

Saliva cortisol levels and depression in individuals with temporomandibular disorder: preliminary study*

Níveis de cortisol salivar e depressão em indivíduos com disfunção temporomandibular: estudo preliminar

Claudyane de Almeida¹, Aleksandro Paludo², José Stechman-Neto², José Miguel Amenábar¹

*Recebido do Centro de Diagnóstico e Tratamento da Articulação Temporomandibular (CDATM) da Universidade Tuiuti do Paraná e do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

DOI 10.5935/1806-0013.20140037

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Temporomandibular disorders are common in general population and their etiology is also linked to psychological factors. Cortisol is a hormone the secretion of which may be increased during emotional changes. This study aimed at evaluating the presence of depression and saliva cortisol levels in patients with temporomandibular disorders.

METHODS: Participated in the research 48 students, being 36 females and 12 males, aged between 19 and 32 years. Participants were previously evaluated by means of the Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders questionnaire and were classified in two groups: with temporomandibular disorders and without temporomandibular disorders. To establish the presence of depression the Symptom Checklist 90 – Revised test was applied. Saliva was collected between 9:00 a.m. and 9:25 a.m. and saliva cortisol levels were analyzed by spectrophotometry.

RESULTS: The Symptom Checklist 90 – Revised has suggested that 64% of patients with temporomandibular disorder were depressed as compared to 43% of individuals without temporomandibular disorder. Saliva cortisol level was 0,272µg/dL for the temporomandibular disorder group and of 0,395µg/dL for the group without temporomandibular disorder, with no statistical difference.

CONCLUSION: Within the limits of the study, it was possible to conclude that there is no association among saliva cortisol levels, depression and the presence of temporomandibular disorders.

Keywords: Hydrocortisone, Saliva, Temporomandibular joint.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: As disfunções temporomandibulares são comuns na população em geral e sua etiologia também se apresenta ligada a fatores psicológicos. O cortisol é um hormônio cuja secreção pode apresentar-se aumentada diante de alterações emocionais. O objetivo deste estudo foi avaliar a presença de depressão e os níveis salivares de cortisol em pacientes com disfunções temporomandibulares.

MÉTODOS: Participaram desta pesquisa 48 alunos, sendo 36 mulheres e 12 homens, com idades entre 19 e 32 anos. Os participantes foram previamente avaliados por meio do questionário *Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders* e foram classificados em dois grupos: com disfunções temporomandibulares e sem disfunções temporomandibulares. Para determinar a presença de depressão foi utilizado o teste *Symptom Checklist 90 - Revised*. A coleta da saliva foi realizada entre as 9h00 e 9h25 da manhã e os níveis de cortisol salivar analisados mediante espectrofotometria.

RESULTADOS: A escala *Symptom Checklist 90 - Revised* sugeriu que 64% dos pacientes com disfunções temporomandibulares apresentaram-se deprimidos em comparação com 43% dos indivíduos do grupo sem disfunção temporomandibular. O nível de cortisol salivar foi de 0,272µg/dL para o grupo com disfunções temporomandibulares e de 0,395µg/dL para o grupo sem disfunção temporomandibular não havendo diferença estatística.

CONCLUSÃO: Dentro dos limites do estudo, pode-se concluir que não há associação entre os níveis de cortisol salivar, depressão e a presença de disfunções temporomandibulares.

Descritores: Articulação temporomandibular, Hidrocortisona, Saliva.

INTRODUÇÃO

A disfunção temporomandibular (DTM) é caracterizada por alterações na cinesiologia mandibular, sons articulares e dor nas estruturas do sistema estomatognático. A dor provocada pela DTM é geralmente flutuante e progressiva¹, ocorre em aproximadamente 10% da população acima de 18 anos e é mais comum em mulheres². A DTM é conhecida por sua etiologia multifatorial. Fatores sociais, fisiopatológicos e psicológicos agem de maneira isolada ou simultânea para permitir o estabelecimento dessa condição³.

O eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) é o principal efetador da resposta ao estresse e é crucial para a manutenção da ho-

1. Universidade Federal do Paraná, Departamento de Estomatologia, Curitiba, PR, Brasil.
2. Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

Apresentado em 19 de julho de 2013.

Aceito para publicação em 28 de julho de 2014.

Conflito de interesses: não há.

Endereço para correspondência:

Claudyane de Almeida
Av. Prof. Lothário Meissner, 632 – Jardim Botânico
80210-170 Curitiba, PR, Brasil.
E-mail: claudyanealmeida@hotmail.com

meostase basal relacionada ao mesmo. O cortisol, produto final do eixo HPA, é o principal hormônio glicocorticoide circulante e sua liberação pela glândula adrenal é estimulada pela hipófise através do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). A produção do ACTH é modulada pelo hipotálamo, por meio da secreção por parte deste do hormônio liberador de corticotrofina (CRH)⁴.

Estresse, depressão e doenças comportamentais são aspectos críticos observados no perfil de pacientes com DTM, os quais frequentemente relatam estresse e dor crônica ou aguda que interfere nas suas atividades diárias⁵. É possível que altos níveis de cortisol em pacientes com DTM representem uma resposta fisiológica ao estresse crônico, sendo a dor um potencial agente estressor, pois causa aumento crônico de CRH ou de outros mediadores centrais do eixo HPA⁴.

Tem sido sugerido que depressão apresenta associação com sintomas de DTM, especialmente quando há presença de dor⁶. A hiperatividade do eixo HPA na depressão maior é um dos achados mais consistentes em psiquiatria. Um percentual significativo de pacientes com depressão maior apresenta concentrações aumentadas de cortisol no plasma, na urina e no fluido cerebrospinal; resposta exagerada de cortisol após estimulação com ACTH; e aumento tanto da pituitária como das glândulas adrenais, o que pode ser considerado um marcador da ativação excessiva do eixo HPA⁷.

Tem sido demonstrado que o cortisol salivar é um indicador válido para as suas concentrações séricas⁸.

Diversos estudos têm relatado a presença de alterações emocionais nos indivíduos com DTM⁹, podendo provocar mudanças no eixo HPA^{5,10}.

Devido ao fato de que sintomas psicológicos como estresse e depressão são comuns nos indivíduos com DTM^{5,10,11} e esses sintomas aumentam a secreção de cortisol, o objetivo deste estudo foi verificar os níveis de cortisol salivar e depressão em pessoas com DTM.

MÉTODOS

Os alunos do terceiro ano de Odontologia da Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba foram convidados a participar desta pesquisa. A amostra foi composta de 48 alunos, dos quais 36 eram do gênero feminino e 12 do gênero masculino, com idades entre 19 e 32 anos. Todos saudáveis, sem alterações sistêmicas e sem fazer uso de qualquer medicação para transtornos emocionais.

Os participantes foram previamente avaliados através do questionário validado para pesquisa e diagnóstico em DTM, *Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders* (RDC/TMD), o que tornou possível estabelecer padrões de DTM e a classificação dos indivíduos em grupo sem DTM e grupo com DTM. Todos os participantes foram avaliados dentro do eixo II pelo *Symptom Checklist 90 - Revised* (SCL-90-R) para aferir as dimensões afetivas negativas como depressão, comumente associadas às experiências de dor.

Realizou-se a coleta salivar em todos os participantes no mesmo dia, entre as 9h00 e 9h25 da manhã. Para coletar a saliva foi utilizado o *kit Salivette* (Salivette®, Sarstedt, Alemanha) seguindo as instruções do fabricante. Após a coleta, o dispositivo foi centrifugado a 1000xg durante 2 minutos, e a saliva obtida após esse processo foi congelada em freezer a -15° C até análise.

Análise da saliva

As amostras de ambos os grupos foram descongeladas e centrifugadas a 1500xg durante 5 minutos utilizando uma centrífuga CELM/COMBATE (CELM - Cia. Equipadora de Laboratórios Modernos, São Paulo, Brasil) para separar o precipitado das proteínas salivares do líquido sobrenadante. Posteriormente, a saliva (líquido sobrenadante) foi aspirada e armazenada em microtubos de 1,5 mL (Eppendorf do Brasil, São Paulo, Brasil) devidamente identificados. O cortisol salivar foi verificado por meio de espectrofotometria em duplicata utilizando *kit* específico para cortisol salivar (Salimetrics LLC, State College, Pennsylvania) seguindo as especificações do fabricante.

Primeiro foi realizada uma curva padrão com concentrações conhecidas de cortisol. Posteriormente foram aspirados 25µL de cada amostra, vertidos em seguida em uma microplaca junto a alíquotas iguais dos reagentes de trabalho fornecidos no *kit*. Após a adição das amostras, a coloração foi analisada pela leitura da microplaca em espectrofotômetro (Biotek Instruments Inc., Vermont, EUA) a um comprimento de onda 450nm. Os resultados foram expressos em µg/dL.

Análise estatística

Os dados obtidos foram tabulados e submetidos ao teste T para comparação entre os grupos com ajuda do *software Statistical Package for Social Science* - SPSS 17.0 (IBM, Chicago, IL). Foi escolhido o valor de $p < 0,05$ para mostrar diferença entre os grupos.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa da instituição (CEP-UTP: 91/2003). Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

RESULTADOS

Dos 48 participantes, 25 apresentaram DTM com dor presente há pelo menos 10 meses, sendo três homens e 22 mulheres com idade média de 21,8 anos. De acordo com a RDC/TMD, seis indivíduos apresentaram comprometimento muscular, nove apresentaram comprometimento articular e 10 apresentaram comprometimento muscular e articular. Já o grupo sem DTM foi composto por 23 participantes, sendo nove homens e 14 mulheres com idade média de 21,26 anos.

A escala SCL-90-R revelou que 64% dos participantes com DTM apresentaram depressão em comparação com 43% dos indivíduos do grupo sem DTM. Os escores da escala SCL 90-R para cada grupo encontram-se na tabela 1.

Tabela 1. Comparação da idade, presença de depressão, nível de cortisol salivar e valor do *Symptom Checklist 90 - Revised* entre os grupos com disfunção temporomandibular e sem disfunção temporomandibular

Variáveis	Com DTM (n=25)	Sem DTM (n=23)	Valor de p
Idade (anos)	21,80 (2,98)	21,26 (1,54)	0,442
Depressão (n)			
Não	9 (36%)	13 (57%)	0,246
Sim	16 (64%)	10 (43%)	
Cortisol (µg/dL)	0,272 (0,20)	0,395 (0,33)	0,121
SCL-R90 (valor)	0,97 (0,76)	0,71 (0,72)	0,240

O nível do cortisol salivar variou de 0,1 e 1,0µg/dL no grupo com DTM e de 0,1 a 1,4 µg/dL no grupo sem DTM. O grupo com DTM obteve média menor quando comparado ao grupo sem DTM (Tabela 1). No entanto, os resultados demonstraram que não houve diferença entre os grupos.

DISCUSSÃO

As DTM acompanhadas de dor podem provocar alterações no eixo HPA devido à presença da dor. Sintomas de depressão e ansiedade podem refletir uma manifestação física das DTM dolorosas¹², afetando o sistema de alarme do corpo como resultado de alterações na regulação do eixo HPA¹³, o que resultaria em alteração na secreção do hormônio cortisol. Por esse motivo, avaliou-se os níveis de cortisol salivar e de depressão em indivíduos com DTM. A relação entre sintomas de depressão ou ansiedade e um risco aumentado para presença de dor nas DTM pode ocorrer devido a pelo menos duas razões. Primeiro, os sintomas de depressão e ansiedade podem iniciar uma hiperatividade muscular seguida de anormalidade muscular e dor¹⁴. Podem também iniciar um processo de inflamação articular seguido de alterações biomecânicas que podem provocar dor articular. Segundo, a DTM pode estar relacionada a um processo anormal no sistema trigeminal causado por desequilíbrios em neurotransmissores comuns como serotonina e catecolaminas¹⁵.

Optou-se por dosar o cortisol salivar ao invés do sérico por ser um procedimento não invasivo e que proporciona resultados da atividade glicocorticoide suprarrenal tão confiáveis quanto a dosagem de cortisol plasmático livre¹⁶⁻¹⁸. A investigação ocorreu apenas pela manhã, quando o ritmo circadiano da secreção dos hormônios glicocorticoides é maior¹⁹. No que diz respeito ao horário de coleta, baseou-se em estudo²⁰ que menciona valores mais elevados para o cortisol entre 6h00 e 9h50min.

Os indivíduos que participaram deste estudo foram recrutados mediante aconselhamento e não por procura espontânea para o tratamento, nenhum dos sujeitos com DTM apresentou níveis de dor ou depressão elevados a ponto de causar um impedimento funcional das suas atividades diárias normais, um fator que pode justificar os baixos níveis de cortisol encontrados no grupo com DTM.

Por outra parte, hiposecreção do cortisol pode ocorrer em desordens de dor como a fibromialgia, a qual apresenta muitos aspectos similares às DTM^{21,22}. Autores²² notaram diminuição da resposta do cortisol em indivíduos com fibromialgia, mesmo diante de uma resposta normal do ACTH. Pode haver semelhanças entre os fatores neuroendócrinos responsáveis pelos baixos níveis de cortisol tanto em indivíduos com DTM como naqueles com fibromialgia, devido a anormalidades envolvendo serotonina, hormônio do crescimento, opioides endógenos e função adrenocortical²¹.

Estudos realizados relatam valores do cortisol aumentados para indivíduos com DTM. Um desses estudos²³ avaliou o nível de cortisol salivar entre pacientes com DTM e um grupo controle, após um teste de estresse experimental e preenchimento do *Trier Social Stress Test* (TSST) tendo ocorrido no grupo com DTM, após o estímulo estressante, um significativo aumento nos níveis de cortisol salivar o qual permaneceu elevado mesmo após um longo período de tempo, em contraste com o grupo controle. Outro estudo²⁰ mostrou que os pacientes com DTM relacionada a problemas musculares apresen-

taram níveis de cortisol mais elevados, de 30 a 50%, quando comparados ao grupo controle. As diferenças em relação aos presentes resultados podem ser devidas às características de cada pesquisa.

Os níveis de cortisol em intervalos de 10 minutos durante 24h foram avaliados²⁰ e observou-se que se encontravam altos, tanto em pessoas com DTM como nas do grupo controle que faziam uso de contraceptivos orais. Acredita-se que os contraceptivos orais agem sobre os níveis de ligação do cortisol às globulinas. Porém, no presente estudo não se considerou o uso de contraceptivos durante a coleta dos dados, mas as mulheres participantes pertencem a uma faixa etária que comumente faz uso dos mesmos. Sabe-se também que a regulação do cortisol é extremamente complexa e ainda não é conhecida em detalhes, mas o estresse agudo pode aumentar os níveis de cortisol enquanto que o estresse crônico pode baixá-los²⁴. Frequentemente as DTM apresentam-se em comorbidade com a depressão. Neste estudo, 64% dos indivíduos com DTM apresentaram depressão, resultado semelhante ao de outro estudo²⁵, que encontrou um resultado de 60% para presença de depressão no grupo DTM. Contudo, de acordo com resultados do presente estudo, a depressão não parece contribuir para o aumento dos níveis do cortisol, pois apesar de se encontrar maior presença de depressão no grupo com DTM em relação ao grupo sem DTM, não houve correspondência para os níveis do cortisol, resultado também encontrado em outros trabalhos^{20,23,26,27}. Também é preciso considerar que o padrão de secreção do cortisol nos pacientes com DTM é diferente do padrão de secreção nos pacientes com depressão, que geralmente apresenta maior ativação no final do dia, ao anoitecer²⁷.

Por tratar-se de estudo preliminar, contou-se com uma amostra reduzida, formada por conveniência e por isso não se considerou as DTM quanto à classificação muscular, articular ou muscular/articular. No entanto, há estudos que examinaram a relação entre a localização da dor e disfunções no perfil comportamental, tendo observado que pacientes com DTM de origem miogênica geralmente relatam mais problemas psicológicos do que aqueles com diagnóstico de problema intracapsular ou controle^{28,29}. Seria importante que futuros trabalhos relacionassem níveis de cortisol, depressão e os diferentes tipos de DTM.

Os estudos que ligam o eixo HPA, DTM e dor orofacial não são numerosos. Além disso, há diversidade nos resultados obtidos. Portanto, são necessários mais estudos para se concluir, de forma clara e concisa, se há influência dos hormônios glicocorticoides na DTM.

CONCLUSÃO

Dentro dos limites desta pesquisa não houve relação entre o cortisol salivar, DTM e depressão. A hipótese de que pacientes com DTM apresentariam concentrações mais elevadas de cortisol em razão de maior estresse e a sugestão de que o alto nível de hormônios glicocorticoides justificaria a presença de sintomas depressivos nesses pacientes não foram suportadas.

REFERÊNCIAS

1. Barbosa Tde S, Miyakoda LS, Pocztaruk Rde L, Rocha CP, Gavião MB. Temporomandibular disorders and bruxism in childhood and adolescence: review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2008;72(3):299-314.
2. LeResche L. Epidemiology of temporomandibular disorders: implications for the in-

- vestigation of etiologic factors. *Crit Rev Oral Bio Med.* 1997;8(3):291-305.
3. Greene CS. The etiology of temporomandibular disorders: implications for treatment. *J Orofac Pain.* 2001;15(2):93-116.
 4. Yang D, Ye L. Temporomandibular disorders and declarative memory. *Med Hypotheses.* 2011;76(5):723-5.
 5. Yap AU, Dworkin SF, Chua EK, List T, Tan KB, Tan HH. Prevalence of temporomandibular disorders subtypes, psychological distress, and psychosocial dysfunction in Asian patients. *J Orofac Pain.* 2003;17(1):21-8.
 6. Sipilä K, Veijola J, Jokelainen J, Järvelin MR, Oikarinen KS, Raustia AM, et al. Association between symptoms of temporomandibular disorders and depression: an epidemiological study of the Northern Finland 1966 BirthCohort. *Cranio.* 2001;19(3):183-7.
 7. Juruena MF, Cleare AJ, Pariante CM. Receptores de glicocorticóides e depressão. *Rev Bras Psiquiatr.* 2004;26(3):189-201.
 8. Vining RF, McGinley RA. The measurement of hormones in saliva: possibilities and pitfalls. *J Steroid Biochem.* 1987;27(1-3):81-94.
 9. Kuroiwa DN, Marinelli JG, Rampani MS, Oliveira W, Nicodemo D. Temporomandibular disorders and orofacial pain: study of quality of life measured by the Medical Outcomes Study 36 – Item Short Form Health Survey. *Rev Dor.* 2011;12(2):93-8.
 10. Doepel M, Söderling E, Ekberg EL, Nilner M, Le Bell Y. Salivary cortisol and IgA levels in patients with myofascial pain treated with occlusal appliances in the short term. *J Oral Rehabil.* 2009;36(3):210-6.
 11. Nilsson AM, Dahlström L. Perceived symptoms of psychological distress and salivary cortisol levels in young women with muscular or disk-related temporomandibular disorders. *Acta Odontol Scand.* 2010;68(5):284-8.
 12. Van der Windt DA, Dunn KM, Spiess-Dorgelo MN, Mallen CD, Blankenstein AH, Stalman WA. Impact of physical symptoms on perceived health in the community. *J Psychosom Res.* 2008;64(3):265-74.
 13. Heim C, Newport DJ, Mletzko T, Miller AH, Nemeroff CB. The link between childhood trauma and depression: insights from HPA axis studies in humans. *Psychoneuroendocrinology.* 2008;33(6):693-710.
 14. Scrivani SJ, Keith DA, Kaban LB. Temporomandibular disorders. *N Engl J Med.* 2008;359(25):2693-705.
 15. Apkarian AV, Baliki MN, Geha PY. Towards a theory of chronic pain. *Prog Neurobiol.* 2009;87(2):81-97.
 16. Tunn S, Möllmann H, Barth J, Derendorf H, Krieg M. Simultaneous measurement of cortisol in serum and saliva after different forms of cortisol administration. *Clin Chem.* 1992;38(8 Pt 1):1491-4.
 17. Vieira JG, Noguti KO, Hidal JT, Russo EM, Maciel RM. Ensaio do cortisol na saliva como um método para a avaliação da fração livre sérica. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 1984;28(1):8-10.
 18. Spielmann N, Wong DT. Saliva: diagnostics and therapeutic perspectives. *Oral Dis.* 2011;17(4):345-54.
 19. Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA.* 1992;267(9):1244-52.
 20. Korszun A, Young EA, Singer K, Carlson NE, Brown MB, Crofford L. Basal circadian cortisol secretion in women with temporomandibular disorders. *J Dent Res.* 2002;81(4):279-83.
 21. Griep EN, Boersma JW, de Kloet ER. Altered reactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the primary fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol.* 1993;20(3):469-74.
 22. Crofford LJ, Pillemer SR, Kalogeras KT, Cash JM, Michelson D, Kling MA, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1994;37(11):1583-92.
 23. Jones DA, Rollman GB, Brooke RI. The cortisol response to psychological stress in temporomandibular dysfunction. *Pain.* 1997;72(1-2):171-82.
 24. Rosmond R, Björntorp P. [Low cortisol production in chronic stress. The connection stress-somatic disease is a challenge for future research]. *Lakartidningen.* 2000;97(38):4120-4. Article in Swedish.
 25. Manfredini D, Arveda N, Guarda-Nardini L, Segù M, Collesano V. Distribution of diagnoses in a population of patients with temporomandibular disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012;114(5):e35-41.
 26. da Silva Andrade A, Gamero GH, Pereira LJ, Junqueira Zanin IC, Gavião MB. Salivary cortisol levels in young adults with temporomandibular disorders. *Minerva Stomatol.* 2008;57(3):109-16.
 27. Knorr U, Vinberg M, Kessing LV, Wetterslev J. Salivary cortisol in depressed patients versus control persons: a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* 2010;35(9):1275-86.
 28. Lindroth JE, Schmidt JE, Carlson CR. A comparison between masticatory muscle pain patients and intracapsular pain patients on behavioral and psychosocial domains. *J Orofac Pain.* 2002;16(4):277-83.
 29. Dahlström L, Carlsson GE. Temporomandibular disorders and oral health-related quality of life. A systematic review. *Acta Odontol Scand.* 2010;68(2):80-5.