**, por ter me acompanhado nesta longa jornada, por sempre ter escutado meus desabafos, ter me acolhido como uma verdadeira irmã, sempre se disponibilizando a me ajudar no que quer que fosse. Obrigado por sempre estar por perto.

Às minhas “**amégas**” e **amigas do Colégio Rosário**, minhas irmãs de coração, que sempre me acompanharam desde a infância, me deram apoio, tendo orgulho de meu esforço profissional. O amor e o carinho de vocês em todos os momentos fizeram com que eu tivesse ânimo para ir adiante. Desculpem a ausência em determinados momentos.

À minha orientadora, **Professora Doutora Fernanda Gonçalves Salum**, pelo apoio, amizade e paciência nesta trajetória e por seu interesse em sempre aprimorar meu trabalho, entendendo as minhas dificuldades.

À minha co-orientadora, **Professora Doutora Clarice Luz**, por seus conselhos e disposição e pela orientação nas análises das amostras em seu laboratório.

À **Professora Doutora Denise Bandeira**, pela orientação da parte psicológica deste trabalho.

À **Professora Doutora Liliane Soares Yurgel**, pela amizade e pelos ensinamentos profissionais e pessoais que me deste durante esta trajetória.

À **Professora Doutora Karen Cherubini**, por seu exemplo de dedicação e amor à Estomatologia e respeito aos pacientes. Além disso, obrigada por sempre me acolher tão bem no Serviço e por sanar minhas dúvidas clínicas.

À **Professora Doutora Maria Antonia Zancanaro de Figueiredo**, pelo exemplo de profissionalismo, esposa e mãe que me deu, desde a graduação. Obrigada pelo carinho, bom humor, pelo interesse em minha vida pessoal e por suas exigências, sempre de forma sutil e enriquecedora.

Às **Professoras Doutoradas Nilza Pereira da Costa, Helena Oliveira e Elaine Bauer Veeck**, pelo carinho, apreço, amizade e incentivo, desde a época de iniciação científica. Aprendi muito com vocês e admiro muito a sua dedicação à Odontologia, sempre com muito bom humor.

Ao querido e saudoso Professor **Raphael Onorino Carlos Loro**, que sempre me tratou como uma filha, me aconselhando profissionalmente e me indicando o melhor caminho. Parte do que sou profissionalmente hoje em dia é mérito seu. Obrigada por tudo.

À **Professora Doutora Maria Antonieta Lopes de Souza**, por sua dedicação e competência.

Ao estimado colega **José Aménabar**, por ter me sugerido a idéia desta tese, pela ajuda durante a parte prática, pela discussão de opiniões. Além disso, obrigada pela educação, amizade e o constante alto astral.

À **Josiane Pawlowski** pelo grande auxílio na coleta de dados, aplicação dos testes psicológicos e análises dos resultados, sempre com empenho e amizade.

Aos meus colegas do curso, **Alexandre Futterleib, Aderson Gegler, Alisson Fonseca e Mariana Palmeiro**, pelo companheirismo, pelas risadas e por esta amizade que surgiu e que foi tão importante para mim. A companhia de vocês tornou esta caminhada mais divertida e menos árdua.

Às colegas **Sandra Marinho, Flaviana Verli, Ivete Rockenbach, Gabriela Martins, Lisandrea Schardosim**, pelos conselhos, por dividir sua experiência e amizade.

Aos colegas **Tissiana Rossi, Márcia Fava, Elaine, Sérgio Miguens, Carla Girardi e Frederico Saueressig** pela amizade e carinho ao longo deste tempo.

Ao **Fernando Souza**, secretário do Serviço de Estomatologia, pelo ótimo atendimento, com muita amizade, carinho e bom humor.

A minha secretária **Kika**, pela amizade, atenção e disponibilidade, sempre me auxiliando no aproveitamento de meu tempo para realizar este trabalho.

Aos funcionários da Secretaria de Pós-Graduação: **Ana, Davenir, Marcos e Carlos**. Obrigado pelo pronto atendimento, sempre atenciosos e dedicados.

À **PUCRS** por mais esta oportunidade de crescimento profissional de qualidade, facilitando os recursos necessários para a realização deste curso.

## RESUMO

A Síndrome da Ardência Bucal (SAB) caracteriza-se por sintomas de queimação, ardência, dor ou prurido na mucosa bucal, que não são acompanhados por alterações clínicas. Embora haja evidências para uma origem neuropática, outros fatores parecem estar envolvidos na etiologia da SAB, como a associação de transtornos psicológicos e alterações hormonais. Com o objetivo de identificar fatores de risco para a síndrome, neste estudo foram analisadas as concentrações salivares de desidroepiandrosterona (DHEA), a velocidade do fluxo salivar (VFS) e os escores de depressão e desesperança de pacientes com essa doença. Foram selecionadas 30 pacientes do sexo feminino portadoras de SAB, com idade variando entre 42 a 81 anos, e 30 pacientes-controle do mesmo sexo e faixa etária, que não apresentassem lesões bucais nem utilizassem fármacos ansiolíticos, antidepressivos ou corticosteróides. Após anamnese e exame físico, a VFS foi determinada em repouso e sob estimulação e os sintomas de depressão e de desesperança foram investigados pelos instrumentos *The Beck Depression Inventory* e *The Beck Hopelessness Scale*, respectivamente. Amostras de saliva foram coletadas pela manhã e à noite para análise da DHEA pela técnica de radioimunoensaio. O grupo-caso exibiu sintomas de disgeusia e de xerostomia numa frequência significativamente superior ao controle ( $p=0,045$  e  $p=0,003$ , respectivamente). A velocidade do fluxo salivar das pacientes com SAB foi inferior à do grupo-controle, tanto em repouso, quanto sob estimulação ( $p<0,001$  e  $p=0,007$ , respectivamente). Não houve diferença significativa entre os grupos quanto aos escores de desesperança ( $p=0,597$ ) ou de depressão ( $p=0,416$ ). O grupo-caso obteve concentrações salivares de DHEA significativamente inferiores ao controle nas amostras matinais ( $p=0,003$ ), entretanto, nas amostras coletadas à noite, não houve diferença entre os grupos ( $p=0,620$ ). Não foi observada correlação entre as concentrações salivares de DHEA e os escores de depressão e de desesperança nas pacientes com SAB. A análise multivariada de regressão logística demonstrou que a velocidade do fluxo salivar em repouso e as concentrações salivares matinais de DHEA foram fatores associados à SAB. Os resultados do presente estudo permitem concluir que: (1) pacientes com SAB exibem concentrações salivares matinais de DHEA e VFS inferiores às de pacientes sem a doença; (2) os sintomas

de depressão e desesperança não diferem entre indivíduos com a síndrome e os controle; (3) não há correlação entre as concentrações salivares de DHEA e os escores de depressão e desesperança em indivíduos com a Síndrome da Ardência Bucal. Sendo este o primeiro estudo a investigar as concentrações salivares de DHEA em pacientes com SAB, sugerem-se outras pesquisas para esclarecer esta associação e suas conseqüências.

**Palavras-chave:** Síndrome da Boca Ardente. Depressão. Desidroepiandrosterona (DHEA). Saliva. Xerostomia. Disgeusia.

## ABSTRACT

The Burning Mouth Syndrome (BMS) is a disease characterized by burning, itching and pain symptoms in oral mucosa, with no clinical alterations. Although there is evidence for a neuropathic origin in the etiology of this syndrome, other factors such as the association of psychological and hormonal alterations seem to be involved. In this study, aiming at identifying risky factors to the syndrome, the salivary concentrations of Dehydroepiandrosterone (DHEA), the salivary flow rate (SFR) and the depression and hopelessness scores of patients with the disease were measured. Thirty female patients suffering from BMS, with age ranging from 42 to 81 years and 30 control female patients, at the same age group, with no oral lesions, or under use of antidepressants, anxiolytic or corticosteroids drugs were selected. After clinical and physical examination, the stimulated and non-stimulated salivary flow rate was evaluated. Besides that, depression and hopelessness symptoms were tested through *The Beck Depression Inventory* and *The Beck Hopelessness Scale*, respectively. Saliva samples to DHEA radioimmunoassay analysis were collected in the morning and at night. Symptoms of dysgeusia and xerostomia were statistically higher in the experimental group ( $p=0,045$  and  $p=0,003$ , respectively). BMS patients showed significantly lower salivary flow rate than the control group, under stimulation or not ( $p<0,001$  and  $p=0,007$ , respectively). No statistical differences were found on the depression ( $p=0,416$ ) or hopelessness ( $p=0,597$ ) scores between the groups. The experimental group revealed significantly lower DHEA salivary concentrations than control group in the morning ( $p=0,003$ ). However the night samples showed no difference in the DHEA salivary concentration between the groups ( $p=0,620$ ). No correlation was observed between DHEA salivary concentrations neither the depression and hopelessness scores, in the patients with BMS. The multiple logistic regression analysis demonstrated that non-stimulated salivary flow rate and morning DHEA salivary concentrations were BMS predictors. According to the present results it's possible to conclude that: (1) patients with BMS show lower DHEA salivary concentration and salivary flow rate than control group; (2) psychological disturbances such as depression and hopelessness show no difference between people with or without this syndrome; (3) there is no correlation between the DHEA salivary concentration and depression and hopelessness scores in people presenting the burning mouth syndrome. As this is the first research to analyse DHEA salivary



concentrations in patients with BMS, other studies are necessary to clarify this association and its consequences.

**Key Words:** Burning Mouth Syndrome. Depression. Dehydroepiandrosterone. Saliva. Xerostomia. Dysgeusia.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b>	Molécula de DHEA. Disponível em: < <a href="http://www.centerpointe.com/images/ph_dhea.jpg">http://www.centerpointe.com/images/ph_dhea.jpg</a> > Acesso em: 13 ago. 2008.....	29
<b>Figura 2</b>	Perfil médio da variação das concentrações plasmáticas de DHEA em 24 horas. Fonte: Becker (2001).....	29
<b>Figura 3</b>	Posição da paciente depositando a saliva no recipiente plástico. Fonte: a autora (2008).....	40
<b>Figura 4</b>	Fita de plástico empregada durante a coleta de saliva. Fonte: a autora (2008).....	41
<b>Figura 5</b>	Saliva em repouso no recipiente plástico para a estabilização da espuma (A) e determinação da VFS em mL/min com seringa hipodérmica (B). Fonte: a autora (2008).....	42
<b>Figura 6</b>	Amostras de saliva armazenadas em tubos de polipropileno. Fonte: a autora (2008).....	44
<b>Figura 7</b>	Kit com anticorpo específico e monoclonal para DHEA. Fonte: a autora (2008).....	45
<b>Figura 8</b>	Contador Gamma C12 <sup>®</sup> (EURO-DPC). Fonte: a autora (2008).....	46
<b>Figura 9</b>	Contagem da radiação dos ensaios por meio do software específico do equipamento – Contador Gamma C12 <sup>®</sup> (EURO-DPC) Fonte: a autora (2008).....	46
<b>Figura 10</b>	Distribuição percentual das pacientes do grupo-caso conforme o tipo de Síndrome da Ardência Bucal. Fonte: a autora (2008).....	48
<b>Figura 11</b>	Distribuição percentual das pacientes do grupo-caso conforme o sintoma apresentado. Fonte: a autora (2008).....	49
<b>Figura 12</b>	Correlação entre os escores dos instrumentos BDI e BHS nos grupos caso e controle. Fonte: a autora (2008).....	57
<b>Figura 13</b>	Concentrações de DHEA dos grupos-caso e controle. Fonte: a autora (2008).....	59

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	Médias, medianas e distribuição de freqüência das variáveis: idade, renda familiar mensal, raça, estado civil e escolaridade dos grupos-caso e controle. Porto Alegre, 2008.....	47
<b>Tabela 2</b>	Distribuição das pacientes com a Síndrome da Ardência Bucal conforme a duração da sintomatologia. Porto Alegre, 2008. ....	50
<b>Tabela 3</b>	Sítios de localização dos sintomas de ardência e/ou queimação. Porto Alegre, 2008.....	51
<b>Tabela 4</b>	Alterações sistêmicas e tipos de medicamentos utilizados pelas pacientes dos grupos caso e controle. Porto Alegre, 2008.....	52
<b>Tabela 5</b>	Freqüência do uso de próteses totais ou parciais removíveis entre as pacientes dos grupos caso e controle. Porto Alegre, 2008.....	53
<b>Tabela 6</b>	Freqüência de disgeusia entre as pacientes dos grupos caso e controle. Porto Alegre, 2008.....	53
<b>Tabela 7</b>	Freqüência de xerostomia e velocidade do fluxo salivar em repouso e estimulado das pacientes dos grupos caso e controle. Porto Alegre, 2008.....	54
<b>Tabela 8</b>	Distribuição das pacientes dos grupos caso e controle quanto à redução da velocidade do fluxo salivar em repouso e estimulado. Porto Alegre, 2008.....	55
<b>Tabela 9</b>	Escore de desesperança e de depressão dos grupos caso e controle. Porto Alegre, 2008.....	56
<b>Tabela 10</b>	Distribuição das pacientes dos grupos caso e controle quanto aos níveis de desesperança. Porto Alegre, 2008. ....	56
<b>Tabela 11</b>	Distribuição das pacientes dos grupos caso e controle quanto aos níveis de depressão. Porto Alegre, 2008.....	56
<b>Tabela 12</b>	Concentrações de DHEA salivar (em nmol/L) dos grupos-caso e controle nos horários da manhã e da noite. Porto Alegre, 2008.....	58
<b>Tabela 13</b>	Análise Multivariada de Regressão Logística para avaliação de preditores da Síndrome da Ardência Bucal. Porto Alegre, 2008.....	60

## LISTA DE ABREVIações

<b>ACTH</b>	Adrenocorticotropina
<b>BDI</b>	<i>“The Beck Depression Inventory”</i>
<b>BHS</b>	<i>“The Beck Hopelessness Scale”</i>
<b>CEP</b>	Comitê de Ética em Pesquisa
<b>cm<sup>2</sup></b>	Centímetro quadrado
<b>cpm</b>	Conta por minuto
<b>DHEA</b>	Desidroepiandrosterona
<b>DHEAS</b>	Desidroepiandrosterona sulfatada
<b>DP</b>	Desvio padrão
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>GABA</b>	Ácido $\gamma$ - aminobutírico
<b>HSL</b>	Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
<b>HPA</b>	Hipotálamo-Pituitária-Adrenal
<b>IC</b>	Intervalo de Confiança
<b>IGF-I</b>	Fator do crescimento semelhante à insulina-I
<b>mg</b>	Miligrama
<b>mL</b>	Mililitro
<b>mL/min</b>	Mililitro por minuto
<b>N</b>	Tamanho da amostra
<b>NMDA</b>	N-metil D-Aspartato
<b>ng/mL</b>	Nanograma por mililitro
<b>nmol/L</b>	Nanomol por litro
<b>OR</b>	Odds ratio
<b>p</b>	Probabilidade
<b>P25</b>	Percentil 25
<b>P75</b>	Percentil 75
<b>pg/mL</b>	Picograma por mililitro
<b>®</b>	Marca registrada
<b>r<sub>s</sub></b>	Coefficiente de correlação de Spearman
<b>rpm</b>	Rotações por minuto
<b>SAB</b>	Síndrome da Ardência Bucal
<b>SPSS</b>	Statistical Package for the Social Sciences
<b>VFS</b>	Velocidade de Fluxo Salivar
<b>VSG</b>	Velocidade de Sedimentação Globular
<b><math>\chi^2</math></b>	Teste do Qui-quadrado

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>15</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>17</b>
2.1	SÍNDROME DA ARDÊNCIA BUCAL.....	17
2.1.1	Etiologia.....	19
2.1.1.1	Fatores Locais.....	20
2.1.1.2	Fatores Sistêmicos.....	23
2.1.1.3	Fatores Psicológicos.....	24
2.1.2	Tratamento.....	26
2.2	DESIDROEPIANDROSTERONA (DHEA).....	28
2.2.1	DHEA e Alterações Psicológicas.....	33
2.2.2	Suplementação com DHEA.....	34
<b>3</b>	<b>PROPOSIÇÃO.....</b>	<b>36</b>
3.1	OBJETIVO GERAL.....	36
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	36
3.3	HIPÓTESES.....	36
<b>4</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>37</b>
4.1	ASPECTOS ÉTICOS.....	37
4.2	DELINEAMENTO.....	37
4.3	VARIÁVEIS.....	37
4.4	POPULAÇÃO E AMOSTRA.....	37
4.4.1	Critérios de Inclusão.....	38
4.4.2	Critérios de Exclusão.....	38
4.5	PROCEDIMENTOS.....	39
4.5.1	Anamnese e Exame Físico.....	39
4.5.2	Determinação da Velocidade do Fluxo Salivar.....	40
4.5.3	Instrumentos para a Detecção dos Sintomas de Depressão e de Desesperança.....	42
4.5.4	Coleta de Saliva para Análise das concentrações de DHEA.....	43
4.5.5	Preparo das Amostras e Análise da DHEA Salivar.....	44
4.6	ANÁLISE DOS DADOS.....	46

<b>5</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>47</b>
5.1	CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA.....	47
5.1.1	Caracterização da Síndrome da Ardência Bucal.....	48
5.1.1.1	Idade das pacientes e Tipos de Síndrome da Ardência Bucal.....	48
5.1.1.2	Sintomas e Tempo de Duração da Síndrome da Ardência Bucal..	48
5.1.1.3	Sítios de Localização dos Sintomas.....	50
5.2	ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE OS GRUPOS-CASO E CONTROLE.....	51
5.2.1	História Médica e Uso de Medicamentos.....	51
5.2.2	Uso de Próteses.....	52
5.2.3	Presença de Disgeusia.....	53
5.2.4	Xerostomia e Velocidade do Fluxo Salivar.....	53
5.2.5	Sintomas de Desesperança e de Depressão.....	55
5.2.6	Análise das Concentrações Salivares de DHEA.....	57
5.2.7	Correlação entre as Concentrações de DHEA, VFS e Escores de Depressão e de Desesperança.....	59
5.3	ANÁLISE MULTIVARIADA DE PREDITORES DA SÍNDROME DA ARDÊNCIA BUCAL.....	59
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>61</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>71</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>72</b>
	<b>APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....</b>	<b>84</b>
	<b>APÊNDICE B - Ficha de Exame do Paciente.....</b>	<b>86</b>
	<b>ANEXO A – Aprovação do Projeto pela Comissão Científica e de Ética da Faculdade de Odontologia da PUCRS.....</b>	<b>88</b>
	<b>ANEXO B – Aprovação do Projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da PUCRS.....</b>	<b>89</b>
	<b>ANEXO C - Instrumento BDI.....</b>	<b>90</b>
	<b>ANEXO D – Instrumento BHS.....</b>	<b>92</b>
	<b>ANEXO E – Bula do kit de análise de DHEA.....</b>	<b>93</b>

## INTRODUÇÃO

A Síndrome da Ardência Bucal (SAB) caracteriza-se pela sensação de queimação, ardência, dor ou prurido na mucosa bucal que se apresenta normal ao exame físico. Na maioria dos casos, os episódios de dor são espontâneos e os sintomas manifestam-se com maior frequência nos dois terços anteriores da língua, na porção anterior do palato duro e na mucosa labial inferior. A causa da síndrome é ainda desconhecida e estudos recentes têm sugerido uma origem neuropática para a doença, embora outros fatores tais como irritantes locais, alterações psicológicas, deficiências vitamínicas, alterações hormonais, uso de determinados fármacos e hipossalivação tenham sido investigados. Como a SAB acomete, preferencialmente, mulheres de meia-idade e idade avançada, uma complexa associação de alterações hormonais e transtornos psicológicos tem sido proposta na sua etiologia.

A desidroepiandrosterona (DHEA) e sua forma sulfatada (DHEAS) são os esteróides circulantes mais abundantes em humanos e, apesar de não apresentarem atividade androgênica intrínseca, podem ser convertidas nos tecidos periféricos em testosterona, diidrotestosterona, estrona e estradiol. Os mecanismos de ação da DHEA no organismo humano ainda são desconhecidos, embora a mesma seja considerada importante reguladora da gordura corporal, da resposta imune, da sensibilidade à insulina e da função cognitiva. Além disso, estudos farmacológicos demonstram o envolvimento desse esteróide na modulação do processo sensorial, especialmente em dores neuropáticas. Reduções das concentrações da DHEA são encontradas em alguns estados patológicos tais como diabetes, esquizofrenia, lupus eritematoso sistêmico, queimaduras e doença de Alzheimer. As concentrações de DHEA encontram-se também diminuídas em pessoas com depressão e outros distúrbios psicológicos e não há relatos na literatura sobre a análise das suas concentrações em portadores da Síndrome da Ardência Bucal.

Transtornos psicológicos como ansiedade, estresse e depressão são descritos como possíveis causas da SAB, uma vez que esses sintomas têm sido encontrados com maior frequência em pacientes portadores da síndrome. A desesperança, sintoma fortemente relacionado à depressão, não foi até então estudada em pacientes com a doença.

Embora não seja acompanhada de alterações orgânicas evidentes e não represente risco à saúde, a SAB pode reduzir significativamente a qualidade de vida dos pacientes. As medidas terapêuticas empregadas são paliativas e visam, principalmente, eliminar fatores locais ou gerais que possam agravar a sintomatologia. Neste estudo foram analisadas as concentrações salivares de DHEA, a velocidade do fluxo salivar (VFS) e os escores de depressão e desesperança de pacientes portadores da Síndrome da Ardência Bucal, com o objetivo de identificar possíveis fatores de risco para essa doença.



## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 SÍNDROME DA ARDÊNCIA BUCAL

A Síndrome da Ardência Bucal (SAB) é uma doença complexa que se caracteriza por sintomas de queimação, ardor, dor e/ ou prurido na mucosa bucal que se apresenta normal ao exame físico (TROMBELLI; ZANGARI; CALURA, 1994; SHIP et al., 1995; NEVILLE et al., 2004; EVANS; DRAGE, 2005; SOARES et al., 2005). Sua sinonímia compreende termos como glossodínia, glossopirose, estomatodínia ou estomatopirose, dependendo do sítio de manifestação e do tipo de sintoma relatado pelo paciente (NEVILLE et al. 2004). Segundo VAN DER WAAL (1990), o termo *síndrome* justifica-se pela presença de outros sintomas associados à ardência bucal, como xerostomia, hipogeusia ou disgeusia. Estes são sintomas freqüentes que podem acometer de 60% a 70% dos pacientes com a doença (GRUSHKA; SESSLE; HOWLEY, 1987; LAMEY; LAMB, 1988; SHIP et al., 1995).

A SAB é relativamente freqüente, estima-se que nos Estados Unidos 0,7% da população apresente sintomas de queimação ou ardência bucal. Na Europa, a prevalência da SAB é ainda mais elevada, atingindo até 7% da população (HAKEBERG; HALLBERG; BERGGREN, 2003). Bergdahl e Bergdahl (1999) investigaram os sintomas desta doença em 48.500 indivíduos de ambos os sexos, com idades entre 20 e 69 anos. A prevalência da síndrome foi de 3,7%, atingindo 12,2% da população na faixa etária mais avançada. No Brasil, não há estimativas epidemiológicas suficientemente confiáveis para determinar a prevalência dessa doença, bem como diferenças raciais e geográficas da mesma.

Segundo Evans e Drage (2005), para estabelecimento do diagnóstico da síndrome, a mucosa bucal do paciente deve apresentar-se normal, sem alterações como candidíase, língua geográfica ou ulcerações. Além disso, ao exame físico, outras possíveis causas da sintomatologia como traumatismos por próteses ou hábitos parafuncionais devem ser investigadas. O paciente deve ser submetido a exames laboratoriais incluindo hemograma, glicemia em jejum e dosagens séricas de ferro, de ácido fólico e de vitamina B<sub>12</sub> (SCULLY; FELIX, 2006). Pela possibilidade de muitas drogas provocarem hipossialia, é necessário que os medicamentos utilizados pelo paciente sejam investigados. A presença de

depressão, de ansiedade e de cancerofobia deve ser também averiguada. Segundo Brailo et al. (2006), realizada essa investigação e descartada a presença de lesões na mucosa bucal, de próteses desajustadas e de alterações sistêmicas como deficiências nutricionais, o paciente é portador da *Síndrome da Ardência Bucal Verdadeira*.

Os primeiros relatos da SAB minimizavam a sintomatologia dos pacientes, no entanto, estudos recentes têm demonstrado que a intensidade da dor varia de moderada a grave e pode ser similar à odontalgia (EVANS; DRAGE, 2005). Apesar de não representar risco à saúde dos pacientes, a Síndrome da Ardência Bucal pode reduzir significativamente sua qualidade de vida. Para a maioria dos indivíduos, os episódios de dor são espontâneos, sem um fator precipitante identificável e a sensação de queimação, geralmente, acomete mais de um sítio da cavidade bucal (GRUSHKA; EPSTEIN; GORSKY, 2002). Os dois terços anteriores da língua, a porção anterior do palato duro e a mucosa labial inferior são os locais mais envolvidos (EVANS; DRAGE, 2005).

A síndrome apresenta prevalência superior em mulheres e os estudos demonstram que a proporção entre os sexos feminino e masculino varia de 3:1 a 16:1 (DUTRÉE-MEULENBERG; KOZEL; VAN JOOST, 1992; TOURNE; FRICTON, 1992). A SAB afeta principalmente pessoas de meia-idade e idade avançada, tendo predileção, em ambos os sexos, por pacientes das 6ª e 7ª décadas de vida (BERGDAHL; BERGDAHL, 1999). Quanto à sintomatologia, Forssell et al. (2002) constataram que mais da metade dos pacientes com a doença referem dor menos intensa pela manhã, com aumento gradativo no decorrer do dia. Segundo Lamey e Lewis (1989), a SAB pode ser classificada em:

Tipo I: a sensação de queimação inicia pela manhã e sua intensidade aumenta conforme o dia progride, sendo à noite o ápice do desconforto.

Tipo II: os sintomas estão presentes ao longo do dia na mesma intensidade.

Tipo III: os pacientes apresentam sintomas intermitentes que desaparecem e ressurgem após dias ou meses.

De acordo com Lamey e Lamb (1988) e Bergdahl, Anneroth e Anneroth (1994), quando pacientes com SAB mensuram sua dor em escala analógica visual, esta costuma ser referida com uma intensidade de cerca de oito pontos.

Drage e Rogers (2003) investigaram as características da SAB em 70 pacientes, 56 do sexo feminino e 14 do masculino. A média de idade dos pacientes

avaliados foi de 59 anos e os sintomas de ardência e/ou queimação apresentavam duração média de dois anos e meio. Eguia Del Valle et al. (2003) também estudaram as características clínicas da Síndrome da Ardência Bucal em uma amostra de 30 pacientes. A média de idade foi de 60 anos e 29 indivíduos eram do sexo feminino. Queixas de xerostomia e disgeusia estavam presentes em 60% dos casos e hipossialia foi constatada em 50% dos pacientes avaliados. Os sítios mais acometidos pelos sintomas foram, em ordem decrescente, a língua, o palato e a mucosa labial. A intensidade da dor, classificada em escala analógica, foi em média de 7,6 pontos e a SAB mais comum foi a do tipo II (53,3%), seguida pela do tipo I (30%).

Segundo Gruskha, Katz e Sessle (1986), a sensação de ardência e queimação bucal pode persistir por muito tempo, mas na metade dos casos, remissão parcial ou total é observada após seis ou sete anos. Entretanto, Sardella et al. (2006) ao investigarem a taxa de remissão espontânea da SAB em 53 pacientes, constataram que 28,3% apresentaram melhora do quadro clínico da doença, enquanto remissão completa dos sintomas foi observada em 3,7% dos casos. Segundo os autores, uma pequena proporção dos pacientes com SAB exibirá remissão espontânea e completa da doença, que ocorre dentro de cinco anos após seu estabelecimento.

### **2.1.1 Etiologia**

A etiologia da SAB é desconhecida, ainda que alguns fatores de risco sejam propostos e investigados. Entre as possíveis causas dessa doença são citados fatores psicológicos (POKUPEC-GRUDEN; CEKIC-ARAMBASIN; GRUDEN, 2000), hormonais, irritantes locais (DUTRÉE-MEULENBERG; KOZE; VAN JOOST, 1992), deficiências vitamínicas (FEINMANN; PEATFIELD, 1993; FIELD et al., 1995), determinados fármacos, hipossialia e estomatites de contato (OKESON, 1998; HAKEBERG; HALLBERG; BERGGREN, 2003; EVANS; DRAGE, 2005). Tais fatores de risco possuem interação complexa e podem ser agrupados em três categorias: fatores locais, sistêmicos e psicológicos.

### 2.1.1.1 Fatores Locais

Fatores locais como alimentos condimentados, líquidos quentes, bebidas gasosas, café e chá muito concentrados, frutas cítricas, dentifrícios, colutórios e afecções de origem dentária podem exacerbar o desconforto na mucosa bucal (SHIP, 1995; OKESON, 1998; NERY et al., 2004). Além desses fatores, o álcool, o refluxo esofágico e as próteses antigas e mal-adaptadas também atuam como agentes irritantes sobre a mucosa bucal, ressecando-a e causando a sensação de ardência e/ou queimação (MARESKY; VAN DER BIJL; GIRD, 1993; CHERUBINI et al., 2005).

Lain (1932) sugeriu que correntes galvânicas oriundas de restaurações metálicas seriam uma das causas da SAB. Posteriormente, Rattner (1935), Johansson, Stenman e Bergman (1986) e Hampf et al. (1987) constataram que tanto pacientes com a síndrome, quanto pacientes-controle apresentavam correntes galvânicas de intensidades similares, indicando que sua presença não é fator necessário para a ocorrência dos sintomas de queimação bucal.

Segundo McCabe e Basker (1976), o monômero residual de próteses dentárias de acrílico pode causar ardência bucal. Os autores observaram a diminuição dos sintomas de queimação bucal de alguns pacientes após a confecção de novas próteses totais com menores concentrações de monômero.

Veloso e Cutrim (2001) sugerem que disfunções do sistema mastigatório levam ao surgimento de hábitos parafuncionais, tais como o bruxismo, que podem desencadear a sensação de ardor na mucosa bucal. No entanto, Grushka (1987), em um estudo de caso-controle, não observou diferenças significativas quanto à presença de hábitos parafuncionais entre pacientes com SAB e indivíduos-controle.

Segundo Spielman et al. (1981), a hipossalialia é um agravante dos quadros de SAB. Fatores como alterações emocionais, estresse, neuroses, doenças orgânicas, síndrome de Sjögren, quimioterapia, radioterapia, uso de medicamentos, idade avançada, bem como aplasia, obstrução e infecção das glândulas salivares podem promover hipossalialia. Nagler e Hershkovich (2004) investigaram a sialoquímica, o fluxo salivar e distúrbios gustatórios em pacientes com SAB. Embora a velocidade do fluxo salivar fosse inferior nos portadores da síndrome em comparação ao grupo-controle, essa diferença não foi significativa. Maidana, Cherubini e Krapf (2005) examinaram 100 indivíduos do sexo feminino, com idades entre 30 e 81 anos, com o

objetivo de avaliar a associação entre a Síndrome da Ardência Bucal e hipossaliva. A VFS não diferiu estatisticamente entre os grupos SAB e controle.

Moura et al. (2007) investigaram alterações quantitativas e qualitativas na saliva de 24 indivíduos com SAB. As concentrações salivares de cloreto, fósforo e potássio foram superiores nos pacientes com a doença em comparação com os controle e a concentração total de proteínas, bem como de proteínas com baixo peso molecular foi inferior nos indivíduos com a síndrome. As alterações do perfil de expressão proteica na saliva de pacientes com SAB podem contribuir para mudanças na função lubrificante desse fluido e também na percepção da mucosa bucal. Segundo os autores, o aumento da viscosidade salivar pode resultar numa película de saliva descontínua, que possibilitará maior exposição dos receptores nervosos da mucosa bucal a estímulos externos.

Soares et al. (2005) estudaram fatores de risco para a SAB em 40 pacientes com a doença e em pacientes-controle. Foram comparados a VFS, em repouso e sob estimulação, o uso de medicamentos, a xerostomia e os escores de ansiedade e de depressão desses pacientes. Os resultados demonstraram diferenças significativas entre o número de medicamentos ao dia, o número de medicamentos xerostomizantes ao dia, a xerostomia, a ansiedade e a depressão entre os grupos estudados. Os pesquisadores concluíram que o consumo de hipotensores e diuréticos é um fator de risco para a manifestação dessa doença. Fox, Busch e Baum (1987) afirmam que a xerostomia é um sintoma associado à ardência bucal, porém, não apresenta uma relação de causa e efeito bem definida.

Sinais de distúrbios na vascularização local em pacientes com SAB também têm sido descritos na literatura. Heckmann et al. (2001) compararam a vasoreatividade da mucosa oral, por meio da técnica de laser doppler, após a aplicação de gelo seco em pacientes sadios e em portadores de SAB. Estes apresentaram alterações no fluxo sanguíneo da mucosa do palato duro, exibindo maior vasoreatividade à estimulação com gelo seco do que os pacientes-controle.

Embora haja dificuldade na identificação dos mecanismos, há evidências de que a SAB possa refletir uma condição neuropática que envolva o sistema nervoso periférico, central ou ambos. Danos neurais ou disfunções resultantes de traumas orais, faciais ou sistêmicos poderiam ser a fonte das sensações de ardência na SAB (GRUSHKA; SESSLE, 1991). Além disso, a dor crônica pode estar associada a

alterações no sistema nervoso simpático e manifestar-se como consequência de alterações na circulação sanguínea local (LINDBLUM, 1985).

A sensação de queimação nos pacientes portadores de SAB pode estar associada à maior quantidade de estímulos tônicos constantes ao cérebro, provenientes de nociceptores aferentes primários. Isto pode ocorrer em casos de condições inflamatórias ou danos às terminações nervosas periféricas, especialmente se houver relato de trauma na região acometida pela ardência. No entanto, as alterações periféricas de longa duração não parecem representar a principal etiologia da SAB, uma vez que não há sinais clínicos óbvios ou histórico de trauma, há modificações na percepção da dor sem outra alteração somatosensorial nos pacientes portadores da síndrome (GRUSHKA; SESSLE, 1991).

É possível que além de mecanismos periféricos, ocorram alterações no sistema nervoso central que possam ser responsáveis pela sensação de queimação. Nos sistemas somatosensoriais espinal e trigeminal, interações entre vários canais sensoriais podem ocorrer, como por exemplo, a transmissão via canal transmissor de dor ser erroneamente modulada através de fibras responsáveis pela transmissão do tato (DEVOR, 1994; DUBNER; BASBAUM, 1994). Portanto, alterações em uma dessas vias de condução de estímulos podem mascarar ou aumentar os impulsos aferentes nociceptivos, resultando na dor da SAB (SHIP, 1995).

Forssell et al. (2002) aplicaram testes quantitativos de sensibilidade em 52 pacientes com a síndrome e, baseados em achados eletrofisiológicos, demonstraram fortes evidências de um fundo neuropático para a doença. Lauria et al. (2005) descreveram a ocorrência de neuropatia nas pequenas fibras do nervo trigêmeo em pacientes portadores da SAB. Doze pacientes, apresentando a doença por pelo menos seis meses, e nove indivíduos-controle foram examinados e submetidos a biópsias superficiais do bordo lateral dos dois terços anteriores da língua. A densidade das fibras nervosas epiteliais foi quantificada e os pacientes com SAB apresentaram diminuição significativa na densidade nervosa em relação aos controles. As fibras nervosas epiteliais e subpapilares exibiam alterações morfológicas difusas refletindo degeneração axonal.

Segundo Nasri, Teixeira e Siqueira (2002), a falta de lubrificação da mucosa oral produz modificações no epitélio e compromete as terminações nervosas que se tornam suscetíveis a pequenos estímulos locais, que em condições normais não seriam nociceptivos. Em razão da repetição, tais estímulos podem produzir danos

irreversíveis às terminações nervosas evoluindo para síndromes neuropáticas dolorosas, como parece ocorrer com alguns dos pacientes com SAB.

Segundo Bartoshuk et al. (1999), danos que comprometem as terminações nervosas periféricas da mucosa lingual podem desencadear, além de alterações da sensibilidade gustativa, dor em queimor. Tal dano ao sistema gustativo pode estar associado à perda da inibição das fibras sensitivas aferentes do nervo trigêmeo, exercida em condições normais pelo sistema nervoso central.

### **2.1.1.2 Fatores Sistêmicos**

Algumas evidências sugerem que desordens no balanço hormonal tenham relação com a SAB em mulheres (HAUTMANN; PANCONESI, 1996), uma vez que a doença é mais freqüente durante o climatério (SHIP, 1995; GRUSHKA; EPSTEIN; GORSKY, 2002). Com o avanço da idade, a secreção de hormônios diminui (DIAMOND, 2000), além disso, durante a menopausa as mulheres passam por modificações orgânicas, emocionais e sociais que se manifestam de forma variável. Estas mudanças fisiológicas ocorrem em todas as mulheres de meia-idade podendo ter manifestações clínicas ou não. Entre as manifestações causadas pela carência estrogênica destacam-se a instabilidade vasomotora, fogachos, sudorese, ansiedade, tensão emocional, depressão e irritabilidade (GORSKY; SILVERMAN; CHINN; 1987; SPEROFF; GLASS; KASE, 1991).

Segundo Wardrop et al. (1989), Síndrome da Ardência Bucal, depressão e ansiedade podem ser o produto de um fator comum, ou seja, desordens endócrinas seriam a causa da incidência destas alterações em mulheres no período pós-menopausa. Os autores constataram que 46% das mulheres na menopausa apresentavam sintomas da SAB e destas, aproximadamente, 60% melhoravam após reposição hormonal. Forabosco et al. (1992) atribuem a melhora nos sintomas de desconforto oral, após a terapia de reposição hormonal, à presença de receptores de estrógenos na mucosa bucal.

Por outro lado, Tarkkila et al. (2001) avaliaram a relação entre desconforto oral e menopausa em 3173 pacientes, verificando que 8% destas apresentavam ardência bucal e que a terapia de reposição hormonal não preveniu a ocorrência deste sintoma.

Blachman, Salgado e Silva (2001) observaram em uma amostra de 40 indivíduos com SAB, que 95% dos pacientes apresentavam deficiência sérica de lítio. A reposição deste metal promoveu o desaparecimento dos sintomas dos pacientes.

Bergdahl, Anneroth e Anneroth (1994) constataram que 30% dos pacientes com SAB apresentavam deficiência de ferro. Field et al. (1995) verificaram que 35,7% dos pacientes com carência de vitamina B<sub>12</sub> exibiam como principal sintoma a ardência na mucosa bucal. Em contrapartida, Eguia-del-Valle et al. (2003), realizaram um estudo prospectivo com 30 pacientes com SAB, dos quais apenas dois apresentaram concentrações de vitamina B<sub>12</sub> e de ácido fólico diminuídas.

Segundo Scully e Felix (2006), drogas como os inibidores da enzima conversora da angiotensina, empregadas no tratamento de hipertensão arterial e, freqüentemente associadas a diuréticos, podem causar dor oral. Além dessas, inibidores da protease, agentes citotóxicos e benzodiazepínicos, como o clonazepam, também causam xerostomia e podem promover o mesmo tipo de desconforto. Tarkkila et al. (2001), afirmam que o consumo de hipotensores aumenta significativamente o risco de surgimento da SAB.

Embora drogas antidepressivas e ansiolíticas já tenham sido apontadas como causas da síndrome em razão de sua associação com a hipossalivação e xerostomia, a alta freqüência de uso dessas drogas entre os indivíduos com a doença pode sugerir a ocorrência comum de distúrbios psíquicos nos pacientes portadores de SAB (PALACIOS-SÁNCHEZ; JORDANA-COMÍN; GARCÍA-SÍVOLI, 2005).

Segundo Ship et al. (1995) e Field et al. (1995), pacientes com diabetes podem apresentar sintomas de ardência bucal. Pacientes com diabetes são mais acometidos por candidíase bucal, que pode promover a sensação de ardência. Além disso, o diabetes provoca microangiopatia que pode alterar o limiar da dor oral (ZAKRZEWSKA, 1995). Scully e Felix (2006) também relacionam outras doenças como o hipotireoidismo e o lupus eritematoso com a Síndrome da Ardência Bucal.

### **2.1.1.3 Fatores Psicológicos**

Os estudos têm demonstrado que o perfil psicológico dos pacientes com a síndrome segue um padrão semelhante (SCHOENBERG, 1968; POKUPEC-GRUDEN; CEKIC-ARAMBASIN; GRUDEN 2000; CARLSON; MILLER; REID, 2000).



As doenças psiquiátricas, principalmente ansiedade, estresse e depressão, são descritas na literatura como fatores etiológicos da Síndrome da Ardência Bucal (PALACIOS-SÁNCHEZ; JORDANA-COMÍN; GARCÍA-SÍVOLI, 2005). Não se encontram na literatura, entretanto, estudos que investiguem a associação entre SAB e sintomas de desesperança.

Vários autores acreditam que a sensação de queimação ou ardência da SAB tenha origem psicológica (ZISKIN; MOULTON, 1946; SONIS; FAZIO; FANG, 1985; OKESON, 1998), uma vez que a condição ocorre, principalmente, em mulheres de meia-idade que sofrem de conflitos emocionais, desajustes sexuais e frustrações. Estes fatores podem desencadear uma reação depressiva que é acompanhada pela sensação de queimação bucal. O paciente não consegue expressar o que está sentindo, o que pode se converter numa dor psicossomática (VAN der PLOEG et al., 1987; LAMB; LAMEY; REEVE, 1988).

Pokupec-Gruden, Cekic-Arambasin e Gruden (2000) verificaram em um estudo de caso-controle com 20 pacientes portadores de SAB que a maior parte dos indivíduos com a doença apresentava ansiedade e depressão. Com base nessa constatação, Grushka, Epstein e Gorsky (2002), sugerem o uso de ansiolíticos e antidepressivos como uma opção terapêutica para a síndrome, em vez de apontá-los como uma causa para a doença.

Soares et al. (2005) estudaram os sintomas de depressão em 40 pacientes com a Síndrome da Ardência Bucal por meio do instrumento BDI (*The Beck Depression Inventory*). A depressão acometia 65% dos pacientes com SAB e 37,5% dos indivíduos-controle, diferença que foi estatisticamente significativa.

Segundo Veloso e Cutrim (2001), os portadores da síndrome caracterizam-se por serem indivíduos ansiosos, desconfiados, deprimidos, preocupados, socialmente isolados e com suas funções corporais e emocionais abaladas. Essas pessoas têm a tendência a se cansarem com facilidade, sofrem de tensão muscular, têm a voz monótona e são facilmente acometidas por palpitações e indigestão. Geralmente, pacientes com SAB são hipocondríacos, cancerofóbicos e estão vivenciando ou já vivenciaram experiências estressantes.

Amenábar et al. (2008) compararam as concentrações salivares de cortisol e os escores de ansiedade de 30 pacientes portadores da SAB com os de indivíduos-controle. Os pacientes foram submetidos à anamnese, exame físico, sialometria e foi aplicado o inventário de ansiedade de Beck. O grupo de pacientes com SAB

apresentou xerostomia com frequência significativamente superior à do grupo-controle, entretanto, a VFS de ambos os grupos, tanto em repouso, quanto sob estimulação, apresentava-se normal. Houve diferença quanto aos escores de ansiedade e às concentrações salivares de cortisol, que foram estatisticamente superiores nos pacientes com SAB.

Mesmo que desordens psicológicas sejam fatores claramente reconhecidos nos pacientes com SAB, alguns autores não as consideram a causa da síndrome, pois em uma população com dor crônica, disfunções como depressão, ansiedade e estresse são comuns, e podem representar o resultado da dor em vez de sua causa (SHIP et al., 1995; GRUSHKA; EPSTEIN; GORSKY, 2002).

### **2.1.2 Tratamento**

Como a causa da SAB é desconhecida, seu tratamento é empírico e, na maioria das vezes, frustrante. As medidas empregadas são paliativas e visam, principalmente, eliminar fatores locais ou gerais que possam agravar a sintomatologia. Essas medidas incluem, entre outras, o uso de saliva artificial, o ajuste de próteses, a remoção de cálculo dentário, orientações de higiene oral, a eliminação de determinados tipos de alimentos (cítricos e condimentados), de enxaguatórios bucais, principalmente os que apresentam álcool em sua composição, e de determinados dentifrícios (CHERUBINI et al., 2005; EVANS; DRAGE, 2005).

O uso de fármacos antifúngicos, antibacterianos, corticóides, analgésicos, sialagogos, repositores minerais, vitamínicos, hormonais, benzodiazepínicos, antidepressivos e anti-histamínicos tem sido sugerido (TOURNE; FRICTON, 1992).

A condição psíquica dos pacientes com a doença não pode ser menosprezada e, o encaminhamento dos mesmos para avaliação psicológica ou psiquiátrica constitui uma conduta importante do cirurgião-dentista. Entretanto, é imprescindível que avaliação clínica detalhada seja realizada previamente ao encaminhamento, a fim de se eliminar a possibilidade de qualquer causa orgânica para a sintomatologia. Embora não envolva risco de vida ao paciente, a SAB é um transtorno a esses indivíduos e os leva a uma rotina interminável de consultas médicas e odontológicas (CHERUBINI et al., 2005).

Existem poucos estudos que tenham empregado medidas terapêuticas eficazes no tratamento da SAB e que descrevam corretamente seus procedimentos

metodológicos. Alguns estudos duplo-cegos empregaram terapias cognitivas de comportamento (BERGDAHL; ANNEROTH; PERRIS, 1995), utilizaram clonazepam (WODA et al., 1998), tanto tópico como sistêmico, ou o ácido alfa-lipóico (FEMIANO; GOMBOS; SCULLY, 2004).

Segundo Bartoshuk et al. (1999), a sintomatologia da SAB pode ser classificada como uma “dor fantasma” associada à perda da inibição sensitiva normalmente exercida pelo nervo craniano VII, aos nervos V e IX. O ácido aminobutírico (GABA), neurotransmissor inibidor primário no cérebro, deveria aumentar esta inibição neural e, portanto, diminuir a sensação de queimação bucal. Sendo assim, o clonazepam, um agonista dos receptores GABA, foi proposto como agente de tratamento da SAB (WHITE et al., 2004).

Woda et al. (1998) relataram os efeitos da aplicação tópica de clonazepam (0,5 ou 1mg) duas ou três vezes ao dia em 25 pacientes com SAB. A dor foi mensurada por meio de escala visual, após 4 semanas, 3 e 29 meses de tratamento. Dez pacientes exibiram remissão total da SAB, seis não obtiveram melhora e, os nove remanescentes apresentaram remissão parcial da sintomatologia.

Gremeau-Richard et al. (2004) também investigaram o efeito da aplicação tópica de clonazepam nos sintomas da SAB. A substância foi utilizada por duas semanas, na forma de tabletes, três vezes ao dia, durante três minutos. A intensidade da dor, mensurada por escala analógica, foi avaliada antes do início do estudo, imediatamente após o uso do primeiro tablete da droga, ao término do experimento e seis meses depois. A intensidade da dor foi significativamente menor no grupo-teste, entretanto, essa resposta variou consideravelmente entre os indivíduos estudados. Dos 21 pacientes que utilizaram o benzodiazepínico, nove exibiram redução de no mínimo 4 pontos na escala de dor, sete obtiveram redução de 2 a 3 pontos e, em seis pacientes não houve melhora dos sintomas. O clonazepam possui alta afinidade pelos receptores GABA que são amplamente distribuídos pelo sistema nervoso central, mas também nos tecidos periféricos. Segundo os autores, a SAB pode estar associada a mudanças na densidade desses receptores ou nas concentrações dos seus ligantes. Estas alterações podem ser promovidas pelo envelhecimento e/ou redução de hormônios esteróides.

Femiano, Gombos e Scully (2004) examinaram o efeito do ácido alfa-lipóico, um potente antioxidante mitocondrial, descrito como um neuroprotetor, na sintomatologia da SAB. Quarenta e quatro pacientes com a síndrome, sem

evidências clínicas ou laboratoriais de alterações fisiológicas, foram distribuídos em dois grupos emparelhados por sexo e idade. O grupo experimental recebeu ácido alfa-lipóico por via oral na dosagem de 600mg/dia durante 20 dias e, nos dez dias restantes, a dosagem foi diminuída para 200mg. Para o grupo-controle foi fornecido placebo por 30 dias. Os pacientes com a síndrome foram reavaliados a cada dez dias e melhora significativa na sintomatologia foi relatada em até dois terços dos pacientes do grupo experimental e em aproximadamente 15% dos do grupo-controle.

Um fator importante a ser ressaltado é a compreensão e aceitação do diagnóstico de SAB por parte dos pacientes, pois muitos buscam continuamente o *diagnóstico correto* e apresentam uma expectativa irrealista de cura rápida e permanente. Os indivíduos devem ser esclarecidos de que melhoras da sintomatologia são variáveis e não seguem um padrão previsível. O tempo necessário para a melhora, ou se possível, remissão completa dos sintomas, também é incerto (GRUSHKA; KATZ; SESSLE, 1986; SHIP et al., 1995).

## **2.2 DESIDROEPIANDROSTERONA (DHEA)**

A DHEA é um esteróide (Figura 1) produzido no córtex da glândula adrenal, nas gônadas e no Sistema Nervoso Central, através da medula espinal (NIESCHLAG et al., 1973; KIBALY et al., 2008). A DHEA e sua forma sulfatada, a DHEAS, são os hormônios esteróides circulantes mais abundantes em humanos e, apesar de não apresentarem atividade androgênica intrínseca, ambas são precursoras de andrógenos e estrógenos potentes e podem ser convertidas, na maioria dos tecidos periféricos, em testosterona, diidrotestosterona e estrona (BECKER, 2001).

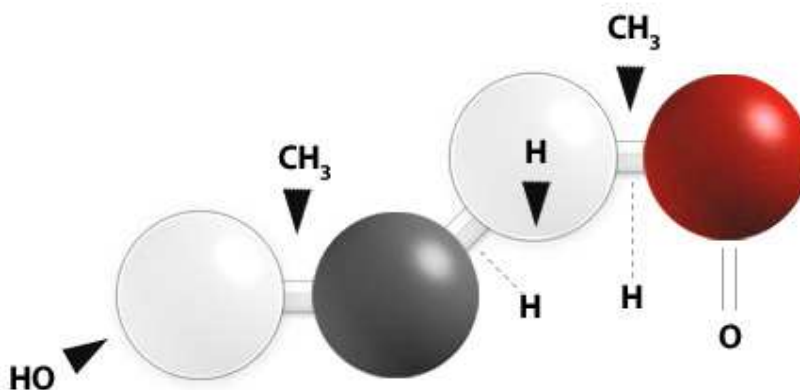


Figura 1. Molécula de DHEA. Disponível em:  
<[http://www.centerpointe.com/images/ph\\_dhea.jpg](http://www.centerpointe.com/images/ph_dhea.jpg)> Acesso em: 13 ago. 2008.

Sob circunstâncias normais a DHEA é secretada nas adrenais, sincronicamente com o cortisol em resposta ao ACTH (adrenocorticotropina), hormônio que apresenta um pico de elevação matinal, declínio durante o dia, mantém-se estável à noite (com secreção mínima) e, então, exibe elevação abrupta durante o sono profundo. Esta variação circadiana é comum nos esteróides adrenais como o cortisol e a DHEA. A Figura 2 demonstra o perfil médio de variação das concentrações plasmáticas da DHEA em 24 horas.

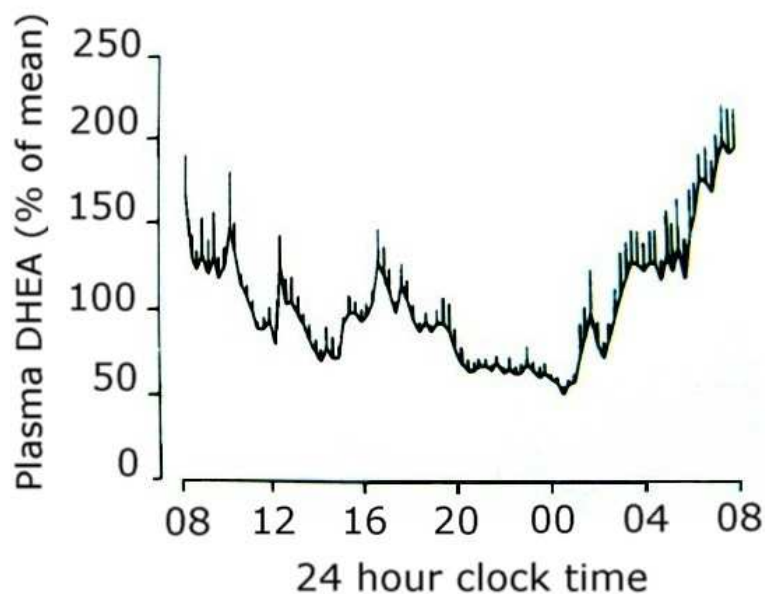


Figura 2. Perfil médio da variação das concentrações plasmáticas de DHEA em 24 horas. Fonte: Becker (2001).

O mecanismo responsável pela regulação da secreção adrenal de DHEA ainda é controverso, pois diferenças marcantes são encontradas entre a secreção do cortisol e a da DHEA. Uma das principais diferenças refere-se aos padrões de secreção de ambos os hormônios ao longo das diferentes faixas etárias (WOLF; KIRSCHBAUM, 1999). Estudos transversais têm demonstrado que as concentrações plasmáticas de DHEA aumentam progressivamente em crianças com idades entre 6 e 8 anos, o que continua durante a puberdade. Essas concentrações atingem seu pico entre os 20 e 30 anos de idade, e a partir daí, diminuem gradualmente, tanto em homens quanto em mulheres (LARSEN et al., 2003). Na oitava e nona décadas de vida, as concentrações da DHEA podem atingir de 10 à 20% dos níveis encontrados em adultos jovens. Em comparação à produção de cortisol, o declínio da DHEA é 4 vezes maior, sugerindo que o controle da secreção de ambos os esteróides seja diferente (GIORDANO, 1998).

Outro fenômeno importante no controle secretório dos andrógenos adrenais é que parece não haver ação de *feedback* da DHEA sobre a glândula pituitária, contrastando com o sensível sistema de *feedback* pituitário para o cortisol (WOLF; KIRSCHBAUM, 1999).

Diversas doenças são caracterizadas endocrinologicamente pelo aumento dos níveis de cortisol acompanhado pela redução nas concentrações de DHEA. Exemplos destas situações são queimaduras, enfermidades como anorexia nervosa, síndrome de Cushing, esquizofrenia, depressão, doença de Alzheimer, obesidade, diabetes, lúpus eritematoso sistêmico e tratamentos a curto prazo com glicocorticóides (KROBOTH et al., 1999; WOLF; KIRSCHBAUM, 1999; BECKER, 2001). O aumento da relação cortisol/DHEA foi observado também em indivíduos idosos com importantes perdas cognitivas (KALMIJN et al., 1998), em pessoas com prejuízo de memória espacial e episódica, alterações de humor (GOODYER et al. 1996) e aumento da ansiedade (VAN NIEKERK; HUPPERT; HERBERT, 2001). De Peretti e Forest (1976) citam a resposta ao estresse como exemplo do aumento da relação entre esses dois esteróides.

Sunderland et al. (1989) constataram que pacientes portadores de Doença de Alzheimer apresentavam níveis de DHEA significativamente inferiores aos de indivíduos-controle saudáveis. Frye e Sturgis (1995) e Yanase et al. (1996) também encontraram diminuição nos níveis de DHEA em pacientes apresentando essa

enfermidade. No entanto, estes achados não foram confirmados por Leblhuber et al. (1990) e Legrain et al. (1995).

Permanece discutível se esse fenômeno de aumento dos níveis de cortisol e redução dos de DHEA representa uma resposta adaptativa ao estado de doença ou o próprio responsável pela progressão (ou iniciação) da mesma. Algumas hipóteses tentam explicar a diferença entre a secreção de cortisol adrenal e de DHEA sob determinadas condições. Uma destas hipóteses seria de que a dissociação na secreção de ambos poderia ser provocada pela estimulação da ACTH induzida pela enzima 3-beta-hidroxisteróide dehidrogenase, o que poderia desencadear uma alteração da produção de andrógenos frente à produção de glicocorticóides (YOUNG et al., 1994). Larsen et al.(2003), sugerem que o declínio da secreção da DHEA e da DHEAS em ambos os sexos pode ser causado por redução seletiva do número de células funcionais da zona reticular no córtex da glândula adrenal, em vez de ser regulado por um marcador hipotalâmico de envelhecimento. Alterações em órgãos periféricos como ovários, testículos e córtex da adrenal, regulariam o processo de envelhecimento deste eixo endocrinológico.

A DHEA pode ser utilizada como um marcador biológico de envelhecimento. O declínio de suas concentrações corporais é associado à deterioração de várias funções fisiológicas como a diminuição da massa muscular, da função cognitiva e da imunidade; o aumento da osteoporose, da adiposidade, da resistência à insulina, da incidência de diabetes tipo 2 e do risco de desenvolvimento de tumores malignos. Em quadros de doenças como artrite ou Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) ocorre diminuição aguda da DHEA. Não ocorrem alterações séricas significativas na DHEA durante a gravidez ou menstruação (CASSON et al., 1996).

Villareal e Holloszy (2004) investigaram os efeitos da terapia com DHEA na diminuição da gordura abdominal e na melhora da ação da insulina em indivíduos idosos. Cinquenta e seis pacientes com idades entre 68 e 78 anos foram distribuídos em dois grupos. A DHEA foi administrada ao grupo-teste durante seis meses na dosagem de 50mg/dia. O esteróide promoveu redução significativa na gordura visceral e subcutânea na amostra estudada além de melhorar a ação da insulina.

Kibaly et al. (2008) investigaram o papel da DHEA, produzida pela medula espinal, na modulação da dor em ratos portadores de neuropatia e em controles. A expressão do gene P450c17, que produz a enzima homóloga, responsável pela produção da DHEA, estava diminuída na medula espinal dos ratos com neuropatia.

Os níveis de DHEA na medula espinal desses animais estavam também reduzidos. A administração intratecal aguda de DHEA produziu imediata redução do limiar nociceptivo dos modelos animais, bem como ação antinociceptiva retardada. O tratamento crônico com esse esteróide aumentou e manteve elevado o limiar de nocicepção nos animais neuropáticos e nos controles, sugerindo que metabólitos androgênicos (testosterona), gerados pela administração diária da DHEA, exerceram efeitos analgésicos. Os resultados deste estudo demonstram que a DHEA produzida na medula espinal é um esteróide modulador dos mecanismos da dor.

Mensah-Nyagan et al. (2008) sugerem que a DHEA, assim como outros neuroesteróides, pode controlar a integração de mensagens somatossensoriais, incluindo sinais nociceptivos, e modular sua transmissão em direção ao cérebro.

Ahn et al. (2007) demonstraram que a saliva pode ser utilizada como fluido para estudar a função adrenal, uma vez que as concentrações salivares de esteróides refletem as do soro e fornecem informações do ritmo diurno individual. Na saliva, a concentração da DHEA não depende da velocidade do fluxo salivar e representa, com acurácia, uma fração do hormônio livre e biologicamente ativo na circulação sanguínea (VINING; MCGINLEY; SYMONS, 1983; GOODYER et al., 1996). Como a concentração salivar desse hormônio representa uma fração do total do soro (pg/mL na saliva, versus ng/mL no soro), os testes aplicados para a detecção de DHEA devem ser ultrassensíveis como, por exemplo, o radioimunoensaio (GRANGER et al., 1999).

Parker e Odell (1980), Goodyer et al. (1996) e Kroboth et al. (1999) afirmaram que a dexametasona, os medicamentos antidepressivos e ansiolíticos diminuem as concentrações da DHEA e do cortisol nos fluidos corpóreos. Monteleone et al. (2006) investigaram as concentrações plasmáticas de cortisol e de DHEA em 16 pacientes do sexo feminino, seis com anorexia nervosa e 10 saudáveis. Os níveis desses hormônios sofreram redução após a administração de dexametasona, tanto no grupo-caso quanto no controle. Entretanto, nas pacientes com anorexia, a dexametasona não reduziu as concentrações de DHEA a valores semelhantes aos do grupo-controle, como ocorreu com o cortisol.



### 2.2.1 DHEA e Alterações Psicológicas

Estudos em adultos e adolescentes com diagnóstico de depressão maior sugerem que esta doença possa estar associada à variação circadiana desordenada das concentrações de DHEA (TORDJMAN et al., 1995; GOODYER et al., 1996). Goodyer et al. (1996) encontraram concentrações de DHEA salivar significativamente inferiores em 82 adolescentes com depressão maior, com idades entre oito e 16 anos. Herbert et al. (1996), ao estudarem um grupo de 68 adolescentes com depressão maior, pânico ou desordem fóbica, verificaram que estas alterações psicológicas estavam significativamente associadas à falta de DHEA matinal. Michael et al. (2000) também encontraram concentrações diminuídas de DHEA em adultos com depressão. Por outro lado, Osran et al. (1993) ao compararem as concentrações salivares de DHEA de nove indivíduos adultos com depressão com as de pacientes-controle não encontraram diferenças significativas nas concentrações desse hormônio pela manhã ou pela tarde.

Young, Gallagher e Porter (2002), mensuraram o cortisol e a DHEA salivar de 39 pacientes com depressão unipolar, que não utilizavam medicação há pelo menos seis semanas. A relação cortisol/DHEA foi significativamente mais alta nos pacientes que apresentavam depressão do que no grupo-controle. Nas amostras salivares coletadas às 8 horas da noite, a relação entre esses hormônios foi positivamente correlacionada com a duração do episódio depressivo vigente. Segundo os autores, o aumento na relação cortisol/DHEA pode atuar como marcador de depressão e a administração de DHEA pode reduzir os déficits neurocognitivos presentes na depressão maior.

O estresse agudo eleva os níveis de cortisol e os de DHEA (BREMNER; VERMETTEN; KELLEY, 2007; SHIRTCLIFF et al., 2007; TAYLOR et al, 2007; MORGAN et al, 2004), entretanto, em pacientes com estresse crônico, estas taxas aparentam estarem normais e não designam doenças psicológicas já que, em períodos prolongados na presença de estresse, há um ajuste no eixo cortisol/DHEA, o que mascara a condição psicológica (LARSEN et al., 2003).

Algumas pesquisas sugerem que no envelhecimento, o aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias pode estar relacionado ao declínio das concentrações dos hormônios esteróides, em particular, da DHEA. Há evidências experimentais e epidemiológicas de que a DHEA inibe a secreção destas citocinas, como a IL-6, em

humanos e nas células mononucleares de ratos (PADGETT; LORIA, 1994; STRAUB et al., 1998).

## **2.2.2 Suplementação com DHEA**

Interesse considerável sobre a administração terapêutica de DHEA em idosos, bem como sobre seus efeitos colaterais tem surgido. Alguns relatos de melhora no comportamento físico e psicológico são encontrados na literatura (CASSON, 1995, 1998; DEVLIN, 2003; JANKOWSKI et al., 2006). O andrógeno adrenal DHEA e sua forma sulfatada são tidos como importantes reguladores da gordura corporal, da função imune, da sensibilidade à insulina e das lipoproteínas circulantes. Tais hormônios podem conferir proteção contra doenças do envelhecimento como aterosclerose, osteoporose e câncer (CASSON et al., 1996). No entanto, algumas dúvidas ainda persistem quanto à androgenização em mulheres, ginecomastia em homens, além de possível hepatotoxicidade. A administração de DHEA também aumenta os níveis séricos do fator de crescimento semelhante à insulina-I (IGF-I), que pode atuar de maneira independente em diferentes órgãos-alvo (DEVLIN, 2003).

Com o decreto da FDA (Food and Drug Administration), em 1994, as preparações contendo DHEA foram classificadas como suplementos alimentares, livres do controle desse órgão regulador. Já no Brasil, a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), em 2000, classificou o hormônio como substância anabolizante. Apesar da falta de conclusões sobre seus riscos e benefícios, a DHEA vem sendo usada abusivamente por atletas, para aumentar seu desempenho e força (BECKER, 2001). A DHEA também é utilizada nos Estados Unidos como tratamento antienvhecimento (BECKER, 2001), entretanto, segundo Larsen et al. (2003), não há confirmação científica sobre os reais benefícios e prejuízos deste hormônio em humanos, sendo prematuro recomendar seu uso rotineiro para postergar ou prevenir as conseqüências físicas e psicológicas do envelhecimento.

Wolkowitz et al. (1995, 1999) estudaram os efeitos da suplementação com DHEA no estado mental e na memória de pacientes de meia idade, com diagnóstico de depressão maior e baixos níveis plasmáticos desse hormônio. Os pacientes ingeriram a DHEA na dosagem diária de 30 a 90mg, durante quatro semanas, quantidade suficiente para obtenção de concentrações plasmáticas semelhantes às

encontradas em pacientes jovens e saudáveis. Segundo os autores, a melhora significativa da depressão e da memória encontra-se diretamente relacionada ao aumento das concentrações plasmáticas de DHEA e de DHEAS. A DHEA pode ter função antidepressiva e pró-memória, o que reforça a necessidade da execução de estudos duplo-cego em pacientes deprimidos.

Larsen et al. (2003), investigaram os efeitos da administração da DHEA, na dosagem de 50mg/dia, durante quatro meses, em pacientes do sexo feminino com insuficiência adrenal. Foi observado aumento da libido e do estado de bem-estar. Entretanto, os autores salientam que o aumento dos esteróides sexuais, induzido pela administração prolongada de DHEA, pode não ser seguro, devido ao desenvolvimento de determinados tipos de câncer esteróide-dependentes, como os de ovário em mulheres e os de próstata em homens. Uma vez que a DHEA é convertida em testosterona e em diidrotestosterona, hormônios que podem induzir ao crescimento das células prostáticas (normais e neoplásicas), seu uso é contra-indicado em homens que apresentem hipertrofia prostática ou câncer de próstata. Da mesma forma, a DHEA é contra-indicada em mulheres que exibam displasia mamária ou câncer de mama (BALLONE, 2008).

### **3. PROPOSIÇÃO**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

Analisar as concentrações salivares de desidroepiandrosterona (DHEA), a velocidade do fluxo salivar (VFS) e os escores psicométricos de depressão e desesperança de pacientes com a Síndrome da Ardência Bucal.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Analisar, por meio de radioimunoensaio, as concentrações salivares de DHEA de pacientes com a Síndrome da Ardência Bucal e de pacientes-controle.
2. Avaliar, por meio de inventários, os escores de depressão e desesperança de pacientes com a síndrome e de indivíduos-controle.
3. Verificar se existe correlação entre as concentrações salivares de DHEA e os escores de depressão e desesperança em indivíduos com a síndrome.
4. Mensurar a velocidade do fluxo salivar de pacientes com a Síndrome da Ardência Bucal e de pacientes-controle.

#### **3.3 HIPÓTESES**

1. Pacientes portadores da Síndrome da Ardência Bucal exibem concentrações salivares de DHEA e velocidade do fluxo salivar inferiores às dos pacientes-controle.
2. Indivíduos com a síndrome apresentam escores de depressão e desesperança superiores aos dos pacientes sem a doença.
3. Há correlação negativa entre os escores de depressão e desesperança e as concentrações salivares de DHEA em pacientes com SAB.

## 4. MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi realizado após apreciação e aprovação pela Comissão Científica e de Ética da Faculdade de Odontologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da mesma Universidade (Anexos A e B).

### 4.2 DELINEAMENTO

Estudo clínico transversal, estruturado no paradigma tradicional quantitativo (CAMPBELL; STANLEY, 1979; ESTRELA, 2001).

### 4.3 VARIÁVEIS

- **Independente:** a presença da Síndrome da Ardência Bucal.
- **Dependente:** as concentrações salivares de desidroepiandrosterona, os escores de depressão e desesperança e a velocidade do fluxo salivar.

### 4.4 POPULAÇÃO E AMOSTRA

A amostragem foi do tipo intencional, pois foram selecionadas 60 pacientes do sexo feminino, apresentando a mesma amplitude de faixa etária, atendidas no Serviço de Estomatologia do Hospital São Lucas (HSL) da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). A amostra foi assim distribuída:

- **Grupo-caso:** 30 pacientes com a Síndrome da Ardência Bucal.
- **Grupo-controle:** 30 pacientes não-portadoras dessa síndrome.

#### 4.4.1 Critérios de Inclusão

- **Grupo-caso:** Pacientes do sexo feminino com idade superior a 30 anos, com sintomas de ardência, queimação, dor ou prurido na mucosa bucal que deveria se apresentar normal ao exame físico.
- **Grupo-controle:** Pacientes do sexo feminino com idade superior a 30 anos, sem os sintomas de ardência, queimação, dor ou prurido na mucosa bucal que também deveria se apresentar clinicamente normal.

Foram incluídas as pacientes que, depois de esclarecidas sobre os objetivos e procedimentos do estudo, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A).

#### 4.4.2 Critérios de Exclusão

Foram excluídas do estudo as pacientes que:

- Exibissem lesões bucais erosivas ou ulceradas como úlcera traumática, ulceração aftosa recorrente, líquen plano, pênfigo vulgar e penfigóide cicatricial.
- Apresentassem lesões bucais infecciosas como candidíase ou estomatite herpética ou histórico de enfermidades das glândulas salivares.
- Apresentassem neoplasias malignas ou que tivessem sido submetidas a tratamento quimio ou radioterápico.
- Apresentassem alterações no hemograma, na velocidade de sedimentação globular (VSG) ou nas concentrações séricas de glicose, ferro, ácido fólico e vitamina B<sub>12</sub>.
- Apresentassem lúpus eritematoso sistêmico.
- Utilizassem fármacos antidepressivos, ansiolíticos, esteróides anabolizantes, drogas antiinflamatórias, como os corticosteróides, ou imunossupressoras.

## 4.5 PROCEDIMENTOS

### 4.5.1 Anamnese e Exame Físico

Para cada paciente da amostra foi preenchida uma ficha na qual constavam dados de identificação, escolaridade, raça, estado civil e renda familiar mensal (Apêndice B).

Durante a anamnese foram registrados a história médica, os medicamentos que a paciente utilizava, bem como queixas de disgeusia e de xerostomia. Após a anamnese foi realizado o exame físico intrabucal. O uso de próteses totais ou parciais removíveis também foi registrado. O diagnóstico de SAB foi estabelecido quando a paciente referia sintomas de ardência, queimação, dor e/ou prurido na mucosa bucal, que se apresentava normal. As seguintes características dos sintomas foram registradas:

- Tempo de duração;
- Tipo de desconforto: dor, ardência, queimação, prurido, ardência e prurido ou ardência e queimação;
- Sítio de localização: ápice, dorso ou bordas laterais da língua, lábio superior ou inferior, palato, mucosa jugal e assoalho;
- Horário de manifestação dos sintomas: manhã, tarde ou noite.

O tipo de SAB foi categorizado segundo a classificação proposta por Lamey e Lewis (1989) em:

- SAB tipo I – os sintomas iniciam pela manhã e aumentam de intensidade progressivamente ao longo do dia;
- SAB tipo II - os sintomas estão presentes ao acordar e persistem durante todo o dia de forma contínua;
- SAB tipo III - os sintomas são intermitentes, havendo dias nos quais o paciente não os apresenta.

Após a anamnese e exame físico, foram solicitados às pacientes os seguintes exames complementares: hemograma, contagem de plaquetas, VSG e dosagens séricas de glicemia, ferro, ácido fólico e vitamina B<sub>12</sub>. Os resultados obtidos em tais exames foram anotados na ficha individual.

#### 4.5.2 Determinação da Velocidade do Fluxo Salivar

A velocidade do fluxo salivar foi determinada tanto em repouso, quanto sob estimulação, no Serviço de Estomatologia do Hospital São Lucas da PUCRS. Para a coleta em repouso, as pacientes permaneciam com a cabeça inclinada para baixo (Figura 3), sem mexer a língua, depositando a saliva em recipiente plástico transparente de polipropileno com tampa, com capacidade de 80 mL (Deskaplás<sup>®</sup>, Rio de Janeiro, Brasil), durante 5 minutos.



Figura 3. Posição da paciente depositando a saliva no recipiente plástico.  
Fonte: a autora (2008).

Na coleta sob estimulação, realizada posteriormente, as pacientes permaneciam sentadas e eram orientadas a mastigar uma fita de plástico de 1,5 cm<sup>2</sup> (Parafilm M<sup>®</sup>, American National Can, Chicago, Illinois, Estados Unidos) durante um minuto (Figura 4). O conteúdo salivar coletado durante este período era desprezado e, então, durante os cinco minutos seguintes, com a cabeça inclinada para baixo, as pacientes continuavam a mastigar a fita plástica e depositavam a saliva no recipiente (AMÉNABAR et al., 2008).

Como as amostras de saliva podem ser afetadas pela presença de alimentos, as coletas para determinação da VFS foram realizadas antes do café da manhã ou,



no mínimo, 30 minutos após a escovação dental (GAVIÃO; ENGELEN; VAN DER BILT, 2004).

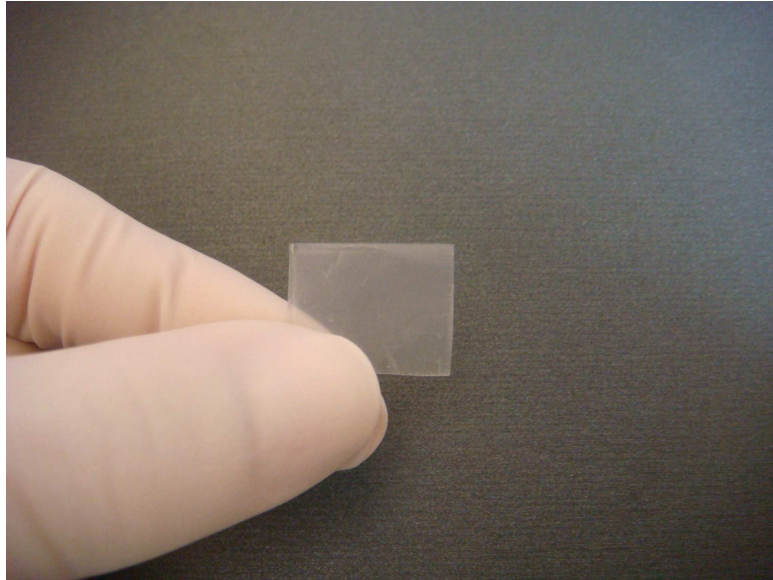


Figura 4. Fita de plástico empregada durante a coleta de saliva.  
Fonte: a autora (2008).

Ambos os recipientes eram deixados em repouso durante 5 minutos para que a espuma da saliva desaparecesse. Posteriormente, a saliva era aspirada com seringa hipodérmica (100 unidades = 1ml) pelo pesquisador (Figura 5, A e B). As velocidades do fluxo salivar estimulado e em repouso foram mensuradas em valores expressos em mL/min, que foram registrados na ficha do paciente (Apêndice B).



Figura 5. Saliva em repouso no recipiente plástico para a estabilização da espuma (A) e determinação da VFS em mL/min com seringa hipodérmica (B). Fonte: a autora (2008).

O fluxo salivar em repouso foi considerado normal quando os valores foram iguais ou superiores a 0,3mL/min. Para o fluxo salivar estimulado foram considerados normais os valores iguais ou superiores a 0,7mL/min (TENOVUO; LAGERLÖF, 1995; SREEBNY, 2000).

#### 4.5.3 Instrumentos para a Detecção dos Sintomas de Depressão e de Desesperança

Para a investigação dos sintomas de depressão e de desesperança foram aplicados por uma psicóloga, os instrumentos *The Beck Depression Inventory (BDI)* (BECK et al., 1961) e *The Beck Hopelessness Scale (BHS)* (BECK et al., 1974) (TRADUÇÃO E ADAPTAÇÃO BRASILEIRA, CASA DO PSICÓLOGO, 2001), (Anexos C e D). Estes inventários são instrumentos que medem, por aproximação quantitativa, a presença e a gravidade dos sintomas de depressão e de desesperança. O inventário *BDI* contém itens relacionados a sintomas depressivos e o *BHS*, a sintomas de desesperança, ambos apreciados por componentes cognitivos, afetivos, de conduta e fisiológicos. Os inventários apresentam alta confiabilidade, elevada consistência interna e validade moderada, tanto para pacientes psiquiátricos, como para amostras da população geral.

Os níveis de depressão foram categorizados de acordo com os escores atingidos no *The Beck Depression Inventory – BDI*, seguindo a classificação proposta por Beck et al. (1961):

- Depressão Ausente: escores de zero a 11 pontos;
- Nível Leve: escores de 12 a 19 pontos;
- Nível Moderado: escores de 20 a 35 pontos;
- Nível Grave: escores de 36 a 63 pontos.

Os níveis de desesperança foram categorizados de acordo com os escores atingidos no *The Beck Hopelessness Scale – BHS*, seguindo também a classificação proposta por Beck et al. (1974):

- Desesperança Ausente: escores de zero a 4 pontos;
- Nível Leve: escores de 5 a 8 pontos;
- Nível Moderado: escores de 9 a 13 pontos;
- Nível Grave: escores de 14 a 20 pontos.

#### **4.5.4 Coleta de Saliva para Análise das Concentrações de DHEA**

Como a DHEA apresenta ritmo circadiano, para possibilitar a investigação da variação da concentração deste hormônio, a saliva foi coletada em dois momentos, pela manhã e à noite.

As amostras de saliva para mensuração da DHEA foram coletadas utilizando a técnica descrita para a determinação do fluxo salivar estimulado, na residência das participantes da pesquisa. A cada uma das pacientes foram fornecidos dois recipientes transparentes de polipropileno com tampa, com capacidade de 80 mL (Deskarplás<sup>®</sup>, Rio de Janeiro, Brasil) e duas fitas de plástico de 1,5 cm<sup>2</sup> (Parafilm M<sup>®</sup>), devidamente identificados para cada período de coleta. As pacientes foram orientadas a enxaguar a boca com água antes das coletas, que foram realizadas nos seguintes horários: entre 8 h e 10 h da manhã (antes do café da manhã) e entre 19 h e 21 h da noite (antes do jantar). Os recipientes foram armazenados em geladeira e, no dia seguinte, levados ao pesquisador em uma bolsa térmica. Logo após foram armazenados em freezer a –20°C para rompimento das mucinas salivares (MANIGA; GOLINSKY, 2001).

#### 4.5.5 Preparo das Amostras e Análise da DHEA Salivar

A análise da DHEA salivar foi realizada no laboratório LabVitrus - Análises e Pesquisas Clínicas. Após descongelamento, as amostras de saliva foram colocadas em tubos de polipropileno (Figura 6) e centrifugadas por 5 minutos a 2.500 rpm. Evitou-se trabalhar com a parte sobrenadante do tubo, onde havia mucina. A amostra contendo a saliva coletada durante o dia era armazenada em separado da coletada durante a noite.

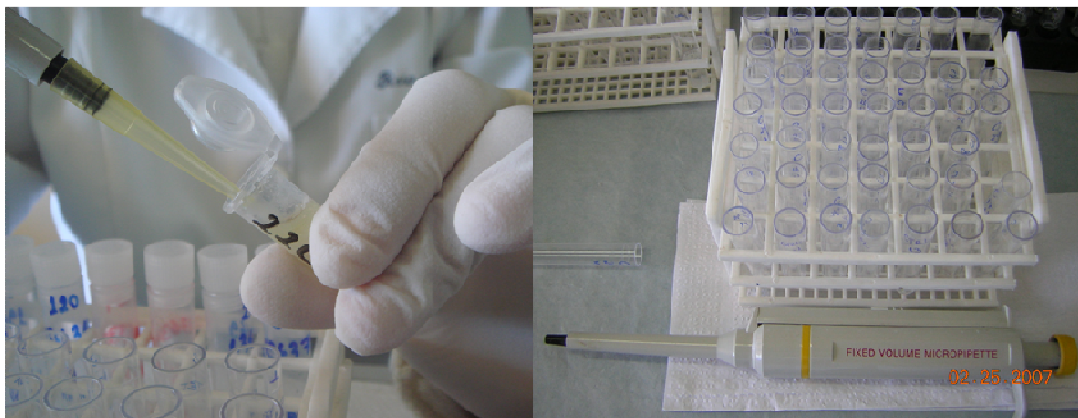


Figura 6. Amostras de saliva armazenadas em tubos de polipropileno. Fonte: a autora (2008).

A DHEA salivar foi mensurada pela técnica de radioimunoensaio com o kit para fase líquida com anticorpo específico e monoclonal para DHEA (DSL<sup>®</sup>, DIAGNOSTIC SYSTEMS LABORATORIES INC.- Webster, Texas, Estados Unidos), (ANEXO E, Figura 7) padronizado, segundo o protocolo proposto por Granger et al. (1999). O procedimento seguiu o princípio básico do radioimunoensaio, por meio do qual há competição entre o antígeno marcado com Iodo <sup>125</sup> e o não marcado, por um número estabelecido de anticorpos. Após um período de incubação de três horas, os antígenos ligados aos anticorpos e os antígenos livres foram separados por centrifugação e posterior decantação dos tubos. Para determinação das concentrações de DHEA, a radiação gama remanescente nestes tubos foi medida

em cpm (contas por minuto) no contador de radiação Gamma C 12<sup>®</sup> (EURO-DPC) e calculada pelo software específico do equipamento (Figuras 8 e 9).

Todas as amostras foram analisadas em duplicata e em baterias seriadas. As amostras em que os resultados foram muito discrepantes dos demais foram reanalisadas para fins de confirmação. O limite de sensibilidade analítica do teste é de 0,09 nmol/L.



Figura 7. Kit com anticorpo específico e monoclonal para DHEA. Fonte: a autora (2008).



Figura 8. Contador Gamma C12<sup>®</sup> (EURO-DPC). Fonte: a autora (2008).

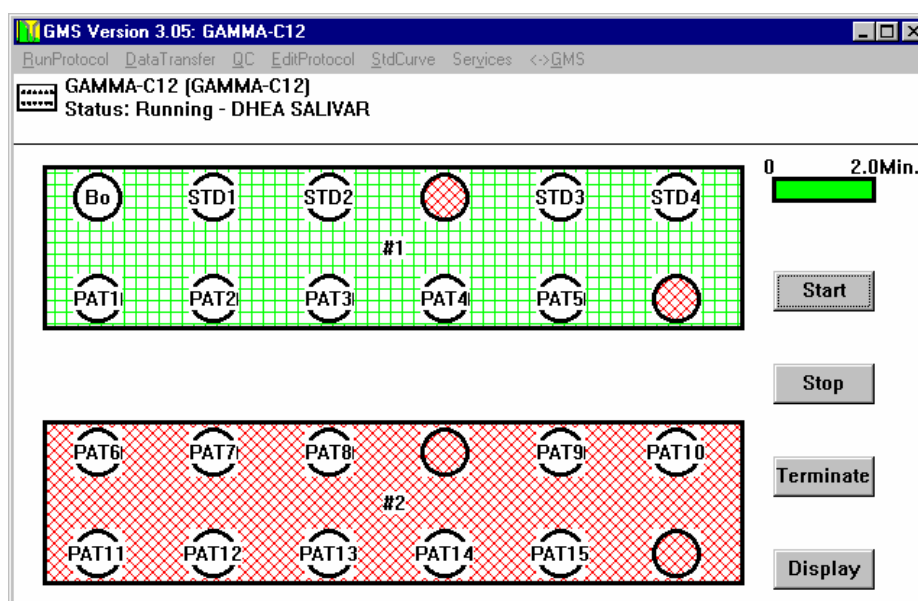


Figura 9. Contagem da radiação dos ensaios por meio do software específico do equipamento – Contador Gamma C12<sup>®</sup> (EURO-DPC). Fonte: a autora (2008).

#### 4.6 ANÁLISE DOS DADOS

Os dados foram analisados, inicialmente, por meio de estatística descritiva. As variáveis quantitativas foram descritas por meio de média e desvio-padrão e, no caso de assimetria, por mediana e percentis 25 e 75. As variáveis categóricas foram apresentadas por meio de freqüências absolutas e relativas.

O teste t de Student foi aplicado na comparação de médias entre dois grupos. Em caso de assimetria, o teste de Mann-Whitney foi empregado.

Os testes Qui-quadrado e Exato de Fisher foram aplicados na avaliação da associação entre as variáveis categóricas. Em caso de significância estatística, a

análise de resíduos ajustados foi empregada. Para verificar associação entre as variáveis quantitativas, o teste de correlação de Spearman foi aplicado.

O teste de Wilcoxon foi utilizado para avaliar a variação circadiana da DHEA.

Para controlar fatores de confusão e avaliar preditores da Síndrome da Ardência Bucal, a técnica multivariada de Regressão Logística foi aplicada. O nível de significância adotado foi de 5%, sendo considerados significativos valores de  $p \leq 0,05$ . As análises foram realizadas no programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versão 10.0.

## 5. RESULTADOS

### 5.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Os grupos caso e controle foram comparados em relação à idade, raça, renda familiar mensal, estado civil e escolaridade. Não houve diferença estatisticamente significativa entre ambos quanto a essas variáveis.

**Tabela 1.** Médias, medianas e distribuição de frequência das variáveis: idade, renda familiar mensal, raça, estado civil e escolaridade dos grupos-caso e controle. Porto Alegre, 2008.

Variáveis	Estatística descritiva	Grupo-caso (n=30)	Grupo-controle (n=30)	p
<b>Idade (em anos)</b>	Média ( $\pm$ DP)	60,37( $\pm$ 9,87)	55,43 ( $\pm$ 11,21)	0,076*
<b>Renda Familiar Mensal (em reais)</b>	Mediana (P25-P75)	1450 (925 – 2050)	1075 (600 – 1500)	0,121 <sup>†</sup>
<b>Raça</b>				
Branca	n (%)	30 (100,0)	26 (86,7)	0,112 <sup>‡</sup>
Negra	n (%)	0 (0,0)	4 (13,3)	
<b>Estado Civil</b>				
Casado/união estável	n (%)	16 (53,3)	18 (60,0)	0,794 <sup>‡</sup>
Solteiro/separado/viúvo	n (%)	14 (46,7)	12 (40,0)	
<b>Escolaridade</b>				
Ensino fundamental ou analfabeto	n (%)	17 (56,7)	23 (76,7)	0,152 <sup>‡</sup>
Ensino médio	n (%)	6 (20,0)	5 (16,7)	
Ensino superior	n (%)	7 (23,3)	2 (6,7)	

\*Teste t de Student; <sup>†</sup>Teste de Mann-Whitney; <sup>‡</sup>Teste Qui-quadrado ( $\chi^2$ ).



### 5.1.1 Caracterização da Síndrome da Ardência Bucal

#### 5.1.1.1 Idade das Pacientes e Tipos de Síndrome da Ardência Bucal

A idade das pacientes com SAB variou de 42 a 81 anos com média de 60,37 anos. Das 30 pacientes desse grupo, 22 encontravam-se nas 6ª e 7ª décadas de vida.

Em 53,3% (n=16) dos casos a Síndrome foi classificada como do Tipo I e em 46,7% (n=14) como do Tipo II (Figura 10). Não foram observados casos de SAB do Tipo III.

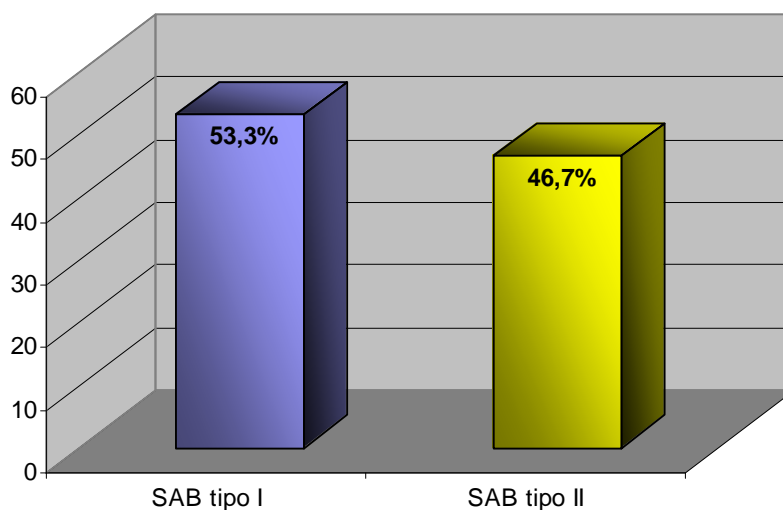


Figura 10. Distribuição percentual das pacientes do grupo-caso conforme o tipo de Síndrome da Ardência Bucal. Fonte: a autora (2008).

#### 5.1.1.2 Sintomas e Tempo de Duração da Síndrome da Ardência Bucal

A ardência foi o sintoma mais freqüente, apresentado por 73,3% (n=22) das pacientes com a Síndrome. Queimação foi a queixa em 16,6% (n=5) dos casos, e associação de ambos os sintomas foi referida por 10% (n=3) das pacientes (Figura 11).



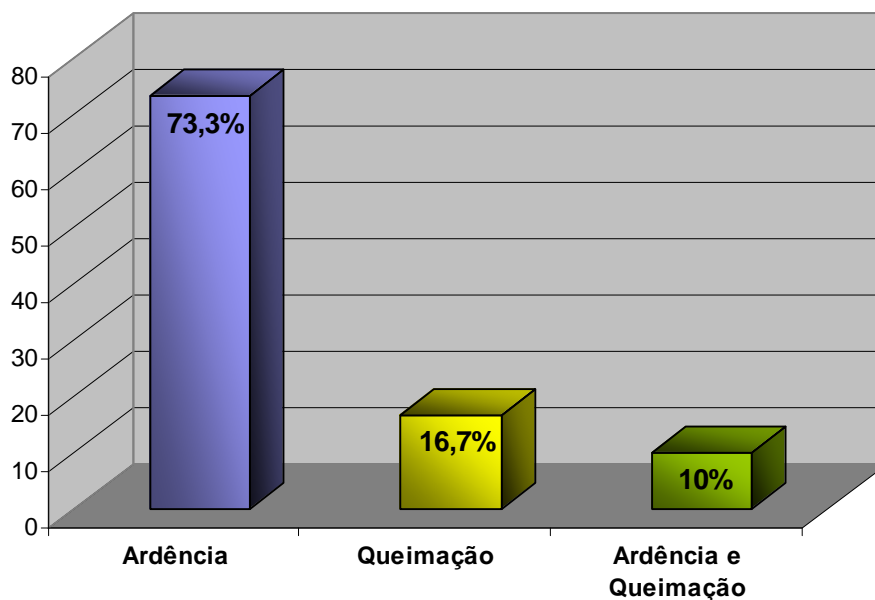


Figura 11. Distribuição percentual das pacientes do grupo-caso conforme o sintoma apresentado. Fonte: a autora (2008).

A duração da sintomatologia das pacientes variou de dois meses a 20 anos, com mediana de 24 meses. Na Tabela 2 está representada a distribuição das pacientes conforme a duração da SAB.

**Tabela 2.** Distribuição das pacientes com a Síndrome da Ardência Bucal conforme a duração da sintomatologia. Porto Alegre, 2008.

<b>Tempo de manifestação (meses)</b>	<b>Frequência (n)</b>	<b>Porcentagem (%)</b>
Até 11 meses	6	20,0
Entre 12 e 23 meses	8	26,7
Entre 24 e 35 meses	4	13,3
Entre 36 e 47 meses	5	16,7
Entre 48 e 59 meses	3	10,0
Entre 60 e 71 meses	2	6,7
Mais de 84 meses	2	6,7

Fonte: a autora.

### **5.1.1.3 Sítios de Localização dos Sintomas**

A estrutura anatômica na qual os sintomas de ardência e/ou queimação manifestaram-se com maior frequência foi a língua, com envolvimento dos seguintes sítios, em ordem decrescente: bordas laterais, ápice e dorso. Os lábios inferior e superior foram também acometidos, seguidos pela mucosa jugal e palato (Tabela 3).

**Tabela 3.** Sítios de localização dos sintomas de ardência e/ou queimação. Porto Alegre, 2008.

Sítio	Frequência (n)	Porcentagem (%)
<b>Língua</b>		
Bordas laterais	18	60,0
Ápice	15	50,0
Dorso	13	43,3
<b>Lábios</b>		
Inferior	10	33,3
Superior	6	20,0
<b>Mucosa jugal</b>	5	16,7
<b>Palato</b>	3	10,0

Fonte: a autora.

## 5.2 ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE OS GRUPOS CASO E CONTROLE

### 5.2.1 História Médica e Uso de Medicamentos

As alterações de origem cardiovascular foram as mais prevalentes entre as pacientes da amostra (n=29; 48,3%). A hipertensão representava 75,9% (n=22) destas alterações. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação a alterações sistêmicas e ao uso de medicamentos (Tabela 4).

Nenhuma paciente utilizava medicamentos para tratamento ou alívio da sintomatologia da Síndrome da Ardência Bucal.

**Tabela 4.** Alterações sistêmicas e tipos de medicamentos utilizados pelas pacientes dos grupos caso e controle. Porto Alegre, 2008.

Variáveis	Grupo-caso	Grupo-controle	P
	(n=30)	(n=30)	
	n (%)	n (%)	
<b>Alterações sistêmicas</b>			
Ausência de Alterações	6 (20,0)	8 (26,7)	0,760*
Cardiovasculares	12 (40,0)	17 (56,7)	0,301*
Gástricas	6 (20,0)	3 (10,0)	0,472 <sup>†</sup>
Articulares	4 (13,3)	3 (10,0)	1,000 <sup>†</sup>
Respiratórias	1 (3,3)	1 (3,3)	1,000 <sup>†</sup>
Endócrinas (Hipotireoidismo)	1 (3,3)	3 (10,0)	0,612 <sup>†</sup>
Outras	11 (36,7)	7 (23,3)	0,398*
<b>Medicamentos</b>			
Hipotensores	10 (33,3)	14 (46,7)	0,429*
Antiácidos	4 (13,3)	2 (6,7)	0,671 <sup>†</sup>
Diuréticos	4 (13,3)	10 (33,3)	0,127 <sup>†</sup>
Homeopáticos	2 (6,7)	0 (0,0)	0,492 <sup>†</sup>
Repositores da secreção tireoidiana	1 (3,3)	3 (10,0)	0,612 <sup>†</sup>
Cálcio	5 (16,7)	2 (6,7)	0,424 <sup>†</sup>
Outros	7 (23,3)	5 (16,7)	0,747*
Não utiliza	9 (30,0)	11 (36,7)	0,784*

\*Teste Qui-quadrado ( $\chi^2$ ); <sup>†</sup>Teste Exato de Fisher.  
Fonte: a autora.

### 5.2.2 Uso de Próteses

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto ao uso de próteses totais ou parciais removíveis (Tabela 5), que foi observado em 56,7% das pacientes do grupo-caso e em 76,7% das do grupo-controle ( $\chi^2$ ,  $p=0,171$ ).

**Tabela 5.** Frequência do uso de próteses totais ou parciais removíveis entre as pacientes dos grupos caso e controle. Porto Alegre, 2008.

Uso de Próteses	Grupo-caso	Grupo-controle	p
	(n=30)	(n=30)	
	n (%)	n (%)	
Sim	17 (56,7)	23 (76,7)	0,171*
Não	13 (43,3)	7 (23,3)	

\*Teste Qui-quadrado ( $\chi^2$ ).  
Fonte: a autora.

### 5.2.3 Presença de Disgeusia

A disgeusia foi um sintoma relatado por 30% (n=9) das pacientes com SAB e por 6,7% (n=2) das do grupo-controle. Ao aplicar-se o teste Qui-quadrado, houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ( $p=0,045$ ), (Tabela 6).

**Tabela 6.** Frequência de disgeusia entre as pacientes dos grupos caso e controle. Porto Alegre, 2008.

Presença de disgeusia	Grupo-caso	Grupo-controle	P
	(n=30)	(n=30)	
	n (%)	n (%)	
Sim	9 (30)	2(6,7)	<b>0,045<sup>†</sup></b>
Não	21(70)	28(93,3)	

<sup>†</sup>Teste Qui-quadrado ( $\chi^2$ ), diferença significativa se  $p \leq 0,05$ .  
Fonte: a autora.

### 5.2.4 Xerostomia e Velocidade do Fluxo Salivar

A xerostomia foi relatada por 56,7% das pacientes com SAB e por 16,7% das pacientes do grupo-controle. Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ( $\chi^2$ ,  $p=0,003$ ) quanto a esse sintoma (Tabela 7).

A velocidade do fluxo salivar do grupo de pacientes com SAB foi significativamente inferior à do grupo-controle, tanto em repouso (teste Mann-Whitney,  $p < 0,001$ ), quanto sob estimulação (teste de Mann-Whitney,  $p = 0,007$ ). As medianas da velocidade do fluxo salivar em repouso dos grupos caso e controle foram de 0,31 mL/min e de 0,72 mL/min, respectivamente. Para o fluxo estimulado, o grupo-caso exibiu mediana de 0,78 mL/min e o controle de 1,0 mL/min (Tabela 7).

**Tabela 7.** Freqüência de xerostomia e velocidade do fluxo salivar em repouso e estimulado das pacientes dos grupos caso e controle. Porto Alegre, 2008.

<b>Variáveis</b>	<b>Grupo-caso (n=30)</b>	<b>Grupo-controle (n=30)</b>	<b>P</b>
<b>Xerostomia</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
Sim	17 (56,7)	5 (16,7)	<b>0,003*</b>
Não	13 (43,3)	25 (83,3)	
<b>Velocidade do Fluxo Salivar</b>	<b>mediana (P25-P75)</b>	<b>mediana (P25-P75)</b>	
Repouso (mL/min)	0,31 (0,20 – 0,42)	0,72 (0,42 – 0,97)	<b>&lt;0,001<sup>†</sup></b>
Estimulado (mL/min)	0,78 (0,48 – 1,02)	1,00 (0,74 – 1,85)	<b>0,007<sup>†</sup></b>

\* Teste Qui-quadrado ( $\chi^2$ ); <sup>†</sup> Teste de Mann-Whitney, diferença significativa se  $p \leq 0,05$ .  
Fonte: a autora.

Quando a velocidade do fluxo salivar foi classificada como normal ou reduzida, 15 (50,0%) pacientes com SAB apresentaram redução do fluxo salivar em repouso e 11 (36,7%), do fluxo estimulado. No grupo-controle, 5 (16,7%) pacientes exibiram redução do fluxo em repouso e 6 (20%), do estimulado. Houve diferença estatisticamente significativa para o fluxo salivar em repouso ( $\chi^2$ ,  $p = 0,014$ ), (Tabela 8).

**Tabela 8.** Distribuição das pacientes dos grupos caso e controle quanto à redução da velocidade do fluxo salivar em repouso e estimulado. Porto Alegre, 2008.

Velocidade do Fluxo Salivar	Grupo-caso (n=30)	Grupo-controle (n=30)	p
<b>Em repouso</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
Reduzida	15 (50,0)	5 (16,7)	<b>0,014*</b>
Normal	15 (50,0)	25 (83,3)	
<b>Estimulado</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
Reduzida	11 (36,7)	6 (20,0)	0,252
Normal	19 (63,3)	24 (80,0)	

\* Teste Qui-quadrado ( $\chi^2$ ), diferença significativa se  $p \leq 0,05$ .  
Fonte: a autora.

### 5.2.5 Sintomas de Desesperança e de Depressão

Não houve diferença significativa entre os grupos quanto ao sintoma de desesperança (teste de Mann Whitney,  $p=0,597$ ), (Tabela 9). Os escores do inventário BHS para o grupo de pacientes com SAB variaram de zero a 16 pontos. No grupo-controle, o valor mínimo do BHS foi de zero e o máximo de 13 pontos. Quando os escores de desesperança foram categorizados em ausência de desesperança, desesperança leve, moderada ou grave, os grupos caso e controle também não exibiram diferença estatisticamente significativa ( $\chi^2$ ,  $p=0,239$ ), (Tabela 10).

Ao se avaliarem os sintomas de depressão pelo inventário BDI, não foi obtida diferença significativa entre os grupos (teste de Mann Whitney;  $p=0,416$ ), (Tabela 9). O escore mínimo do BDI para o grupo de pacientes com SAB foi de 1 e o máximo de 38 pontos. Para o grupo-controle, esses escores variaram de zero a 33 pontos. Quando os escores de depressão foram categorizados em ausência de depressão, depressão leve, moderada ou grave, os grupos caso e controle também não apresentaram diferença estatisticamente significativa ( $\chi^2$ ,  $p=0,241$ ), (Tabela 11).

**Tabela 9.** Escores de desesperança e de depressão dos grupos caso e controle. Porto Alegre, 2008.

Variáveis	Estatísticas Descritivas	Grupo-caso (n=30)	Grupo-controle (n=30)	P
<b>Escores de desesperança</b>	Média ( $\pm$ DP)	4,73 ( $\pm$ 3,63)	4,53 ( $\pm$ 3,83)	0,597
	Mediana (P25-P75)	4,0 (2,8-6,0)	3,0 (1,0-8,3)	
<b>Escores de depressão</b>	Média ( $\pm$ DP)	12,5 ( $\pm$ 8,03)	11,2 ( $\pm$ 9,27)	0,416
	Mediana (P25-P75)	11,5 (7,0-16,3)	7,5 (4,0-19,3)	

\* Teste de Mann Whitney.  
Fonte: a autora

**Tabela 10.** Distribuição das pacientes dos grupos caso e controle quanto aos níveis de desesperança. Porto Alegre, 2008.

Níveis de desesperança	Grupo-caso (n=30)	Grupo-controle (n=30)	P
	n (%)	n (%)	
Ausência de desesperança	20 (66,7)	18 (60,0)	0,239
Desesperança leve	7 (23,3)	5 (16,7)	
Desesperança moderada	2 (6,7)	7 (23,3)	
Desesperança grave	1 (3,3)	0 (0,0)	

\* Teste Qui-quadrado ( $\chi^2$ ).  
Fonte: a autora.

**Tabela 11.** Distribuição das pacientes dos grupos caso e controle quanto aos níveis de depressão. Porto Alegre, 2008.

Níveis de depressão	Grupo-caso (n=30)	Grupo-controle (n=30)	P
	n (%)	n (%)	
Ausência de Depressão	15 (50,0)	17 (56,7)	0,241
Depressão leve	11 (36,7)	6 (20,0)	
Depressão moderada	3 (10,0)	7 (23,3)	
Depressão grave	1 (3,3)	0 (0,0)	

\* Teste Qui-quadrado ( $\chi^2$ ).  
Fonte: a autora.



Pelo teste de correlação de Spearman, foi constatada correlação positiva entre os escores de depressão e de desesperança, tanto no grupo de pacientes com a Síndrome ( $r_s=0,626$ ;  $p<0,001$ ), quanto no grupo-controle ( $r_s=0,742$ ;  $p<0,001$ ), (Figura 12).

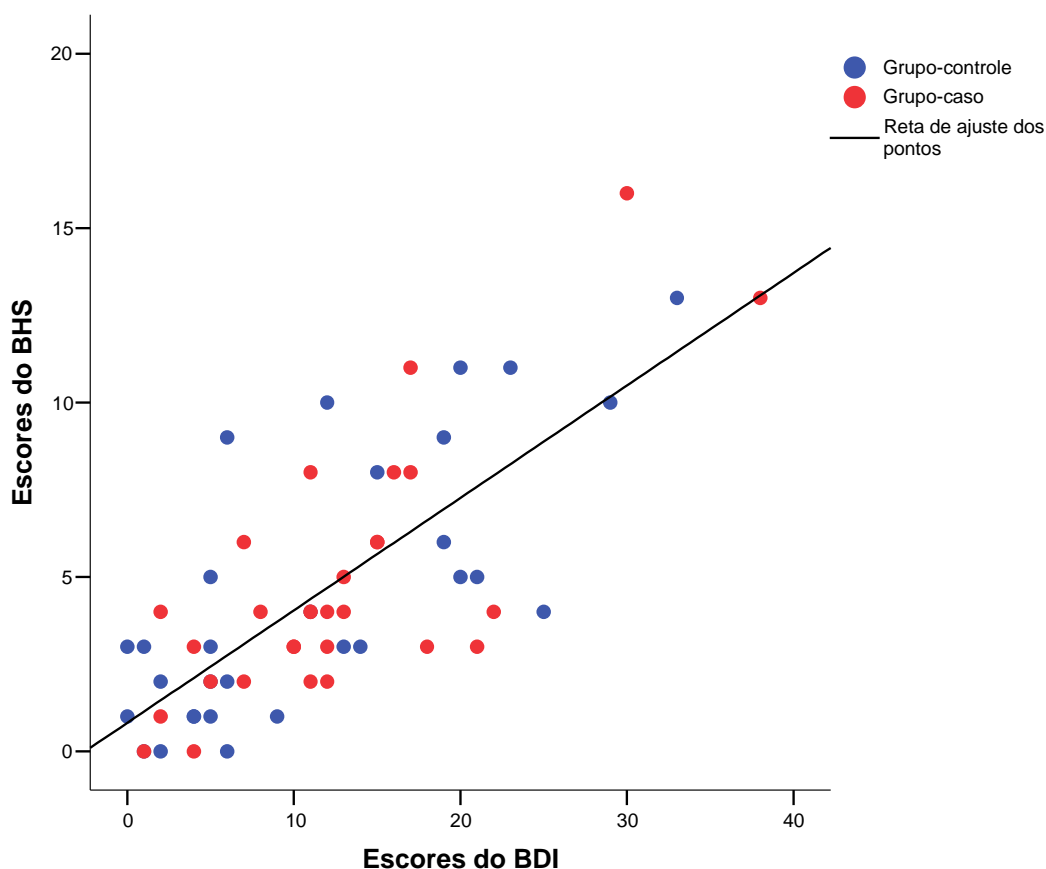


Figura 12. Correlação entre os escores dos instrumentos BDI e BHS nos grupos caso e controle. Fonte: a autora (2008).

### 5.2.6. Análise das Concentrações Salivares de DHEA

O grupo de pacientes com SAB apresentou concentrações salivares de DHEA significativamente inferiores às do grupo-controle nas amostras matinais (teste de Mann-Whitney,  $p=0,003$ ). Nas amostras salivares da noite não houve diferença

significativa nas concentrações de DHEA entre os grupos (teste de Mann-Whitney,  $p=0,620$ ). Das 30 pacientes com a síndrome, sete exibiram alteração no ritmo circadiano da DHEA, com aumento das concentrações deste esteróide entre os períodos da manhã e da noite. As medianas das concentrações salivares da DHEA no grupo de pacientes com a Síndrome foram de 1,37 nmol/L (0,66–1,89) pela manhã e de 0,96nmol/L (0,37-1,50) à noite. No grupo-controle esses valores foram de 1,90 nmol/L (1,39–3,06) pela manhã e de 1,08 nmol/L (0,39-1,74) à noite (Tabela 12).

A diferença entre as concentrações salivares de DHEA entre os grupos é apresentada na Figura 13.

**Tabela 12.** Concentrações de DHEA salivar (em nmol/L) dos grupos caso e controle nos horários da manhã e da noite. Porto Alegre, 2008.

Horário	Estatísticas descritivas	Grupo-caso (n=30)	Grupo-controle (n=30)	p
<b>Manhã</b>	Média ( $\pm$ DP)	1,47 ( $\pm$ 1,22)	2,32 ( $\pm$ 1,31)	
	Mediana (P25 – P75)	1,37 (0,66 – 1,89)	1,90 (1,39 – 3,06)	0,003*
<b>Noite</b>	Média ( $\pm$ DP)	0,99 ( $\pm$ 0,61)	1,33 ( $\pm$ 1,28)	
	Mediana (P25 – P75)	0,96 (0,37 – 1,50)	1,08 (0,39 – 1,74)	0,620

\* Teste de Mann-Whitney, diferença significativa de  $p\leq 0,05$ .

Fonte: a autora.

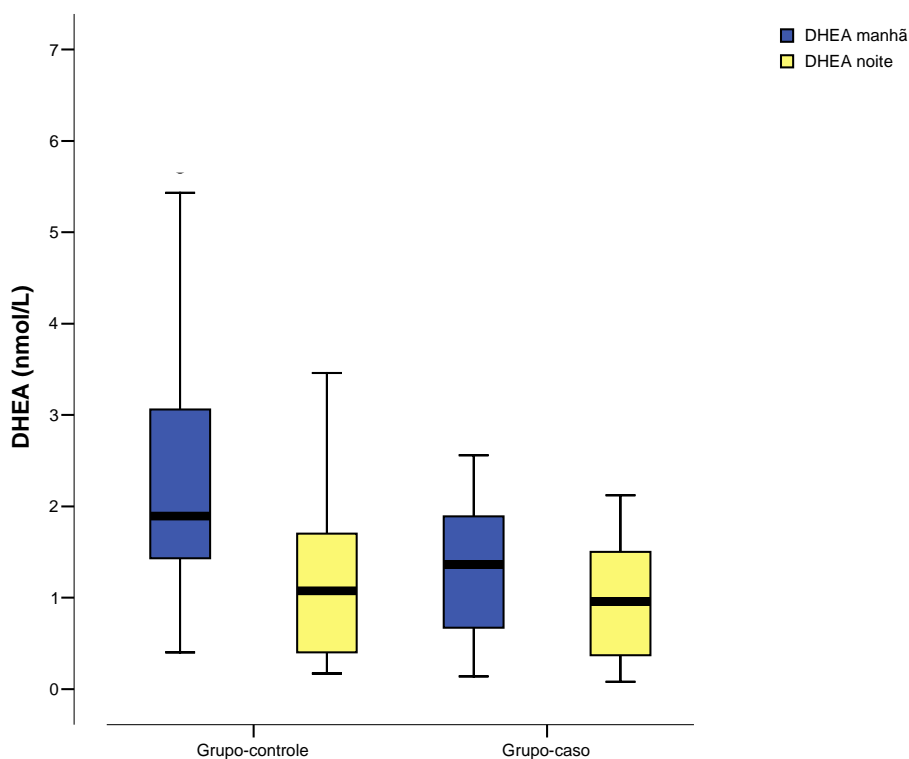


Figura 13. Concentrações de DHEA dos grupos-caso e controle. Fonte: a autora (2008).

Tanto no grupo-caso (teste de Wilcoxon;  $p < 0,001$ ) quanto no controle (teste de Wilcoxon;  $p = 0,002$ ) as concentrações de DHEA salivar decresceram ao longo do dia. Essa diminuição das concentrações de DHEA foi significativamente menor no grupo-caso (teste de Mann-Whitney;  $p = 0,001$ ).

### 5.2.7 Correlação entre as Concentrações de DHEA, VFS e Escores de Depressão e de Desesperança

Quando aplicado o teste de correlação de Spearman, constatou-se não haver correlação significativa no grupo-caso entre as as concentrações matinais de DHEA com a VFS em repouso ( $r_s = -0,241$ ,  $p = 0,200$ ) e estimulado ( $r_s = -0,186$ ,  $p = 0,325$ ). Nas amostras coletadas à noite também não houve correlação significativa entre as concentrações de DHEA com o fluxo salivar em repouso ( $r_s = -0,225$ ,  $p = 0,232$ ) e estimulado ( $r_s = -0,096$ ,  $p = 0,612$ ).

Da mesma forma, no grupo-controle não houve correlação entre as variáveis DHEA matinal e VFS em repouso ( $r_s = -0,009$ ,  $p = 0,963$ ) ou sob estimulação ( $r_s = -$

0,017,  $p=0,930$ ), o que também não foi constatado nas amostras noturnas ( $r_s=0,238$ ,  $p=0,206$ ;  $r_s=0,312$ ,  $p=0,093$ ; VFS em repouso e estimulado, respectivamente).

As concentrações matinais de DHEA não exibiram correlação estatisticamente significativa com os escores de depressão e de desesperança no grupo de pacientes com SAB ( $r_s=-0,099$ ,  $p=0,604$ ;  $r_s=-0,092$ ,  $p=0,627$ , respectivamente) ou no grupo-controle ( $r_s=-0,074$ ,  $p=0,697$ ;  $r_s=-0,083$ ,  $p=0,663$ , respectivamente).

### 5.3 ANÁLISE MULTIVARIADA DE PREDITORES DA SÍNDROME DA ARDÊNCIA BUCAL

Para controlar variáveis de confusão e avaliar possíveis preditores da Síndrome da Ardência Bucal, foi realizada a Análise Multivariada de Regressão Logística. Os preditores que se mantiveram associados com a SAB foram o fluxo salivar em repouso e a concentração matinal de DHEA salivar (Tabela 13).

**Tabela 13.** Análise Multivariada de Regressão Logística para avaliação de preditores da Síndrome da Ardência Bucal. Porto Alegre, 2008.

Variáveis	OR ajustado (IC 95%)	p
Idade	1,04 (0,94 – 1,15)	0,491
Disgeusia	3,76 (0,18 – 78,9)	0,394
Uso de próteses	0,12 (0,01 – 1,11)	0,061
Xerostomia	1,86 (0,26 – 13,3)	0,536
Fluxo salivar em repouso	0,001 (0,000 – 0,181)	<b>0,008</b>
DHEA matinal	0,64 (0,46 – 0,89)	<b>0,008</b>

Fonte: a autora.

## 6 DISCUSSÃO

A Síndrome da Ardência Bucal (SAB) é uma doença caracterizada por sintomas de ardência e/ ou queimação na mucosa bucal, que não são acompanhados por alterações clínicas evidentes. Embora seja uma doença de prevalência relativamente elevada em determinados grupos populacionais, sua causa permanece desconhecida. Evidências de uma origem neuropática para essa síndrome têm surgido, entretanto, outros fatores como transtornos psicológicos e alterações hormonais são também propostos, uma vez que a SAB exhibe predileção por pacientes do sexo feminino, de meia-idade, com perfil psicológico semelhante. No presente estudo foi investigada a associação entre SAB e alterações das concentrações salivares de DHEA, da velocidade do fluxo salivar (VFS) e de condições psicológicas, como depressão e desesperança. Foram selecionadas pacientes do sexo feminino, com idade superior a 30 anos, uma vez que a Síndrome da Ardência Bucal é mais freqüente após essa faixa etária (BERGDAHL; BERGDAHL, 1999). Pacientes com lesões bucais ou alterações sistêmicas que pudessem estar associadas a desconforto oral foram excluídas para que somente os casos de *Síndrome da Ardência Bucal Verdadeira* (BRAILO et al., 2006) fossem selecionados.

As características da amostra de pacientes com a Síndrome da Ardência Bucal corroboram os dados da literatura. A estrutura anatômica na qual os sintomas de ardência e/ou queimação manifestaram-se com maior freqüência foi a língua, com envolvimento dos bordos laterais, ápice e dorso, conforme os achados de outros autores (GRUSHKA, 1987; LAMEY; LAMB, 1988; BERGDAHL; BERGDAHL, 1999; NASRI; TEIXEIRA; SIQUEIRA, 2000; EGUIA-DEL-VALLE et al., 2003). Quanto à idade das pacientes com a Síndrome, os resultados deste estudo também corroboram os demais (BERGDAHL; BERGDAHL, 1999; BERGDAHL, 2000; EGUIA-DEL-VALLE et al., 2003; CHERUBINI et al., 2005; SOARES et al., 2005), demonstrando maior prevalência da doença nas sexta e sétima décadas de vida. A duração da sintomatologia das pacientes com SAB exibiu considerável variabilidade, pois em quatro pacientes a síndrome manifestava-se havia mais de cinco anos. A

mediana de duração dos sintomas foi de 24 meses, valor semelhante ao encontrado por Soares et al. (2005).

Entre pacientes com SAB, a prevalência dos tipos I, II e III da doença varia conforme a amostra investigada. No presente estudo, a frequência de casos de SAB dos tipos I e II foi semelhante, isto é, em todas as pacientes os sintomas de ardência ou queimação bucal manifestavam-se diariamente e, na metade dos casos, sua intensidade aumentava à noite. Resultado semelhante foi encontrado por Bergdahl e Bergdahl (1999) e por Eguia-Del-Valle et al. (2003). Entretanto, nos estudos de Nery et al. (2004) e de Soares et al. (2005), 100% e 37,5% dos casos eram de SAB do tipo III, respectivamente. Este tipo de Síndrome da Ardência Bucal no qual os sintomas manifestam-se de forma intermitente, não foi encontrado na amostra estudada.

A DHEA é o esteróide circulante mais abundante no corpo humano, sendo produzida nas adrenais, nas gônadas e no sistema nervoso central, razão pela qual é também chamada de neuroesteróide. Seu mecanismo de ação no organismo humano não é completamente compreendido e permanece controverso. Concentrações diminuídas da DHEA têm sido observadas em pacientes com alterações psicológicas, diabetes, lúpus eritematoso sistêmico, aterosclerose, alterações cardiovasculares, tumores malignos, declínios cognitivos, distúrbios degenerativos cerebrais, osteoporose e leucemia (LEBLHUBER, et al., 1990; YANASE et al., 1996; KROBOTH et al., 1999; WOLF; KIRSCHBAUM, 1999; BECKER, 2001). Não há relatos prévios na literatura internacional sobre a análise das concentrações desse esteróide em portadores da Síndrome da Ardência Bucal. Neste estudo, pacientes com a doença exibiram concentrações salivares matinais de DHEA significativamente inferiores às dos pacientes-controle. Como a DHEA exhibe ritmo circadiano, suas concentrações foram analisadas também em amostras salivares coletadas entre as 19 h e 21 h e, embora os valores tenham sido inferiores no grupo-caso, a diferença entre portadoras e não-portadoras de SAB não foi significativa. Em ambos os grupos as concentrações de DHEA decresceram ao longo do dia, entretanto, esta redução foi inferior no grupo-caso. A menor variação circadiana nas concentrações de DHEA das pacientes com SAB pode ser uma das razões pelas quais a diferença entre os grupos não foi significativa nas amostras noturnas.

Alterações psicológicas são descritas como possíveis causas da Síndrome da Ardência Bucal (POKUPEC-GRUDEN; CEKIC-ARAMBASIN; GRUDEN, 2000; VELOSO; CUTRIM, 2001; PALACIOS-SÁNCHEZ; JORDANA-COMÍN; GARCÍA-SÍVOLI, 2005) e estudos demonstram que pacientes com alterações como a depressão exibem redução das concentrações de DHEA (GOODYER et al. 1996; MICHAEL et al., 2000; YOUNG; GALLAGHER; PORTER, 2002). Em uma das hipóteses deste estudo aventou-se a possibilidade de que a redução das concentrações de DHEA nas pacientes com SAB estaria correlacionada ao aumento dos escores de depressão e de desesperança. Entretanto, não houve correlação entre os níveis salivares de DHEA e as variáveis psicológicas e, além disso, os escores de depressão e de desesperança não exibiram diferenças significativas entre pacientes com a síndrome e controles. A redução das concentrações salivares da DHEA nas pacientes com SAB deve ser justificada por outros mecanismos que não as alterações psicológicas investigadas.

Mensah-Nyagan et al. (2008) e Kibaly et al. (2008) sugerem que a DHEA, sintetizada na medula espinal, possa exercer modulação dos mecanismos de nocicepção, especialmente em dores neuropáticas. Segundo esses autores, a DHEA e outros neuroesteróides endógenos podem controlar a integração de mensagens somatosensoriais, incluindo sinais nociceptivos, e modular sua transmissão em direção ao cérebro. Além disso, segundo Kimonides et al. (1999) e Bastianetto et al. (1999), a DHEA exibe efeito neuroprotetor. A redução das concentrações plasmáticas desse esteróide está associada ao desenvolvimento de neuropatologias como o mal de Alzheimer, a epilepsia e a doença de Parkinson (WOJTAL; TROJNAR; CZUCZWAR, 2006). Além de antagonizar diversos efeitos biológicos dos glicorticóides *in vivo* (SVEC; PORTER, 1998; KIMONIDES et al., 1998), protegendo os neurônios dos efeitos destas substâncias, a DHEA previne ou reduz a ação neurotóxica de aminoácidos excitatórios, como o glutamato, no hipocampo. A ativação do NMDA, um dos receptores do glutamato, promove hiperativação neuronal e pode resultar em dor persistente (HAMA et al., 1999). Quando os níveis da DHEA estão diminuídos há redução de seus efeitos neuroprotetores no hipocampo (SAPOLSKY, 1985). É possível, portanto, que a redução das concentrações desse esteróide seja um fator associado à Síndrome da Ardência Bucal.

Por outro lado, segundo Kibaly et al. (2008) e Ueda et al. (2001), a redução das concentrações da DHEA na presença de neuropatia seria um mecanismo endógeno de proteção e adaptação à dor crônica. No sistema nervoso central, a DHEA atua por meio de interações com receptores de neurotransmissores, exercendo ação antagonista sobre os receptores GABA-A e agonista sobre os receptores sigma (STOFFEL-WAGNER, 2001). Por tal atuação, a DHEA e sua forma sulfatada produzem excitabilidade neuronal (STROUS et al., 2003) e poderiam aumentar a sensibilidade à dor. Portanto, o organismo na tentativa de reduzir a sensibilidade dolorosa diminuiria a produção deste neuroesteróide. Kibaly et al. (2008) constataram que os níveis da DHEA em ratos com neuropatia do nervo ciático encontravam-se diminuídos na medula espinal. A administração aguda da DHEA resultou em imediata redução do limiar nociceptivo, entretanto, posteriormente, a DHEA promoveu diminuição da sensibilidade dolorosa nos modelos animais. Além disso, os autores constataram que o tratamento crônico com a DHEA aumentou e manteve elevado o limiar de nocicepção nos ratos neuropáticos e nos controles. Yorek et al. (2002) observaram efeitos benéficos, dose-dependentes, da DHEA em determinadas funções neurais de ratos diabéticos. A administração diária de 0,25% de DHEA na dieta preveniu disfunções vasculares e neurais nesses animais, pois o esteróide promoveu redução do estresse oxidativo e melhora da atividade da Na/K-ATPase do nervo ciático.

A DHEA e a DHEAS apresentam mecanismos de ação ainda desconhecidos, pois exibem efeitos ansiolíticos e antidepressivos que contradizem a ação antagonista nos receptores GABA (WOLKOWITZ et al., 1995, 1999). Uma possível explicação para esses efeitos ansiolíticos e antidepressivos seria o aumento das concentrações de serotonina no hipotálamo, a ação neuroprotetora desse esteróide ou ainda a sua conversão em estrógenos e andrógenos (WOLF; KIRSCHBAUM, 1999; EDINGER; FRYE, 2005; KIBALY et al., 2008).

A dor crônica é produto da ativação de nociceptores específicos, mas também de danos às fibras sensitivas ou ao próprio sistema nervoso central, sendo chamada de dor neuropática (MILLAN, 1999). Novas evidências para uma possível patogênese neuropática da SAB têm surgido e estudos neurofisiológicos recentes sugerem que essa síndrome representa uma condição que inclui mecanismos neuropatológicos nos sistemas nervoso central e/ ou periférico (ITO et al., 2002; WHITE et al. 2004; GRANOT; NAGLER, 2005; CHEN et al., 2007). No presente



estudo, pacientes com SAB exibiram concentrações diminuídas de DHEA, mas permanece discutível se a redução dos níveis desse esteróide representa uma resposta adaptativa à síndrome ou a responsável pelo agravamento e perpetuação dos sintomas desta doença. O aumento do limiar nociceptivo a estímulos térmicos e elétricos produzido pela administração crônica de DHEA e a ação neuroprotetora desse esteróide sugerem que a diminuição de suas concentrações pode ser um fator associado à ocorrência da Síndrome.

Estudos adicionais sobre os mecanismos de ação do tratamento prolongado com a DHEA no aumento da sensação de bem-estar, na redução dos sintomas depressivos e de dores neuropáticas precisam ser realizados. Em pacientes com SAB os efeitos da administração da DHEA (em níveis fisiológicos) no aumento da neuroproteção, no limiar nociceptivo e na diminuição da sintomatologia relacionada à síndrome deveriam ser investigados. Há uma tendência a crer-se que a aplicação terapêutica da DHEA diminua a evolução de alguns processos degenerativos já que alguns relatos de melhora no comportamento físico e psicológico são encontrados na literatura (CASSON, 1995, 1998; DEVLIN, 2003; JANKOWSKI et al., 2006). Wolkowitz et al. (1995, 1999) observaram que a utilização da DHEA promoveu redução significativa da depressão e melhora da memória. Larsen et al. (2003), após a administração da DHEA em pacientes do sexo feminino com insuficiência adrenal, constataram que as mesmas exibiam aumento da libido e do estado de bem-estar. Entretanto, a utilização prolongada deste esteróide deve ser vista com cautela, uma vez que os seus efeitos no organismo humano não são completamente compreendidos. Seu uso indevido e indiscriminado, em doses não-fisiológicas, pode causar androgenização em mulheres, ginecomastia em homens, além de possível hepatotoxicidade (DEVLIN, 2003). Além disso, diversos autores salientam que o aumento dos esteróides sexuais, induzido pela administração prolongada de DHEA, pode não ser seguro, devido ao desenvolvimento de determinados tipos de câncer esteróide-dependentes, como os de ovário, mama e os de próstata (BECKER, 2001; LARSEN et al. 2003; BALLONE, 2008).

As concentrações salivares da DHEA refletem as do soro (AHN et al., 2007). Na saliva, a concentração desse esteróide independe da velocidade do fluxo salivar e representa, com acurácia, uma fração do hormônio livre e biologicamente ativo na circulação sanguínea (VINING; MCGINLEY; SYMONS, 1983; GOODYER et al., 1996). Além disso, a coleta de saliva é menos dispendiosa e realizada com maior

facilidade em relação à coleta sanguínea, sem causar estresse ao paciente, o que poderia ocasionar alteração dos níveis da DHEA. No presente estudo, as concentrações salivares de DHEA não foram associadas à VFS, corroborando a literatura. A colaboração das pacientes foi excelente, tanto na coleta de saliva para mensuração da VFS, quanto na coleta domiciliar, para análise da DHEA.

No presente estudo, ao se realizar a sialometria, a velocidade do fluxo salivar do grupo de pacientes com SAB foi significativamente inferior à do grupo-controle, tanto em repouso, quanto sob estimulação. Este resultado diferiu dos de Soares et al. (2005) e de Maidana, Cherubini e Krapf (2005) que não observaram diferença significativa entre a VFS de pacientes com SAB e de indivíduos-controle, embora tenham encontrado valores inferiores nos pacientes com a Síndrome da Ardência Bucal. Quando a VFS de cada paciente foi classificada como normal ou alterada, 50% das pacientes com SAB exibiam fluxo salivar em repouso reduzido. Para o fluxo estimulado, 36,7% das pacientes com a doença apresentavam alteração. A redução da VFS pode contribuir para o estabelecimento da SAB, pois a falta de lubrificação da mucosa desencadeia sensação de secura bucal (xerostomia), alterações da percepção oral, produz modificações no epitélio e compromete as terminações nervosas que se tornam suscetíveis a pequenos estímulos externos, que em condições normais não seriam nociceptivos (NASRI et al., 2002; MOURA et al., 2007). Hershkovich e Nagler (2004) sugerem que a redução do fluxo ou a alteração da composição salivar podem induzir à neuropatia oral ou à alteração da transdução neurológica e, por isso, serem fatores associados ao desconforto oral da Síndrome da Ardência Bucal.

Os sintomas de xerostomia e de disgeusia são comuns em pacientes com a Síndrome da Ardência Bucal e, segundo diversos autores, fazem parte desta síndrome (VAN DER WAAL, 1990; SHIP et al., 1995; WHITE et al., 2004). A frequência de xerostomia, sensação de secura bucal, varia de 34% a 75% dos pacientes com SAB (GORSKY; SILVERMAN; CHINN, 1987; GRUSHKA, 1987; LAMEY; LAMB, 1988; BERGDAHL; BERGDAHL, 1999; EGUIA DEL VALLE et al., 2003; SOARES et al., 2005). No presente estudo, 56,7% das pacientes com a doença exibiam xerostomia, enquanto 16,7% das pacientes-controle apresentavam esse sintoma. Além da hipossalivação, fatores como o avanço da idade, o consumo de medicamentos, a presença de enfermidades sistêmicas crônicas e os estados psicológicos podem estar implicados na etiologia da xerostomia (MERCADANTE et

al., 2000). Neste estudo não houve diferença significativa entre os grupos quanto à idade, presença de alterações sistêmicas, uso de medicamentos ou condições psicológicas como depressão e desesperança. A frequência superior de xerostomia no grupo-caso, além de estar associada à hipossalivação, parece ser uma condição inerente à Síndrome da Ardência Bucal. Assim como a xerostomia, a disgeusia foi significativamente mais prevalente no grupo-caso. Grushka, Sessle e Howley (1987) também encontraram frequência elevada de queixas relativas à alteração da sensibilidade gustativa em pacientes com a síndrome. Ito et al. (2002) sugeriram que a disgeusia estaria relacionada a alterações neuropáticas intra-orais provocadas por disfunção ou trauma neurológico. Segundo Femiano, Gombos e Scully (2002), a SAB pode ser o resultado de alterações nos mecanismos de nocicepção e gustação no Sistema Nervoso Central.

Segundo Bergdahl (2000), pacientes portadores de SAB apresentam perfis psicológicos diferentes da população em geral. Diversos estudos psiquiátricos associam os sintomas dessa síndrome com níveis elevados de ansiedade, estresse e depressão (ZAKRZEWSKA, 1997; BOGETTO et al., 1998; TRIKKAS, 1998; BERGDAHL, 2000; CARLSON; MILLER; REID, 2000; MUZYKA, 2000; AMENÁBAR, 2008), sugerindo que a mesma seria um transtorno psiquiátrico específico, distinto da hipocondria (ROJO et al., 1993; SHIP et al., 1995; GRAHAM; MACLEOD; HAMILTON, 1996). A desesperança, caracterizada por pensamentos autoderrotistas e por uma visão negativa e pessimista diante do futuro, é um distúrbio fortemente associado à depressão (BECK et al., 1997) e que não havia sido até então investigado em pacientes com SAB.

No presente estudo não houve diferença significativa entre os grupos caso e controle quanto aos sintomas de depressão e de desesperança, investigados pelos instrumentos BDI e BHS, respectivamente. Apesar de a diferença não ter sido significativa, os escores de ambos os instrumentos foram superiores nas pacientes com a Síndrome da Ardência Bucal. Esses instrumentos são testes psicológicos certificados e adaptados à população brasileira, entretanto, exibem opções de resposta que denotam caráter de negatividade, como se induzissem o paciente a não assinalá-las, pois estariam revelando a presença de depressão ou desesperança, fato percebido como sinal de fraqueza ou vergonha por alguns. É possível que o paciente perceba que pode manipular as respostas para não ser avaliado como uma pessoa deprimida ou desesperançosa e tente esconder ou

dissimular estas condições. Embora o BDI tenha sido utilizado em estudos que investigaram a presença de depressão em pacientes com a Síndrome da Ardência Bucal (SOARES et al., 2005; ALBUQUERQUE et al., 2006), talvez fosse mais apropriada a aplicação de instrumentos projetivos, nos quais figuras abstratas são projetadas e o profissional avalia as impressões do paciente sobre as mesmas, estabelecendo o diagnóstico. Neste tipo de instrumento, o paciente não sabe quais são as respostas *corretas*, sendo impossível manipulá-lo. Além disso, os instrumentos empregados instruem o paciente a levar em consideração, no momento da avaliação, os sentimentos experimentados há uma semana. Isto faz com que se questione se o estado psicológico do paciente no momento da aplicação do instrumento não seria diferente daquele que ele vem vivenciando há meses, o que mascararia um quadro de depressão ou desesperança.

Foram selecionadas para o grupo-controle deste estudo, pacientes atendidas no Serviço de Estomatologia do Hospital São Lucas da PUCRS. Apesar de não possuírem lesões na mucosa oral, nem sintomas de queimação ou ardência bucal, o recrutamento das pacientes-controle num Serviço especializado no tratamento de doenças bucais e não numa amostra da população geral pode ter contribuído para que os escores de depressão e de desesperança não tenham diferido entre os grupos. Além disso, na seleção da amostra, pacientes que utilizassem medicamentos ansiolíticos e antidepressivos foram excluídas, pois os mesmos poderiam alterar as concentrações salivares de DHEA. Portanto, é provável que a exclusão dessas pacientes supostamente depressivas tenha influenciado nos escores de depressão e de desesperança do grupo de pacientes com a Síndrome da Ardência Bucal. No entanto, apesar de os resultados deste estudo não demonstrarem diferenças entre os grupos quanto às variáveis psicológicas investigadas, pôde-se perceber que além das queixas diretamente relacionadas com a síndrome, pacientes com SAB relatavam desânimo, mau-humor e insatisfação geral. No instrumento BDI, pôde-se observar que pacientes com a Síndrome da Ardência Bucal apresentavam escores superiores nas questões que abordavam sintomas físicos. A SAB poderia somar-se a essa lista de sintomas físicos da depressão, caracterizando-se como uma manifestação psicossomática.

Amenábar et al. (2008), ao compararem concentrações salivares de cortisol e níveis de ansiedade entre pacientes com SAB e indivíduos-controle, obtiveram escores de ansiedade significativamente superiores em pacientes com a síndrome.

É possível, portanto, que a SAB esteja mais associada a sintomas de ansiedade do que à depressão e à desesperança.

Alterações sistêmicas como as de origem cardiovascular, gástricas e articulares foram as mais frequentes entre as pacientes com SAB. Não houve diferença significativa entre os grupos quanto à presença dessas doenças, nem quanto à utilização de medicamentos. Estes resultados diferem de outros estudos em que o consumo de hipotensores e diuréticos é apontado como um fator de risco para a manifestação da SAB (HAKEBERG, et al., 1997; TARKKILA et al., 2001; SOARES et al., 2005). Segundo Cherubini et al. (2005), a relação dos anti-hipertensivos com a SAB poderia ser classificada como uma associação espúria, já que a faixa etária em que a condição é mais prevalente também corresponde àquela de maior frequência de uso desses fármacos. Não foi possível comparar a presença de doenças sistêmicas, como diabetes e anemia, entre os grupos, pois ambas podem induzir a sintomas de ardência ou queimação bucal que não caracterizam a *Síndrome da Ardência Bucal Verdadeira*.

Paterson et al. (1995) e Nasri, Teixeira e Siqueira (2000) constataram que pacientes portadores de próteses totais apresentavam queixa de ardência bucal em 65% e em 53% dos casos, respectivamente. McCabe e Basker (1976) sugeriram que próteses dentárias podem causar ardência bucal devido à presença de monômero residual em suas bases ou por promoverem irritação mecânica. Contrastando com esses achados, no presente estudo não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos quanto ao uso de próteses totais ou parciais removíveis. Quando realizada a análise multivariada de regressão logística para avaliar possíveis preditores de SAB, o uso de próteses não se manteve como um preditor associado à síndrome. SHIP et al. (2005) também não consideram a reação alérgica à próteses de acrílico um possível fator causal da Síndrome da Ardência Bucal.

Evidencia-se a necessidade da padronização dos métodos diagnósticos para a SAB, além de um conceito universal para a doença, já que sem estes, não há uma estimativa fidedigna da prevalência dessa síndrome. Apesar de não promover alterações orgânicas, a SAB reduz significativamente sua qualidade de vida. Com frequência os pacientes com essa síndrome solicitam fármacos específicos para o tratamento das manifestações físicas da doença, não compreendendo que se trata de uma síndrome complexa e de etiologia ainda desconhecida. No ambulatório onde foi realizado o presente estudo, as pacientes eram esclarecidas sobre a SAB e

quanto à inexistência de um tratamento específico e resolutivo para a mesma. Além disso, aquelas que apresentavam hipossalivação ou xerostomia eram orientadas a ingerir líquidos com frequência ou a utilizar saliva artificial para manter a mucosa bucal lubrificada. As pacientes que além de queixa de desconforto físico, apresentaram escores compatíveis com depressão ou desesperança nos testes empregados foram encaminhadas para tratamento psicológico.

A remissão espontânea dos sintomas da Síndrome da Ardência Bucal ainda é controversa. Sardella et al. (2006), observaram remissão total em 3,7% dos casos numa amostra de 108 pacientes com acompanhamento entre 18 e 96 meses. Segundo Grushka, Katz e Sessle, (1986) e Ship et al. (1995), o tempo necessário para a remissão completa ou parcial dos sintomas é incerto e anos podem se passar até que alguma melhora seja relatada. As pacientes da amostra deste estudo continuam em acompanhamento periódico e casos de remissão total dos sintomas não foram ainda observados.

A Síndrome da Ardência Bucal tem sido classificada como uma doença de origem neuropática, entretanto, pode-se sugerir que outros fatores estejam também envolvidos na sua causa. No presente estudo a VFS em repouso e as concentrações salivares matinais de DHEA foram preditores associados à SAB. A depressão e a desesperança não foram associadas com a síndrome, que pode estar mais diretamente relacionada a outros distúrbios psicológicos como a ansiedade. Para uma melhor investigação dessas alterações psicológicas em pacientes com a síndrome, sugerem-se estudos com amostras maiores e a utilização de testes psicológicos projetivos. A redução na velocidade do fluxo salivar pode promover falta de proteção química e física à mucosa oral e torná-la mais suscetível a estímulos externos, facilitando a instalação de desconforto prolongado e a ocorrência da dor neuropática da SAB. O papel da DHEA nessa síndrome não está bem elucidado, entretanto, o aumento do limiar nociceptivo conferido pela administração crônica de DHEA e a ação neuroprotetora desse esteróide sugerem que a diminuição de suas concentrações possa ser um fator associado à ocorrência da doença. Sendo este o primeiro estudo a investigar as concentrações salivares de DHEA em pacientes com a Síndrome da Ardência Bucal, são necessárias outras pesquisas para esclarecer esta associação e suas conseqüências.

## 7. CONCLUSÕES

De acordo com a metodologia empregada no presente estudo e os resultados obtidos, pode-se concluir que:

1. Pacientes com SAB exibem concentrações salivares matinais de desidroepiandrosterona (DHEA) inferiores às de pacientes sem a doença.
2. Os sintomas de depressão e de desesperança não diferem entre indivíduos com a síndrome e pacientes-controle.
3. Não há correlação entre as concentrações salivares de DHEA e os escores de depressão e desesperança em indivíduos com a Síndrome da Ardência Bucal.
4. Pacientes com SAB apresentam velocidade do fluxo salivar (VFS) reduzida em comparação à pacientes sem a doença.
5. Redução das concentrações salivares matinais de DHEA e da VFS em repouso são fatores associados à SAB.

## REFERÊNCIAS

- AHN, R.S. et al. Salivary cortisol and DHEA levels in the Korean population: age-related differences, diurnal rhythm, and correlations with serum levels. **Yonsei Med J**, Seoul, v.48, n.3, p.379-88, June 2007.
- ALBUQUERQUE, R. J. et al. Cerebral activation during thermal stimulation of patients who have burning mouth disorder: an fMRI study. **Pain**. Amsterdam, v.122, n.3, p.223-34, June 2006.
- AMENÁBAR, J.M. et al. Anxiety and salivary cortisol levels in patients with burning mouth syndrome: case-control study. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, St. Louis, v.105, n.4, p.460-65, Apr. 2008.
- ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). **Resolução da Diretoria Colegiada - RDC n.º 98, de 20 de novembro de 2000**. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/res98\\_00.pdf](http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/res98_00.pdf)>. Acesso em: 2 ago. 2008.
- BALLONE, G. **DHEA – in PsiqWeb Psiquiatria Geral**. Disponível em: <<http://gballone.sites.uol.com.br/geriat/dhea.html>>. Acesso em: 24 abr. 2008.
- BARTOSHUK, L. M. et al. Burning mouth syndrome: damage to CN VII and pain phantoms in CN V. **Chem Senses**, London, v.24, p.609-12, 1999.
- BASTIANETTO, S. et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA) protects hippocampal cells from oxidative stress-induced damage. **Brain Res Mol Brain Res**, Amsterdam, v.66, n.1-2, p.35-41, Mar.1999.
- BECK, A.T. et al. An inventory for measuring depression. **Arch Gen Psychiatry**, Chicago, v.4, p.561-71, 1961.
- BECK, A.T. et al. Measurement of pessimism: the hopelessness scale. **J Consult Clin Psychol**, Washington, v.42, p.861-5, 1974.
- BECK, A T. et al. **Terapia cognitiva da depressão**. Porto Alegre: Artes Médicas, 1997. 318p.
- BECKER, K.L. **Principles and practice of endocrinology and metabolism**. 3rd. ed. Philadelphia: J. B. Lippincott, 2001. 2477 p.
- BERGDAHL, M. Salivary flow and oral complaints in adult dental patients. **Community Dent Oral Epidemiol**, Copenhagen, v.28, n1, p.59-66, Feb. 2000.
- BERGDAHL, J.; ANNEROTH, G.; ANNEROTH, I. Clinical study of patients with burning mouth. **Scand J Dent Res**, Copenhagen, v.102, n.5, p.299-305, Oct. 1994.



BERGDAHL, J.; ANNEROTH, G.; PERRIS, H. Cognitive therapy in the treatment of patients with resistant burning mouth syndrome: a controlled study. **J Oral Pathol Med**, Copenhagen, v.24, n.5, p.213-15, May 1995.

BERGDAHL, M.; BERGDAHL, J. Burning mouth syndrome: prevalence and associated factors. **J Oral Pathol Med**, Copenhagen, v.28, n.8, p. 350-54, Sept. 1999.

BERGDAHL, M.; BERGDAHL, J. Low unstimulated salivary flow and subjective oral dryness: association with medication, anxiety, depression, and stress. **J Dent Res**, Chicago, v.79, n.9, p.1652-28, Sept. 2000.

BLACHMAN, I.T.; SALGADO, C. M.; SILVA, O. M. A carência do nível sérico de lítio e a síndrome da boca ardente: da observação à ação. **Rev Odontol UNESP**, Marília, v.30, n.2, p.271-5, jul.-dez. 2001.

BOGETTO, F. et al. Psychiatric comorbidity in patients with burning mouth syndrome. **Psychosom Med**, Baltimore, v.60, n.3, p.378-85, May-June 1998.

BRAILO, V. et al. Oral burning symptoms and burning mouth syndrome-significance of different variables in 150 patients. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, Valencia, v.11, n.3, p.252-55, May 2006.

BREMNER, D.; VERMETTEN, E.; KELLEY, M.E. Cortisol, dehydroepiandrosterone, and estradiol measured over 24 hours in women with childhood sexual abuse-related posttraumatic stress disorder. **J Nerv Ment Dis**, Baltimore, v.195, n.11, p.919-27, Nov. 2007.

CAMPBELL, D.; STANLEY, J. **Delineamentos experimentais e quase-experimentais de pesquisa**. São Paulo: EPU, 1979. 138 p.

CARLSON, C. H.; MILLER, C.S.; REID, K.I. Psychosocial profiles of patients with burning mouth syndrome. **J Orofac Pain**, Carol Stream, v.14, n.1, p. 59-64, Winter 2000.

CASSON, P. R. et al. Replacement of dehydroepiandrosterone enhances T-lymphocyte insulin binding in postmenopausal women. **Fertil Steril**, New York, v.63, n.5, p.1027-31, May 1995.

CASSON, P. R. et al. Delivery of dehydroepiandrosterone to premenopausal women: effects of micronization and nonoral administration. **Am J Obstet Gynecol**, St. Louis, v.174, n.2, p.649-53, Feb. 1996.

CHEN, Q. et al. Serum interleukin-6 in patients with burning mouth syndrome and relationship with depression and perceived pain. **Mediators Inflamm**, Sylvania, 2007. doi: 10.1155/2007/45327.

CHERUBINI, K. et al. Síndrome da ardência bucal: revisão de cem casos. **Rev Odonto Ciênc**, Porto Alegre, v.20, n.48, p.109-13, abr.-jun. 2005.

DE PERETTI, E.; FOREST, M.G. Unconjugated dehydroepiandrosterone plasma levels in normal subjects from birth to adolescence in human: the use of a sensitive radioimmunoassay. **J Clin Endocrinol Metab**, Springfield, v.43, n.5, p.982-91, Nov. 1976.

DEVLIN, T.M. **Manual de bioquímica com correlações clínicas**. São Paulo: E. Blücher, 2003. 1084 p.

DEVOR, M. **The pathophysiology of damaged peripheral nerves**. In: Wall PD, Melzack R, eds. Textbook of pain. 3rd ed. London: Churchill Livingstone; 1994, p. 79-100.

DIAMOND, J. **A menopausa do homem**. Rio de Janeiro: Record, 2000. 446p.

DRAGE, L.A.; ROGERS, R.S. Burning mouth syndrome. **Dermatol Clin**, Philadelphia, v.21, n.1, p.135-45, Jan. 2003.

DUBNER, R.; BASBAUM, A.I. **Spinal dorsal horn plasticity following tissue or nerve injury**. In: Wall PD, Melzack R, eds. Textbook of pain. 3rd ed. London: Churchill Livingstone; 1994, p.225-41.

DUTRÉE-MEULENBERG, R.O.; KOZEL, M.M; VAN JOOST, T. Burning mouth syndrome: a possible etiologic role for local contact hypersensitivity. **J Am Acad Dermatol**, St. Louis, v.26, n.6, p.935-40, June 1992.

EDINGER K.L.; FRYE CA. Testosterone's anti-anxiety and analgesic effects may be due in part to actions of its 5alpha-reduced metabolites in the hippocampus. **Psychoneuroendocrinology**, Oxford, v.30, n.5, p.418-30, June 2005.

EGUIA-DEL-VALLE A. et al. Burning mouth syndrome in the Basque Country: a preliminary study of 30 cases. **Med Oral**, Valencia, v.8, n.2, p.84-90, Mar.-Apr. 2003.

ESTRELA, C. **Metodologia científica: ensino e pesquisa em odontologia**. São Paulo: Artes Médicas, 2001. 483 p.

EVANS, R.W.; DRAGE, L.A. Burning mouth syndrome. **Headache**, St. Louis, v.45, n.8, p.1079-81, Sept. 2005

FEINMANN, C.; PEATFIELD, R. Orofacial neuralgia. Diagnosis and treatment guidelines. **Drugs**, New York, v.46, n.2, p.263-68, Aug. 1993.

FEMIANO, F.; GOMBOS, F.; SCULLY, C. Idiopathic dysgeusia; an open trial of alpha lipoic acid (ALA) therapy. **Int J Oral Maxillofac Surg**, Copenhagen, v.31, n. 6, p.625-8, Dec. 2002.

FEMIANO, F.; GOMBOS, F.; SCULLY, C. Burning mouth syndrome: open trial of psychotherapy alone, medication with alpha-lipoic acid (thioctic acid), and combination therapy. **Med Oral**, Valencia, v.9, n.1, p.8-13, Jan.-Feb. 2004.

FIELD, E. A. et al. Oral signs and symptoms in patients with undiagnosed vitamin B12 deficiency. **J Oral Pathol Med**, Copenhagen, v.24, n.10, p.468-70, Nov.1995.

FORABOSCO, A. et al. Efficacy of hormone replacement therapy in postmenopausal women with oral discomfort. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, St. Louis, v.73, n.5, p.570-74, May 1992.

FORSSELL, H. et al. Sensory dysfunction in burning mouth syndrome. **Pain**, Amsterdam, v.99, n.1-2, p.41-47; Sept. 2002.

FOX, P.C.; BUSCH, K.A.; BAUM, B.J. Subjective reports of xerostomia and objective measures of salivary gland performance. **J Am Dent Assoc**, Chicago, v.115, n.4, p.581-84, Oct. 1987.

FRYE, C.A.; STURGIS, J.D. Neurosteroids affect spatial/reference, working, and long-term memory of female rats. **Neurobiol Learn Mem**, San Diego, v.64, n.1, p.83-96, July 1995.

GAVIÃO, M.B.; ENGELEN, L.; VAN DER BILT, A. Chewing behavior and salivary secretion. **Eur J Oral Sci**, Copenhagen, v.112, n.1, p.19-24, Feb. 2004.

GIORDANO, M.G. et al. **Ginecologia endócrina e da reprodução**. São Paulo: Fundo Editorial Byk, 1998. 453 p.

GOODYER, I.M. et al. Adrenal secretion during major depression in 8- to 16-year-olds, I. Altered diurnal rhythms in salivary cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA) at presentation. **Psychol Med**, London, v. 26, n.2, p.245-56, Mar. 1996.

GORSKY, M.; SILVERMAN, S.Jr.; CHINN, H. Burning mouth syndrome: a review of 98 cases. **J Oral Med**, New York, v.42, n.1, p.7-9, Jan.-Mar. 1987.

GRAHAM, R.M.; MACLEOD, S.P.; HAMILTON, M.P. Burning mouth syndrome. **Br Dent J**, London, v.180, n.11, p. 407, June 1996.

GRANGER, D. A. et al. Assessing dehydroepiandrosterone in saliva: a simple radioimmunoassay for use in studies of children, adolescents and adults. **Psychoneuroendocrinology**, Oxford, v.24, n.5, p.567-79, July 1999.

GRANOT, M.; NAGLER, R.M. Association between regional idiopathic neuropathy and salivary involvement as the possible mechanism for oral sensory complaints. **J Pain**, Philadelphia, v.6, n.9, p.581-7, Sep. 2005.

GREMEAU-RICHARD, C. et al. Topical clonazepam in stomatodynia: a randomised placebo-controlled study. **Pain**, Amsterdam, v.108, n.1-2, p.51-57, Mar. 2004.

GRUSHKA, M. Clinical features of burning mouth syndrome. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, St. Louis, v.63, n.1, p.30-6, Jan. 1987.

GRUSHKA, M.; EPSTEIN, J.B.; GORSKY, M. Burning mouth syndrome. **Am Fam Physician**, Kansas City, v.65, n.4, p.615 -20, Feb. 2002.

GRUSHKA, M.; KATZ, R.L.; SESSLE, B.J. Spontaneous remission in burning mouth syndrome. **J Dent Res**, Chicago, v. 66, n. 274, p.1341-45, 1986.

GRUSHKA, M.; SESSLE, B.J. Burning mouth syndrome. **Dent Clin North Am**, Philadelphia, v.35, n.1, p.171- 84, Jan.1991.

GRUSHKA, M.; SESSLE, B.J.; HOWLEY, T.P. Psychophysical assessment of tactile, pain and thermal sensory functions in burning mouth syndrome. **Pain**, Amsterdam,v.8, n.2, p.169-84, Feb. 1987.

HAKEBERG, M.; HALLBERG, L. R.; BERGGREN, U. Burning mouth syndrome: experiences from the perspective of female patients. **Eur J Oral Sci**, Copenhagen, v.111, n.4, p.305-11, Aug. 2003.

HAMA, A.T. NMDA-induced spinal hypersensitivity is reduced by naturally derived peptide analog [Ser1]histogranin. **Pharmacol Biochem Behav**, Tarrytown, v.62, n.1, p.67-74, Jan. 1999.

HAMPF, G. et al. Pain in oral galvanism. **Pain**, Amsterdam,v.29, n.3, p. 301-11, June 1987.

HAUTMANN, G.; PANCONESI, E. Glossodynia. **J Eur Acad Dermatol Veneorol**, Amsterdam, v.7, n.3, p.207-27, Sept. 1996.

HECKMANN, S.M. et al. Oral mucosal blood flow in patients with burning mouth syndrome. **Pain**, Amsterdam,v.90, n. 3, p.281–86, Feb. 2001.

HERBERT, J. et al. Adrenal secretion and major depression in 8- to 16-year-olds, II. Influence of co-morbidity at presentation. **Psychol Med**, London, v.26, n.2, p.257-63, Mar. 1996.

HERSHKOVICH, O.; NAGLER, R.M. Biochemical analysis of saliva and taste acuity evaluation in patients with burning mouth syndrome, xerostomia and/or gustatory disturbances. **Arch Oral Biol**, Oxford, v.49, n.7, p.515-22, July 2004.

ITO, M. et al. Pain threshold and pain recovery after experimental stimulation in patients with burning mouth syndrome. **Psychiatry Clin Neurosci**, Carlton, v.56, n.2, p.161-68, Apr. 2002.

JANKOWSKI, C.M. et al. Effects of dehydroepiandrosterone replacement therapy on bone mineral density in older adults: a randomized, controlled trial. **J Clin Endocrinol Metab**, Springfield, v.91, n.8, p.2986-93, Aug. 2006.

JOHANSSON, B.I.; STENMAN, E.; BERGMAN, M. Clinical registration of charge transfer between dental metallic materials in patients with disorders and/or discomforts allegedly caused by corrosion. **Scand J Dent Res**, Copenhagen, v.94, n. 4, p.357-63, Aug. 1986.

KALMIJN, S. et al. A prospective study on cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate, and cognitive function in the elderly. **J Clin Endocrinol Metab**, Springfield, v.83, n.10, p.3487-92, Oct. 1998.

KIBALY, C. et al. Biochemical and functional evidence for the control of pain mechanisms by dehydroepiandrosterone endogenously synthesized in the spinal cord. **FASEB J**, Bethesda, v.22, n.1, p.93-104, Jan. 2008.

KIMONIDES, V.G. et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA-sulfate (DHEAS) protect hippocampal neurons against excitatory amino acid-induced neurotoxicity. **Proc Natl Acad Sci U S A**, Washington, v.95, n.4, p.1852-7, Feb. 1998.

KIMONIDES, V.G et al. Dehydroepiandrosterone antagonizes the neurotoxic effects of corticosterone and translocation of stress-activated protein kinase 3 in hippocampal primary cultures. **Neuroscience**, Oxford, v.89, n.2, p.429-36, Mar. 1999.

KROBOTH, P.D. et al. DHEA and DHEA-S: a review. **J Clin Pharmacol**, Thousand Oaks, v.39, n.4, p.327-48, Apr. 1999.

LAMB, A.B.; LAMEY, P.J.; REEVE, P.E. Burning mouth syndrome: psychological aspects. **Br Dent J**, London, v.165, n. 7, p.256-260, Oct. 1988.

LAMEY, P.J.; LAMB, A.B. Prospective study of aetiological factors in burning mouth syndrome. **Br Med J**, London, v.296, n.6631, p.1243-46, Apr. 1988.

LAMEY, P.J.; LEWIS, M. A. Oral medicine in practice: burning mouth syndrome. **Br Dent J**, London, v.167, n.6, p.197-200, Sept. 1989.

LAIN, E.S. Chemical and electrolytic lesions of the mouth caused by artificial dentures. **Arch Dermatol Syphilol**, Berlin, n.1, p. 21, 1932.

LARSEN, P. et al. **WILLIAMS TEXTBOOK OF ENDOCRINOLOGY**. 10<sup>th</sup>. ed. Philadelphia, PA: W. B. Saunders, 2003.1927p.

LAURIA, G. et al. Trigeminal small-fiber sensory neuropathy causes burning mouth syndrome. **Pain**, Amsterdam, v.115, n.3, p.332-37, June 2005.

LEBLHUBER, F. et al. Dehydroepiandrosterone sulphate in Alzheimer disease. **Lancet**, London, v.336, n.8712, p.449-50, Aug. 1990.

LEGRAIN, S. et al. Dehydroepiandrosterone sulfate in a long-term care aged population. **Gerontology**, New York, v.41, n.6, p.343-51, 1995.

LINDBLOM, U. **Assessment of abnormal evoked pain in neurological pain patients and its relation to spontaneous pain: a descriptive and conceptual model with some analytical results.** In: Fields HL, Dubner R, Cervero F, eds. *Advances in pain research and therapy*, volume 9. New York: Raven; 1985 p.409-23.

MAIDANA, J.; CHERUBINI, K.; KRAPF, S. Associação entre síndrome da ardência bucal e hipossalialia. **Rev. Fac. Odontol. Univ. Passo Fundo**, Passo Fundo, v.10, n.1, p.24-28, jan.-jun. 2005.

MANIGA, J.N.; GOLINSKY, S. Remarkable insights into health and disease are offered through analysis of saliva. **Total Health**, New Delhi, v.23, n.2, p24-25, 2001.

MARESKY, L.S.; VAN DER BIJL, P.; GIRD, I. Burning mouth syndrome. Evaluation of multiple variables among 85 patients. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, St. Louis, v.75, n.3, p.303-7, Mar. 1993.

MCCABE, J.F; BASKER, R.M. Tissue sensitivity to acrylic resin. A method of measuring the residual monomer content and its clinical application. **Br Dent J**, London, v.140, n.10, p.347-50, May 1976.

MENSAH-NYAGAN, A.G. et al. Endogenous steroid production in the spinal cord and potential involvement in neuropathic pain modulation. **J Steroid Biochem Mol Biol**, Oxford, v.109, n.3-5, p.286-93, Apr. 2008.

MERCADANTE, S. et al. The use of pilocarpine in opioid-induced xerostomia. **Palliat Med**, London, v.14, n.6, p.529-31, 2000.

MICHAEL, A. et al. Altered salivary dehydroepiandrosterone levels in major depression in adults. **Biol Psychiatry**, New York, v.48, n.10, p. 989-95, Nov. 2000.

MILLAN, M.J. The induction of pain: an integrative review. **Prog. Neurobiol**, New York, v.57, n.1, p.1-164, Jan. 1999.

MONTELEONE, P. et al. Impaired reduction of enhanced levels of dehydroepiandrosterone by oral dexamethasone in anorexia nervosa. **Psychoneuroendocrinology**, Oxford, v.31, n.4, p.537-42, May 2006.

MORGAN, C.A. 3<sup>rd</sup>. et al. Relationships among plasma dehydroepiandrosterone sulfate and cortisol levels, symptoms of dissociation, and objective performance in humans exposed to acute stress. **Arch Gen Psychiatry**, Chicago, v.61, n.8, p.819-25, Aug. 2004.

MOURA, S.A. et al. Burning mouth syndrome (BMS): sialometric and sialochemical analysis and salivary protein profile. **Gerodontology**, Oxford, v.24, n.3, p.173-76, Sept. 2007.

MUZYKA, B. C. Diagnosis and treatment of burning mouth syndrome. **Pract Periodontics Aesthet Dent**, Mahwah, v.12, n.6, p. 568, Aug. 2000.

NAGLER, R.M.; HERSHKOVICH, O. Sialochemical and gustatory analysis in patients with oral sensory complaints. **J Pain**, Philadelphia, v.5, n.1, p.56-63, Feb. 2004.

NASRI, C.; TEIXEIRA, M.J.; SIQUEIRA, J.T. Ardência bucal: avaliação de uma amostra clínica. **R. Simbidor**, São Paulo, v.1, n.2, p.75- 82, 2000.

NASRI, C.; TEIXEIRA, M.; SIQUEIRA, J.T. Clinical study of the general characteristics of patients with burning mouth complaints. **JBA J. Bras Oclusão ATM Dor Orofac**, São Paulo, v.2, n.8, p.278-84, out.-dez. 2002.

NERY, F.S. et al. Avaliação da ansiedade e depressão em pacientes da terceira idade e sua relação com a Síndrome da Ardência Bucal. **Rev. Ci. Med. Biol.** Salvador, v. 3, n.1, p. 20-29, jan.-jun. 2004.

NEVILLE, B.W. et al. **Patologia Oral e Maxilofacial**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004, 820p.

NIESCHLAG, E. et al. The secretion of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulphate in man. **J Endocrinol**, Bristol, v.57, n.1, p.123-134, Apr. 1973.

OKESON, J.P. **Dores Bucofaciais de Bell**. 5. ed. Chicago: Quintessence, 1998. 500p.

OSRAN, H. et al. Adrenal androgens and cortisol in major depression. **Am J Psychiatry**, Arlington, v.150, n.5, p.806-9, May 1993.

PADGETT, D. A.; LORIA, R. In vitro potentiation of lymphocyte activation by dehydroepiandrosterone, androstenediol, and androstenetriol. **J Immunol**, Baltimore, v.153, n.4, p.1544-52, Aug. 1994.

PALACIOS-SÁNCHEZ, M.F.; JORDANA-COMÍN, X.; GARCÍA-SÍVOLI, C.E. Burning mouth syndrome: a retrospective study of 140 cases in a sample of Catalan population. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, Valencia, v.10, n.5, p.388-93, Nov.-Dec. 2005.

PARKER, L.N.; ODELL, W.D. Control of adrenal androgen secretion. **Endocr Rev**, Chevy Chase, v.1, n.4, p.392-410, 1980.

PATERSON, A.J. et al. Burning mouth syndrome: the relationship between the HAD scale and parafunctional habits. **J Oral Pathol Med**, Copenhagen, v.24, n.7, p.289-292, Aug. 1995.

POKUPEC-GRUDEN, J.S.; CEKIC-ARAMBASIN, A.; GRUDEN, V. Psychogenic factors in the aetiology of stomatopyrosis. **Coll Antropol**, Zagreb, v. 24, n.1, p.119-26, July 2000.

RATTNER, H. Burning tongue. **Arch Dermatol Syphil**, Berlin, v.31, p.701-2, 1935.

ROJO, L. et al. Psychiatric morbidity in burning mouth syndrome. Psychiatric interview versus depression and anxiety scales. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, St. Louis, v.75, n.3, p.308-11, Mar. 1993.

SAPOLSKY, R.M. Glucocorticoid toxicity in the hippocampus: temporal aspects of neuronal vulnerability. **Brain Res**, Amsterdam, v.16, n.359 (1-2), p.300-5, Dec. 1985.

SARDELLA, A. et al. Burning mouth syndrome: a retrospective study investigating spontaneous remission and response to treatments. **Oral Dis**, Copenhagen, v.12, n.2, p.152- 55, Mar. 2006.

SCHOENBERG, B. Psychogenic aspects of the burning mouth. **J Dent Assoc S Afr**, Cape Town, v.23, n.8, p.249-55, Aug. 1968.

SCULLY, C.; FELIX, D.H. Oral medicine-update for the dental practitioner orofacial pain. **Br Dent J**, London, v.200, n.2, p.75-83, Jan. 2006.

SHIP, J. A. et al. Burning mouth syndrome: an update. **J Am Dent Assoc**, Chicago, v.126, n.7, p.842-53; July 1995.

SHIRTCLIFF, E. et al. Salivary dehydroepiandrosterone responsiveness to social challenge in adolescents with internalizing problems. **J Child Psychol Psychiatry**, London, v.48, n.6, p.580-91, June 2007.

SOARES, M.S. et al. Association of burning mouth syndrome with xerostomia and medicines. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, Valencia, v.10, n.4, p.301-8, Aug.-Oct. 2005.

SONIS, S.T.; FAZIO, R.C.; FANG, L. **Principles and practice of oral medicine**. 2<sup>nd</sup>. ed. Philadelphia: W.S.Saunders, 1985. 576p.

SPEROFF, L.; GLASS, R.H.; KASE, N.G. **Endocrinologia Ginecológica Clínica e Infertilidade**. 4. ed. São Paulo: Manole, 1991. 790 p.

SPIELMAN, A. et al. Xerostomia- diagnosis and treatment. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, St. Louis, v.51, n.2, p.144-47, Feb. 1981.

SREEBNY, L.M. Saliva in health and disease: an appraisal and update. **Int Dent J**, London, v.50, n.3, p.140-61, June 2000.

STOFFEL-WAGNER, B. Neurosteroid metabolism in the human brain. **Eur J Endocrinol**, Bristol, v.145, n.6, p.669-79, Dec. 2001.

STRAUB, R.H. et al. Serum dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate are negatively correlated with serum interleukin-6 (IL-6), and DHEA inhibits IL-6



secretion from mononuclear cells in man in vitro: possible link between endocrinosenescence and immunosenescence. **J Clin Endocrinol Metab**, Springfield, v.83, n.6, p.2012-17, June 1998.

STROUS, R.D., et al. Dehydroepiandrosterone augmentation in the management of negative, depressive, and anxiety symptoms in schizophrenia. **Arch Gen Psychiatry**, Chicago, v.60, n.2, p.133-41, Feb. 2003.

SUNDERLAND, T. et al. Reduced plasma dehydroepiandrosterone concentrations in Alzheimer's disease. **Lancet**, London, v.2, n. 8662, p.570, Sept. 1989.

SVEC, F.; PORTER, J.R. The actions of exogenous dehydroepiandrosterone in experimental animals and humans. **Proc Soc Exp Biol Med**, Malden, v.218, n.3, p.174-91, July 1998.

TARKKILA, L. et al. Oral symptoms at menopause - the role of hormone replacement therapy. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, St. Louis, v.92, n.3, p.276-80, Sep. 2001.

TAYLOR, M.K. et al. Stressful military training: endocrine reactivity, performance, and psychological impact. **Aviat Space Environ Med**, Alexandria, v.78, n.12, p.1143-49, Dec. 2007.

TENOVUO, J.O.; LAGERLÖF, F. Saliva. In: THYLSTRUP, A.; FEJERSKOV, O. **Cariologia clínica**. 2. ed. São Paulo: Santos, 1995. 421 p.

TORDJMAN, S. et al. Plasma androgens in autism. **J Autism Dev Disord**, New York, v.25, n.3, p.295-304, June 1995.

TOURNE, L.P.; FRICTON, J.R. Burning mouth syndrome. Critical review and proposed clinical management. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, St. Louis, v.74, n.2, p.158-67, Aug. 1992.

TRIKKAS, G. Further psychiatric considerations of glossodynia. **Psychosomatics**, Washington, v.39, n.1, p.85-7, Jan-Feb. 1998.

TROMBELLI, L.; ZANGARI, F.; CALURA, G. The psychological aspects of patients with the burning mouth syndrome. **Minerva Stomatol**, Torino, v. 43, n.5, p.215-21, May 1994.

UEDA, H. et al. Metabotropic neurosteroid/sigma-receptor involved in stimulation of nociceptor endings of mice. **J Pharmacol Exp Ther**, Bethesda, v.298, n.2, p.703-10, Aug. 2001.

VAN DER PLOEG, H.M. et al. Psychological aspects of patients with burning mouth syndrome. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, St. Louis, v.63, n.6, p.664-68, June 1987.

VAN DER WAAL, I. **The Burning Mouth Syndrome**. Copenhagen: Munksgaard, 1990. 90 p.

VAN NIEKERK, J.K.; HUPPERT, F.A.; HERBERT, J. Salivary cortisol and DHEA: association with measures of cognition and well-being in normal older men, and effects of three months of DHEA supplementation. **Psychoneuroendocrinology**, Oxford, v.26, n.6, p.591-612, Aug. 2001.

VELOSO, K. M.; CUTRIM M. C. Síndrome da Ardência Bucal (2001). Disponível em: <<http://www.odontologia.com.br/artigos.asp?id=79&idesp=5&ler=s>> Acesso em: 26 ago. 2008.

VILLAREAL, D.T.; HOLLOSZY, J.O. Effect of DHEA on abdominal fat and insulin action in elderly women and men: a randomized controlled trial. **JAMA**, Chicago, v.292, n.18, p.2243-48, Nov. 2004.

VINING, R. F.; MCGINLEY, R. A.; SYMONS, R.G. Hormones in saliva: mode of entry and consequent implications for clinical interpretation. **Clin Chem**, Washington, v.29, n.10, p.1752-56, Oct.1983.

WARDROP, R.W. et al. Oral discomfort at menopause. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, St. Louis, v.67, n.5, p.535-40, May 1989.

WHITE, T.L. et al. Effectiveness of gabapentin for treatment of burning mouth syndrome. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**, Chicago, v.130, n.6, p.786-88, June 2004.

WODA, A. et al. A possible therapeutic solution for stomatodynia (burning mouth syndrome). **J Orofac Pain**, Carol Stream, v.12, n.4, p.272-78, 1998.

WOJTAL, K.; TROJNAR, M.K.; CZUCZWAR, S.J. Endogenous neuroprotective factors: neurosteroids. **Pharmacol Rep**, Kraków, v.58, n.3, p.335-40, May-June 2006.

WOLF, O.T.; KIRSCHBAUM, C. Actions of dehydroepiandrosterone and its sulfate in the central nervous system: effects on cognition and emotion in animals and humans. **Brain Res Brain Res Rev**, Amsterdam, v.30, n.3, p.264-88, Nov. 1999.

WOLKOWITZ, O.M. et al. Antidepressant and cognition-enhancing effects of DHEA in major depression. **Ann N Y Acad Sci**, New York, v.29, n.774, p.337-39, Dec. 1995.

WOLKOWITZ, O.M. et al. Double-blind treatment of major depression with dehydroepiandrosterone. **Am J Psychiatry**, Arlington, v. 156, n.4, p.646-49, Apr. 1999.

YANASE, T. et al. Serum dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA-sulfate (DHEA-S) in Alzheimer's disease and in cerebrovascular dementia. **Endocr J**, Tokyo, v.43, n.1, p.119-23, Feb. 1996.

YOREK, M.A., et al. Effect of treatment of diabetic rats with dehydroepiandrosterone on vascular and neural function. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, Bethesda, v.283, n.5, p.1067-75, Nov. 2002.

YOUNG, J. et al. Plasma 3 beta-hydroxy-delta 5-steroids in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. **J Clin Endocrinol Metab**, Springfield, v.78, n.2, p.299-304, Feb. 1994.

YOUNG, A.H.; GALLAGHER, P.; PORTER, R.J. Elevation of the cortisol-dehydroepiandrosterone ratio in drug-free depressed patients. **Am J Psychiatry**, Arlington, v.159, n.7, p.1237-39, July 2002.

ZAKRZEWSKA, J. M. The burning mouth syndrome remains an enigma. **Pain**, Amsterdam, v.62, n.3, p.253-57, Sept. 1995.

ZISKIN, D.E.; MOULTON, R. Glossodynia: a study of idiopathic orolingual pain. **J Am Dent Assoc**, Chicago, v.33, p.422-32, 1946.

## APÊNDICES

### **APÊNDICE A- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido aos Voluntários da Pesquisa**

(Resolução 196/96)

#### **Projeto: ASSOCIAÇÃO ENTRE SÍNDROME DA ARDÊNCIA BUCAL E CONCENTRAÇÕES SALIVARES DE DEIDROEPIANDROSTERONA (DHEA), ESCORES DE DEPRESSÃO E DESESPERANÇA**

I – Por meio deste estudo, será possível conhecer melhor a relação entre a depressão e a desesperança e a manifestação da Síndrome de Ardência Bucal e verificar se existe diminuição da concentração do hormônio DHEA nos pacientes com a doença.

II – Os participantes deste estudo deverão responder a questionários com perguntas sobre depressão e desesperança. Além dos questionários, as pacientes serão submetidas a exame da boca e coleta de saliva para análise dos níveis de DHEA. Serão fornecidos frascos para as pacientes e a coleta de saliva será realizada pelas mesmas nos seguintes horários: entre 8:00 e 10:00 da manhã (antes do café da manhã) e entre 19:00 e 21:00 (antes do jantar). Os frascos, armazenados na geladeira, serão entregues pelas pacientes no dia seguinte. Todas as amostras serão então armazenadas em freezer a -20°C até a data da análise. Não haverá qualquer tipo de custo às pacientes da pesquisa.

III – Os riscos para os indivíduos são inexistentes, pois se trata de preenchimento de questionários, coleta de saliva e exame da boca.

IV – O objetivo deste estudo é relacionar a Síndrome da Ardência Bucal com os níveis salivares do hormônio DHEA e com os escores obtidos nos questionários de desesperança e depressão para identificar fatores de risco para a síndrome.

Pelo presente termo de consentimento, declaro que fui esclarecido, de forma detalhada, livre de qualquer constrangimento e obrigação, dos procedimentos a que serei submetido, eventuais desconfortos e benefícios do presente projeto de pesquisa, todos acima citados.

Fui igualmente informado:

- da garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida acerca dos procedimentos, benefícios e outros assuntos relacionados com a pesquisa;
- da liberdade de retirar meu consentimento a qualquer momento, e deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuação do meu acompanhamento e tratamento;
- da segurança que não serei identificado, e que se manterá o caráter confidencial das informações relacionadas com a minha privacidade;
- do compromisso de fornecer informação atualizada durante o estudo;

O pesquisador responsável por esse projeto é Prof<sup>a</sup>. Dra. Fernanda Salum, tendo este documento sido revisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia e do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul em / / .

**Para qualquer esclarecimento ou dúvidas, antes e durante a pesquisa, entre em contato com os pesquisadores Prof<sup>a</sup>. Dra. Fernanda Salum pelo fone (51)81829945 (responsável) ou com a Doutoranda Carolina Sommer Dias Fernandes, fone (51) 99437064. Para qualquer pergunta sobre meus direitos como participante deste estudo, ou se penso que fui prejudicado pela minha participação, posso entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São Lucas da PUCRS, através do fone (51)33203345.**

Eu, \_\_\_\_\_,

declaro que, após ler as informações acima e estar suficientemente esclarecido (a) estou plenamente de acordo com a realização do estudo. Assim, garanto minha colaboração e autorizo a minha participação, sendo responsável por ela.

DATA: \_\_\_\_\_ R.G: \_\_\_\_\_

ASSINATURA: \_\_\_\_\_.

## APÊNDICE B – Ficha de Exame do Paciente

Código

### DADOS DE IDENTIFICAÇÃO:

Nome: \_\_\_\_\_ RG: \_\_\_\_\_  
 Raça: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Altura: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_  
 Endereço: \_\_\_\_\_ CEP: \_\_\_\_\_  
 Telefone: \_\_\_\_\_ Celular: \_\_\_\_\_  
 Local de trabalho: \_\_\_\_\_ Função exercida: \_\_\_\_\_  
 Data de nascimento: \_\_ \_\_ / \_\_ \_\_ / 19 \_\_ \_\_.

#### 1. Qual seu estado civil?

( ) Solteiro            ( ) Casado            ( ) Separado ou Divorciado.  
 ( ) Viúvo            ( ) União estável (Juntado).

#### 3. Qual é o nível de ensino formal que você completou?

( ) Fundamental    ( ) Médio    ( ) Superior

#### 4. Renda familiar mensal: R\$ \_\_\_\_\_.

### ANAMNESE

1. Sente a boca seca? ( ) sim            ( ) não

2. Sofre de alteração no paladar? ( ) sim ( ) não

3. Quais sintomas apresenta? \_\_\_\_\_

4. Há quanto tempo começou? \_\_\_\_\_

#### 5. Localização

( ) Ponta da língua    ( ) Dorso da língua    ( ) Borda da língua - ( ) E ( ) D

( ) Lábios – ( ) S ( ) I ( ) Mucosa bucal    ( ) Palato ( ) Outro: \_\_\_\_\_

#### 6. Em quais horários apresenta os sintomas?

( ) Manhã            ( ) Meio-dia            ( ) Tarde            ( ) Noite

7. Apresenta os sintomas todos os dias? \_\_\_\_\_

8. História Médica: \_\_\_\_\_

9. Medicamentos que faz uso continuamente: \_\_\_\_\_

**Exames Hematológicos:**

Eritrócitos 3,9 a 5,9 milhões	
Hematócrito 36% a 56%	
Hemoglobina M: 12-16/ H:14-18	
VCM 80 a 96	
CHCM 32,5 a 36	
HCM 27 a 31	
RDW 12 a 15	
Leucócitos 3.600 a 11.000	
Neutrófilos segmentados 3000 a 6000	

Neutrófilos bastonados 100 a 600	
Plasmócitos	
Basófilos	
Eosinófilos	
Monócitos	
Linfócitos	
Vit B12 225-1000	
Ácido Fólico Superior a 3	
Ferro Sérico 50 a 170	
Plaquetas 150.000 a 400.000	
VSG	
Glicose 70-110 mg/dl	

EXAME FÍSICO

**1. Alterações na Mucosa Bucal:** \_\_\_\_\_

**2. Uso de próteses:**

( ) Parcial ( ) superior ( ) Inferior

( ) Total ( ) superior ( ) Inferior

**3. Fluxo Salivar em repouso:** \_\_\_\_\_

**4. Fluxo Salivar estimulado:** \_\_\_\_\_

**5. Concentração de DHEA salivar:** \_\_\_\_\_

**6. Escores do Instrumento de Depressão:** \_\_\_\_\_

**7. Escores do Instrumento de Desesperança:** \_\_\_\_\_

## ANEXOS

**ANEXO A – Aprovação do Projeto pela Comissão Científica e de Ética da Faculdade de Odontologia da PUCRS**



*Comissão Científica e de Ética  
Faculdade da Odontologia da PUCRS*

Porto Alegre 02 de junho de 2006

**O Projeto de: Tese**

**Protocolado sob nº:** 0038/06  
**Intitulado:** Associação entre síndrome da ardência bucal e concentrações salivares de deidroepiandrosterona (DHEA), escores de depressão e desesperança  
**Pesquisador Responsável:** Profa. Dra. Fernanda Golçaves Salum  
**Pesquisadores Associados:** Carolina Sommer Dias Fernandes  
**Nível:** Doutorado

Foi **aprovado** pela Comissão Científica e de Ética da Faculdade de Odontologia da PUCRS em 02 de junho de 2006.

*Este projeto deverá ser imediatamente encaminhado ao CEP/PUCRS.*



*Prof. Dra. Marília Gerhardt de Oliveira*  
**Profa. Dra. Marília Gerhardt de Oliveira**  
 Presidente da Comissão Científica e de Ética da  
 Faculdade de Odontologia da PUCRS



## ANEXO B – Aprovação do Projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da PUCRS



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP - PUCRS



Ofício 1105/06-CEP

Porto Alegre, 22 de setembro de 2006.

Senhor(a) Pesquisador(a):

O Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS apreciou e aprovou seu protocolo de pesquisa registro CEP 06/03348, intitulado: **“Associação entre síndrome da ardência bucal e concentrações salivares de deidroepiandrosterona (DHEA), escores de depressão e desesperança”**.

Sua investigação está autorizada a partir da presente data.

Relatórios parciais e final da pesquisa devem ser entregues a este CEP.

Atenciosamente,

Prof. Dr. José Roberto Goldim  
COORDENADOR DO CEP-PUCRS

Ilmo(a) Sr(a)  
Dr(a) Fernanda Gonçalves Salum  
N/Universidade

## ANEXO C - Instrumento BDI



Data: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_ Estado Civil: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_

Ocupação: \_\_\_\_\_ Escolaridade: \_\_\_\_\_

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, faça um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3) próximo à afirmação, em cada grupo, que descreve **melhor** a maneira que você tem se sentido na **última semana, incluindo hoje**. Se várias afirmações num grupo parecerem se aplicar igualmente bem, faça um círculo em cada uma. **Tome o cuidado de ler todas as afirmações, em cada grupo, antes de fazer a sua escolha.**

<p><b>1</b> 0 Não me sinto triste. 1 Eu me sinto triste. 2 Estou sempre triste e não consigo sair disto. 3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.</p> <p><b>2</b> 0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro. 1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro. 2 Acho que nada tenho a esperar. 3 Acho o futuro sem esperança e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar.</p> <p><b>3</b> 0 Não me sinto um fracasso. 1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum. 2 Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos. 3 Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso.</p> <p><b>4</b> 0 Tenho tanto prazer em tudo como antes. 1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes. 2 Não encontro um prazer real em mais nada. 3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo.</p> <p><b>5</b> 0 Não me sinto especialmente culpado. 1 Eu me sinto culpado grande parte do tempo. 2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo. 3 Eu me sinto sempre culpado.</p> <p><b>6</b> 0 Não acho que esteja sendo punido. 1 Acho que posso ser punido. 2 Creio que vou ser punido. 3 Acho que estou sendo punido.</p> <p><b>7</b> 0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo. 1 Estou decepcionado comigo mesmo. 2 Estou enojado de mim. 3 Eu me odeio.</p>	<p><b>8</b> 0 Não me sinto de qualquer modo pior que os outros. 1 Sou crítico em relação a mim por minhas fraquezas ou erros. 2 Eu me culpo sempre por minhas falhas. 3 Eu me culpo por tudo de mal que acontece.</p> <p><b>9</b> 0 Não tenho quaisquer idéias de me matar. 1 Tenho idéias de me matar, mas não as executaria. 2 Gostaria de me matar. 3 Eu me mataria se tivesse oportunidade.</p> <p><b>10</b> 0 Não choro mais que o habitual. 1 Choro mais agora do que costumava. 2 Agora, choro o tempo todo. 3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo, mesmo que o queira.</p> <p><b>11</b> 0 Não sou mais irritado agora do que já fui. 1 Fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava. 2 Agora, eu me sinto irritado o tempo todo. 3 Não me irrita mais com coisas que costumavam me irritar.</p> <p><b>12</b> 0 Não perdi o interesse pelas outras pessoas. 1 Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava estar. 2 Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas. 3 Perdi todo o interesse pelas outras pessoas.</p> <p><b>13</b> 0 Tomo decisões tão bem quanto antes. 1 Adio as tomadas de decisões mais do que costumava. 2 Tenho mais dificuldades de tomar decisões do que antes. 3 Absolutamente não consigo mais tomar decisões.</p>
---	---

Subtotal da Página 1 **CONTINUAÇÃO NO VERSO**

"Traduzido e adaptado por permissão de The Psychological Corporation, U.S.A. Direitos reservados ©1991, a Aaron T. Beck. Tradução para a língua portuguesa. Direitos reservados ©1993 a Aaron T. Beck. Todos os direitos reservados."

Tradução e adaptação brasileira, 2001, Casa do Psicólogo® Livraria e Editora Ltda.  
BDI é um logotipo da Psychological Corporation.

<p><b>14</b> 0 Não acho que de qualquer modo pareço pior do que antes.</p> <p>1 Estou preocupado em estar parecendo velho ou sem atrativo.</p> <p>2 Acho que há mudanças permanentes na minha aparência, que me fazem parecer sem atrativo.</p> <p>3 Acredito que pareço feio.</p> <p><b>15</b> 0 Posso trabalhar tão bem quanto antes.</p> <p>1 É preciso algum esforço extra para fazer alguma coisa.</p> <p>2 Tenho que me esforçar muito para fazer alguma coisa.</p> <p>3 Não consigo mais fazer qualquer trabalho.</p> <p><b>16</b> 0 Consigo dormir tão bem como o habitual.</p> <p>1 Não durmo tão bem como costumava.</p> <p>2 Acordo 1 a 2 horas mais cedo do que habitualmente e acho difícil voltar a dormir.</p> <p>3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir.</p> <p><b>17</b> 0 Não fico mais cansado do que o habitual.</p> <p>1 Fico cansado mais facilmente do que costumava.</p> <p>2 Fico cansado em fazer qualquer coisa.</p> <p>3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.</p> <p><b>18</b> 0 O meu apetite não está pior do que o habitual.</p> <p>1 Meu apetite não é tão bom como costumava ser.</p> <p>2 Meu apetite é muito pior agora.</p> <p>3 Absolutamente não tenho mais apetite.</p>	<p><b>19</b> 0 Não tenho perdido muito peso se é que perdi algum recentemente.</p> <p>1 Perdi mais do que 2 quilos e meio.</p> <p>2 Perdi mais do que 5 quilos.</p> <p>3 Perdi mais do que 7 quilos.</p> <p>Estou tentando perder peso de propósito, comendo menos: Sim _____ Não _____</p> <p><b>20</b> 0 Não estou mais preocupado com a minha saúde do que o habitual.</p> <p>1 Estou preocupado com problemas físicos, tais como dores, indisposição do estômago ou constipação.</p> <p>2 Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa.</p> <p>3 Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa.</p> <p><b>21</b> 0 Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo.</p> <p>1 Estou menos interessado por sexo do que costumava.</p> <p>2 Estou muito menos interessado por sexo agora.</p> <p>3 Perdi completamente o interesse por sexo.</p>
---	---

\_\_\_\_\_ Subtotal da Página 2

\_\_\_\_\_ Subtotal da Página 1

\_\_\_\_\_            Escore Total.

## ANEXO D – Instrumento BHS



Data: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_ Estado Civil: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_

Ocupação: \_\_\_\_\_ Escolaridade: \_\_\_\_\_

Este questionário consiste em 20 afirmações. Por favor, leia as afirmações cuidadosamente, uma por uma. Se a afirmação descreve a sua atitude na **última semana, incluindo hoje**, escureça o círculo com “C”, indicando CERTO, na mesma linha da afirmação. Se a afirmação não descreve a sua atitude, escureça o círculo com “E”, indicando ERRADO, na mesma linha da afirmação. **Por favor, procure ler cuidadosamente cada afirmação.**

- |   |                       |                       |
|---|-----------------------|-----------------------|
| 1. Penso no futuro com esperança e entusiasmo.  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 2. Seria melhor desistir, porque nada há que eu possa fazer para tornar as coisas melhores para mim.          | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 3. Quando as coisas vão mal, me ajuda saber que elas não podem continuar assim para sempre.                   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 4. Não consigo imaginar que espécie de vida será a minha em dez anos.   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 5. Tenho tempo suficiente para realizar as coisas que quero fazer.  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 6. No futuro, eu espero ter sucesso no que mais me interessa.   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 7. Meu futuro me parece negro.  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 8. Acontece que tenho uma sorte especial e espero conseguir mais coisas boas da vida do que uma pessoa comum. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 9. Simplesmente não consigo aproveitar as oportunidades e não há razão para que consiga, no futuro.           | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 10. Minhas experiências passadas me prepararam bem para o futuro.   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 11. Tudo o que posso ver à minha frente é mais desprazer do que prazer.                                       | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 12. Não espero conseguir o que realmente quero.   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 13. Quando penso no futuro, espero ser mais feliz do que sou agora.   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 14. As coisas simplesmente não se resolvem da maneira que eu quero.   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 15. Tenho uma grande fé no futuro.  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 16. Nunca consigo o que quero. Assim, é tolice querer qualquer coisa.   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 17. É pouco provável que eu vá obter qualquer satisfação real, no futuro.                                     | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 18. O futuro me parece vago e incerto.  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 19. Posso esperar mais tempos bons do que maus.   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 20. Não adianta tentar realmente obter algo que quero, porque provavelmente não vou conseguir.                | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

“Traduzido e adaptado por permissão de The Psychological Corporation, U.S.A. Direitos reservados ©1991, a Aaron T. Beck. Tradução para a língua portuguesa. Direitos reservados ©1993 a Aaron T. Beck. Todos os direitos reservados.”

Tradução e adaptação brasileira, 2001, Casa do Psicólogo® Livraria e Editora Ltda.  
BHS é um logotipo da Psychological Corporation.



## ANEXO E – Bula do kit de análise de DHEA

### INSTRUÇÕES DE USO

GENESE - Trabalhando para seu futuro



REVISÃO: 04/04/2005

#### I. FINALIDADE

O Kit para Radioimunoensaio com Tubos Revestidos DHEA ACTIVE™ DSL-9000 fornece materiais e instruções para a determinação quantitativa de dehidroepiandrosterona em soro e plasma. Este ensaio destina-se ao uso diagnóstico *in vitro*.

#### II. RESUMO E EXPLICAÇÃO DO TESTE

A dehidroepiandrosterona (DHEA: androstenolona: 3 $\beta$ -hidroxi-5-androsten-17-ona) é um esteroide C<sub>19</sub> produzido no córtex adrenal e, numa menor extensão, nas gônadas (1-3). A DHEA atua como um precursor na síntese de testosterona e estrógeno. Devido à presença de um grupo 17-oxo (ao invés de uma hidroxila), a DHEA possui atividade androgênica relativamente fraca, a qual tem sido estimada como sendo ao redor de 10% da testosterona (1). Porém em recém-nascidos, crianças próximo da puberdade e mulheres adultas, os níveis de DHEA circulante podem estar várias vezes mais altos que as concentrações de testosterona, podendo ocorrer uma conversão rápida no tecido periférico para estrógenos mais potentes (androstenediona e testosterona) e estrógeno. Além disso, a DHEA possui relativamente pouca afinidade para a globulina de ligação a hormônios sexuais (SHBG). Estes fatores podem aumentar a biopotência fisiológica da DHEA.

O papel fisiológico da DHEA não foi conclusivamente definido (4,5). Uma variedade de efeitos *in vitro* incluindo efeitos antiproliferativos em diferentes linhagens de células e efeitos no metabolismo de células mediado por enzimas foram relatados. Estudos *in vivo* sugerem que a DHEA possa afetar o metabolismo de colesterol e lipídeos, sensibilidade à insulina e secreção de insulina e função imunológica. Níveis anormais de DHEA foram relatados na esquizofrenia (6) e obesidade (7). A administração terapêutica de DHEA foi proposta para várias condições, incluindo obesidade e doença cardiovascular (4,5).

Os níveis séricos de DHEA são relativamente altos no feto e no recém-nascido, baixos durante a infância e aumentam durante a puberdade (8,9). Níveis elevados de DHEA durante a adrenarquia podem contribuir para o desenvolvimento de pelos pubianos secundários. Os níveis séricos de DHEA progressivamente declinam após a terceira década de vida (4,10,11). Nenhuma alteração consistente nos níveis séricos de DHEA ocorre durante o ciclo menstrual ou gravidez; contudo, pode ocorrer nível baixo de DHEA na mulher pré-menopausa (12).

A DHEA possui uma taxa de depuração metabólica rápida em comparação com o seu conjugado sulfatado, a DHEA-S. Por esta causa, os níveis séricos de DHEA são de 100 a 1000 vezes mais baixos que os níveis de DHEA-S. Em adição, os níveis séricos de DHEA apresentam variação diurna significativa, a qual é dependente do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) (4,10). Os níveis séricos de DHEA aumentam em resposta à administração exógena de ACTH (7).

A determinação de DHEA sérica é um marcador útil da síntese de andrógenos adrenais. Níveis anormalmente baixos podem ocorrer no hipoadrenalismo e níveis elevados ocorrem em várias condições, incluindo adenoma adrenal virilizante e carcinoma (13), deficiências de 21-hidroxiase e 3 $\beta$ -hidroxiesteróide desidrogenase e em alguns casos de hirsutismo feminino (3). Como a DHEA é produzida pelas gônadas em quantidades reduzidas, as determinações de níveis de DHEA podem auxiliar na localização de fontes de andrógenos em condições virilizantes.

O Kit RIA DHEA DSL ACTIVE utiliza uma preparação de anticorpo específico e sensível com baixa reatividade cruzada a outros compostos fisiológicos, incluindo DHEA-S. De forma diferente de outros métodos para determinação de DHEA, o RIA DSL para DHEA não requer extração prévia da amostra.

#### III. PRINCÍPIO DO ENSAIO

O procedimento segue o princípio básico de radioimunoensaio, onde existe competição entre um antígeno radioativo e um não radioativo por um número fixo de sítios de ligação ao anticorpo (14). A quantidade de DHEA marcada [1-125] ligada ao anticorpo é inversamente proporcional à concentração de DHEA presente na amostra. A separação do antígeno livre e do ligado é feita por decantação ou aspiração dos tubos revestidos com anticorpo.

#### IV. REAGENTES

Os códigos para o kit RIA DHEA DSL ACTIVE™ são os seguintes: DSL-9000 (100 tubos) e DSL 9000-5 (500 tubos). Cada kit contém os seguintes reagentes:

##### A. Padrões DHEA:

Um frasco, 2 mL, identificado como A, contendo 0 ng/mL e cinco frascos, 1 mL cada, identificados de B a F, contendo concentrações de, aproximadamente 0,2,

1,0, 2,5, 10,0 e 30,0 ng/mL (0,7 – 103,8 nmol/L) de DHEA (sintética) em um tampão a base de proteínas (BSA) contendo azida sódica como conservante. Consultar os rótulos das embalagens para obter as concentrações exatas. Armazenar os frascos fechados de 2 – 8°C até a data de validade. Para períodos mais longos, armazenar a –20 °C, ou à temperatura inferior até a data de validade.

\* DSL-9000(500 tubos) contém três conjuntos de calibradores.

NOTA: Devido à ausência de materiais universalmente aceitáveis, a preparação de referência para os Padrões & Controles de DHEA foram obtidas por Steraloids, Inc. USA, purificada por HPLC, pureza verificada por cromatografia de camada delgada e desempenho verificado por imunensaio.

##### B. Reagente DHEA [1-125]: (Vermelho)

Um frasco, 55 mL cada, contendo < 5  $\mu$ Ci (185 kBq) de DHEA marcada [1-125] em tampão a base de proteína (BSA) contendo azida sódica como conservante. Armazenar entre 2 – 8 °C até a data de validade.

\*DSL-9000(500 tubos) contém 5 frascos de reagentes.

##### C. Tubos Revestidos com Anti-DHEA: (Borda Creme)

100 tubos plásticos (DSL-9000) com imunoglobulina policlônica de coelho anti-DHEA imobilizada na parede interna de cada tubo. Armazenar entre 2 – 30 °C até a data de validade.

\* DSL-9000 (500 tubos) contém quinhentos (500) tubos plásticos.

##### D. Controles DHEA:

Dois frascos, 1 mL cada, Níveis I e II, contendo concentrações baixa e alta de DHEA em um tampão a base de proteína (BSA), com azida sódica como conservante. Consultar os rótulos dos frascos para as faixas de referência. Armazenar os frascos fechados de 2 – 8°C até a data de validade. Para períodos mais longos, armazenar a –20 °C, ou à temperatura inferior até a data de validade.

\*DSL-9000 (500 testes) contém três conjuntos de controles.

Nota: Todos os reagentes e amostras devem atingir a temperatura ambiente (~25 °C) e serem bem homogeneizados suavemente por inversão antes do uso.

##### V. PRECAUÇÕES

Para uso diagnóstico *in vitro*.

Não é destinado ao uso interno ou externo em seres humanos ou animais.

##### CAUIDADO: MATERIAL RADIOATIVO

Consulte as regulamentações de radiação, padrões, e procedimentos aplicáveis para a sua facilidade em manusear, armazenar, e descartar materiais radioativos.

Este material radioativo deve ser recebido, adquirido, e usado somente por médicos, laboratórios clínicos ou hospitalares e somente deve ser usado para testes de laboratório ou clínicos *in vitro* que não envolvam administração interna ou externa do material, ou da radiação dele resultante, para seres humanos e animais. O seu recebimento, aquisição, uso e transferência estão sujeitos a regulamentações de cada país.

Para minimizar os riscos de exposição a radiação, manuseie materiais radioativos como recomendado pela regulamentação padrão apropriada e no "Occupational Radiation Protection Safety Guide, Safety Standards Series N° RS-G-1.1," 1999, publicado pela "International Atomic Energy Agency".

As seguintes Boas Práticas para Laboratório universais devem ser observadas:

- Não comer, beber, fumar ou aplicar cosméticos na área onde os materiais radioativos estiverem sendo manipulados.
- Não pipetar com a boca.
- Usar aventais e luvas descartáveis quando manipular materiais imunodiagnósticos.
- Lavar muito bem as mãos após manipular materiais imunodiagnósticos.
- Cobrir a superfície de trabalho com papel absorvente descartável.
- Limpar todos os respingos muito bem e imediatamente e descontaminar a superfície afetada.
- Evite a geração de aerossóis.
- Providencie ventilação adequada.
- Manuseie e descarte os reagentes e materiais de acordo com a regulamentação aplicável.

##### AVISO: Material Potencialmente Nocivo à Saúde

Este kit contém alguns reagentes fabricados com material de fonte humana (ex. soro ou plasma) ou usados em conjunto com materiais de fonte humana. O material neste kit foi testado por métodos recomendados pela FDA e não se apresentaram reativos para anticorpo HIV-1/2, HCV e HBsAg. Nenhum método pode oferecer completa garantia de eliminação de riscos potenciais à saúde. Estes reagentes devem ser manipulados no Nível de Biossegurança 2, conforme recomendado para qualquer amostra de sangue ou soro potencialmente infecciosa no manual do CDC/NIH "Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories" (Biossegurança em Laboratórios Microbiológicos e Biomédicos), 4ª Edição, Abril 1999.

##### CAUIDADO: Perigo Químico:

Alguns dos reagentes neste kit contém azida sódica como conservante em concentrações abaixo do limite permitido de <0,1%. Mesmo significativamente

## INSTRUÇÕES DE USO

GENESE - Trabalhando para seu futuro

diluída azida sódica concentrada é um irritante para a pele e membranas mucosas e pode reagir com o cobre e chumbo das tubulações e formar azidas metálicas explosivas, especialmente se acumulada. Esta substância está sob a forma diluída, e por isto, pode minimizar os riscos de exposição significativamente, mas não completamente. Evite contato com a pele, olhos, e roupas. Em caso de contato com qualquer um destes reagentes, lave a área completamente com água e procure orientação médica. Descarte todo material não radioativo e os reagentes sem risco de contaminação deixando correr uma grande quantidade de água a fim de prevenir a formação de produtos químicos perigosos no sistema de tubulação. Para maiores informações a respeito de substâncias de riscos pertencentes a este kit, por favor, consulte os componentes específicos no MSDS, ou consulte o site [www.DSLabs.com](http://www.DSLabs.com) ou solicite a informação.

### VI. COLETA E PREPARAÇÃO DE AMOSTRAS

O soro ou plasma (EDTA) pode ser usado e as precauções normais para punção venosa devem ser observadas. As amostras podem ser armazenadas entre 2 – 8 °C por até 24 horas e devem ser congeladas a –20 °C, ou temperatura inferior por até dois anos em recipientes hermeticamente fechados (15). Não utilizar amostras hemolisadas ou lipêmicas. Em um estudo realizado pelo fabricante, os valores obtidos para 10 amostras de soro ou plasma coletado com EDTA foram comparados utilizando o Kit RIA DSL-9000. Os resultados foram os seguintes:

$$[\text{soro}] = 1,04 [\text{plasma}] + 0,05$$

$$r^2 = 0,99, p < 0,001$$

### VII. OBSERVAÇÕES SOBRE O PROCEDIMENTO

Um bom entendimento destas instruções de uso é necessário para o sucesso do uso deste produto. Resultados confiáveis serão somente obtidos utilizando-se técnicas de laboratório precisas e seguindo-se exatamente as instruções de uso. Uma curva padrão deve ser incluída em cada ensaio.

Não misturar vários lote de nenhum componente do kit dentro de um ensaio individual. Não usar nenhum componente além da data de validade indicada na embalagem.

Após remoção dos reagentes de ensaio do refrigerador, aguardar até que atinjam a temperatura ambiente (~25 °C) antes de pipetá-los. Reagentes não utilizados podem ser estocados conforme especificado na seção Reagente, Padrões e Controles devem ser misturados antes do uso invertendo-os ou utilizando movimentos rotatórios suaves, ao invés de vórtex. Para garantir uma mistura homogênea dos reagentes em cada tubo de ensaio, agitação suave ou vórtex é essencial.

O fato de não se obter valores apropriados para os controles pode indicar manipulações imprecisas, manipulação inadequada das amostras ou deterioração de reagentes. Se os tubos não forem bem drenados após a decantação pode-se obter replicação baixa e valores errôneos.

### VIII. PROCEDIMENTO DO ENSAIO

#### A. Materiais fornecidos:

Materiais fornecidos no kit RIA DHEA ACTIVE™ DSL, Código DSL-9000

Material	DSL-9000 (100 tubos)		DSL-9000-5 (500 tubos)	
	Quantidade	Código #	Quantidade	Código #
Padrão DHEA A	Um frasco	8901	Três frascos	8901
Padrão DHEA B	Um frasco	8902	Três frascos	8902
Padrão DHEA C	Um frasco	8903	Três frascos	8903
Padrão DHEA D	Um frasco	8904	Três frascos	8904
Padrão DHEA E	Um frasco	8905	Três frascos	8905
Padrão DHEA F	Um frasco	8906	Três frascos	8906
Tubos Revestidos com Anti-DHEA	100 Tubos	9010	500 Tubos	9010
Reagente Anti-DHEA [I-125]	Um frasco	8920	Cinco frascos	8920
Controle DHEA Nivel I	Um Frasco	8951	Três frascos	8951
Controle DHEA Nivel II	Um Frasco	8952	Três frascos	8952

#### B. Materiais Necessários Não Fornecidos:

- Tubos de ensaio de plástico de 12 x 75 mm.
- Estante para tubos de ensaio 12 x 75 mm.
- Pipeta de precisão para dispensação de 100 µL.
- Pipeta de repetição para dispensação de 500 µL.
- Agitador de vórtex
- Banho-maria com temperatura controlada, 37 ± 2 °C.
- Material absorvente para drenagem dos tubos
- Contador gama
- Papel gráfico semi-log ou programa de análise de dados de RIA

#### C. Procedimento de Ensaio

Aguardar até que todos os reagentes atinjam a temperatura ambiente (~25 °C) e homogeneizá-los muito bem por inversão suave antes do uso. Analisar Padrões, Controles e amostras em duplicata.

1. Identificar dois tubos normais (não revestidos) para Contagem Total. Identificar e preparar Tubos Revestidos com Anti-DHEA em duplicata, para Padrões, Controles e amostras.
2. Pipetar 100 µL dos Padrões, Controles e amostras nos tubos apropriados. Pipetar nos fundos dos tubos.
3. Adicionar 500 µL de Reagente DHEA [I-125] a cada tubo.
4. Agitar todos os tubos em vórtex de 1 a 3 segundos.
5. Incubar todos os tubos a 37 °C por 2 horas.
6. Decantar todos os tubos, exceto os de Contagem Total, por inversão simultânea com uma estante de espuma sobre um receptáculo de resíduos radioativos. Inverter firmemente os tubos sobre um material absorvente, para facilitar a drenagem, e deixá-los secar sobre o material absorvente por pelo menos 2 minutos. Drenar bem os tubos a fim de remover todas as gotículas que estejam aderidas às bordas antes de retornar os tubos com as bordas para cima. Se os tubos não forem adequadamente drenados, pode-se obter uma baixa replicação e valores errôneos.
7. Contar todos os tubos em um contador gama por 1 minuto.

### IX. RESULTADOS

Os resultados destas Instruções de Uso foram calculados utilizando um ajuste de curva log-linear. Outros métodos de redução de dados podem gerar resultados ligeiramente diferentes.

A. Calcular as médias das contagens por minuto (cpm) para cada Padrão, Controle e amostra. Calcular a %B/T ou %B/Bo para cada Padrão, Controle e amostra da seguinte forma:

$$\% B/T = \frac{\text{Contagem Média das Amostras}}{\text{Contagem Total Média}} \times 100$$

$$\% B/Bo = \frac{\text{Contagem Média das Amostras}}{\text{Contagem Média do Padrão 0 ng/ml}} \times 100$$

B. Construir uma curva com %B/Bo para cada Padrão de DHEA (eixo y) contra a concentração de DHEA (eixo x) em um papel gráfico log-linear (semi-log). Construir a curva padrão através da média dos pontos em duplicata.

C. Determinar a concentração de DHEA das médias de contagens das duplicatas de cada Controle e amostras a partir da curva padrão.

D. Qualquer amostra que apresentar leitura maior que o padrão mais alto, deve ser adequadamente diluída com o Padrão DHEA 0 ng/mL e ser analisada novamente.

E. Qualquer amostra que apresentar leitura inferior ao padrão mais baixo, deve ser relacionada desta maneira.

### X. LIMITAÇÕES

- Os reagentes fornecidos neste kit são otimizados para a determinação de níveis de DHEA em soro ou plasma coletado com EDTA.
- Evitar congelar e descongelar repetidamente os reagentes contidos neste kit, assim como as amostras de pacientes.
- Amostras hemolisadas e lipêmicas podem gerar resultados falsos e não devem ser utilizadas.

### XI. CONTROLE DE QUALIDADE

- A ligação máxima (%B/T) ou contagens ligadas na ausência de antígeno não marcado, é de aproximadamente 40% quando um traçador recentemente marcado é usado e pode cair para 20% com a aproximação da data de validade. Uma ligação máxima menor que 20% pode indicar deterioração de reagentes, contaminação ou técnica inadequada.
- Os Controles DSL ou outros controles comerciais devem cair dentro dos limites de confiança estabelecidos. Os limites de confiança para os Controles DSL são impressos nos rótulos dos frascos dos controles. Os controles de níveis alto e baixo devem ser incluídos em cada ensaio.

CURVA PADRÃO TÍPICA DO ACTIVE™ DHEA

Tubo nº	Identificação do tubo	Ligado (cpm)	Média (cpm)	L/T (%)	L/Lo (%)	DHEA (ng/mL)
1,2	Contagem Total	76937 78265	77601			
3, 4	Padrões A	39920 36033	37977	48,9	100,0	0
5,6		B				
7,8	C	19536 20250	19893	25,6	52,4	1,0
9,10	D	13533 13733	13633	17,6	35,9	2,5

GENESE - Produtos Farmacêuticos e Diagnósticos

TEL: 11 3341.6987



## INSTRUÇÕES DE USO

11,12	E	6126	6126	7,9	16,1	10,0
13,14	F	6126	3541	4,6	9,3	30,0
		3548				
		3534				
15, 16	Controles	24328	24836	32,0	65,4	0,49
17,18	Nível I	25343	14292	18,4	37,6	2,27
		14516				
		14068				

ED<sub>50</sub> = 1,14 ng/mL

Aviso: Os dados acima não devem ser utilizados no lugar dos dados obtidos pelo usuário no laboratório.

### XII. VALORES ESPERADOS

Cada laboratório deverá estabelecer os seus próprios valores para a faixa normal e patológica para DHEA. Os dados a seguir foram coletados utilizando o Kit DHEA DSL-8900 para indivíduos adultos normais:

Sexo	N	Idade (em anos) média ± DP	DHEA (ng/mL)	
			Mediana	Faixa Absoluta
Masculino	33	47 ± 31, faixa 16 - 79	4,6	1,4 - 12,5
Feminino	61	51 ± 29, faixa 22 - 80	3,0	0,8 - 10,5

Para a população como um todo, os níveis de DHEA foram inversamente relacionados com a idade ( $r^2 = 0,28$ ,  $p = 0,007$ ).

Ver a seção Comparação de Métodos entre o Kit RIA DHEA DSL-8900 e o Kit RIA com Tubos Revestidos DHEA ACTIVE DSL-9000.

### XIII. CARACTERÍSTICAS DE DESEMPENHO

Todas as características de desempenho foram expressas em ng/mL. Para converter para nmol/L:

$$\text{ng/mL} \times 3,46 = \text{nmol/L}$$

#### A. Sensibilidade

A sensibilidade teórica, ou limite de detecção mínimo, calculado através da interpolação da média menos dois desvios padrões de 14 replicatas do Padrão DHEA 0 ng/mL e de 0,02 ng/mL.

#### B. Precisão

A precisão intra-ensaio foi determinada a partir da média de 12 replicatas para cada amostra.

Amostra	n	Média (ng/mL)	Desvio Padrão (ng/mL)	Coefficiente de Variação (%)
I	12	1,24	0,07	5,6
II	12	2,63	0,28	10,6
III	12	9,51	0,69	7,3

A precisão inter-ensaio foi determinada a partir da média da média de duplicatas de 10 corridas separadas.

Amostra	n	Média (ng/mL)	Desvio Padrão (ng/mL)	Coefficiente de Variação (%)
I	10	0,98	0,10	10,2
II	10	2,55	0,20	7,8
III	10	10,34	0,72	7,0

#### C. Recuperação

Três amostras de soro contendo diferentes níveis de DHEA endógena foram inoculadas com quantidades conhecidas de DHEA e foram analisadas.

Amostra	Endógeno (ng/mL)	Adicionado (ng/mL)	Esperado (ng/mL)	Observado (ng/mL)	Recuperação (%)
I	0,32	0,45	0,77	0,86	112
		1,20	1,52	1,56	103
		4,85	5,17	5,06	98
II	1,36	0,45	1,81	1,92	106
		1,20	2,56	2,73	107
		4,85	6,21	6,72	108
III	11,51	0,45	11,96	10,01	84
		1,20	12,71	10,93	86
		4,85	16,33	16,29	100

#### D. Linearidade de Diluição

Três amostras séricas foram diluídas com Padrão DHEA 0 ng/ml e analisadas.

Amostra	Fator de Diluição	Esperado (ng/mL)	Observado (ng/mL)	Recuperação (%)
---------	-------------------	------------------	-------------------	-----------------

## GENESE - Trabalhando para seu futuro

I	-	-	4,35	-
	1:2	2,17	2,25	104
	1:4	1,08	1,05	97
	1:8	0,54	0,54	100
	1:16	0,27	0,28	104
II	-	-	9,14	-
	1:2	4,57	4,38	96
	1:4	2,28	2,29	100
	1:8	1,14	1,09	96
	1:16	0,57	0,55	96
III	-	-	15,99	-
	1:2	7,99	7,48	94
	1:4	3,99	4,16	104
	1:8	1,99	2,09	105
	1:16	0,99	1,07	108
	1:32	0,49	0,50	102

### E. Especificidade

A reatividade cruzada do anti-soro para DHEA foi determinada contra vários compostos com o ensaio DSL-9000. A porcentagem de reatividade cruzada é expressa como a relação entre a concentração de DHEA e a concentração do composto reativo a 50% de ligação com o Padrão DHEA 0 ng/mL.

Composto	% Reatividade Cruzada
Deidroepiandrosterona (DHEA)	100
Isoandrosterona	0,45
Androstenediona	0,19
5 $\alpha$ -Androstane-3,17-diona	0,04
5-Androstene-3 $\beta$ , 17 $\beta$ -diol	0,03
Androsterona	0,03
11-Desoxicortisol	ND
Progesterona	ND
Dexametasona	ND
Sulfato de DHEA	ND
Testosterona	ND
19-Hidroxiandrostenediona	ND
Androstanolona (5 $\alpha$ -Dehidrotestosterona)	ND
5 $\beta$ -Androstene-3 $\alpha$ -ol-17-ona	ND
5 $\alpha$ -Androstane-3 $\alpha$ , 17 $\beta$ -diol	ND
5 $\beta$ -Androstane-3, 17-diona	ND
4-Androsten-11 $\beta$ -ol-3, 17-diona	ND
5(10)Estren-17 $\alpha$ -Etilnil-17 $\beta$ -ol-3-ona	ND
4-Androsten-17 $\beta$ -ol-3, 11-diona	ND
4-Androsten 17 $\alpha$ -Etilnil-17 $\beta$ -ol-3-ona	ND
5 $\beta$ -Androstane-3 $\alpha$ , 17 $\beta$ -diol	ND
5 $\beta$ -Androstane-3 $\beta$ , 17 $\beta$ -diol	ND
Aldosterona	ND
Corticosterona	ND
Cortisol	ND
Danazol	ND
Estriol	ND
Estrona	ND
Noretindrona	ND
Prednisona	ND
Espironolactona	ND
Triamcinolona	ND

ND = Não Detectável (< 0,001%)

### F. Comparação de Métodos

O Kit RIA de Tubos Revestidos DHEA ACTIVE DSL-9000 foi comparado ao Kit RIA DHEA DSL-8900 utilizando amostras com limites entre 0,94 - 8,81 ng/mL. Os resultados foram os seguintes:

N = 56 amostras de soro

Valores Médios: DSL-9000: 2,56 ± 1,55 ng/mL

DSL-8900: 2,64 ± 1,45 ng/mL

Regressão: [DSL-9000] = 1,03 [DSL-8900] - 0,16

$r^2 = 0,94$ ,  $p < 0,001$

### XIV. REFERÊNCIAS

- Dorfman RI, Shiple RA: Androgens. John Wiley and Sons, New York, 1956, pp. 116-128.
- Meikle AW, Daynes RA, Araneo BA: Adrenal androgen secretion and biological effects. Endocrinol Metab Clin North Am 20: 381-400, 1991.
- Fang S, Reideck L, Hsautem: IN Lifshitz F (ed): Pediatric Endocrinology, A Clinical Guide, second edition, Marcel Dekker, Inc, New York, 1990, pp. 259-291.
- Natziger AN, Herrington DM, Bush TL: Dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate: their relation to cardiovascular disease. Epidemiol Rev 13: 267-293, 1991.

**INSTRUÇÕES DE USO****GENESE - Trabalhando para seu futuro**

5. Berdanier CD, Parente JA Jr, McIntosh MK: Is dehydroepiandrosterone an antiobesity agent? *FASEB J* 7: 414-419, 1993.
6. Eto JL, Kadone JB, Tourney G, Mickelson R, Trader D, Szabo R, Davis V: Discrimination between schizophrenic and control subjects by means of plasma dehydroepiandrosterone measurements. *J Clin Endocrinol Metab* 52: 181-186, 1981.
7. De Pergola G, Giorgulli VA, Cospite MR, Giorgino F, Cignarelli M, Giorgino R: Low dehydroepiandrosterone circulating levels in premenopausal obese women with very high body mass index. *Metabolism* 40: 187-190, 1991.
8. de Paredi E, Forest MG: Unconjugated dehydroepiandrosterone plasma levels in normal subjects from birth to adolescence in human: the use of a sensitive radioimmunoassay. *J Clin Endocrinol Metab* 43: 982-991, 1976.
9. Lashansky G, Soenger P, Fishman K, Gautier T, Mayes D, Berg G, Di Martino-Nardi J, Reiter E: Normative data for adrenal steroidogenesis in a healthy pediatric population: age- and sex-related changes after adrenocorticotropin stimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 73: 674-686, 1991.
10. Zummoff B, Rosenfeld RS, Stain GW, Levin J, Fukushima DK: Sex differences in twenty-four hour mean plasma concentration of dehydroepiandrosterone (DHEA) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) and the DHEA to DHEAS ratio in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 57: 330-333, 1980.
11. Carlström K, Brady S, Lunell N-O, Lagrèlius A, Möllerström G, Pousette A, Ronnevik G, Stege R, von Scholitz B: Dehydroepiandrosterone sulphate and dehydroepiandrosterone in serum: differences related to age and sex. *Maturitas* 10: 297-306, 1988.
12. Key TJA, Pike MC, Wong DY, Moore JW: Long term effects of a first pregnancy on serum concentrations of dehydroepiandrosterone sulfate and dehydroepiandrosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 70: 1651-1653, 1990.
13. Lee PDK, Winter RJ, Green OC: Virilization adrenocortical tumors in childhood: Eight cases and a review of the literature. *Pediatrics* 76:437-444, 1985.
14. Yalow R, Berson S: Introduction and general considerations. IN Odell WD, Daughaday WH (eds): *Principles of Competitive Protein Binding Assays*. J.B.Lippincott Co., Philadelphia, 1971, pp. 1-19.
15. *Fundamentals of Clinical Chemistry*, 3<sup>rd</sup> ed. Tietz NW, ed. Philadelphia: WB Saunders Co., 1987: 560.

**Revisão-Assessoria: 21/07/2005**

Farm.Resp.: Dr. José Carlos Barbério – CRF-SP 1953

**Registro do Produto M.S.: 10337680042****CONSERVAR ENTRE +2 E + 8°C****Importado e distribuído por:****Genese Produtos Farmacêuticos e Diagnósticos Ltda.**

Autorização de Funcionamento M.S.:103376-8

Rua Diogo Vaz, 291 – CAMBUÇI

CNPJ. 68.384.155/0001-02

CEP. 01527-020 - São Paulo - SP

**Fabricado por:****Diagnostics Systems Laboratories, Inc.**

445 Medical Center Blvd.

Webster, Texas 77598-4217 USA

**Atendimento ao consumidor - Fone (0xx)(11)-3341.6987**