

DESIRÉE ROSA CAVALCANTI

**SÍNDROME DE ARDÊNCIA BUCAL: ESTUDO DUPLO CEGO
CRUZADO PLACEBO-CONTROLADO DA EFETIVIDADE DO
ÁCIDO ALFA-LIPÓICO SOBRE A SINTOMATOLOGIA E
AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO GUSTATÓRIA**

São Paulo

2008

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Desirée Rosa Cavalcanti

**Síndrome de ardência bucal: estudo duplo cego cruzado placebo-controlado
da efetividade do ácido alfa-lipóico sobre a sintomatologia e avaliação da
função gustatória**

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia da
Universidade de São Paulo, para obter o título de
Doutor, pelo Programa de Pós-Graduação em
Odontologia.

Área de Concentração: Diagnóstico Bucal

Orientador: Prof. Dr. Fernando Ricardo Xavier da Silveira

São Paulo

2008

Catálogo-na-Publicação
Serviço de Documentação Odontológica
Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Cavalcanti, Desirée Rosa

Síndrome de ardência bucal: estudo duplo cego cruzado placebo-controlado da efetividade do ácido alfa-lipóico sobre a sintomatologia e avaliação da função gustatória / Desirée Rosa Cavalcanti; orientador Fernando Ricardo Xavier da Silveira. -- São Paulo, 2008.

72p. : fig., tab.; 30 cm.

Tese (Doutorado - Programa de Pós-Graduação em Odontologia. Área de Concentração: Diagnóstico bucal) -- Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

1. Síndrome da ardência bucal – Terapêutica 2. Ácido alfa lipóico – Terapêutica 3. Diagnóstico bucal

CDD 617.63
BLACK D62

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE E COMUNICADA AO AUTOR A REFERÊNCIA DA CITAÇÃO.

São Paulo, ____/____/____

Assinatura:

E-mail:

FOLHA DE APROVAÇÃO

Cavalcanti DR. Síndrome de ardência bucal: estudo duplo cego cruzado placebo-controlado da efetividade do ácido alfa-lipóico sobre a sintomatologia e avaliação da função gustatória [Tese de Doutorado]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP; 2008.

São Paulo: ____ / ____ / 2008

Banca Examinadora

1. Prof. Dr.....

Titulação:

Julgamento:.....Assinatura:.....

2. Prof. (a) Dr.(a):

Titulação:

Julgamento: Assinatura:

3. Prof. Dr.:

Titulação:

Julgamento:.....Assinatura:.....

4. Prof. Dr.:

Titulação:

Julgamento:Assinatura:.....

5. Prof. Dr.:

Titulação:

Julgamento:.....Assinatura:.....

DEDICATÓRIA

*Aos pacientes que tive a oportunidade ajudar com o
trabalho das minhas mãos*

*Àqueles que com sua entrega e com sua confiança me
auxiliam todos os dias a trilhar o caminho infindável do
conhecimento*

Aos meus queridos Tiago e Luigi

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Fernando Ricardo Xavier da Silveira, pela satisfação de receber a sua orientação, por seu incentivo, por sua credibilidade em minha capacidade de realizar este estudo e finalmente por sua contribuição para que nosso trabalho fosse realizado com entusiasmo e tranqüilidade.

Ao Prof. Dr. Gilberto Marcucci, pela oportunidade de ingresso no curso de pós-graduação.

Ao Prof. Dr. Dante Antônio Migliari, Titular da Disciplina de Semiologia, pela orientação do estudo precedente, que foi a pedra fundamental para a realização deste estudo.

A Profa. Dra. Esther Goldenberg Birman, exemplo de competência e de vida, que está sempre presente em nossas mentes.

Ao Dr. Ricardo Fabian Miranda Zapata e Dr. Hassen Salman Filho, coordenadores de Saúde Bucal do Município de Suzano e aos ex-coordenadores Dra. Dulce Mitico Noyama de Lara e Dr. Ricardo Arita, pela confiança depositada em meu trabalho e pelo empenho em garantir as condições necessárias, junto ao serviço público, para que eu pudesse freqüentar o curso de pós-graduação.

Ao Prof. Giovanni Lodi, pesquisador da Faculdade de Odontologia da Universidade de Milão por suas valiosas sugestões para edição do artigo científico.

À Bianca Fréo por seu apoio ímpar.

Aos colegas pós-graduandos e especialmente aos professores da Disciplina de Semiologia por sua valiosa contribuição à minha formação.

AGRADECIMENTOS

À Dra. Miriam Yukie Nizuma, farmacêutica responsável pela randomização e à Supervisora Viviane Sivali Pereira, responsável pela manipulação dos medicamentos, da farmácia Nitratu de Mogi das Cruzes.

Ao Prof. Dr. José Nicolau do Laboratório de Biologia Oral da FOUSP e ao técnico Douglas pela disponibilização das substâncias utilizadas no teste de paladar.

Ao Prof. Alessandro Deana do IPEN pela realização da análise estatística.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo pelo apoio financeiro ao estudo (processo nº.2005;04564-0).

A todos os funcionários, colegas e amigos, que de uma forma ou de outra tenham prestado sua colaboração.

*Se és capaz de conservar o teu bom senso e a calma,
Quando os outros os perdem, e te acusam disso,*

*Se és capaz de confiar em ti, quando te ti duvidam
E, no entanto, perdoares que duvidem,*

*Se és capaz de esperar, sem perderes a esperança
E não caluniar os que te caluniam,*

*Se és capaz de sonhar, sem que o sonho te domine,
E pensar, sem reduzir teu pensamento a vício,*

*Se és capaz de enfrentar o triunfo e o desastre,
Sem fazer distinção entre estes dois impostores,*

*Se és capaz de ouvir a verdade que disseste,
Transformada por canalhas em armadilhas aos tolos,*

*Se és capaz de ver destruído o ideal da vida inteira
E construí-lo outra vez com ferramentas gastas,*

*Se és capaz de arriscar todos os teus haveres
Num lance corajoso, alheio ao resultado,*

*E perder e começar de novo o teu caminho,
Sem que ouça um suspiro quem seguir ao teu lado,*

*Se és capaz de forçar os teus músculos e nervos
E fazê-los servir-te se já quase não servem,*

*Se és capaz de falar ao povo e ficar digno
Ou de passear com reis conservando-te o mesmo,*

*Se não pode abalar-te amigo ou inimigo
E não sofrem decepção os que contam contigo,*

*Se podes preencher todo minuto que passa
Com sessenta segundos de tarefa acertada,*

*Se assim fores, meu filho, a Terra será tua,
Será teu tudo que nela existe
E não receies que te tomem,
Mas (ainda melhor que tudo isto)
Se assim fores, serás um HOMEM.*

Rudyard Kipling

Cavalcanti DR. Síndrome de ardência bucal: estudo duplo cego cruzado placebo-controlado da efetividade do ácido alfa-lipóico sobre a sintomatologia e avaliação da função gustatória [Tese de Doutorado]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP; 2008.

RESUMO

A síndrome de ardência bucal (SAB) é uma condição crônica, caracterizada por sensação de ardor bucal sem alterações clinicamente detectáveis. Afeta predominantemente mulheres no período pós-menopausa e sua terapêutica ainda não está estabelecida. Pelo menos dois terços destes pacientes apresentam queixa subjetiva de disgeusia como sintoma secundário associado. O objetivo deste estudo foi avaliar a efetividade do ácido alfa lipóico, como alternativa terapêutica no controle dos sintomas da SAB, por meio de um estudo duplo-cego cruzado, placebo-controlado. Foi realizada também uma investigação da função gustatória destes pacientes, pela aplicação de teste objetivo de reconhecimento dos quatro sabores básicos. Foram incluídos trinta e cinco pacientes (31 mulheres, 4 homens, média de idade 63,1 anos, variação 36-78 anos) e 31 pacientes completaram o estudo terapêutico. Os pacientes foram randomizados para dois ciclos de tratamento – um com ácido alfa lipóico e um com placebo, ambos administrados em cápsulas idênticas. Estes ciclos de tratamento foram separados por um período de “washout” de 20 dias. O sintoma de ardor bucal e a resposta terapêutica foram avaliadas utilizando uma escala visual de sintomatologia (EVS) numérica de 10 pontos antes do início e ao término de cada ciclo e pelo efeito global percebido (EGP), usando uma escala de 5 pontos ao término de cada ciclo de tratamento. O nível de redução

sobre o sintoma de ardor avaliado pela EVS foi estatisticamente significativa para ambos os tratamentos (31,15% com ácido alfa lipoico e 34,09% ao término do do primeiro ciclo; 12,55% para ácido alfa lipóico e 28,09% para placebo ao término do segundo ciclo). Considerando-se os resultados de EGP dos dois ciclos, 22 pacientes reportaram pelo menos alguma melhora após utilizarem ácido alfa lipóico e 23 pacientes após utilizarem placebo. A comparação dos *scores* obtidos dos dois ciclos pelo teste *t* falharam em demonstrar efetividade para ácido alfa lipóico sobre placebo. A queixa subjetiva de disgeusia esteve associada à de ardor em 60% dos casos. No teste objetivo de paladar foram verificados erros de identificação dos sabores básicos em 35,23% das amostras para o amargo, 20% para o azedo, 20% para o doce e 19% para salgado, estes erros foram observados também entre pacientes que não apresentavam a queixa subjetiva de disgeusia. Apenas 5 pacientes (14,28%) conseguiram identificar corretamente os quatro sabores básicos. A maior parte dos erros de identificação ocorreu para o sabor amargo e em baixas concentrações. A análise dos dados obtidos nos permitiu concluir que o ácido alfa lipóico não foi efetivo no controle dos sintomas associados à síndrome de ardência bucal e que existe uma associação da síndrome com as alterações da função gustatória.

Palavras-Chave: síndrome de ardência bucal; tratamento de SAB; ácido alfa lipóico; disgeusia

Cavalcanti DR. Burning mouth syndrome: double-blind placebo-controlled crossover trial of effectiveness of alpha lipoic acid and taste evaluation [Tese de Doutorado]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP; 2008.

ABSTRACT

The burning mouth syndrome is a chronic condition characterized by an oral burning sensation without clinical signs. Post menopausean women are mostly affected and the therapy is not established. Two thirds or more of these patients shown dysgeusia as a secondary associate complaint. The purpose of this study was to evaluate the effectiveness of alpha lipoic acid in the management of burning mouth syndrome symptoms through a randomized double-blind placebo-controlled crossover trial. In addition, a preliminary evaluation of taste function was performed by objective test to recognition of the four basic flavors. Thirty-five patients (31 women, 4 men, median age 63.1 years, range 36-78) were included and 31 completed the therapeutic study. The patients were randomized for two cycles of treatment—one with alpha lipoic acid and one with placebo, both administered in identical capsules. These cycles were separated by a washout period of 20 days. The oral symptoms and the treatment response were assessed using a 10 point numerical visual analogue scale (VAS) before and after each cycle and the global perceived effect (GPE) score, using a 5-point scale at the end of each treatment cycle. The level of burning reduction assessed by VAS was significant for both treatments (31.15% with ALA treatment and 34.09% with placebo after first cycle and 12.55% for ALA and 28.09% for placebo after second cycle). Considering the results of GPE in the two cycles together, twenty-two patients reported at least some improvement after alpha lipoic

acid use and twenty-three patients after placebo. Comparison of the oral assessment scores of the two cycles with *t test* failed to demonstrate effectiveness for alpha lipoic acid over placebo. Dysgeusia was associated with burning mouth in 60% of the cases. In the objective taste evaluation, identification errors were observed in 35,23% of the samples for bitter, 20% for sour, 20% for sweet and 19% for salty. Moreover, these errors were observed among patients whose not complain of dysgeusia. Only 5 patients (14,28%) had correct identification of four basic flavors. Most of identifications errors were observed in bitter taste and in lower concentrations. We concluded that alpha lipoic acid was not effective in the control of burning mouth syndrome symptoms in this study and there is a relation of taste disfunction with the syndrome.

Keywords: burning mouth syndrome; BMS management; alpha lipoic acid, dysgeusia

SUMÁRIO

	p.
1 INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1 Evidências de etiologia neuropática	17
2.2 Ácido alfa lipóico: aspectos moleculares e mecanismo de ação	24
2.3 Utilização do ácido alfa lipóico em SAB	28
2.4 O efeito placebo	30
3 PROPOSIÇÃO	33
4 CASUÍSTICA-MATERIAIS E MÉTODOS	34
5 RESULTADOS	42
6 DISCUSSÃO	56
7 CONCLUSÕES	64
REFERÊNCIAS	65
ANEXO	72

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome de Ardência Bucal (SAB) é uma condição crônica que afeta particularmente mulheres no período pós-menopausa e caracterizada por uma sensação de ardor em mucosa bucal íntegra, ou seja, sem alterações clinicamente detectáveis. Vários sítios da mucosa podem estar envolvidos, porém a língua é a região mais afetada. Além da sensação de ardor, outros sintomas estão freqüentemente associados, como a sensação de boca seca e disgeusia. (GRUSHKA; EPSTEIN; GORSKY, 2002; VAN DER WÄAL, 1990; VAN DER PLÖEG et al., 1987). A incidência da SAB na população em geral é pouco conhecida, estima-se, no entanto, que cerca de 0,4% da população dos Estados Unidos seja afetada por esta doença (MUZIKA; DE ROSSI, 1999).

A maioria dos estudos considera a etiopatogenia da doença como multifatorial, com a interação de vários níveis ou fatores: locais (alterações da composição salivar, infecções fúngicas), sistêmicos (alterações hormonais, deficiências nutricionais, doenças sistêmicas, efeitos colaterais de medicamentos), neurogênicos (distúrbios trigeminais, degeneração neuronal) e psicogênicos (depressão, ansiedade) – (BERGDAHL M; BERGDAHL J, 1999; GRUSHKA; EPSTEIN, GORSKY, 2002; HERSHKOVICH; NAGLER, 2004; LAMEY, 1998; PATTON et al., 2007; SHIP et al., 1995; TANAKA et al., 2002).

Atualmente, no entanto, observa-se uma tendência da comunidade científica a valorizar a teoria neuropática na etiologia da doença. Evidências de disfunções centrais e periféricas têm sido observadas em vários estudos. Assim, alterações na transmissão neuronal, degeneração axonal de fibras nervosas, alterações no reflexo de piscar, entre outras, tem sido documentadas nestes pacientes, suportando a

hipótese de que a SAB é um tipo de neuropatia e levando inclusive alguns autores a classificar a doença entre as neuropatias de pequenas fibras (FORSSELL et al., 2002; GAO; WANG Y; WANG Z, 2000; HAGELBERG et al., 2003; JÄÄSKELÄINEN; FORSSEL; TENOVUO, 1997; LAURIA et al., 2005; YILMAZ et al., 2007).

Não há terapêutica estabelecida para SAB, as terapêuticas empregadas para controle dos sintomas são empíricas, com resultados pouco eficazes e a síndrome permanece ainda hoje como um verdadeiro desafio para pesquisadores, clínicos e pacientes. Vários medicamentos têm sido empregados como por exemplo, o uso tópico de benzidamida e benzodiazepínicos (GREMEAU-RICHARD et al., 2004; SARDELLA et al., 1999), uso tópico e sistêmico de capsaicina, reposição hormonal, suplementação de zinco, ansiolíticos e antidepressivos (GRUSHKA; EPSTEIN; MOTT, 1998; PETRUZZI et al., 2004; TAMMIALA-SOLONEN; FORSSEL, 1999 ; TANAKA et al., 2002;).

Entre as novas possibilidades de tratamento, está o uso sistêmico do ácido alfa-lipóico (AAL), que foi proposto e estudado por um único grupo de pesquisadores (FEMIANO et al., 2000; FEMIANO; SCULLY, 2002; FEMIANO; GOMBOS; SCULLY, 2004a, 2004b), com resultados bastante satisfatórios tanto em relação à efetividade sobre o sintoma, quanto à manutenção do efeito terapêutico por longos períodos.

O AAL é um potente antioxidante, hidro e lipossolúvel, podendo proteger ao mesmo tempo todas as partes da célula, inclusive o DNA. É encontrado naturalmente na mitocôndria, sendo um componente essencial para a produção de energia e ativação do metabolismo celular, neutraliza componentes que aceleram o envelhecimento e impede a degradação do colágeno. Esta substância apresenta uma possível ação neuroprotetora e neuroreparadora (BILSKA; WLODEK, 2005). Sua eficácia é particularmente estudada no tratamento da polineuropatia diabética

(ZIEGLER et al., 1999); no tratamento e prevenção de doenças hepáticas, como hepatites e cirrose hepática (efeito hepato-protetor), tratamento de envenenamento por metais pesados, disfunções neurológicas e processos degenerativos (AMETOV et al., 2003; CAMERON; JACK; COTTER, 2001; PACKER; KRAEMER; RIMBACH, 2001).

Considerando-se a possibilidade da base neuropática na etiopatogenia de SAB e a atividade potencial do AAL em alterações de ordem neuronal, desenvolvemos este ensaio duplo-cego cruzado placebo-controlado para avaliar a efetividade desta substância no controle dos sintomas da doença. Este estudo também incluiu uma investigação clínica objetiva da função gustatória destes pacientes, fator freqüentemente associado à síndrome na forma de queixa subjetiva de disgeusia.

2 REVISÃO DE LITERATURA

A SAB é caracterizada por uma sensação de ardor em mucosa bucal, não acompanhada de alteração clinicamente detectável. A língua é a localização mais freqüente, mas o sintoma pode estar presente em qualquer região da mucosa. É uma condição rara em pacientes com menos de trinta anos de idade e pouco comum entre os homens, numa proporção de cerca de um homem para cada 9 mulheres afetadas. Além da sensação de ardor, observa-se em cerca de dois terços dos casos a associação de disgeusia e sensação de boca seca (GRUSKA; EPSTEIN; GORSKY, 2002; HAKEBERG et al., 1997; LAMEY, 1998; VAN DER WÄAL, 1990; VAN DER PLÖEG et al., 1987).

Uma variedade de condições pode ocasionar a sensação de ardência na mucosa da boca, associadas a causas locais ou sistêmicas, como o líquen plano, a estomatite protética, anemia, deficiência nutricional e *diabetes*. Tais condições devem ser nitidamente diferenciadas da SAB, onde não existem alterações locais ou sistêmicas detectáveis, que possam relacionar-se a tal sintoma e onde a correção de um fator aparentemente envolvido não reflete em resolução do quadro.

Outras denominações como glossodínia, glossopirose, estomatodínia e disestesia bucal, também são utilizadas. Van der Wäll (1990) recomenda a utilização da denominação síndrome de ardência bucal, apenas para os casos “idiopáticos” de ardor bucal, enquanto outros autores a utilizam indistintamente, desde que não se observe alteração local (BERGDAHL M; BERGDAHL J, 1999; GRUSHKA, EPSTEIN, GORSKY, 2002).

A etiologia da SAB é incerta e tem gerado controvérsia por vários anos. Os elementos relacionados à sua fisiopatologia têm sido discutidos nos seguintes níveis que podem estar interagindo: fatores locais, alterações do sistema nervoso periférico, alterações do sistema nervoso central e fatores psicogênicos (PATTON et al. 2007). Em nossa dissertação de mestrado (CAVALCANTI, 2003) apresentamos detalhadamente as principais características da SAB e as bases etiopatogênicas mais relacionadas à doença. Avaliamos também a prevalência de leveduras do gênero *Candida* como fator local nestes pacientes, por meio de um estudo caso-controle e não observamos uma correlação entre estes organismos e a doença (CAVALCANTI et al., 2007), como observado por outros autores (SAMARANAYAKE et al., 1989).

Novas e interessantes associações tem sido apresentadas nos estudos de SAB e observa-se ênfase particular da literatura científica em relação à etiopatogênese neuropática, com evidências baseadas em novas metodologias de investigação da função neurológica e sensorial. Neste capítulo, não nos atentaremos aos fatores locais e psicogênicos, mas abordaremos particularmente a relação da SAB com evidências de alterações do sistema nervoso central e periférico observadas por pesquisadores. Apresentaremos ainda, algumas considerações relativas às propriedades e características do ácido alfa-lipóico, sua aplicação no controle da sintomatologia associada à doença e finalmente, faremos algumas considerações sobre o efeito placebo.

2.1 Evidências de etiologia neuropática

O papel do sistema nervoso periférico, particularmente no que se refere a disgeusia tem sido um dos tópicos mais abordados na literatura relacionada à SAB. Como já foi reportado anteriormente, cerca de dois terços dos pacientes, apresentam sintoma de ardor associado à outras queixas bucais: xerostomia (sensação de boca seca) e disgeusia (alterações da percepção do paladar - disgeusia persistente ou gosto “fantasma”, freqüentemente amargo) - (BERGDAHL M; BERGDAHL J, 1999; CAVALCANTI et al., 2007; FORMAKER; MOTT; FRANK, 1998; GORSKY; SILVERMAN; CHINN, 1991; GRUSHKA; EPSTEIN; GORSKY, 2002; OSAKI et al., 1996; TANAKA et al., 2002). Este fato levou alguns autores a relacionar o conjunto ardor, boca seca e alteração do paladar como uma tríade de sintomas característicos da síndrome (GRUSHKA; EPSTEIN; GORSKY, 2002).

A informação gustatória periférica é transmitida dos receptores gustativos ao sistema nervoso central primariamente pelos nervos corda do tímpano, ramo do VII par craniano (facial) e IX (glossofaríngeo). O nervo facial inerva os receptores gustativos (terminações gustativas) nas papilas fungiformes na porção anterior da língua, via nervo corda do tímpano e as terminações palatinas via nervo petroso maior. Os ramos linguais do glossofaríngeo inervam as terminações gustativas nas papilas circunvaladas e foliadas da porção posterior da língua. Além da inervação gustatória, as papilas recebem também extensa inervação de fibras sensoriais (MILLER, 1976; WHITEHEAD, 1988). As substâncias envolvidas na sensação gustatória são dissolvidas na saliva e levadas aos receptores gustativos. Uma salivagem normal e a integridade destes receptores e papilas são condições

necessárias à correta transmissão do estímulo. É difícil avaliar adequadamente a integridade das papilas apenas pela observação clínica. Os testes de limiar de paladar, parecem ser a melhor forma de avaliar anormalidades ou “déficits” no sentido do paladar. Porém não existe ainda um método universalmente aceito de mensuração dos limiares de paladar, assim como os critérios diagnósticos destas alterações são vagos e freqüentemente baseados apenas em queixa subjetiva (FEMIANO; SCULLY, 2002; OSAKI et al., 1996).

Formaker, Mott e Frank (1998) em um estudo que envolveu 33 pacientes com SAB, observaram que a disgeusia diminuía em intensidade após a aplicação de anestésico tópico, sugerindo que a disgeusia nestes pacientes é relacionada a ativação de mecanismos gustatórios periféricos. Neste mesmo estudo, os pesquisadores reportaram que a anestesia tópica bloqueava os sintomas de ardor em um terço dos pacientes, porém em alguns pacientes houve um aumento da sensação de ardor após o mesmo procedimento, o que os levou à suposição de uma origem central para o ardor em alguns pacientes. Segundo os autores, aparentemente interações centrais e periféricas entre os sistemas nociceptivo da dor e gustatório parecem estar envolvidos na base etiopatogênica da doença.

A função gustatória de 70 pacientes com SAB foi investigada em estudo controlado, utilizando um método de identificação de soluções que representavam os 4 sabores básicos, em 5 diferentes concentrações de cada substância (FORMAKER; FRANK, 2000). Um maior número de erros de identificação entre estes pacientes em relação aos indivíduos do grupo controle foi observada. Os erros ocorreram tanto entre os pacientes com queixa associada de disgeusia como entre os que não apresentavam esta queixa. As 54 mulheres que compunham este grupo, apresentaram erros de identificação para o doce e o salgado tanto em baixas como

em altas concentrações, porém foram observados mais erros em concentrações de cloreto de sódio e sacarose acima de 0,1M. Os erros em concentrações menores que 0,1M foram similares entre o grupo de mulheres com SAB e controle. Não foram observados diferenças para o azedo e o amargo em nenhuma concentração entre os 16 homens deste grupo e entre os 14 homens do grupo controle. As mulheres com SAB erraram a qualidade de 19% dos estímulos (heterogeusia) enquanto que as mulheres do grupo controle erraram apenas 8%. A identificação de cloreto de sódio como salgado e ácido cítrico como azedo, foi particularmente difícil para mulheres com SAB neste estudo. Baseando-se nestes resultados, os autores estabeleceram uma hipótese de que a base da ativação da dor pode afetar a função gustatória.

A ocorrência de alterações objetivas de paladar sem a presença da queixa subjetiva de disgeusia em pacientes com SAB, também foi observada por pesquisadores japoneses. Foram avaliados por testes gustatórios, 96 pacientes com SAB, 67 deles apenas com queixa de ardor e 29 com queixa associada de disgeusia e ardor. Entre estes 67 pacientes sem queixa de disgeusia, 21 apresentaram alterações nos testes. Por outro lado, dos 29 pacientes com queixa associada de disgeusia, 7 deles não apresentavam alterações objetivas nos testes aplicados. Este estudo observou que pelo menos um terço dos pacientes com SAB desenvolvem simultaneamente disgeusia, mesmo que não ocorra queixa e que os testes gustatórios devem ser utilizados nestes pacientes para que tal condição possa ser detectada (TANAKA et al., 2002).

Alguns autores afirmam que muitos destes pacientes apresentam dano seletivo ao paladar, especialmente ao amargo, no nervo corda do tímpano. Este dano, que pode ocorrer por infecção viral, uso de medicamentos ou diminuição do

estrógeno ocorrida na menopausa, poderia também levar a diminuição da inibição central da dor e produzir os sintomas da SAB (GRUSHKA; EPSTEIN; GORSKY, 2002). Femiano (2004) também sugere que como um resultado de interação entre os mecanismos de nocicepção e gustação no sistema nervoso central, é possível que SAB e outras “dores fantasmas” resultam do dano ao sistema gustatório.

Outras evidências de hipofunção do nervo corda do tímpano foram recentemente apresentadas, em estudo envolvendo 22 pacientes com SAB, examinados por método de estimulação gustatória, onde observou-se disfunção neste nervo em 82% dos casos (59% unilateral e 23% bilateral). A hipofunção unilateral pode ser suficiente para produzir sensação generalizada de ardor para além da área de inervação. Isto suporta a hipótese de que a inibição tônica de bases sensoriais por atividade gustatória não tem função normal em pacientes com SAB (ELIAV et al., 2007).

Grushka, Sessle e Howley (1987) testaram modalidades sensoriais (tato, dor e função sensorial térmica) entre 72 indivíduos com SAB e 43 controles e observaram diferenças em tolerância à dor por estimulação térmica. A tolerância à dor foi significativamente menor para os pacientes no ápice lingual em relação aos controles, sítio normalmente afetado em 85% dos casos avaliados neste estudo, mas não no vermelhão do lábio inferior que foi um sítio de ardor em 17% dos pacientes, sugerindo alterações específicas em funções sensoriais centrais e periféricas.

Outro estudo relacionado ao limiar térmico da dor realizado por Ito et al. (2002), avaliado por estimulação térmica de dor em língua de 20 pacientes com SAB, observou que este limiar foi considerado menor do que os controles. Além disso, a duração e complexidade da queixa de dor foi significativamente maior após a

cessação do estímulo em relação aos controles, sugerindo uma relação entre a dor e disfunção periférica na língua e / ou disfunção central.

Além das evidências observadas, que suportam a hipótese de que a síndrome trata-se de uma forma de neuropatia, a doença é classificada por alguns autores, entre as neuropatias de pequenas fibras (GAO; WANG Y; WANG Z, 2000; JÄÄSKELÄINEN; FORSSEL; TENOVUO, 1997; LAURIA et al., 2005; YILMAZ et al. 2007). A SAB é citada como exemplo de anormalidade subclínica de distúrbio de origem neuropática, ao lado de outras doenças como a polineuropatia diabética, entre as neuropatias de pequenas fibras, que se originam por degeneração axonal de pequenas fibras nervosas epiteliais e subpapilares, que hoje podem ser evidenciadas pelos avanços em técnicas de estudo em neurofisiologia e neuropatologia de investigação de pequenas fibras. Particularmente a biópsia de pele e língua demonstrou ser um método sensível para obtenção de espécime para diagnosticar neuropatias de pequenas fibras e possibilita a detecção de anormalidades subclínicas de função nervosa em pacientes com diabetes e a denervação da língua em pacientes com SAB (LAURIA et al., 2005), os autores verificaram uma diminuição significativa na densidade de fibras epiteliais neurais em amostras obtidas por biópsia dos dois terços anteriores da língua destes pacientes em relação aos controles, com uma tendência de correlação com o tempo de duração dos sintomas. Além disso, as fibras neurais epiteliais e subpapilares mostraram alterações morfológicas difusas, refletindo degeneração axonal. Este estudo sugere que SAB pode estar associada com neuropatia trigeminal de pequenas fibras.

Em conjunto com alterações em nível periférico, aparentemente ocorre na SAB o envolvimento do sistema nervoso central (SNC) e a interação entre ambos. Grushka, Epstein e Gorsky (2003) sugeriram a possibilidade de que SAB e dor odontológica atípica possam estar relacionadas com hiperatividade de componentes motores e sensoriais do nervo trigêmeo seguido de perda de inibição central como um resultado do dano ao paladar nos nervos corda do tímpano e/ou glossofaríngeo.

Em um ensaio caso-controle, Jääskeläinen, Forssell e Tenovuo (1997) avaliaram o possível mecanismo neuropático relacionado à doença por uma avaliação eletrofisiológica do sistema trigemio-facial usando o reflexo de piscar. Com estimulação não noxial do nervo supraorbital, os pacientes de SAB mostraram com mais frequência, anormalidades relacionadas à dor e ao reflexo de piscar quando comparados aos controles. As anormalidades do reflexo de piscar parecem estar relacionadas a longa duração da doença, que normalmente ocorre, sugerindo um possível envolvimento patológico do sistema nervoso. A avaliação do reflexo de piscar demonstrou que um quinto destes pacientes apresentam neuropatia trigeminal ou patologia de tronco cerebral e mais um quinto deles tiveram aumento de excitabilidade do reflexo de piscar. Em aproximadamente três quartos dos pacientes um ou mais limiares sensoriais estavam anormais, indicando disfunção de pequenas fibras, a maioria com hipoestesia. Os achados fundamentam evidências de componente neuropático. Estes mesmos autores posteriormente utilizaram *scans* de tomografia por emissão de positrons (PET) 6-[(18)F] fluorodopa (FDOPA) de 10 pacientes com SAB e 14 sujeitos saudáveis para demonstrar a diminuição de captação estriatal de FDOPA no putamen, evidência direta de envolvimento do sistema dopaminérgico nigroestriatal (JÄÄSKELÄINEN et al., 2001)

Hagelberg et al. (2003) em de estudo usando *scan* PET, demonstraram um declínio dos níveis de dopamina endógena em putamen de pacientes com SAB, suportando a teoria de disfunção pré-sináptica de base dopaminérgica-nigroestriatal de modulação de dor central.

Em teste de estimulação térmica do trigêmeo realizado em 8 mulheres com SAB, analisadas por mapeamento de áreas de ativação cerebral em imagem de ressonância magnética funcional (fMRI), observou-se diferenças quantitativas e qualitativas, comparando-se com controles pareados. Os pacientes com SAB mostraram mais sinais de mudanças fracionais na região de córtex de cíngulo anterior e precutâneo bilateral, que os controles. Além disso, tinham menor ativação cerebral que os controles, mostrando padrões de ativação semelhantes aos pacientes de outras condições neuropáticas e aparentemente processam a estimulação térmica trigeminal de forma diferente dos indivíduos livres de dor. A hipoatividade cerebral pode, segundo estes autores significar um importante fator na fisiopatologia da doença (ALBUQUERQUE et al., 2006).

A descoberta da função neuroprotetora do estrógeno sobre o sistema dopaminérgico nigroestriatal e o seu declínio com a menopausa, poderia explicar a predileção da doença por sexo e idade. Estudos em modelo animal suportam o efeito protetivo do estrógeno sobre o sistema dopaminérgico central por demonstração de modulação direta do gânglio trigeminal pelo estrógeno (PURI et al., 2005).

2.2 Ácido alfa lipóico (AAL): aspectos moleculares e mecanismo de ação

O ácido alfa-lipóico (ácido 1,2-ditiolano-3pentanóico), foi descoberto por Snell¹ et al. (1937, apud Packer, Kraemer e Rimbach, 2001), ao observarem que determinadas bactérias necessitavam de um componente presente no extrato da batata para seu crescimento. Até 1951 foi denominada “fator de crescimento da batata”, quando então foi isolado no fígado bovino. Devido à presença de um átomo assimétrico de carbono, é um composto opticamente ativo. Sua ocorrência natural é em configuração R – dextrorotação (Figura 2.1). Pode ser sintetizada por animais e vegetais, está covalentemente ligado ao grupo amino ϵ de lisinas residuais e funciona como um cofator de enzimas mitocondriais, catalizando decarboxilação oxidativa do piruvato, alfa-cetoglutarato e cadeias ramificadas de alfa-cetoácidos formados durante a transaminação da leucina, isoleucina e valina. Estas reações participam do mecanismo ligado á transformação de grupo alfa-cetônico em coenzima A. O ácido lipóico também é um elemento essencial do complexo mitocondrial de proteínas participantes da síntese de ciclina e sua degradação (sistema de clivagem de ciclina). Apesar da base biosintética ainda não ser bem conhecida, o AAL parece ser sintetizado na mitocôndria pelo ácido octanóico e uma base sulfúrica (BILSKA; WLODEK, 2005, PACKER; KRAEMER; RIMBACH, 2001).

O AAL é encontrado na dieta humana (espinafre, brócolis e tomate) e também está disponível como suplemento alimentar em sua forma natural (R) ou mistura racêmica (R, S). Em tecidos animais, rins e fígado apresentam as maiores concentrações (LODGE; PACKER, 1999). É rapidamente absorvido e reduzido por

¹ Snell EE, Strong FM, Peterson WH. Growth factors for bacteria. VI: fractionation and properties of an accessory factor for lactic acid bacteria. *Biochem J* 1937,31:1789.

enzimas intracelulares dependentes de NAD(P)H para ácido di-hidrolipóico (DHLA) – (Figura 2.1). Além de exercer um importante papel no metabolismo energético mitocondrial, o AAL e o DHLA ou sistema lipoato/di-hidrolipoato podem regenerar outros antioxidantes e quelar íons metálicos. O interesse da medicina nesta substância resulta principalmente do seu poder redutor único. Devido ao baixo potencial de oxi-redução do sistema lipoato/dihidrolipoato, o ácido lipóico participa tanto de reações de neutralização de espécies de oxigênio reativos como na redução de formas oxidadas de outros radicais livres; liga-se ao radical hidroxila, ácido hipocloroso, peroxinitrito e oxigênio simples. Captura também radicais superóxido e peroxila e é capaz de regenerar a tioredoxina, as vitaminas C, E e a glutathione (PACKER; KRAEMER; RIMBACH, 2001). Além disso é lipo e hidrossolúvel, característica única entre os antioxidantes. Por esta razão é chamado de antioxidante dos antioxidantes (ROY; PACKER, 1998).

Metais de transição tais como ferro, cobre, mercúrio e cádmio podem produzir radicais livres capazes de causar danos em sistemas biológicos por catalizar a decomposição de hidroperóxidos, gerando então radicais hidroxila altamente tóxicos. AAL e DHLA têm atividade antioxidante por quelação metálica, que também pode explicar os efeitos benéficos de AAL em envenenamento por metais pesados (PACKER; KRAEMER; RIMBACH, 2001).

Pauling (1968) afirmava que o progresso da medicina seria decidido pela então denominada “química ortomolecular”. Segundo este conceito, a mais importante conquista da medicina seria controlar o metabolismo celular com componentes naturais, os quais, administrados em doses e tempo adequados, poderiam manter ou restaurar as funções orgânicas.

Considerando-se o número expressivo de publicações dedicadas à farmacologia do AAL, podemos supor que assim como Pauling pensava, este antioxidante estará entre os componentes chaves de formulações farmacêuticas no combate ao stress oxidativo, associado à etiopatogênese de várias doenças. Atualmente, não apenas o papel do stress oxidativo na base de muitas doenças não é mais questionado, mas também os componentes dotados de propriedades antioxidantes para manter alto o nível de glutathiona (GSH), ganham mais e mais significado em estudos focados em pesquisa de novas drogas (BILSKA; WLODEK, 2005; PACKER; WITT; TRITSCHLER, 1995).

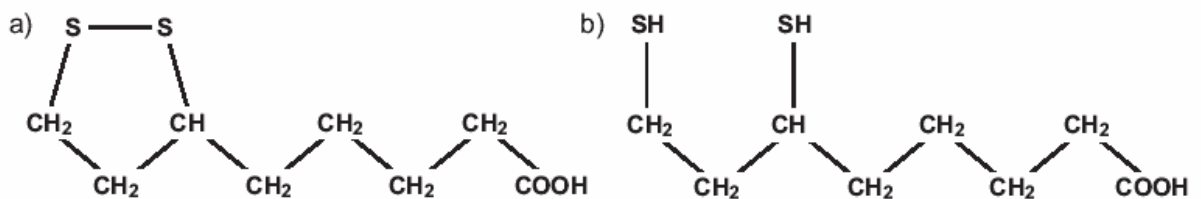


Figura 2.1 - Ácido alfa lipóico (a) e sua forma reduzida – ácido dihidrolipóico (b)

A biodisponibilidade do ácido lipóico racêmico tem sido estudada em humanos e nenhuma diferença foi observada entre as concentrações dos enantiômeros do ácido lipóico (R e S) em plasma depois da administração endovenosa. No entanto, após administração oral da mistura racêmica, valores significativamente maiores para ácido lipóico R foram observados (HERMANN; WILDGRUBE; RUUS, 1998).

Em estudos sobre a farmacocinética de AAL marcado em ratos, observou-se na urina a quantidade de 93% da dose administrada via oral após 168 horas. Os dados indicam também que o AAL é metabolizado extensivamente no fígado (SPENCE; MC CORMICK, 1976).

Um volume considerável de publicações confirma os efeitos benéficos do AAL na terapia de muitas doenças entre elas o *diabetes*, aterosclerose, processos neurodegenerativos, patologias articulares ou síndrome da imunodeficiência adquirida (BILSKA; WLODEK, 2005; PACKER; WITT; TRITSCHLER, 1995; PACKER; KRAEMER; RIMBACH, 2001).

Vários autores sugerem que o AAL, por suas propriedades anti-oxidantes é particularmente indicado para prevenção ou tratamento de complicações do *diabetes melitus*, que estejam vinculadas ao stress oxidativo. Além de suas propriedades anti-oxidantes, o AAL atua nas vias de captação de glicose estimuladas pela insulina, apresentando ação hipoglicemiante. Ensaio clínicos e experimentais multicêntricos, comprovaram a redução evidente de sintomas de patologias relacionadas ao *diabetes* como a formação da catarata, danos vasculares e polineuropatia (AMETOV et al, 2003; BIEWENGA, HAENEN, BAST, 1997, ZIEGLER et al., 1999).

O AAL é utilizado em humanos pela via tópica, oral ou endovenosa. A via tópica é preferencialmente utilizada em dermatologia, com efeito anti-envelhecimento da pele (BILSKA; WLODEK, 2005). As dosagens de AAL já utilizadas em pacientes humanos são variadas. Por exemplo, na polineuropatia diabética há referências de utilização de 600 mg a 2800 mg, via endovenosa ou oral, por períodos que variam de 3 semanas a 6 meses (ZIEGLER et al., 1999).

O AAL é muito utilizado na Itália, e existem apresentações comerciais como suplemento (Tiobec), hipoglicemiante de utilização via oral (Glucotize) e várias formulações cosméticas. No Brasil não existe apresentação comercial, encontrando-se disponível para formulações em estabelecimentos de manipulação de medicamentos. O ácido alfa-lipóico é um medicamento registrado no Ministério da Saúde (DCB – 00238.01-5)

Os efeitos colaterais relacionados ao AAL são mínimos quando utilizado nas doses clinicamente usuais. Em estudos envolvendo voluntários, trombocitopenia e náuseas foram verificados em alguns pacientes que consumiram doses superiores a 900 mg diárias. Como a maioria dos anti-oxidantes, o AAL é um agente quelante, podendo levar a uma diminuição dos níveis séricos de ferro, quando utilizado por longos períodos, por esta razão recomenda-se o monitoramento dos pacientes (AMETOV et al., 2003).

2.3 Utilização do ácido alfa lipóico em SAB

A administração via oral de AAL em pacientes com SAB foi investigada por um único grupo de pesquisadores, que utilizaram uma posologia de 600 mg via oral diários, por um ou dois meses e ainda em associação com outras terapias (FEMIANO et al., 2000, FEMIANO; SCULLY,2002; FEMIANO; GOMBOS; SCULLY, 2004a, 2004b). Ao utilizarem AAL para tratar esses pacientes, os autores basearam-se nas hipóteses de *stress* oxidativo e conseqüente neuropatia na etiopatologia da doença.

O primeiro estudo utilizando AAL envolveu um grupo de 42 pacientes com SAB. Este ensaio controlado aberto; observou melhora dos sintomas em 76% dos casos com AAL e 14% com placebo. Os pacientes utilizaram o AAL por 30 dias, sendo que por 20 dias a dose diária foi de 600 mg e por 10 dias a dose diária foi de 200mg (FEMIANO et al., 2000).

Femiano e Scully (2002) realizaram após aquele primeiro ensaio, um outro estudo, incluindo 60 pacientes. Os autores obtiveram pelo menos alguma melhora em 97% dos indivíduos tratados com AAL e em 40% dos tratados com placebo, bem como resolução total do sintoma em 13% dos casos dos pacientes tratados com AAL. Estes resultados mantiveram-se após 2 meses em pelo menos 73% dos casos sem perda do efeito terapêutico.

Um número bastante expressivo de indivíduos com SAB foi utilizado por Femiano, Gombos e Scully (2004a) para avaliar a eficácia das seguintes terapias: psicoterapia (uma hora semanal por dois meses), uso do ácido alfa-lipóico (600mg diárias por 2 meses) e a combinação de ambas as terapias. Cento e noventa e dois pacientes (104 mulheres e 88 homens) foram divididos em três subgrupos e receberam as terapias descritas. Uma melhor resposta terapêutica foi observada no grupo em que se aplicou a combinação de terapias. Este resultado, reavaliado no seguimento dos pacientes, seis meses após o término do tratamento, foi mantido em 90% dos pacientes do grupo de associação de terapias e em 81% dos pacientes que receberam apenas ácido lipóico. O grupo que recebeu psicoterapia apenas manteve alguma melhora em 40% dos componentes .

A efetividade do AAL em relação ao uso simultâneo de tranqüilizantes foi investigada em 40 pacientes com SAB, que foram divididos em dois grupos, segundo a utilização ou não de tranqüilizantes. Uma prescrição de 600 mg de AAL, fracionados em 3 doses diárias, em associação com 150 mg de ranitidina (protetor gástrico) em jejum, por um período de 60 dias, foi oferecida aos dois grupos. A resposta terapêutica do grupo de usuários de tranqüilizantes foi mais pobre em relação ao grupo que não utilizava estes medicamentos (alguma melhora em 45% dos casos). Houve pelo menos alguma melhora em 90% dos pacientes do grupo

que utilizou AAL sem tranqüilizantes. Os autores concluíram que pelo menos parte destes pacientes podem ser tratados com alternativas terapêuticas como o AAL, sem necessariamente utilizarem anti-depressivos ou tranqüilizantes (FEMIANO; GOMBOS; SCULLY, 2004b).

O mesmo grupo de pesquisadores realizou ainda mais um estudo com AAL, desta vez em portadores de disgeusia idiopática, que é um sintoma freqüentemente associado à SAB. O ensaio clínico controlado, envolveu 44 pacientes portadores de disgeusia idiopática. Neste estudo não houve qualquer investigação objetiva da função gustatória e os pacientes foram classificados como portadores de disgeusia, apenas considerando-se a queixa subjetiva. Observou-se melhora estatisticamente significativa deste sintoma em 72% dos casos tratados com AAL e 38% dos casos tratados com placebo (FEMIANO; GOMBOS; SCULLY, 2002).

2.4 O efeito placebo

Efeito placebo é o efeito observável sobre uma pessoa ou grupo, ao qual tenha sido dado um tratamento placebo. A palavra placebo vem do latim e significa “eu devo agradar”. Um placebo é uma substância, cirurgia ou terapia inerte usada como controle em uma experiência, ou dada a um paciente pelo seu possível efeito benéfico, uma representação de medicamento ou de tratamento capaz de produzir resultados terapêuticos reais.

Ao prescrever um medicamento, normalmente o profissional de saúde não leva em conta a imagem de eficiência do tratamento que se forma na mente do paciente.

A maneira de administrar um tratamento, bem como a aparência do medicamento podem influenciar a resposta terapêutica (ARONSON, 1992; OLSHANSKY, 2007). A própria resposta a um medicamento ativo, também vai depender de como ele é apresentado ao paciente. A delimitação entre o efeito placebo e tratamento ativo não é bem definida (NINA, 1996).

Segundo Rothschild (1992) efeito placebo é toda mudança clínica derivada de ações não específicas oriundas da orientação de tratamento ou de atitudes do profissional que os aplica. O paciente que recebe um placebo pode melhorar por remissão espontânea ou pelo efeito placebo. Uma melhora clínica abrupta (sem tempo para a ação progressiva da droga), com baixa latência (intervalo curto entre o uso da droga e melhora do sintomas), e melhora instável (baixa persistência de efeito terapêutico) – têm grande possibilidade de ser devida ao efeito placebo.

Um ponto básico no emprego do placebo é que o paciente deve **acreditar** que o tratamento que recebe tem efeito curativo. O processo de tratamento é favorecido se o profissional que o administra também acredita no efeito medicamentoso do tratamento que está sendo empregado. Da credibilidade do paciente vai depender a eficácia do placebo (ARONSON, 1992; HUNTER, 2007).

A sensação de estar colaborando em um projeto de importância coletiva parece ter efeito positivo sobre as reações do paciente. A reação do paciente a um dado tratamento está relacionada ao fato de estar recebendo algo que é considerado por ele como necessário para sua melhora ou cura (NINA, 1996)

Um fato interessante é que alguns pacientes apresentam reações adversas tanto quando estão sob efeito de drogas verdadeiras, como sob placebo. As reações observadas por Wolf (1954) em pacientes tratados por drogas e placebo incluíram anorexia, sonolência, palpitação, náusea, fraqueza e eritema cutâneo.

Em uma entrevista à repórter Talbot (1999) do “The New York Times Magazine”, sobre o efeito placebo, o Dr. Brown, professor de Psiquiatria da Brown Medical School, afirmou que pacientes aos quais não são dados nenhum tipo de tratamento freqüentemente não se saem tão bem quanto aqueles aos quais são dados placebo ou tratamento reais. Pacientes deprimidos que são simplesmente colocados em uma lista de espera para tratamento, não se saem tão bem quanto aqueles a quem são dados placebo.

Kirsch et al. (2008) analisaram estudos clínicos relacionados com a efetividade de antidepressivos e placebo, em relação à severidade inicial dos quadros depressivos. Concluíram que entre portadores de depressão severa, a diferença entre a resposta ao placebo e ao medicamento é muito pequena, e nestes casos, a expectativa de melhora é responsável pela aparente eficácia destas drogas, já que seu nível de resposta aos medicamentos diminui com a severidade do quadro e tempo de utilização das drogas.

O método duplo-cego parece ser útil e recomendável na comparação de efeitos entre drogas ou placebo. Pesquisador e paciente lidam com o tratamento sem a influência positiva ou negativa que a consciência de qual tratamento está sendo aplicado, valorizando ou depreciando um tratamento em relação a outro, além disso, é importante que tanto drogas como placebo sejam utilizados no mesmo ambiente (WOLF, 1954).

3 PROPOSIÇÃO

Este estudo teve como principal objetivo avaliar a efetividade do ácido alfa-lipóico no controle da sintomatologia associada à Síndrome de Ardência Bucal, por meio de um estudo duplo-cego cruzado, placebo-controlado. Além disso foi realizada uma avaliação da função gustatória destes pacientes, utilizando um teste objetivo de identificação dos quatro sabores básicos.

4 CASUÍSTICA - MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi realizado no período de dezembro de 2005 a outubro de 2007 e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (ANEXO A).

Foram envolvidos 35 pacientes do ambulatório da disciplina de Diagnóstico Bucal da FOUSP. Cada paciente recebeu esclarecimentos sobre a pesquisa e forneceu consentimento por escrito. Estes pacientes apresentavam sensação de ardor em mucosa bucal superior a 6 meses e ausência de alterações locais clinicamente detectáveis.

4.1 Critérios de exclusão

Não foram aceitos para participação neste estudo, pacientes com ardor de duração inferior a seis meses, portadores de condições locais ou sistêmicas que pudessem se relacionar ao sintoma de ardor bucal, como próteses inadequadas, diabetes, anemia, patologias gástricas, pacientes com citologia esfoliativa positiva para presença de fungos ou leveduras e com índice de fluxo salivar total não-estimulado inferior a 0,1mL/min.

4.2 Coleta de dados

Um único pesquisador verificou a elegibilidade dos sujeitos, eliminando os indivíduos que não encontraram critérios de inclusão ou recusaram-se a participar; e aceitou os pacientes para ingresso no estudo. Este mesmo pesquisador realizou a avaliação clínica de todos os pacientes, a aplicação de questionário relacionado à doença (CAVALCANTI, 2003), os exames complementares realizados na consulta clínica (fluxo salivar, teste de paladar), verificação da aderência ao tratamento e compreensão da posologia, a coleta de dados referentes ao efeito terapêutico e efeitos colaterais.

4.3 Estudo duplo cego cruzado

Os nomes dos 35 pacientes aceitos na pesquisa foi enviado para um único farmacêutico, responsável pela randomização dos pacientes para tratamento em uma das duas seqüências: AAL/placebo ou placebo/AAL, de forma que ao final do estudo, os sub-grupos receberam exatamente o mesmo tratamento: dois ciclos de trinta dias, separados por um período de 20 dias (*washout*). Os pacientes iniciaram o tratamento com 200mg de ácido alfa-lipóico (3 cápsulas por dia, após as refeições) e 150 mg de ranitidina (protetor gástrico - 1 cápsula pela manhã); ou com placebo (amido de celulose – 100mg), de apresentação idêntica à do ácido alfa-lipóico (3 cápsulas, por dia, após as refeições), e cápsulas de placebo (amido de celulose –

100mg – 1 cápsula em jejum), de apresentação idêntica à da ranitidina. Após trinta dias, houve um período de suspensão dos medicamentos (*washout*) com duração de 20 dias pelos dois sub-grupos e em seguida, uma inversão na utilização das substâncias, de forma que os pacientes que receberam placebo/placebo no primeiro ciclo passavam a receber o ácido alfa-lipóico/ranitidina no segundo ciclo e os pacientes que receberam o ácido alfa lipóico/ranitidina no primeiro ciclo, receberam placebo das duas substâncias por trinta dias no segundo ciclo. Neste ensaio clínico, o paciente desconhecia o tratamento que recebia, assim como o pesquisador desconhecia o tratamento oferecido. O medicamento utilizado no ensaio foi preparado em um único estabelecimento; um único manipulador (técnico em farmácia) produziu todas as cápsulas, sob a supervisão e orientação do farmacêutico responsável pelo estabelecimento, que escolheu ao acaso as substâncias utilizadas por cada grupo. Apenas este profissional pode identificar em que momento os pacientes receberam medicamento ou placebo. Estas informações foram fornecidas ao pesquisador somente ao término do estudo. Os pacientes foram acompanhados quinzenalmente durante a utilização dos medicamentos. Além disso, foram questionados sobre a ocorrência de efeitos adversos/colaterais durante o tratamento.

4.4 Aderência ao tratamento

A aderência ao tratamento foi avaliada ao término de cada ciclo terapêutico quando o paciente trazia de volta os frascos fornecidos, onde foi verificada a proporção de cápsulas não retornadas. A aderência ao tratamento foi interpretada

como satisfatória quando o paciente utilizou pelo menos 80% da dose prescrita (URQUHART; KLERK, 1998).

4.5 Avaliação da resposta terapêutica

A resposta terapêutica foi determinada considerando-se os seguintes parâmetros:

1. Nível de redução dos sintomas baseado em escala visual de sintomatologia (EVS): a quantidade de ardor foi avaliada pela EVS, variando de 0 (ausência de ardor) a 10 (pior ardor possível) – antes e depois de cada ciclo de 30 dias. Esta escala foi representada por uma reta graduada, de 10 pontos, medindo 100 mm. Os pacientes foram orientados a situar seu sintoma dentro desta escala, marcando com um “X” a intensidade de seu sintoma no momento da consulta.
2. Efeito Global Percebido – EGP (Global Perceived Effect - GPE) – adaptado de Femiano et al. (2000): foi determinado pelo julgamento pessoal do paciente sobre o tratamento que recebeu, ao término de cada ciclo terapêutico; utilizando uma escala de 5 pontos, com as seguintes possibilidades de resposta terapêutica: -1 (piora), 0 (sem alterações), +1 (melhora discreta), +2 (melhora evidente), +3 (resolução total do sintoma).

4.6 Seguimento dos pacientes (follow-up)

Os pacientes que apresentaram alguma melhora (EGP= +1, +2, +3) com o tratamento oferecido, foram reavaliados após um período de 60 dias. Estes pacientes foram questionados sobre a manutenção ou não do resultado obtido, escolhendo uma das uma das seguintes possibilidades:.

- a melhora obtida com o tratamento foi parcialmente perdida.
- a melhora obtida com o tratamento foi totalmente perdida.
- a melhora obtida com o tratamento manteve-se sem alterações.

4.7 Exames complementares

Os pacientes foram submetidos a avaliação hematológica (hemograma completo e glicemia de jejum), verificação do fluxo de saliva total não-estimulada e teste de paladar. Estes parâmetros foram obtidos antes e após o uso do ácido alfa-lipóico. Citologia esfoliativa foi realizada antes dos ciclos terapêuticos e as amostras foram enviadas ao laboratório de Patologia Bucal da FOUSP. Para as investigações hematológicas, foram disponibilizados aos pacientes os serviços do laboratório de análises clínicas da Faculdade de Farmácia da USP.

4.7.1 Avaliação do fluxo salivar

O fluxo salivar foi determinado pela coleta de saliva total não-estimulada, antes e ao término de cada ciclo terapêutico. A coleta foi realizada entre 9 e 11h, após período de jejum de 1 a 2h. O paciente foi colocado sentado em cadeira não-odontológica e orientado a evitar movimentos da língua, lábios e bochechas durante a coleta. A saliva foi coletada em um tubo graduado por 10 minutos e a taxa de fluxo expressa em mL/min. Fluxos inferiores a 0,1 mL/min foram considerados como hipossalivação (SREEBNY, 2000).

4.7.2 Avaliação da função gustatória

Para verificação da presença de déficit na identificação dos sabores, os pacientes foram avaliados pela capacidade em reconhecer os quatro sabores básicos (doce, salgado, azedo e amargo). Para esta avaliação foram utilizadas soluções em três diferentes concentrações (forte, médio e fraco), das substâncias detalhadas na Tabela 4.1 (modificado de Formaker e Frank, 2000)

Tabela 4.1 - Substâncias e respectivas concentrações para identificação dos sabores básicos

Sabor	Substância	Concentração molar		
		Forte	Médio	fraco
Doce	Sacarose	0,32M	0,1M	0,032M
salgado	cloreto de sódio	0,32M	0,1M	0,032M
azedo	ácido cítrico	0,01M	0,0032M	0,001M
amargo	uréia	32M	0,1M	0,032M

Estas substâncias foram diluídas em água destilada e cada diluição foi apresentada ao paciente duas vezes, na quantidade de 5 mL. Após provar a solução, o paciente foi orientado a desprezar este conteúdo e a realizar bochecho com água destilada pura entre uma e outra solução oferecida, fornecendo informação sobre o tipo de sabor. Para checar a compreensão dos pacientes sobre a interpretação dos sabores nas soluções oferecidas, especialmente em relação aos sabores amargo e azedo, foi realizada uma comparação de cada sabor identificado a um tipo de alimento, desta forma, o amargo foi comparado ao jiló e o azedo ao limão.

A denominação das queixas subjetivas relacionadas ao senso do paladar, bem como os termos utilizados para classificar as identificações fornecidas pelos pacientes no teste de paladar acima descrito, seguiram a seguinte terminologia (DEEMS et al., 1991; TANAKA et al., 2002)

- normogeusia - identificação correta do sabor – senso de paladar ideal
- heterogeusia – identificação incorreta do sabor – incapacidade em distinguir sabores, um sabor ao invés de outro

- hipogeusia – não reconhecimento de nenhum sabor na solução oferecida – diminuição do senso do paladar para um dado sabor
- hipergeusia – reconhecimento do sabor de forma acentuada, apesar da apresentação de uma baixa concentração de um dado sabor
- ageusia – ausência do senso de paladar, para qualquer sabor básico .
- cacogeusia – referência de percepção gustatória desagradável, mesmo na ausência de estímulo
- disgeusia – qualquer alteração no senso do paladar, percepção gustatória distorcida, mesmo na ausência de estímulos

4.8 Análise dos dados

Os dados de EVS foram analisados pelo teste t pareado (variáveis dependentes) e teste t (variáveis independentes), o EGP pelo qui-quadrado e teste de *Mc Nemar* e os efeitos colaterais pelo teste de *Mc Nemar*. Significância foi estabelecida quando para $p < 0,05$.

5 RESULTADOS

5.1 Pacientes

Cinquenta e três pacientes que contactaram o Departamento de Diagnóstico Bucal no período de julho de 2005 a junho de 2007, foram selecionados para verificação de elegibilidade (figura 5.1, diagrama de fluxo - Consort flowchart). Quinze pacientes foram excluídos porque sua sensação de ardência bucal possivelmente estaria relacionada a doenças locais ou sistêmicas (dois casos de anemia, dois casos de diabetes, três casos de hipossalivação, oito casos de alteração local clinicamente detectável) e três pacientes recusaram-se a participar do estudo. Trinta e cinco pacientes com diagnóstico de SAB foram incluídos neste estudo (31mulheres, 4 homens, média de idade 63,1 anos) e foram divididos aleatoriamente para iniciar o tratamento com AAL ou com placebo. Quatro pacientes foram excluídos da análise terapêutica, pois não completaram o tratamento proposto, devido a sintomas que eles julgaram relacionados ao tratamento. Estes sintomas serão apresentados em conjunto com os dados de efeitos colaterais, os dados destes pacientes também foram considerados para análise das queixas bucais associadas ao ardor e teste de paladar. Os dados biodemográficos do grupo de 31 pacientes analisados no estudo terapêutico estão representados na tabela 5.1.

A duração média dos sintomas foi de 37,43 meses (variação de 6 a 132 meses) e a intensidade média do sintoma do grupo antes de iniciar os ciclos de tratamento,

mensurado pela EVS foi 70,3 (± 26.7) mm (variação 40 a 95 mm). As áreas de localização mais freqüentes dos sintomas foram a língua (87%) e a semimucosa labial (35,4%). Em 21 casos o sintoma apresentava localização em múltiplas áreas da mucosa. O uso de próteses (totais e parciais) foi observado em 21 pacientes (77,74%).

A alteração sistêmica mais freqüente foi hipertensão arterial (14 pacientes – 45,16%), porém o uso contínuo de anti-hipertensivos foi reportado por 11 pacientes (35,48%). História atual ou pregressa de depressão com acompanhamento profissional e uso de medicamento, foi reportada por 13 pacientes (41,93%), porém apenas 8 pacientes (25,8%), encontravam-se sob utilização crônica (atual) de antidepressivos, ansiolíticos ou psicotrópicos. Quatro pacientes utilizavam mais de uma destas drogas simultaneamente. Os medicamentos de uso contínuo estão detalhados na Tabela 5.1.

O índice inicial de fluxo salivar total não-estimulado do grupo foi de 0,289 (± 0.198) mL/min. Não houve variação estatisticamente significativa nos níveis de hemoglobina, hematócrito e glicemia de jejum após o tratamento (Tabela 5.1).

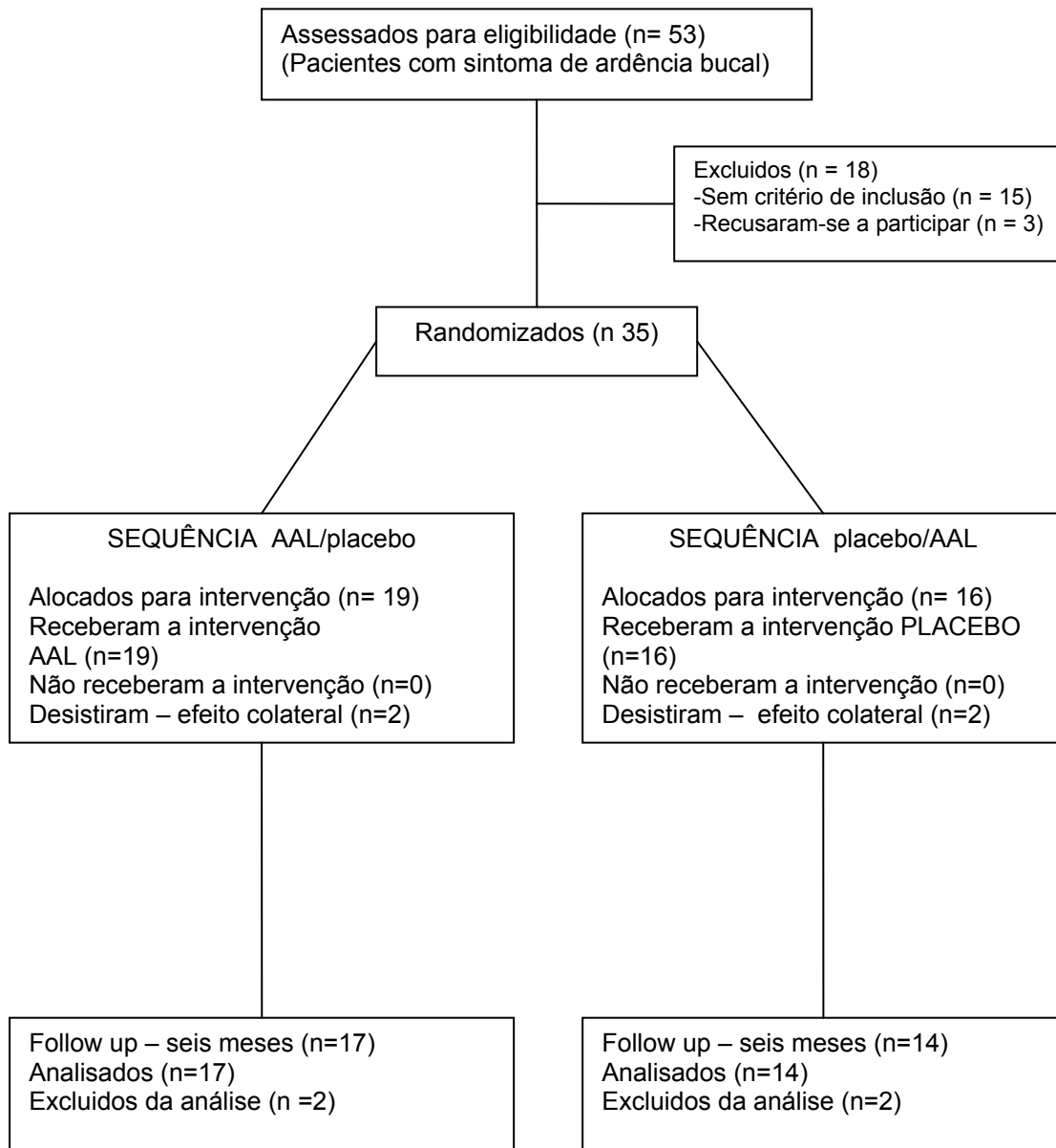


Figura 5.1 - Diagrama de fluxo de pacientes (Consort flowchart)

Tabela 5.1. Dados biodemográficos dos pacientes com SAB analisados no estudo terapêutico (N = 31)

Características	Grupo total N=31 n(%)	Iniciantes com AAL N=17	Iniciantes com placebo n=14	P
Homens	04 (12.9)	03	01	0.39*
Mulheres	27 (87.1)	14	13	
Média de idade em anos (variação)	63.1 (36-78)	61.76 (36-78)	63.57(54-75)	0.60**
Hábitos (tabaco/álcool)	02 (6.45)			
Condição bucal				
Dentados	10(32.26)			
Usuários de próteses	21(77.74)			
Localização dos sintomas				
Língua	27(87)			
Semimucosa labial	11(35,48)			
Outras (mucosa jugal, palato, rebordo)	16 (51,6)			
Medicamentos de uso contínuo	19(61,29)			
Ansiolíticos + antidepressivos+ neurolépticos +hipnóticos	8 (25,8)	05 (29,41)	03(23,07)	
Anti-hipertensivos	11 (35,48)	6 (35,29)	5 (35,71)	
Reposição hormonal	4 (12,9)	3 (17,64)	2 (14,28)	
Reposição nutricional (cálcio,vit B)	5 (16,13)	3 (17,64)	2 (14,28)	
Glicemia de jejum média				
Inicial	98.67mg/dL			0,98
Final	96.96mg/dL			
Hemoglobina média				
Inicial	13.89g/dL			0,849
Final	13.90g/dL			
Hematócrito médio				
Inicial	41.50%			1
Final	41.43%			
Fluxo salivar total não-estimulado (mL/min)				
Inicial	0,289	0,247	0,348	0,22
Final	0,345	0,316	0,399	

* qui-quadrado

** teste t

5.2 Aderência ao tratamento e efeitos colaterais

A aderência ao tratamento foi satisfatória entre os 31 pacientes analisados para resposta terapêutica deste estudo, com a utilização de mais de 80% da dose prescrita em cada ciclo de tratamento (URQUHART; KLERK, 1998). Alguns pacientes relacionaram efeitos colaterais ao tratamento tanto com AAL como com placebo. Estes efeitos foram leves na maioria dos casos e quatro pacientes descontinuaram o tratamento, os dados destes pacientes foram excluídos da análise de efeito terapêutico, porém foram considerados para a análise dos efeitos colaterais. Em apenas um deles houve forte cefaléia desde o as primeiras doses do tratamento com AAL, dois pacientes queixaram de aumento súbito de pressão arterial, um durante tratamento com AAL e outro com placebo e um paciente sob uso de placebo relacionou a ocorrência de eritema cutâneo ao tratamento que estava recebendo. Efeitos colaterais positivos e adversos estão representados na Tabela 5.2. Dor de cabeça e queixas gástricas foram mais freqüentemente reportadas durante o uso de AAL, porém estes dados não apresentaram significância estatística ($p>0,05$).

Tabela 5.2- . Efeitos colaterais (n=35)

Efeito reportado	AAL (n)	Placebo (n)	<i>P</i> (McNemar)
Aumento de vitalidade e bem-estar	5	6	1.0
Tranquilidade	2	0	0.48
Melhora na disgeusia	1	0	0.48
Melhora na sensação de boca seca	2	0	0.48
Sonolência	1	1	0.48
Queixas gástricas	6	2	0.29
Dor de cabeça	4	0	0.13
Aumento da pressão arterial	1	1	0.48
Apetite	1	4	0.37
Eritema em pele	0	0	0.48

5.3 Resposta terapêutica

Os resultados obtidos nos dois grupos em cada ciclo de 30 dias estão sumarizados nas Tabelas 5.3 e 5.4; e Figuras 5.2 e 5.3

5.3.1 Primeiro ciclo de 30 dias

Neste ciclo, considerando-se o conjunto de 31 pacientes que foram analisados no estudo, os subgrupos foram formados por: 17 pacientes que iniciaram tratamento com AAL e 14 pacientes com placebo. O nível de redução do sintoma avaliado pela EVS foi de 31,15% para usuários de AAL e 34,1% para placebo. Comparando-se os usuários de AAL e placebo em termos de efeito global percebido (EGP), houve pelo menos algum alívio do sintoma (EGP= +1, +2, +3) em 14 pacientes com AAL (82,35%) e em 11 pacientes com placebo (78,57%) neste primeiro ciclo de tratamento. Um paciente reportou remissão total do sintoma (EGP=+3) após tratamento com AAL e dois pacientes após placebo.

5.3.2 Período de suspensão de medicamento (*washout*)

Não houve modificação significativa no nível de ardor neste período tanto para os pacientes que iniciaram o tratamento com AAL como com placebo. O paciente que reportou remissão total do sintoma no primeiro ciclo com AAL, perdeu este resultado ao final do *washout* e os pacientes que apresentaram remissão total com placebo mantiveram este resultado.

5.3.3 Segundo ciclo de 30 dias

Após o *washout* os tratamentos recebidos pelos grupos foram invertidos para iniciar o segundo ciclo. O nível de redução do sintoma neste período foi de 12,55% para usuários de AAL e 28,01% para usuários de placebo. O efeito terapêutico no segundo ciclo foi o seguinte: 8 pacientes com pelo menos algum alívio (EGP=+1,+2,+3) após tratamento com AAL (57,14%) e 12 pacientes após tratamento com placebo (70,58%). Um paciente reportou piora do sintoma (EGP= - 1) após tratamento com AAL. Outros três pacientes apresentaram remissão total do ardor, um com AAL e dois com placebo.

Tabela 5.3 - Efeito global percebido (n=31)

EGP	Primeiro ciclo			Segundo ciclo		
	AAL (n=17) n(%)	Placebo (n=14) n(%)	P (χ^2)	AAL (n=14) n(%)	Placebo (n=17) n(%)	P (χ^2)
+1	8(47.05)	6(42.85)	0.81	3(21.43)	7(41.17)	0.24
+2	5(29.41)	3(21.43)	0.61	4(28.57)	3(17.64)	0.47
+3	1(5.8)	2(14.28)	0.43	1(7.14)	2(11.76)	0.66
Melhora em cada ciclo (EGP+1, +2, +3)	14(82,35)	11(78,57)	0.46	8(57,14)	12(70,58)	0.62
0	3(17.64)	3(21.43)	0.79	3 (21,43)	5(29.41)	0.71
-1	0	0	1.0	1(7.14)	0	0.26
Manteve EGP +3 obtido no ciclo anterior				2(14,28)	0	

Melhora total (2 ciclos)	AAL N=31 n(%)	Placebo N=31 n(%)	(McNemar)
+1	11(35.48)	13(41.93)	0.81
+2	9(29)	6(19.35)	0.66
+3	2(6.45)	4(12.9)	1.0
Total n(%)	22(70,97)	23(74,19)	0.22

EGP (Efeito global percebido) = +1 (melhora discreta), +2 (melhora evidente), +3 (resolução total do sintoma), 0 (sem modificações no sintoma), -1 (piora). Primeiro ciclo – tratamento antes do período de *washout*. Segundo ciclo - tratamento depois do período de *washout*

Considerando-se o resultado dos dois ciclos em conjunto (Tabela 5.3), 22 pacientes reportaram pelo menos alguma melhora (EGP=+1,+2,+3) após tratamento com AAL (70,97%) e 23 pacientes após placebo (74,19%). A remissão total do sintoma (EGP=+3) foi observada em 2 pacientes quando estavam utilizando AAL e em 4 pacientes com placebo. Quase a totalidade dos pacientes referiu alguma melhora com AAL, com placebo ou com ambos, em pelo menos um dos ciclos de

tratamento, apenas 2 pacientes não apresentaram nenhuma melhora (EGP=0) com nenhum dos tratamentos oferecidos.

Ausência de resposta terapêutica (EGP=0) durante a utilização do AAL, ocorreu em 3 pacientes no primeiro ciclo em 3 pacientes no segundo ciclo. Ausência de resposta terapêutica com placebo, ocorreu em 3 pacientes no primeiro ciclo e em 5 pacientes no segundo ciclo.

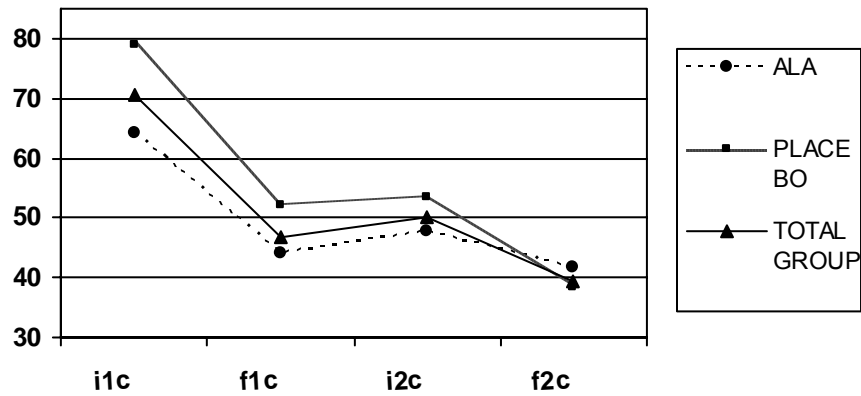
Tabela 5.4 - Variação da Escala Visual de Sintoma (EVS) – n=31

Período de tratamento EVS (mm)	Primeiro ciclo		Segundo ciclo		<i>P</i> Teste <i>t</i>
	AAL n=17	Placebo n=14	AAL n=14	Placebo n=17	
EVS média inicial	64.2	78.9	47.8	53.4	
EVS média final	44.2	52	41.8	38.4	0.75**
<i>P</i> (teste <i>t</i> pareado)	< 0.001*	0.011*	0.41	0.018*	

*Significante ($p < 0.05$)

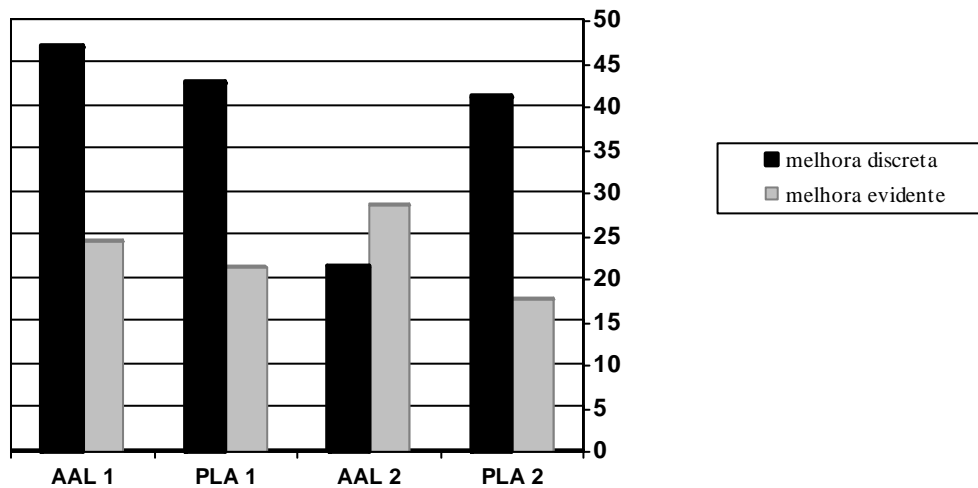
**AAL X Placebo – (desde o início do primeiro ciclo até o final do segundo ciclo)

O nível de redução do sintoma avaliado pela EVS e a melhora do sintoma avaliada pelo EGP, mostraram uma melhora estatisticamente significativa dos sintomas para ambos os tratamentos administrados: AAL e placebo ($p < 0,05$). Estes resultados foram mais expressivos no primeiro ciclo de 30 dias (Figuras 5.2 e 5.3). O nível de redução da EVS e o efeito global percebido (EGP) não mostraram significância em favor do AAL sobre placebo ($p > 0,05$).



i1c = inicial – primeiro ciclo; f1c = final – primeiro ciclo; i2c = inicial – segundo; f2c = final segundo ciclo

Figura 5.2 – Variação da EVS



AAL 1 – Primeiro ciclo com AAL; PLA 1 – Primeiro ciclo com placebo; AAL 2 – segundo ciclo com AAL; PLA 2 – segundo ciclo com placebo

Figura 5.3 – Melhora reportada (% pacientes)

5.4 Follow-up (60 dias)

Os dois pacientes que reportaram completa remissão do ardor com AAL e três dos quatro que apresentaram remissão total com placebo, perderam totalmente este

resultado (um paciente ao final do *washout* e os outros após um período de 60 dias). Apenas um paciente, que reportou remissão total após tratamento com placebo no primeiro ciclo terapêutico, manteve este resultado, neste período de acompanhamento. A tabela 5.5 detalha o seguimento de 60 dias dos 29 pacientes que apresentaram alguma melhora (EGP=+1,+2,+3).

Tabela 5.5. Manutenção da resposta terapêutica após 60 dias (N=29)

	N (%)
Manteve resolução do sintoma (placebo)	1(3,4)
Perda parcial da melhora obtida	11(37,93)
Perda total da melhora obtida	17(58,62)

5.5 Variação dos índices de fluxo salivar total não-estimulado

Não foi observada variação estatisticamente significativa nos índices de fluxo salivar total não-estimulado durante os ciclos terapêuticos – $p>0,05$ (Figura 5.4) dos 31 pacientes analisados no estudo terapêutico.

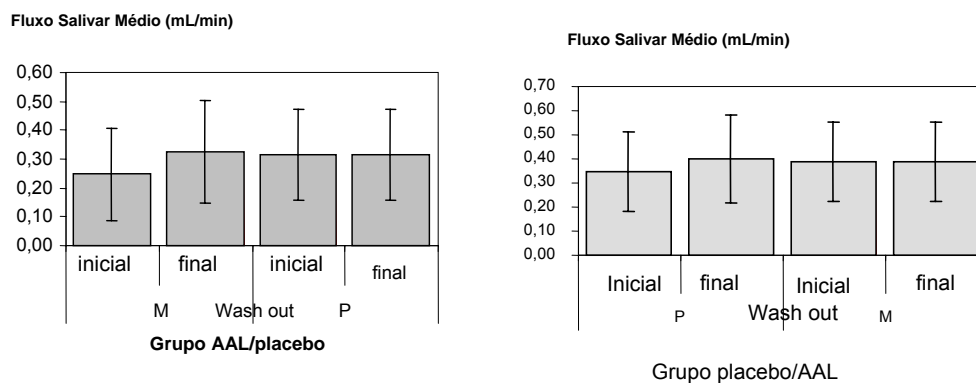


Figura 5.4. Variação dos índices de fluxo salivar total não-estimulado

5.6 Avaliação do paladar e queixas bucais secundárias

Para esta avaliação, foi considerado o grupo de 35 pacientes selecionados para o ensaio clínico antes da randomização. O perfil inicial do grupo dos pacientes em relação às queixas bucais secundárias está detalhado na Tabela 5.6, em diversos casos, um mesmo paciente apresentou mais de uma queixa secundária associada ao sintoma de ardor. Em apenas 4 casos não houve a associação entre o sintoma de ardor e uma queixa secundária.

Tabela 5.6. Queixas bucais secundárias (N=35)

Queixa secundária (subjativa)	n (%)
Disgeusia (total)	21 (60)
Hipogeusia+heterogeusia	5 (14,28)
Cacogeusia	18(51,42)
Gosto amargo	16(45,71)
Gosto salgado	1 (2,85)
Gosto metálico	1 (2,85)
Boca seca	22 (62,85)
Lábio seco	7 (20)
Sem queixa secundária	4 (11,43)

No teste de paladar inicial foram verificados erros (hipogeusia+heterogeusia) em 35,23% das amostras para o amargo, 20% para o azedo, 20% para o doce e 19% para salgado (Tabela 5.7). Apenas 5 pacientes (14,28%), entre os 35 que foram utilizados para esta análise conseguiram identificar corretamente os quatro sabores básicos em todas as concentrações apresentadas.

Tabela 5.7 - Classificações das identificações – diagnóstico inicial dos 35 pacientes alocados para tratamento – (n=105 amostras para cada sabor)

SABOR	Classificação	Concentração da solução			total erros n(%)
		Forte	Médio	Fraco	
Doce	normogeusia	35	33	24	21(20)
	hipogeusia	0	1	11	
	heterogeusia	0	1	8	
Salgado	normogeusia	31	30	24	20(19)
	hipogeusia	0	0	6	
	heterogeusia	4	5	5	
Azedo	normogeusia	31	33	20	21(20)
	hipogeusia	0	0	3	
	heterogeusia	4	2	12	
Amargo	normogeusia	32	22	14	37(35,23)
	hipogeusia	2	11	15	
	heterogeusia	1	2	6	

normogeusia = identificação correta do sabor na solução oferecida; hipogeusia = não identificou qualquer sabor na solução oferecida; heterogeusia = identificou sabor diferente da solução oferecida

A queixa secundária de disgeusia foi observada em 21 pacientes (60%) e dentre estes, 19 apresentaram erros de identificação no teste de paladar; por outro lado, entre os 14 pacientes que não apresentavam esta queixa associada ao sintoma de ardor, 11 apresentaram erros no teste de paladar.

Heterogeusia e hipogeusia, foram observadas principalmente em baixas concentrações, em relação ao sabor amargo, ocorreram erros de identificação (heterogeusia+hipogeusia) em 60% das amostras em baixa concentração (fraco).

Os resultados da avaliação de paladar em relação à utilização de AAL ou placebo em cada ciclo, no conjunto dos 31 pacientes que concluíram o estudo terapêutico, estão sumarizadas na tabela 5.8.

Tabela 5.8 – Erros na identificação das substâncias em relação ao uso de AAL e placebo, para o grupo que concluiu o estudo (N¹=31)

Grupo		Doce		Salgado		Azedo		Amargo		p
		n/N	(%)	n/N	(%)	n/N	(%)	n/N	(%)	
Primeiro ciclo	Início AAL (N ¹ =17)	11/51	(21,56)	12/51	(23,52)	10/51	(19,60)	16/51	(31,37)	>0,05
	Final AAL (N ¹ =17)	6/51	(9,88)	9/51	(17,54)	9/51	(17,54)	10/51	(19,60)	
	Início placebo (N ¹ =14)	2/42	(4,76)	7/42	(16,66)	9/42	(21,42)	11/42	(26,19)	
	Final Placebo (N ¹ =14)	2/42	(4,76)	7/42	(16,66)	9/42	(21,42)	13/42	(30,95)	
Segundo ciclo	Início AAL (N ¹ =14)	2/42	(4,76)	7/42	(16,66)	9/42	(21,42)	11/42	(26,19)	>0,05
	Final AAL (N ¹ =14)	3/42	(7,14)	4/42	(9,52)	7/42	(16,66)	14/42	(33,33)	
	Início placebo (N ¹ =17)	5/51	(9,80)	7/51	(13,72)	8/51	(15,68)	9/51	(17,64)	
	Final Placebo (N ¹ =17)	4/51	(7,80)	11/51	(21,56)	12/51	(23,52)	10/51	(19,60)	
Total		35 (9,4)		64 (17,2)		73 (19,62)		93 (25)		

N¹ = número de pacientes

N = número de amostras analisadas

n = número de erros (hipogeusia+heterogeusia)

6. DISCUSSÃO

Este estudo teve por objetivo principal avaliar a eficácia terapêutica do ácido alfa-lipóico no controle da sintomatologia da SAB por meio de um ensaio duplo-cego cruzado, placebo controlado. Uma avaliação da função gustatória destes pacientes foi realizada pela aplicação de um teste objetivo de identificação dos quatro sabores básicos.

O grupo de pacientes foi composto predominantemente por mulheres no período pós-menopausa e a principal localização dos sintomas foi a língua e a semimucosa labial. Estes dados são concordantes com o resultado da maioria dos outros estudos (CAVALCANTI et al., 2007; BERGDAHL M; BERGDAHL J, 1999; LAMEY, 1998; GRUSHKA; EPSTEIN; GORSKY, 2002; VAN DER WÄAL, 1990).

O uso de medicação sistêmica de forma contínua foi observado em 61,29% dos pacientes. Os anti-hipertensivos, ansiolíticos e antidepressivos foram os medicamentos mais utilizados. Outros autores também observaram o uso crônico de medicamento como fator relacionado à doença (BERGDAHL M; BERGDAHL J, 1999; GRUSHKA; EPSTEIN; GORSKY, 2002; HAKEBERG et al., 1997). A utilização de antidepressivos e ansiolíticos, observada em 25,8% dos casos foi prescrita aos nossos pacientes por outros profissionais para controle da depressão e/ou ansiedade. Embora estes medicamentos estejam entre as terapêuticas mais empregadas no controle do sintoma de ardor, tanto de forma sistêmica (GRUSHKA; EPSTEIN; GORSKY, 1998, 2002) como tópica (GREEMEAU-RICHARD et al., 2004), não foi reportada melhora no sintoma por esta parte do grupo que os utilizava de forma sistêmica. Em nosso estudo anterior (CAVALCANTI, 2003), observamos que

54% dos pacientes também utilizava cronicamente estes medicamentos sem experimentarem alívio do ardor. Embora não possamos avaliar se as posologias de antidepressivos e ansiolíticos utilizadas por nossos pacientes estivessem de acordo com as preconizadas por outros autores (GRUSHKA; EPSTEIN; MOTT, 1998; GRUSHKA; EPSTEIN; GORSKY, 2002), o baixo efeito terapêutico desses medicamentos sobre o ardor bucal reportado pelos nossos pacientes, nos leva mais uma vez a questionar seu uso no controle da SAB, assim como outras alternativas terapêuticas empiricamente empregadas nesta doença, são também questionáveis por seus resultados limitados (PATTON et al., 2007).

Esta particularidade, certamente constitui o maior desafio relacionado a esta síndrome e é muito provável que justifique a receptividade destes pacientes às novas possibilidades terapêuticas, assim como a ótima aderência deles ao tratamento, como verificamos neste estudo.

A utilização do AAL em pacientes com SAB foi apresentada na literatura como uma promissora alternativa para o controle da doença, com altos índices de remissão total do sintoma e, além disso, com manutenção dos resultados obtidos por longos períodos (FEMIANO et al., 2000; FEMIANO; SCULLY, 2002; FEMIANO; GOMBOS; SCULLY, 2004a, 2004b).

O AAL é um potente antioxidante, capaz de reduzir o *stress* oxidativo, que está na base etiopatológica de muitas patologias, apresenta efeito neuroprotetor, com potencial para prevenir dano neuronal e particularmente empregado para prevenir e tratar a polineuropatia diabética (AMETOV et al., 2003; PACKER; WITT; TRITSCHLER, 1995; ZIEGLER et al., 1999).

Considerando-se a eficácia do AAL sobre processos neurodegenerativos como a polineuropatia diabética, e a possível etiologia neuropática cada vez mais evidente

em SAB (GAO; WANG Y; WANG Z, 2000; LAURIA et al., 2005; YILMAZ et al. 2007), a ação positiva do AAL sobre esta condição já estaria bem fundamentada.

No entanto, esta terapêutica foi investigada e utilizada por um único grupo de pesquisadores, utilizando uma posologia de 600 mg via oral diários, por um ou dois meses (FEMIANO et al., 2000, FEMIANO; SCULLY, 2002; FEMIANO; GOMBOS; SCULLY, 2004a, 2004b). Os estudos foram unânimes em afirmar os benefícios desta substância para pacientes com SAB e todos apresentaram significância estatística em favor do AAL. Na literatura que pudemos consultar não encontramos outros grupos de pesquisadores que houvessem investigado a atividade ou a forma de utilização do AAL no controle dos sintomas associados à síndrome.

Em nosso estudo, o efeito global percebido (EGP) e a redução no nível do sintoma (EVS) mostraram efeito estatisticamente significante para AAL e para placebo ($p < 0,05$). Os resultados foram mais evidentes no primeiro ciclo para ambos os grupos, já que a intensidade média inicial do sintoma avaliada pela EVS no segundo ciclo, foi menor que a média inicial do primeiro ciclo. Comparando AAL e placebo desde o início do primeiro ciclo até o final do segundo ciclo, não houve significância estatística em favor de AAL. Estes resultados foram diferentes dos observados em estudos anteriores (FEMIANO et al., 2000; FEMIANO; SCULLY, 2002; FEMIANO; GOMBOS; SCULLY, 2004a, 2004b), que reportaram que o efeito obtido pelo AAL foi superior ao placebo. Femiano e Scully (2002) encontraram um nível de melhora de 97% com AAL e 40% com placebo, e uma diferença estatisticamente significante em favor do AAL. Os autores afirmaram ainda, que a melhora obtida pelos pacientes manteve-se em 73% dos casos após 12 meses. A maioria de nossos pacientes perdeu a melhora obtida após 60 dias. Porém devemos considerar algumas diferenças entre os métodos, enquanto nós testamos placebo

em ambos os grupos, os estudos anteriores (FEMIANO et al., 2000; FEMIANO; SCULLY, 2002) não testaram placebo após AAL. O tempo de utilização de AAL foi o mesmo utilizado por nós em um estudo (FEMIANO et al., 2000), mas diferente (60 dias) em outros estudos (FEMIANO; SCULLY, 2002; FEMIANO; GOMBOS; SCULLY, 2004a, 2004b). As diferenças entre grupos de pacientes também devem ser consideradas, como por exemplo um maior número de pacientes do gênero masculino nos grupos estudados por aqueles pesquisadores, que atingiam uma proporção de quase 50% do grupo (FEMIANO; GOMBOS; SCULLY, 2004a, 2004b). Em concordância com a grande maioria dos autores que estudam esta doença, nosso grupo de estudo foi composto principalmente por mulheres (BERGDAHL M; BERGDAHL J, 1999; CAVALCANTI et al., 2007; LAMEY, 1998; GRUSHKA; EPSTEIN; GORSKY, 2002; VAN DER PLOEG, 1987; VAN DER WÄAL, 1990).

Remissão total do ardor neste estudo ocorreu em dois pacientes com AAL (3,3%) e em quatro com placebo (13.2%), enquanto aqueles autores observaram remissão total variando de 13 a 55% dos casos com AAL e um alto nível de manutenção deste resultado, por um período entre 6 e 12 meses. Apenas um paciente, tratado com placebo em nosso estudo manteve resolução total do sintoma após um período de seguimento de 60 dias.

Não observamos uma correlação entre a utilização de antidepressivos e a diminuição da resposta terapêutica com AAL como observado por Femiano, Gombos e Scully (2004b). Entre nossos 6 pacientes que não apresentaram melhora com AAL (EGP=0), apenas um era usuário crônico de antidepressivos, os demais usuários destes medicamentos apresentaram um padrão de resposta terapêutica semelhante aos demais componentes do grupo.

O AAL foi bem tolerado pela maioria dos nossos pacientes. Bem estar, tranqüilidade e disposição foram alguns efeitos colaterais positivos observados durante a utilização de AAL. Nós também observamos alguns efeitos adversos tanto durante o uso de AAL como de placebo. Cefaléia e queixas gástricas foram os efeitos adversos mais freqüentes no período de utilização do AAL, mas estes efeitos foram leves na maioria dos casos e não apresentaram significância estatística. Nós não pudemos comparar estes dados com os observados por Femiano e Scully (2002). Um paciente associou fortemente a ocorrência de eritema cutâneo com a utilização do placebo, este efeito adverso durante o uso de placebo também foi citado por outro autor (WOLF, 1954), embora não tenhamos embasamento clínico para afirmar que este efeito tenha ocorrido devido exclusivamente ao uso do placebo.

Um dos relatos mais comuns entre os pacientes que apresentam SAB, é a falta de atenção e descaso que experimentam por parte dos profissionais de saúde, que eles procuram na tentativa de encontrar uma solução para sua queixa (CAVALCANTI, 2003). Por outro lado, para os profissionais de saúde que muitas vezes não estão informados sobre esta entidade, é difícil acreditar no desconforto produzido pelo sintoma de uma doença que não apresenta manifestação clínica.

O efeito terapêutico que observamos com o uso do placebo em nosso estudo, poderia ser explicado pela interpretação que o paciente deu ao fato de estar recebendo um “medicamento” e também por estar sendo cuidado e compreendido em sua enfermidade. Estas duas condições por si, podem conduzir um paciente a uma expectativa de melhora, capaz de produzir efeito terapêutico. Este efeito placebo é observado em outras condições como a depressão. Observamos no seguimento de nossos pacientes uma baixa persistência do efeito terapêutico,

especialmente entre os casos de remissão total, dado sugestivo de efeito placebo (ROTHSCHILD, 1992).

Apesar de concordarmos que o AAL possa ter sido benéfico para alguns pacientes, este estudo não demonstrou efetividade terapêutica para AAL sobre placebo no controle dos sintomas. Nós não esperávamos que o efeito terapêutico obtido com AAL fosse semelhante ao do placebo, já que os dados que dispúnhamos de estudos clínicos anteriores apresentavam esta substância como efetivamente terapêutica e uma excelente alternativa para pacientes portadores de SAB.

Não observamos variação estatisticamente significativa dos índices de fluxo salivar total não-estimulado, glicemia, hematócrito e hemoglobina com a utilização do AAL na dose de 600 mg diárias por 30 dias. Recomenda-se o acompanhamento hematológico dos usuários de AAL, por tratar-se de agente quelante de metais como o ferro. A ação hipoglicemiante do AAL (ZIEGLER et al., 1999) também não foi observada em nosso estudo.

A presença de queixas bucais secundárias associadas ao sintoma de ardor, como a disgeusia e a sensação de boca seca ocorreu em 60% e 62,85% respectivamente dos nossos pacientes. Este dado é concordante com os observados por outros autores que encontraram esta associação em cerca de dois terços dos pacientes (BERGDAHL M; BERGDAHL J, 1999; CAVALCANTI et al., 2007, FORMAKER; MOTT; FRANK, 1998; GRUSHKA; EPSTEIN; GORSKY, 2002; OSAKI et al. 1996; TANAKA et al., 2002).

Conforme enfatizado inicialmente, uma das proposições deste estudo foi investigar a função gustatória de pacientes com SAB, utilizando um teste objetivo para verificação da presença de déficit na habilidade destes pacientes em identificarem os quatro sabores básicos. Apenas 5 pacientes conseguiram identificar

corretamente os quatro sabores básicos nas concentrações oferecidas. Este dado sugere que esta avaliação deve ser investigada em comparação com grupo controle.

O maior índice de erros de identificação observados (hipogeusia e heterogeusia), ocorreu com o sabor amargo, especialmente em baixas concentrações. Estes resultados estão de acordo com os observados em outros estudos (GRUSHKA; EPSTEIN; GORSKY, 2002; TANAKA et al., 2002).

Neste estudo não observamos qualquer relação entre a utilização do AAL e a diminuição da queixa subjetiva de disgeusia como observado por Femiano, Scully, Gombos (2002), assim como não houve variação estatisticamente significativa do número de erros de identificação dos quatro sabores básicos após a utilização desta substância.

Pacientes sem queixa de disgeusia apresentaram erros na identificação dos sabores, este dado também foi observado por outros autores (FORMAKER; FRANK, 2000; TANAKA et al., 2002), e sugere que, assim como a queixa subjetiva de boca seca, pode ou não estar associada a achados objetivos de hipossalivação, também a queixa subjetiva de disgeusia, apresenta o mesmo comportamento e deve ser investigada por meio de testes objetivos, como o teste de paladar utilizado neste estudo.

Em particular a presença de disgeusia, comprovada por avaliação objetiva, observada em nosso estudo é um dado que corrobora a hipótese de envolvimento neuronal na etiopatogenia da síndrome, já observado por vários outros autores (FEMIANO, 2004; FORMAKER; MOTT; FRANK, 1998; GORSKY; SILVERMAN; CHINN, 1991; GRUSHKA; EPSTEIN; GORSKY, 2002; OSAKI et al., 1996; TANAKA et al., 2002).

Concordamos que o *stress* oxidativo possa estar associado ao dano neuronal desses pacientes, assim como ocorre em doenças como a polineuropatia diabética, condição onde existe uma resposta terapêutica comprovada com o uso do AAL. Para o controle dos sintomas da SAB no entanto, na dosagem e tempo de utilização empregados neste estudo, o AAL não demonstrou eficácia terapêutica quando comparado ao placebo. Talvez uma formulação com associação de outros antioxidantes, dosagens e tempo de utilização adequados, possam ser mais efetivos no controle dos sintomas de SAB.

Apesar do nosso desapontamento por não termos demonstrado a efetividade terapêutica deste antioxidante tão promissor e, de não termos afinal, encontrado uma boa alternativa para o alívio dos pacientes que apresentam este sintoma incômodo, crônico e que afeta a qualidade de vida; este estudo enriqueceu nossa experiência clínica com a doença e principalmente nos confirmou que a pesquisa científica demonstra, como é difícil separar tratamentos realmente válidos de tratamentos aparentemente válidos e ainda que estamos sujeitos a pelo menos algum nível de efeitos inespecíficos, conseqüentes da impressão e confiança que causamos nos pacientes que tratamos, entre outros fatores. Daí a indiscutível importância do método duplo-cego para a investigação de terapias e medicamentos.

Novos estudos para investigação de tratamentos que são empregados freqüentemente de forma empírica em SAB, sua tolerabilidade e eficácia terapêutica além da completa elucidação da base etiopatológica são as chaves para encontrar a melhor forma de controle ou cura da doença .

7 CONCLUSÕES

A análise dos resultados obtidos, dentro dos objetivos propostos por este estudo, nos permitiu concluir que:

1. Ambos os tratamentos isoladamente tiveram efeito terapêutico, com significância estatística.
2. Disgeusia foi um fator fortemente associado à SAB neste estudo, com alterações objetivas na maioria dos pacientes.
3. Este estudo não conseguiu demonstrar efetividade terapêutica do ácido alfa-lipóico sobre o placebo no tratamento da sintomatologia de ardência bucal.

REFERÊNCIAS ¹

Albuquerque RJ, de Leeuw R, Carlson CR, Okeson JP, Miller CS, Andersen AH. Cerebral activation during thermal stimulation of patients who have burning mouth disorder: An fMRI study. *Pain* 2006;122:223-34.

Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ, Herman R, Kozlova N, Litchy WJ et, Low PA, Nehrdich D, Novasádova M, O'Brien PC, Reljanovic M, Samigullin R, Schuette K, Stokov I, Tritschler HJ, Yakhno N, Ziegler D: SYDNEI Trial Study Group. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial. *Diabetes Care* 2003; 26:770-6.

Aronson SM. Placebo. *R I Med* 1992;75(12):557-8.

Bergdahl M, Bergdahl J. Burning mouth syndrome: prevalence and associated factors. *J Oral Pathol Med* 1999; 28(8):350-4.

Biewenga G, Haenen GR, Bast A. The role of acid lipoi acid in the treatment of diabetic polyneuropathy. *Drug Metab Rev* 1997; 29:1025-9.

Biliska A, Wlodek L Lipoic acid – the drug of the future? *Pharmacological Reports* 2005; 57:570-7.

Cameron NE, Jack AM, Cotter MA. Effect of alfa lipoic acid on vasculat responses and nociception in diabetic rats. *Free Radic Biol Med* 2001;31(1)125-35.

Cavalcanti DR, Birman EG, Migliari DA, Silveira FRX . Burning Mouth Syndrome: Clinical profile of brazilian patients and oral carriage of *Candida* species. *Braz Dent J* 2007; 18(4):341-5.

Cavalcanti DR. Síndrome de Ardência Bucal: perfil clínico de pacientes e prevalência de leveduras do gênero *Candida*. [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP; 2003.

¹ De acordo com Estilo Vancouver. Abreviatura de periódicos segundo base de dados MEDLINE.

Deems DA, Doty RL, Settle RG, Moore-Gillon V, Shaman P, Mester AF. Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 117:519-28.

Eliav E, Kamran B, Schaham R, Czerninsky R, Gracely RH, Benoliel R. Evidences for chorda tympani dysfunction in burning mouth syndrome patients. *J Am Dent Assoc* 2007; 138(5):628-33.

Femiano F, Gombos F, Scully C, Busciolano M, De Luca P. Burning Mouth Syndrome (BMS): controlled open trial the efficacy of alpha-lipoic acid (thioctic acid) on symptomatology. *Oral Dis* 2000;6:274-7.

Femiano F, Scully C. Burning mouth syndrome (BMS): double blind controlled study of alpha-lipoic acid (thioctic acid) therapy. *J Oral Pathol Med* 2002;31: 267–9.

Femiano F, , Gombos, Scully C. Idiopathic dysgeusia; an open trial of alpha lipoic acid (ALA) therapy. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2002;31:625-8.

Femiano F, Gombos F, Scully C. Burning mouth syndrome (BMS): open trial of psychotherapy alone, medication with alpha-lipoic acid (thioctic acid), and combination therapy. *Med Oral* 2004a;9:8-13.

Femiano F, Gombos F, Scully C. Burning mouth syndrome: the efficacy of lipoic acid on subgroups. *JEADV* 2004b; 18:676-8.

Femiano F. Damage to taste system and oral pain: burning mouth syndrome. *Minerva Stomatol* 2004;53:471-8.

Formaker BK, Mott AE, Frank ME. The effects of topical anesthesia on oral burning in burning mouth syndrome. *Ann NY Acad Sci* 1998; 855: 776-80.

Formaker Bk, Frank ME. Taste function in patients with oral burning. *Chem Senses* 2000;25(5):575-81.

Forssell H, Jääskeläinen S, Tenovuo O, Hinkka S. Sensory dysfunction in burning mouth syndrome. *Pain* 2002;99:41-7.

Gao S, Wang Y, Wang Z. Assessment of trigeminal somatosensory evoked potentials in burning mouth syndrome. *Chin J Dent Res* 2000;3(1):40–6.

Gorsky M, Silverman S, Chinn H. Clinical characteristics and management outcome in the burnin mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;72:192-5.

Gremeau-Richard C, Woda A, Navez ML, Attal N, Bouhassira D, Gagnieu MC, et al. Topical clonazepam in stomatodynia: a randomised placebo-controlled study. *Pain* 2004;108:51-7.

Grushka M, Sessle BJ, Howley TP. Psychological assesssment of tactile, pain and thermal sensory functions in burning mouth syndrome. *Pain* 1987; 28:169-84.

Grushka M, Epstein J, Mott A. An open-label, dose scalation pilot study of the effect of clonazepam in Burning Mouth Syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1998; 86(5):557-61.

Grushka M, Epstein JB, Gorsky M. Burning mouth syndrome. *Am Fam Physician* 2002;65:615-20.

Grushka M, Epstein JB, Gorsky M, Burning mouth syndrome and other oral sensory disorders: a unifying hypothesis. *Pain Res Manage.* 2003;8(3):133-5.

Hagelberg N, Forssell H, Rinne JO, Scheinin H, Taiminen T, Aalto S, Luutonen S, Nagren K, Jääskeläinen S. Striatial dopamine D1 end D2 receptors in burning mouth syndrome. *Pain* 2003;101:149-54.

Hakeberg M, Bergren U, Häglin C, Ahlqwist M. Reported burning mouth symptoms among middle-aged and elderly women. *Eur J Oral Sci* 1997;105:539-43.

Hermann R, Wildgrube HJ, Ruus P. Gastric emptying in patients with insulin dependent diabetes mellitus and bioavaibility of thioctic acid enantiomers. *Eur J Clin Sci* 1998; 6:27-31.

Hershkovich O, Nagler R. Biochemical analysis of saliva and taste acuity evaluation in patients with burning mouth syndrome, xerostomia and/or gustatory disturbances *Arch of Oral Biol* 2004; 49: 515-22.

Hunter P. A question of faith. Exploiting the placebo effect depends on both the susceptibility of the patient to suggestion and the ability of the doctor to instil trust. *Eur Mol Bio Org* 2007;8(2): 125-8.

Ito M, Kurita K, Ito T, Arao M: Pain threshold and pain recovery after experimental stimulation in patients with burning mouth syndrome. *Psychiatr Clin Neurosci* 2002; 56:161- 8.

Jääskeläinen SK, Forssell H, Tenovuo O. Abnormalities of the blink reflex in burning mouth syndrome. *Pain* 1997;73:455-60.

Jääskeläinen SK, Rinne Jo, Forssell H, Tenovuo O, Kaasinen V, Sonninen P, et al. Role of dopaminergic system in chronic pain - a fluorodopa-PET study. *Pain* 2001; 90:257-60.

Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT. Initial Severity and Antidepressant Benefits: A meta-analysis of data submitted to the food and drug administration. *PLoS Med* 2008;5(2): e45.

Lamey PJ. . Burning Mouth Syndrome: approach to successful management. *Dent Update* 1998; 25(7):298-300.

Lauria G, Majorana A, Borgna M, Lombardi R, Penza P, Padovani A. Trigeminal small-fiber sensory neuropathy causes burning mouth syndrome. *Pain* 2005; 115(3): 332–7.

Lodge J, Packer L. Natural source of lipoic acid plant and animal tissues. In Packer L, Hiramatsu M, Yoshikawa T, eds . *Antioxidant food supplements in human health*, San Diego: Academic press 1999;121.

Miller IJ. Taste bud distribution and regional responsiveness on the anterior tongue of the rat. *Physiol Behav* 1976;16,439-44.

Muzika BC; De Rossi SS. A review of burning mouth syndrome. *Cutis* 1999;64(1): 29-35.

Nina LG. *Uso do placebo na pesquisa clínica: uma análise crítica*. [Dissertação de Mestrado]. São Paulo. Faculdades de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo; 1996.

Osaki T, Ohshima M, Tomita Y, Matsugi N, Nomura Y. Clinical and physiological investigations in patients with taste abnormality. *Oral Pathol Med* 1996;25:38-43.

Olshansky B. Placebo and Nocebo in Cardiovascular Health Implications for Healthcare, Research and the Doctor-Patient Relationship. *J Am Coll Card* 2007;49(4):415-21.

Packer L, Witt EH, Tritschler HJ. Alpha-lipoic acid as a biological antioxidant. *Free Radic Biol Med* 1995;19:227-50.

Packer L, Kraemer K, Rimbach G. Molecular aspects of lipoic acid in the prevention of diabetes complications. *Nutrition* 2001;17:888-95.

Patton LL, Siegel MA, Benoliel R, De Laat A. Management of burning mouth syndrome: systematic review and management recommendations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103 (suppl): S39.e1-13.

Pauling L: Orthomolecular psychiatry. Varying the concentrations of substances normally present in the human body may control mental disease. *Science* 1968; 160(825): 265–71.

Petruzzi M, Lauritano D, De Benedittis M, Baldoni M, Serpico R. Systemic capsaicin for burning mouth syndrome: short-term results of a pilot study. *J Oral Pathol Med* 2004;33:111-4.

Puri V, Cui L, Liverman CS, Roby KF, Klein RM, Welch KM, et al. Ovarian steroids regulate neuropeptides in the trigeminal ganglion. *Neuropeptides* 2005;39:409-17.

Rothschild R. Review of the use of pattern analysis to differentiate true drug and placebo responses. *Psych Psychosom* 1992;58:170-7.

Roy S, Packer L. Redox regulation of cell functions by lipoate. *Biofactors* 1998, 8, 17–21.

Samaranayake LP, Lamb AB, Lamey PJ, Mac Farlane TW. Oral carriage of *Candida* species and coliforms in patients with burning mouth syndrome. *J Oral Pathol Med* 1989;18:233-5.

Sardella A, Uglietti D, Demarosi F, Lodi G, Bez C, Carrassi A. Benzylamine hydrochloride oral rinse in management of Burning Mouth Syndrome. *Oral Sur Oral Med Oral Pathol* 1999;88:683-6.

Spence JT, Mc Cormick DB. Lipoic acid metabolism in the rat. *Arch Biochem Biophys* 1976; 174:13-17.

Ship JA, Grushka M, Lipton JA, Mott AE, Sessle BJ, Dionne RA. Burning Mouth Syndrome: an update. *J Am Dent Assoc* 1995;126(7):842-53.

Sreebny LM. Saliva in health and disease: an appraisal and update. *Int Den J* 2000; 50:140-61.

Talbot M. The placebo prescription. *The New York Times Magazine* (1999) disponível em URL <http://www.nytimes.com/library/magazine/home/20000109mag-talbot7.html>. [2008jan20].

Tammiala- Salonen T, Forssell H. Tradozone in burning mouth pain: a placebo-controlled, double-blind study. *J Orofac Pain* 1999;13(2): 83-8.

Tanaka M, Kitago H, Ogawa S, Tokunaga E, Ikeda M, Tomita H. Incidence and treatment of dysgeusia in patients with glossodynia. *Acta Otolaryngol* 2002;(546):142-5.

Urquhart J, Klerk E. Contending paradigms for the interpretation of data on patient compliance with therapeutic drug regimens. *Stat Med* 1998; 17:251-67.

Van Der Plöeg HM, Van Der Wäll N, Eijkman MAJ, Van Der Wäll I. Psychological aspects of patients with burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987;63:664-8.

Van Der Wäl I. *The Burning Mouth Syndrome*. Munksgaard, Copenhagen; 1990.

Whitehead MC. Neuroanatomy of the gustatory system. *Gerodontology* 1988; 4, 239-43.

Wolf S. Effects of placebo administration and occurrence of toxic reactions. *J Am Med Assoc* 1954;155:339-41.

Ziegler D, Hanefeld M, Schutte K, Kerum G, Malessa R. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant α -lipoic acid. *Diabetes Care* 1999;8:1296-301.

Yilmaz Z, Renton T, Yiangou Y, Zakrzewska J, Chessel IP, Bountra C, Anand P. Burning mouth syndrome as a trigeminal small fibre neuropathy: Increased heat and capsaicin receptor TRPV1 in nerve fibres correlates with pain score. *J Clin Neurosci* 2007;14(9):864-71.


ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**
FACULDADE DE ODONTOLOGIA**PARECER DE APROVAÇÃO**
Protocolo 142/05

Com base em parecer de relator, o Comitê de Ética em Pesquisa, **APROVOU** o protocolo de pesquisa *"Estudo duplo cego cruzado da atividade do ácido alfa-lipoíco sobre a sintomatologia, função gustatória e fluxo salivar total não-estimulado em portadores da síndrome de ardência bucal"*, de responsabilidade da Pesquisadora **Desirée R. Cavalcanti**, sob orientação do Professor Doutor **Fernando Xavier Silveira**.

Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados a este Comitê relatórios anuais referentes ao andamento da pesquisa e ao término cópia do trabalho em "cd". Qualquer emenda do projeto original deve ser apresentada a este CEP para apreciação, de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

São Paulo, 03 de novembro de 2005


Prof. Dr. **Rogério Nogueira de Oliveira**
Coordenador do CEP-FOUSP

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)