



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
CAMPUS AVANÇADO GOVERNADOR VALADARES  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA VIDA  
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA**



# **A RELAÇÃO ENTRE O ESTRESSE E A DOENÇA PERIODONTAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

**Larissa Marques Storto Soares**

**2019**

**LARISSA MARQUES STORTO SOARES**

**A RELAÇÃO ENTRE O ESTRESSE E A DOENÇA PERIODONTAL:  
UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Odontologia, da Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Governador Valadares, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Odontologia.

Orientador: Prof. Dr. Cleverton Corrêa Rabelo

Governador Valadares

2019

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Soares, Larissa Marques Storto.

A relação entre o estresse e a doença periodontal: uma revisão de literatura / Larissa Marques Storto Soares. -- 2019.  
46 f.

Orientador: Cleverton Corrêa Rabelo

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Avançado de Governador Valadares, Instituto de Ciências da Vida - ICV, 2019.

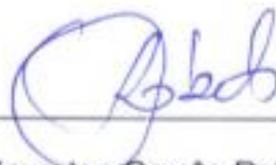
1. Estresse psicológico. 2. Doença periodontal . 3. Fatores de risco. I. Rabelo, Cleverton Corrêa, orient. II. Título.

LARISSA MARQUES STORTO SOARES

A RELAÇÃO ENTRE O ESTRESSE E A DOENÇA  
PERIODONTAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Aprovada em 4 de Julho de 20 19, por:

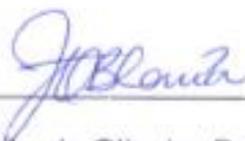
Banca Examinadora



Prof. Dr. Cleverton Corrêa Rabelo  
Orientador – UFJF/GV



Profa. Dra. Ana Emilia Farias Pontes  
Examinadora – UFJF/GV



Profa. Dra. Fernanda de Oliveira Bello Corrêa  
Examinadora – UFJF/GV

## DEDICATÓRIA

*Dedico este trabalho a Deus, pois através de sua permissão estou dando mais um passo rumo à realização do meu grande sonho. Ao meu anjo da guarda, por ter guardado meus caminhos e abençoado cada passo que dei. Aos meus pais, por tanto sacrifício e renúncia para que eu pudesse estudar da melhor forma possível. Aos meus irmãos, pois também fizeram suas renúncias em prol do meu sonho. Aos antigos amigos e aos que aqui conheci, pelo apoio e pelos momentos incríveis vividos. Ao Igor, por compreender minha ausência e me incentivar a ser uma estudante melhor. Aos mestres, pelos ensinamentos compartilhados com tanto amor. Recebam esse trabalho como forma de gratidão por tudo que me ensinaram.*

## **AGRADECIMENTOS**

*Agradeço o meu orientador, Prof. Dr. Cleverton Corrêa Rabelo, pela paciência, disponibilidade e por dividir comigo um pouco do seu imenso conhecimento e amor acerca da Periodontia. Espero um dia ser, assim como ele, uma grande profissional. Agradeço também às Profa. Dra. Ana Emília Farias Pontes e Profa. Dra. Fernanda de Oliveira Bello Corrêa, por aceitarem o convite para estar comigo neste dia tão especial, compartilhando um pouco do tanto que sabem. Gratidão pela partilha!!*

## EPÍGRAFE

*“Ele o cobrirá com as suas penas, e sob as suas asas você encontrará refúgio; a fidelidade dele será o seu escudo protetor. Você não temerá o pavor da noite, nem a flecha que voa de dia, nem a peste que se move sorrateira nas trevas, nem a praga que devasta ao meio-dia.”*

*Salmos 91*

## RESUMO

**Introdução:** A associação entre doença periodontal e estresse vem sendo questionada há quase um século, entretanto, ainda representa um campo de pesquisa inesgotado, com várias perguntas órfãs de respostas conclusivas.

**Objetivo:** Avaliar a relação entre doença periodontal e estresse, a partir de Revisão Bibliográfica. **Metodologia:** O estudo trata-se de uma Revisão Bibliográfica Narrativa, onde foram identificados e incluídos estudos que tratam da relação entre o estresse e a doença periodontal e/ou que enfatizam o papel desse fator psicossocial na progressão da doença periodontal. **Conclusão:** A maior parte dos estudos demonstraram relação positiva entre a doença periodontal e o estresse, contudo, mais pesquisas necessitam ser desenvolvidas para confirmar o estresse como um fator de risco à doença periodontal.

**Palavras-chave:** Estresse psicológico, Doença periodontal, Fatores de risco

## ABSTRACT

**Introduction:** The association between periodontal disease and stress has been questioned for almost a century, however, it still represents an unexplored field of research with several orphaned questions of conclusive answers. **Objective:** To evaluate the relationship between periodontal disease and stress, using Bibliographic Review. **Methodology:** The study is a Narrative Bibliographic Review, where were identified and included studies that deal with the relationship between stress and periodontal disease and /or that emphasize the role of this psychosocial factor in the progression of periodontal disease. **Conclusion:** Most studies have shown a positive relationship between periodontal disease and stress, however, further research needs to be developed to confirm stress as a risk factor for periodontal disease.

**Keywords:** Psychological stress, Periodontal disease, Risk factors

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

1. ACTH: Hormônio adrenocorticotrófico
2. AVP: Arginina vasopressina
3. CFS: Medo como condicionador de estresse
4. CRH: Hormônio liberador de corticotropina
5. DHEA-S: Sulfato de Dehidroepiandrosterona
6. GUN: Gengivoestomatite Ulcerativa Necrosante
7. HMO: Organização Integrada de Manutenção de Saúde Médica e Odontológica
8. HPA: Eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal
9. IL-10: Interleucina 10
10. IL-12: Interleucina 12
11. IP: Índice de placa
12. NI: Nível de inserção
13. PS: Profundidade de sondagem
14. SMPTO: Tratamento Periodontal Sub-mediano
15. SNS: Sistema Nervoso Simpático
16. SS: Sangramento à sondagem

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>PROPOSIÇÃO.....</b>	<b>4</b>
<b>3</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>5</b>
<b>4</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>6</b>
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>26</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>31</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>32</b>

## 1 INTRODUÇÃO

As doenças periodontais possuem caráter inflamatório e são causadas por bactérias, geralmente Gram negativas e anaeróbias que podem destruir os tecidos do periodonto: gengiva, ligamento periodontal, cemento e osso alveolar.<sup>1</sup> O estágio inicial da doença, conhecido como gengivite, caracteriza-se por um desequilíbrio entre a agressão bacteriana e as defesas do hospedeiro. Nessa fase, há formação de exsudato inflamatório e alterações vasculares, além de manifestações clínicas como edema, sangramento e mudança na coloração da gengiva. Caso o biofilme e os patógenos sejam eliminados, os tecidos periodontais retornam à normalidade. Apesar de ser uma fase reversível, toda essa inflamação fragiliza os componentes do periodonto, tornando o acesso bacteriano mais fácil, podendo levar à migração apical do epitélio juncional, perda óssea e formação de bolsas periodontais. Como o epitélio juncional apresenta menor resistência aos patógenos, essas bactérias se disseminam com certa facilidade e destroem o periodonto.<sup>2</sup>

As condições sistêmicas, diabetes e tabagismo, são reconhecidas como fatores de risco para o desenvolvimento da doença periodontal, além delas, têm-se especulado sobre a relação de alguns fatores sistêmicos com o desenvolvimento da periodontite, como por exemplo: gênero, microbiota periodontal e até mesmo osteopenia. Outras condições sistêmicas têm sido associadas à modulação da patogênese da doença periodontal, como hipertensão arterial, síndromes metabólicas, síndromes em que há disfunção neutrofílica, e o estresse, cuja associação à patogênese da doença periodontal vem sendo discutida há quase um século.<sup>3</sup> Apesar disso, a plausibilidade biológica do papel do estresse sobre a doença periodontal ainda não é robusta o suficiente para reconhecê-lo como um fator de risco.

Atualmente, buscam-se evidências sobre o papel do estresse no desenvolvimento de doenças. O estresse é definido como uma resposta inespecífica do organismo frente a estímulos que contrariem sua homeostasia,<sup>4</sup> e essa relação entre estresse e doenças sistêmicas é explicada por modificações hormonais e mudanças comportamentais que são induzidas justamente pelo estresse.<sup>5</sup> A busca pela homeostasia, leva à ativação dos sistemas alostáticos,

gerando um gasto energético no organismo, conhecido por carga alostática. Quando essa ativação ocorre de maneira excessiva, acontece o fenômeno denominado sobrecarga alostática, onde pode se desenvolver patologias físicas e mentais.<sup>6</sup>

Sabe-se que o estresse é um fator de risco para doenças sistêmicas, como as cardiovasculares. Inabilidade de defender os próprios direitos, dificuldade em expressar sentimentos e estresse emocional são fatores importantes na magnitude da reatividade cardiovascular em resposta a eventos estressantes experienciados por hipertensos leves. De acordo com as V Diretrizes de Hipertensão Arterial (2006), os hipertensos devem passar por treinamentos psicológicos para desenvolverem meios de enfrentamento do estresse excessivo, a fim de evitarem suas consequências negativas.<sup>7</sup> O estresse quando não amenizado, tem um impacto negativo na saúde, e quando descontrolado, media ou contribui para problemas que vão desde danos cardiovasculares à cognição comprometida, devido à possível neurodegeneração que causa.<sup>8</sup> Das dez principais causas de morte, o estresse está diretamente implicado em quatro: doença cardíaca, acidente vascular encefálico, desordem ou injúria musculoesquelética e suicídio/homicídio, e indiretamente em três: câncer, doença hepática crônica e desordens pulmonares, como bronquite e enfisema.<sup>9,10</sup>

Esse fator comportamental psicossocial, também têm sido cada vez mais associado à patogênese da doença periodontal. Em análise da imunidade humoral, foi encontrada uma evidente relação entre concentrações séricas de proteínas relacionadas ao estresse e a atividade periodontal.<sup>11</sup> Recentemente, pesquisas vem sendo realizadas buscando testar a hipótese de que os fatores psicossociais possam contribuir para o desenvolvimento da periodontite. Vários distúrbios psicológicos demonstraram associação com as periodontites, bem como com a progressão da doença periodontal.<sup>12</sup> Portanto, é de extrema importância que as pesquisas sobre estresse e sistema imunológico evoluam, para que se possa compreender melhor seus papéis no desenvolvimento das diversas doenças inflamatórias, dentre elas a doença periodontal.

Sendo assim, o presente estudo busca avaliar através de uma revisão de literatura, o estresse e a doença periodontal, considerando a plausibilidade

biológica que, embasada em evidências científicas, suporte essa relação do estresse e fatores psicossociais como fator de risco na manifestação da doença periodontal.

## **2 PROPOSIÇÃO**

Avaliar se há evidência científica que suporte a relação do estresse e fatores psicossociais como fator de risco na manifestação da doença periodontal.

### **3 MATERIAIS E MÉTODOS**

O estudo trata-se de uma Revisão Bibliográfica Narrativa, onde foram identificados e incluídos estudos que tratam da relação entre o estresse e a doença periodontal e/ou que enfatizam o papel desse fator psicossocial na progressão da doença periodontal. Estudos que avaliam outras condições de saúde bucal não foram incluídos por fugirem do escopo desta revisão.

Neste estudo foram avaliados: alterações periodontais com relação ao perfil microbiológico e alterações imunológicas relacionadas a alterações psicossociais.

Bancos de dados foram pesquisados de forma a incluir artigos completos e resumos publicados em todos os idiomas. Os bancos de dados eletrônicos MEDLINE (via PubMed), SciELO, Periódicos da CAPES, LILACS e Google Acadêmico foram vasculhados até junho de 2019.

## 4 REVISÃO DA LITERATURA

### 3.1 Estresse e Distresse

O estresse é um termo científico, traduzido do inglês *stress* e significa o rompimento da homeostase. É uma resposta do organismo que envolve uma série de reações, físicas, psicológicas, hormonais e mentais, e pode ser classificado em três níveis:

1. Positivo: A resposta do organismo é de curta duração e há um aumento pequeno e momentâneo dos batimentos cardíacos e das concentrações hormonais relacionadas ao estresse.
2. Tolerável: Quando as reações do organismo são tão severas que prejudicam a arquitetura cerebral, entretanto ocorrem em um curto período.
3. Tóxico: Quando as reações são tão severas que causam danos cerebrais e geram problemas permanentes de aprendizagem, comportamento, na saúde física e mental.<sup>13</sup>

Quando o corpo tem seu estado de homeostasia desafiado, a cascata de estresse é ativada para que o organismo faça as mudanças fisiológicas e metabólicas necessárias a fim de lidar com essa demanda. Quando o organismo sofre um evento estressante, o hipotálamo libera o hormônio liberador de corticotropina (CRH), resultando na liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), na circulação geral. O ACTH atua no córtex adrenal, que libera espécies específicas de glicocorticóide no sangue, que por sua vez, atuam de forma negativa para finalizar a liberação de CRH. O corpo tenta manter os níveis de glicocorticóide dentro de um limite e a interferência em qualquer nível do eixo influencia os outros componentes por meio de *loops de feedback*. A super ou subprodução de cortisol pode resultar nas doenças de Cushing e Addison, respectivamente, entretanto, uma desregulação menos severa do eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA) também pode ter consequências negativas, como a deposição de gordura visceral e doença cardiovascular (arterosclerose).<sup>14</sup>

O estresse, do ponto de vista do nível energético do comportamento, consiste em uma interação desfavorável entre a intensidade do estímulo e o nível da excitação. É considerado como o resultado da grande discrepância entre o valor

estimulante das situações (demandas) as quais o indivíduo enfrenta e seu nível de excitabilidade (reatividade). O nível de excitabilidade determina sua capacidade de lidar com as demandas.<sup>15</sup> Sendo assim, o estresse é experienciado por todos os seres, entretanto, a reatividade é variada, e conseqüentemente, o modo de lidar com a situação estressante também. Por si só, o estresse não é danoso, mas torna-se deletério quando a carga de estresse sobrepõe a capacidade de ajustamento do indivíduo e ele passa a viver suas conseqüências negativas. Por outro lado, quando o indivíduo consegue lidar com a vivência estressante, o organismo consegue retornar ao estado prévio à homeostase, de bem-estar.<sup>16</sup> Em suma, o que importa não é o quanto de estresse o ser vivo é exposto, e sim, de que modo e quais meios ele dispõe para lidar com essa demanda.

Quanto ao distresse, esta manifestação psicossocial é caracterizada pela inabilidade de superar as demandas estressantes, levando à quebra do bem-estar individual. O distresse possui caráter multidimensional, já que múltiplos acontecimentos, vistos pelo indivíduo como ameaça, podem gerá-lo.<sup>17</sup> É conhecido como um distúrbio emocional que pode impactar as interações sociais e o dia a dia das pessoas<sup>18</sup> e está associado a uma dificuldade de adaptação que prejudica o sentimento de bem-estar do indivíduo, ou seja, os agentes que realizam a construção do bem-estar psicológico e da satisfação, falham.<sup>19</sup>

Ser mentalmente saudável não é estar isento de sintomatologia ou perturbações psicológicas. A saúde mental é definida pelo grau de manifestação de bem-estar e distresse que o ser humano demonstra.<sup>20</sup> Os níveis elevados e prolongados de distresse associados à sensação reduzida de bem-estar auxiliam para vulnerabilizar os sujeitos à perturbação. O grau e o modo como o distresse é vivido, pode ser evidente pelo grau de disfuncionalidade apresentado.<sup>21</sup> O relacionamento entre angústia, depressão e ansiedade levanta o questionamento se o distresse, caso não tratado, pode levar à depressão.<sup>22</sup>

### **Avaliação clínica do estresse**

Escalas padronizadas são utilizadas para avaliar e medir o sofrimento psicológico. Geralmente, são aplicadas por um entrevistador ou por um clínico. A princípio, a construção de uma escala deve ser baseada em uma definição abrangente daquilo que se almeja medir. O grande problema do sofrimento

psicológico, são seus diversos significados na literatura científica. Várias escalas que compreendem uma série ampla de sintomas psicológicos, somáticos e comportamentais foram desenvolvidas sem base conceitual e são utilizadas como meio de avaliação.<sup>20</sup>

Além desses questionários, há métodos psicofisiológicos, como a medida de concentração do cortisol. No momento da segunda reação do corpo ao estresse, ou seja, no feedback negativo para o cérebro, o cortisol é ativado, sendo assim, sua concentração demonstra o quanto houve de ativação para a primeira fase da alostase e por quanto tempo vigorou as respostas supressivas da reação inicial.<sup>9</sup> Para medir o cortisol, são utilizadas amostras sanguíneas, salivares ou de urina, entretanto, além de mais invasivas, são técnicas de alto custo financeiro e necessitam de várias medidas para controle do ciclo circadiano. Por esse fato, foi desenvolvido um método matemático em que se inserem os valores do cortisol em uma derivada advinda da fórmula trapezóide. O eixo x equivale ao tempo entre uma coleta e outra, o eixo y equivale aos valores de cortisol encontrados, em nMol/L. Para o cálculo, são utilizadas duas fórmulas, uma quando se tem intervalos de tempo constantes e outra quando esse controle não é possível, e os valores são demonstrados pela área abaixo da curva.<sup>23</sup>

Julgando a necessidade de mensuração do estresse crônico, a medida de cortisol capilar foi descoberta e validada em 2004. Nesse método, é possível verificar o nível de estresse a longo prazo, o estresse crônico, pois considerando que o cabelo cresce, em média, um centímetro por mês, analisar três centímetros do fio de cabelo equivale a avaliar o estresse acumulado por três meses.<sup>24</sup>

Outra medida bioquímica conhecida é a das catecolaminas (principalmente a adrenalina e a noradrenalina), que são ativadas na reação inicial ao estresse. O teste é realizado através da medida dos índices plasmáticos ou da urina, que em situações de normalidade tendem a ser estáveis, mas frente a eventos estressores, apresentam uma variação importante em seus níveis.<sup>25</sup>

Além das análises bioquímicas, existe a medida fisiológica do estresse, que está relacionada à avaliação do funcionamento de órgãos e tecidos. Nessa análise, avalia-se os níveis de desgaste e/ou alteração do padrão funcional

de determinados sistemas ou estruturas do organismo mediante a eventos estressantes.<sup>26</sup> Quando o corpo passa pelo estresse crônico, ocorre o fenômeno denominado “carga alostática” que reflete as mudanças nas quais o organismo sofre mediante a exposição prolongada ao estresse. Para medir esse fenômeno, foram preconizados quatorze itens que demonstram o quanto o estresse está sendo prejudicial ao organismo, podendo levá-lo a doenças ou padrões disfuncionais. São eles: pressão sistólica e diastólica, reatividade cardiovascular, razão da circunferência cintura-quadril, níveis crônicos de metabolismo e depósito de gordura, colesterol total, enrijecimento dos vasos sanguíneos, hemoglobina glicosilada, metabolismo da glicose em seguimento diário, Sulfato de Dehidroepiandrosterona (DHEA-S), antagonista do eixo HPA funcional, cortisol urinário durante uma noite, atividade do eixo HPA por 12 horas, epinefrina e norepinefrina urinária por uma noite e atividade do sistema nervoso simpático por 12 horas. Sendo assim, a análise da carga alostática é utilizada como uma tentativa de mensurar o poder de destruição à saúde do estresse cumulativo, por meio de índices do sistema fisiológico, como os cardíacos e hormonais, que servem como sinais de estágios pré-mórbidos gerados ou facilitados pelo estresse.<sup>9</sup>

### **3.2 Estresse e Doença Periodontal**

Em artigo de revisão, foram reunidos diversos estudos que demonstraram a relação da doença periodontal com o estresse.<sup>5</sup> Essa desordem psicossocial pode influenciar o estilo de vida e os hábitos de higiene oral, não só diminuindo a frequência de escovação, bem como sua qualidade. Além disso, o estresse gera um aumento do consumo de tabaco, álcool e mudanças nos hábitos alimentares e conforme a higiene bucal vai tornando-se precária, a invasão bacteriana é facilitada, a resposta imune torna-se mais fraca e conseqüentemente a doença periodontal é influenciada pelo estresse.<sup>27</sup>

#### **Fatores imunológicos**

O estresse atua sobre o sistema imune através de duas vias: o Sistema Nervoso Simpático (SNS) e o eixo HPA. O estresse agudo ativa o SNS, aumenta os níveis de catecolaminas no sangue, como epinefrina e norepinefrina, e leva a alterações momentâneas no número e nas atividades dos leucócitos do plasma. Já o estresse crônico é conhecido por ativar o eixo HPA, com conseqüente

liberação do hormônio cortisol que leva à diminuição das defesas do sistema imune, por dias ou meses.<sup>28</sup> Esse aumento de catecolaminas na corrente sanguínea gera uma maior atividade cardíaca, chegando mais sangue para o cérebro e os músculos. O organismo passa por diversas mudanças em resposta aos elevados níveis das catecolaminas, como: constrição dos vasos periféricos, o sangue passa a coagular em menor tempo, aumento da respiração a fim de que o ar chegue mais facilmente aos pulmões, diminuição do fluxo salivar e mucoso, maior transpiração e saída dos leucócitos dos órgãos linfóides: medula óssea, baço, timo e linfonodos.<sup>29</sup> Ou seja, o corpo entra em um estado conhecido como “luta e fuga”.

Quanto ao eixo HPA, sua ativação leva o hipotálamo a produzir o CRH e arginina vasopressina (AVP). Ambos hormônios estimulam a produção de ACTH pela hipófise, que atua sobre o córtex da glândula adrenal, produtora de glicocorticóides, que secreta cortisol, no caso de humanos. Esse eixo é ativado pelo estresse crônico e leva a uma diminuição no número de leucócitos circulantes. Esse fato ocorre tanto durante um período de estresse severo, quanto na resposta tardia ao estresse.<sup>29</sup>

Os glicocorticóides regulam diversas funções corporais, inclusive a resposta das células inflamatórias frente a micro-organismos. A hiperativação do eixo HPA gera uma menor regulação da imunidade regulada por células e uma maior regulação da imunidade mediada por anticorpos.<sup>30</sup>

Conforme o nível de glicocorticóide no sangue humano aumenta, ocorre uma supressão na produção das interleucinas 12 (IL-12) e aumento na produção de interleucina 10 (IL-10). Esse tipo de produção de citocinas altera a resposta inflamatória, que passa de mediada por células para uma reação com maior produção de anticorpos. Para os autores, o estresse pode suprimir a função das células Th1, levando a uma mudança na produção de citocinas, que passa a ser realizado pelas células Th2, podendo ter consequências muito importantes na progressão da periodontite e de doenças infecciosas.<sup>31</sup>

Alguns estudos realizados em animais, em que se injetou epinefrina, observou-se a migração de linfócitos, dos órgãos linfóides, para a corrente sanguínea e linfática, além de redução da eficácia de sua atividade funcional.<sup>32</sup>

Outro estudo relata um aumento de células *Natural Killer* e de neutrófilos após administração das catecolaminas, adrenalina e noradrenalina, e diminuição drástica de células T e B nos níveis plasmáticos.<sup>33</sup>

Em estudo para avaliar os efeitos do estresse agudo, nesse caso, estresse acadêmico, foram avaliados estudantes em dois momentos diferentes: durante a semana de provas e durante as férias. Constatou-se que durante a semana de provas, esses estudantes possuíam um atraso na cicatrização de feridas, quando comparado às suas capacidades de cicatrização durante o período de férias. Durante esse período de provas, a cicatrização foi aproximadamente 40% mais lenta.<sup>34</sup>

### **Estudos em animais**

Em experimento, a fluoxetina foi capaz de reduzir a perda óssea da doença periodontal causada pelo estresse. Esse fato foi comprovado através de testes laboratoriais em que se induziu a doença periodontal por ligadura em quatorze ratos Wistar, divididos em quatro grupos: A (n=3), B (n=4), C (n=3) e D (n=4). Os grupos A e B não foram estressados, enquanto os grupos C e D foram sujeitos ao medo como condicionador de estresse (CFS). Diariamente, foi-se administrado fluoxetina (20mg/kg) para os grupos B e D, do dia 20 ao 39. Durante esse período, os ratos foram submetidos a um teste de campo aberto e mortos no quadragésimo dia. Suas mandíbulas foram removidas para exame histológico e análise imuno-histoquímica. A hipótese era de que a fluoxetina, como inibidor do estresse crônico, seria capaz de diminuir a severidade da perda óssea pela doença periodontal, e de acordo com os autores, resultados demonstraram isso, uma vez que houve maior nível de perda óssea no grupo C, comparado ao grupo A, e não ocorreram diferenças na perda óssea entre os grupos A, B e D,<sup>35</sup> como demonstra o quadro 1.

Os efeitos do medicamento diazepam na regressão da perda óssea, causada pela periodontite, foram estudados em ratos com estresse crônico. Para a pesquisa, quatorze ratos Wistar foram submetidos à doença periodontal e ao estresse por medo. Os ratos foram divididos em quatro grupos, sendo que dois grupos foram submetidos ao estresse e dois grupos não. Do dia dois ao dia 39, um grupo não estressado e um grupo estressado receberam 2mg/kg de diazepam via

oral, diariamente. No dia 39, os ratos foram submetidos a um teste de campo aberto, em que tiveram seus cérebros e mandíbulas removidos para análises histológicas e imuno-histoquímicas, e mortos no quadragésimo dia. Como resultados, os autores afirmam que no grupo submetido ao estresse houve um aumento da perda de osso alveolar e um aumento de IL-6 e IL-1B, enquanto no grupo estressado tratado com diazepam, houve diminuição dos níveis de IL-6, IL-1B e perda de osso alveolar. Os autores afirmam ainda que nem o estresse condicionado por medo nem o tratamento com diazepam tiveram um efeito em níveis periodontais de IL-1b ou de IL-6 nos animais.<sup>36</sup>

Em ensaio experimental, foram selecionados trinta ratos Wistar e divididos em três grupos. Eles foram mantidos em gaiolas, sob um ciclo claro-escuro de doze horas, a uma temperatura de 22 °C e umidade de 50%. A periodontite experimental foi induzida através de ligaduras de seda 4.0, que foram colocadas em volta do colo dos segundos molares superiores direito e mantidas no local por quatro semanas. O primeiro grupo foi exposto a estresse de restrição por doze horas, por quatro semanas; o segundo grupo foi exposto a estresse de restrição por 2,5 horas, por quatro semanas e o terceiro grupo foi o grupo controle. A mesial e distal dos segundos molares superiores foram medidos (4 sítios) e o valor médio dessas quatro medidas foi obtido como resultado. As medidas incluíram: avaliação de infiltrado inflamatório, perda de inserção e perda óssea alveolar. No lado sem a ligadura, tanto no grupo controle quanto nos grupos retidos, foi observado uma invasão de células inflamatórias e ligeira dilatação dos capilares no tecido conjuntivo, confinadas à área abaixo do epitélio. Não houve diferenças no infiltrado inflamatório, perda de inserção e reabsorção óssea entre os três grupos, que apresentaram mínima perda de inserção e perda óssea alveolar similar. Já no lado com a ligadura, a reação inflamatória foi mais perceptível, com acentuada vasodilatação e infiltrado inflamatório no tecido conjuntivo. Os infiltrados inflamatórios eram compostos principalmente por células mononucleares com poucos leucócitos polimorfonucleares, indicando uma reação inflamatória crônica. Houve diferenças significativas entre os dois grupos restritos e o grupo controle em perda de inserção e reabsorção óssea, enquanto essa diferença em infiltrado inflamatório não foi significativa. Estresse aliado à ligadura resultaram em uma perda significativamente maior de inserção e reabsorção óssea alveolar, enquanto

não foram observadas diferenças significativas ( $P > 0,05$ ) em infiltrado inflamatório, perda de inserção ou reabsorção óssea entre os dois grupos restritos. De acordo com os autores, o estresse isoladamente não gera doença periodontal, mas pode modular os processos fisiopatológicos da inflamação periodontal já presentes, resultando em degradação acelerada dos tecidos periodontais. <sup>37</sup>

**Quadro 1:** Resultados dos ensaios experimentais com animais

Autores	Resumo	Conclusões
<p><b>Gaspersic et al., 2002</b></p> <p>Ensaio experimental com trinta ratos Wistar, divididos em três grupos.</p> <p><b>Grupo 1:</b> exposição a estresse de restrição por doze horas, por quatro semanas.</p> <p><b>Grupo 2:</b> exposição a estresse de restrição por 2,5 horas, por quatro semanas.</p> <p><b>Grupo 3:</b> grupo controle.</p> <p>As medidas incluíram: avaliação de infiltrado inflamatório, perda de inserção e perda óssea alveolar.</p> <p><b>Objetivo:</b> avaliar a influência do estresse na degradação periodontal.</p>	<p>Ensaio experimental com quatorze ratos Wistar, divididos em quatro grupos. Grupo A e B não foram estressados, C e D submetidos a estresse.</p> <p>Grupos B e D receberam fluoxetina.</p> <p><b>Objetivo:</b> testar se a fluoxetina é capaz de diminuir a perda óssea causada pela doença periodontal.</p>	<p>Maior nível de perda óssea no grupo C, comparado ao grupo A. Não ocorreram diferenças na perda óssea entre os grupos A, B e D, ou seja, os resultados comprovaram a hipótese.</p>
<p><b>Gomes et al., 2013</b></p> <p>Ensaio experimental com quatorze ratos Wistar, divididos em quatro grupos. Dois grupos foram submetidos a estresse e dois grupos foram o controle.</p> <p><b>Objetivo:</b> testar os efeitos do Diazepam na regressão da perda óssea causada pela doença periodontal.</p>	<p>Ensaio experimental com quatorze ratos Wistar, divididos em quatro grupos. Dois grupos foram submetidos a estresse e dois grupos foram o controle.</p> <p><b>Objetivo:</b> testar os efeitos do Diazepam na regressão da perda óssea causada pela doença periodontal.</p>	<p>O grupo submetido ao estresse apresentou um aumento da perda de osso alveolar e um aumento de IL-6 e IL-1B, enquanto o grupo estressado tratado com Diazepam demonstrou uma diminuição dos níveis de IL-6, IL-1B e perda de osso alveolar.</p>
<p><b>Aguiar et al., 2013</b></p> <p>Ensaio experimental com quatorze ratos Wistar, divididos em quatro grupos. Grupo A e B não foram estressados, C e D submetidos a estresse.</p> <p>Grupos B e D receberam fluoxetina.</p> <p><b>Objetivo:</b> testar se a fluoxetina é capaz de diminuir a perda óssea causada pela doença periodontal.</p>	<p>Ensaio experimental com quatorze ratos Wistar, divididos em quatro grupos. Dois grupos foram submetidos a estresse e dois grupos foram o controle.</p> <p><b>Objetivo:</b> testar os efeitos do Diazepam na regressão da perda óssea causada pela doença periodontal.</p>	<p>Sem diferenças significativas em infiltrado inflamatório, perda de inserção ou reabsorção óssea entre os dois grupos restritos.</p> <p>Diferenças significativas em perda de inserção e reabsorção óssea entre os grupos restritos quando comparados ao grupo controle. Sem diferença significativa em infiltrado inflamatório.</p>

## Estudos em humanos

Em estudo transversal, o estresse, o cortisol e a periodontite foram associados através de uma amostra de 253 indivíduos, com cinquenta anos ou mais, que incluíam cuidadores de idosos com demência e idosos participantes de grupos de atividades. Foram inclusos idosos com pelo menos seis dentes e todos os participantes responderam a um questionário, além de ter sido aplicado o inventário de sintomas de estresse de Lipp para adultos. Antes do exame clínico, a saliva dos pacientes foi coletada pela manhã, tarde e noite. No exame clínico, seis sítios por dente foram sondados e analisou-se o índice de placa visível, o índice de sangramento gengival, sangramento à sondagem, profundidade da bolsa e o nível de inserção. A periodontite grave foi definida como um nível de inserção clínica  $\geq 4$  mm, e a generalizada como 30% dos sítios com nível de inserção  $\geq 5$  mm, ou 26% com profundidade de bolsa  $\geq 4$  mm. Os grupos foram comparados pelos testes de qui-quadrado, no caso de variáveis categóricas e pelo teste t de *Student* em relação às variáveis contínuas. Os níveis de cortisol foram positivamente associados à extensão e severidade da periodontite,<sup>38</sup> como demonstra o quadro 2.

Pesquisadores avaliaram a associação entre periodontite e o estresse auto relatado em trabalhadores industriais, e o nível de cortisol salivar como meio de identificação do estresse laboral. Foram recrutados 180 trabalhadores de duas empresas, que responderam ao questionário de estresse do Instituto Nacional de Estresse no Trabalho e Saúde, além de serem submetidos a exame periodontal, em que foram examinados e diagnosticados pelo método de índice periodontal comunitário e tiveram suas salivas coletadas. Os indivíduos estavam no mesmo emprego por pelo menos três anos e tinham entre vinte e 44 anos. 135 deles eram casados e quase 3/4 eram fumantes. Mais da metade dos participantes consumiam álcool pelo menos uma vez por semana. 148 participantes se auto relataram estressados, 49 afirmaram que o estresse era advindo de problemas financeiros e de suas condições de trabalho e 101 afirmaram estar estressados pois precisavam atingir metas no trabalho. Dos 60 participantes que apresentaram amostras de saliva, quase 3/4 apresentaram estresse laboral positivo. O teste do qui-quadrado foi realizado para medir a associação entre estresse e doença periodontal e o de análise de regressão logística para identificar a associação independente do estresse no trabalho à periodontite. De acordo com os autores, a chance de possuir

periodontite é seis vezes maior nas pessoas que apresentam estresse laboral positivo, se comparados às que não o apresentam.<sup>39</sup>

Os efeitos do estresse sob tratamento periodontal não cirúrgico foram estudados utilizando marcadores químicos e biológicos de 45 pacientes com doença periodontal crônica. Foram incluídos pacientes com mais de vinte anos e isentos de qualquer doença sistêmica que pudesse afetar o desenvolvimento da doença periodontal ou o resultado do tratamento. A amostra de saliva foi coletada em aproximadamente a mesma hora do dia e foram considerados valores normais quando variavam de 3 a 10 ng/ml antes do meio dia, e 0,5 a 2,5 ng/ml após o meio dia. Pacientes com esses valores, ou abaixo, foram considerados não estressados, e pacientes com valores acima, considerados estressados. Bolsas com  $\geq 6$  mm, com ou sem sangramento, foram selecionadas e registradas antes do tratamento periodontal não-cirúrgico, e seis meses após. Foram medidos, também nesses dois momentos, Elastase e telopeptídeo carboxiterminal do colágeno tipo I, no fluido crevicular gengival. Os níveis iniciais, os marcadores biológicos e os parâmetros clínicos foram semelhantes nos grupos de pacientes estressados e não-estressados. Já os níveis de elastase foram maiores no grupo de pacientes estressados ( $p > 0,05$ ), o que caracterizou em uma resposta mais pobre ao tratamento periodontal.<sup>40</sup>

Pesquisas com 110 pacientes foram realizadas para composição de um estudo transversal acerca dos fatores psicossociais como indicadores de risco de periodontite. Incluíram-se pacientes de dezoito a 76 anos de idade, que passaram por exame clínico e 57 analisados por radiografias panorâmicas. Foram sondados seis sítios por dente, onde se avaliou os níveis de inserção, profundidade à sondagem, presença de lesão de furca e mobilidade dentária. Cada paciente teve que responder a quatro questionários: de sensibilidade comportamental, comportamental geral, verificação de sintomas e um de saúde geral. Análises de regressão múltipla foram aplicadas para revelar associações entre variáveis dependentes (parâmetros periodontais/ dentários) e as variáveis independentes (parâmetros psicossociais). O Coeficiente de correlação Spearman revelou correlações estatisticamente significativas entre idade e doença periodontal e entre fumar (avaliado como pacote por ano) e doença periodontal. Não houve correlação entre sexo e parâmetros periodontais nesta amostra. Usando a análise de

correlação de Pearson, foram encontradas correlações positivas significativas entre traços ambientais e somatização de sintomas, indicando que as variáveis são indicadores poderosos de estresse. Por fim, chegou-se à conclusão que há relação significativa entre perda óssea grave, idade e quantidade de pacotes de cigarros fumados por ano, bem como correlação positiva entre perda óssea e estresse psicológico.<sup>41</sup>

O estudo foi desenvolvido a fim de correlacionar a doença periodontal à fatores psicossociais, como eventos da vida, ansiedade e depressão. Foram incluídos 169 adultos, dos quais 96 apresentavam doença periodontal e eram do grupo de teste e os outros 69 do grupo controle. O tamanho da amostra não foi igual para ambos os grupos, pois de acordo com os autores, foi muito difícil encontrar pacientes periodontalmente saudáveis. No grupo teste, os indivíduos deveriam estar entre 35 e 60 anos de idade, apresentar pelo menos 20 dentes com nível de inserção  $\geq 4$  mm, profundidade de sondagem  $\geq 6$  mm e pelo menos 10 dentes com sangramento à sondagem. No grupo de controle, os pacientes deveriam possuir entre 35 e 60 anos, apresentar pelo menos 20 dentes com nível de inserção ou profundidade de sondagem  $\leq 3$  mm, não poderiam possuir mais de 8 sítios com nível de inserção ou profundidade de sondagem igual a 4 mm, além de não precisarem ou terem sido submetidos a tratamento periodontal prévio. Os níveis de inserção, profundidade de sondagem e sangramento à sondagem foram avaliados através da sondagem dos 6 sítios. Além disso, foram aplicados quatro testes a fim de avaliar estresse, ansiedade e depressão. A associação entre periodontite, idade, gênero masculino, tabagismo e nível educacional foi confirmada. A análise bivariada não demonstrou significativas diferenças entre eventos da vida, sintomas de ansiedade, traços ou estado de ansiedade, ou sintomas de depressão entre os grupos caso e controle. Após controle dos fatores de confusão, a análise multivariada não demonstrou associação significativa entre fatores psicossociais e doença periodontal.<sup>42</sup>

Em estudo para avaliar a influência do estresse e da ansiedade na resposta ao tratamento periodontal não cirúrgico em pacientes com doença periodontal crônica, foram selecionados 66 pacientes com idade média de 46,1 a oito anos, que foram divididos em três grupos: Grupo controle com profundidade de bolsa de  $< 4$ mm e  $n=20$ , grupo teste T1 com pelo menos quatro sítios com

profundidade de bolsa  $\geq 4$  e  $\leq 6$  mm, n= 26 e grupo teste T2 com, pelo menos, quatro sítios com profundidade de bolsa  $> 6$  mm, n=20. Foram registrados o estresse, estado de ansiedade e ansiedade característica através de dados socioeconômicos e três questionários de estresse e ansiedade autodeclarados, bem como, índice de placa, índice de sangramento gengival, profundidade de bolsa e nível de inserção e conferidos três meses após a terapia periodontal não-cirúrgica. Os níveis de ansiedade característica foram diferentes entre os grupos no nível inicial e após a terapia periodontal não cirúrgica. Todas as medidas periodontais, exceto o índice de placa, foram significativamente diferentes entre os três grupos, tanto na primeira mensuração, quanto após os três meses da terapia periodontal não cirúrgica. A análise do nível de inserção clínica e profundidade de bolsa mostraram um aumento gradual, nos três grupos, durante esses três meses, onde foram mais profundas nos grupos com doença periodontal mais agravada. A porcentagem de sítios com placa e sangramento à sondagem caiu significativamente nos três grupos. Quanto ao estresse, não houve diferenças significativas para estresse clínico entre os grupos, em nenhum momento. Frequências de profundidade de bolsa mais profundas na mensuração inicial, e de níveis de inserção clínica mais profundas três meses após a terapia periodontal não-cirúrgica foram significativamente associadas a altas pontuações de traços de ansiedade ( $p < 0,05$ ). Profundidade de bolsa e nível de inserção  $< 4$  e  $\geq 4$  mm foram similares, na medida de base, entre os grupos dos participantes com ou sem estresse, assim como sangramento à sondagem e biofilme dentário. Sendo assim, os dados sugerem uma influência do traço de ansiedade e estresse na resposta ao tratamento periodontal não-cirúrgico.<sup>43</sup>

O departamento de periodontia de duas grandes clínicas dentárias militares serviu como base para um estudo que analisou a relação da Gengivoestomatite Ulcerativa Necrosante (GUN) com a suspeita de fatores predisponentes. A potencial população de referência consistia em 12.000 fuzileiros navais em treinamento de campo em uma base operacional no alto deserto da Califórnia. Foram selecionados todos os pacientes que apresentavam os três principais sinais diagnósticos: dor, ulceração interdental e sangramento gengival durante um período de cinco anos. A amostra total foi de 68 indivíduos. 68 pacientes aleatórios da base operacional que não apresentavam GUN fizeram parte

do grupo controle. Para determinar o estágio clínico da GUN, consideraram-se as lesões em boca que estavam mais avançadas. Foram aplicados questionários escritos e entrevistas para determinar o número de fatores objetivos e subjetivos, incluindo duração de infecção, idade do paciente, fundo racial, social, maior consumo de álcool, tabagismo, práticas de mastigação, nível auto-percebido de estresse psicológico, equilíbrio, adequação da dieta e adequação do sono, a fim de determinar a importância relativa de cada fator demográfico e contribuinte para GUN e comparar achados de diagnósticos secundários entre os pacientes HIV-negativos e HIV-positivos. Clinicamente, todos os 68 pacientes com GUN apresentavam a tríade de diagnóstico: dor, ulcerações e sangramento, entretanto, havia muita diferença na expressão individual. Pseudomembrana esbranquiçada sobre a área necrótica foi vista em 88% dos casos, odor fétido em 87%, e em apenas 6% dos pacientes do grupo controle. Sinais diagnósticos secundários de GUN, como linfadenopatia e febre, foram menos consistentes (44% e 24% respectivamente). Cicatrizes de GUN prévia foram vistas em 21% dos pacientes, e em nenhum dos controles. A ocorrência mensal de casos de GUN foram analisados e uma variação sazonal acentuada foi observada, com o aumento do número de casos acontecendo entre agosto a outubro, podendo estar relacionado à programação de exercícios de campo e ao estresse ambiental. <sup>44</sup>

Com a intenção de avaliar a relação de distúrbios psicológicos, como depressão, estresse e ansiedade na progressão da periodontite em estágio avançada, foram realizadas avaliações periodontais clínicas e radiológicas envolvendo 108 indivíduos, com idades entre 24 e 67 anos. No primeiro grupo estavam os 54 pacientes com doença periodontal grave, já no segundo, os 54 indivíduos periodontalmente saudáveis. A avaliação clínica foi realizada por um único examinador que dividiu os pacientes de acordo com suas condições periodontais. Os critérios de exclusão foram: patologias sistêmicas, tabagismo, uso de medicamentos antidepressivos e gravidez. No que diz respeito à depressão, no grupo de pacientes com periodontite, verificou-se que 62,5% estavam deprimidos, contra 38,86% no grupo de indivíduos periodontalmente saudáveis. Para ansiedade e estresse, encontrou-se uma porcentagem diferente de sujeitos com ansiedade no grupo periodontopata, 31,48%, contra 20,37% do grupo saudável. Foi encontrada uma alta porcentagem, 33,33%, de pacientes com depressão leve no grupo de

pacientes periodontopatas em relação aos saudáveis, 22,20%. Da mesma forma significativa foi a discrepância de resultados relativos à depressão moderada (indivíduos com periodontite: 18,07%; indivíduos sem periodontite: 14,81%) e depressão grave (indivíduos com periodontite: 11,10%; indivíduos sem periodontite: 1,85%). Pôde-se observar que o aumento da variável periodontal foi paralelo ao psicológico, à medida que a condição periodontal se deteriorava, o escore do teste de depressão aumentava. A aplicação do teste *t de Student* destacou uma diferença estatisticamente significativa entre os pacientes com periodontite e os saudáveis. A partir disso, podemos inferir que é possível aceitar a hipótese de uma correlação entre as duas variáveis. <sup>45</sup>

O resultado do tratamento periodontal em pacientes depressivos foi avaliado em um estudo retrospectivo realizado em uma grande Organização Integrada de Manutenção de Saúde Médica e Odontológica (HMO). Foram selecionados 1.299 pacientes de 30 a 64 anos que passaram por exame periodontal inicial em 1996, 1997 ou 1998. Presença ou ausência de depressão foi a principal variável independente e foi determinada pela presença de qualquer código de diagnóstico para depressão no registro do paciente. Para determinar a eficácia da terapia periodontal, a porcentagem do total de sítios periodontais com profundidade de sondagem (PS) > 5mm no momento do encaminhamento para o periodontista (linha de base) foi comparada com a porcentagem de locais com PS > 5mm no final do estudo. Os pacientes tinham uma média de 24,5% dos locais com PS  $\geq$  5 mm no início do estudo, e o escore médio de mudança foi de 9,6%. Apenas 74 pacientes perderam até um dente nesse tempo. O tipo de terapia periodontal foi relacionada ao Tratamento Periodontal Sub-mediano (SMPTO-redução em menos do que o percentual médio de sítios); Nível elevado de placa foi relacionado a cerca de um terço das chances de SMPTO em comparação com pessoas sem placa. Ter menos locais com PS  $\geq$  5mm no início do estudo também foi relacionado ao SMPTO. Pacientes com depressão tiveram mais do que o dobro de chances de SMPTO após um ano em comparação com pacientes sem depressão. O nível de doença periodontal nos pacientes do estudo variou de moderada a grave, com a extensão de PS  $\geq$  5 mm variando de 2,5% a quase 90% de sítios. A mediana da extensão foi de 22,0% e a mediana da mudança foi de 7,33%. Um total de 697 pacientes passaram por exame periodontal na linha de

base e no acompanhamento, destes, 12,2% apresentavam depressão. Cirurgia periodontal, idade, sexo, tabagismo, placa, cálculo, diabetes e medicação antidepressiva não foram significantes no modelo. Sendo assim, a depressão clínica apresentou um efeito negativo no resultado do tratamento periodontal nesta população do modelo de grupo. <sup>46</sup>

A fim de avaliar o efeito do estresse ocupacional sobre a saúde periodontal, pesquisadores realizaram um estudo com 18 indivíduos, com uma média de idade de 39 anos, que trabalhavam na sede de uma grande empresa. Foram examinados todos os incisivos e os primeiros molares, durante um período de doze meses, para: placa, sangramento, cálculo e profundidade de bolsa. Treze participantes reclamaram de sintomas físicos do estresse, e todas as dez mulheres reclamaram de tensão pré-menstrual. Ainda assim, todos eles perceberam sua saúde como boas, não havendo diferença entre os *scores* de percepção de problemas mentais ( $t=-0,50$ ;  $P>0,05$ ) ou físicos ( $t=-0,50$ ;  $P>0,05$ ) comparados aos valores normativos. A tendência de assumir o controle da própria saúde foi refletida na pontuação baixa para *locus* de controle ( $t=2,02$ ;  $P<0,05$ ) e sua pontuação média para o traço de personalidade tipo A (indivíduos que apresentam um comportamento de senso de urgência, tendência a buscar atingir metas muito altas, excessiva vontade de competir, além de constante preocupação física e mental) ( $t=0,74$ ;  $P>0,05$ ) em comparação aos valores normativos. Os participantes apresentavam necessidade de controlar sua saúde, o que foi refletido em suas respostas inconsistentes quanto a percepção de problemas de saúde e a experiência de sintomas relacionados ao estresse. Entre as semanas zero (inicial) e 52 (final), houve um aumento significativo na pontuação de placa, cálculo subgingival, sangramento à sondagem e profundidade de bolsa. O modelo de regressão indicou que o aumento na profundidade de bolsa foi previsto significativamente pelo estresse ocupacional, fatores como personalidade Tipo-A, percepção de saúde física, falta de informações sobre mudanças no local de trabalho, e a manutenção de um comportamento positivo para um estado de saúde elevado. Para os autores, esses resultados sugerem que a suscetibilidade à doença periodontal está relacionada a fatores psicológicos, mais especificamente a personalidade do indivíduo, que afeta suas reações diante os eventos estressores da vida. <sup>47</sup>

A discrepância entre experiência e percepção de problemas de saúde sugerem que as pessoas negam e reprimem o estresse de suas vidas. Modelos de regressão indicam que o aumento da profundidade de bolsa é significativamente previsto pelos fatores de estresse ocupacional-personalidade tipo A (indivíduos que apresentam um comportamento de senso de urgência, tendência a buscar atingir metas muito altas, excessiva vontade de competir, além de constante preocupação física e mental), percepção de problemas físicos, falta de informação sobre mudanças no ambiente de trabalho, assim como comportamentos positivos de saúde, para manter um status de saúde elevado. <sup>48</sup>

**Quadro 2: Resultados dos estudos em humanos**

Autores	Resumo	Conclusões
Hilgert et al., 2006	Estudo transversal com 253 idosos. Avaliação de PS, NI, SS, IP, de questionário de saúde e níveis de cortisol.	Níveis de cortisol foram positivamente associados à extensão e severidade da periodontite.
Atri et al., 2015	Estudo transversal com 180 trabalhadores. Avaliação de níveis de cortisol salivar e exame periodontal, sendo diagnosticados pelo método de índice periodontal.	A chance de possuir periodontite foi seis vezes maior nas pessoas que apresentaram estresse laboral positivo.

<p><b>Freeman e Goss, 1993</b></p> <p>Estudo transversal com 18 trabalhadores de uma grande empresa. Avaliação de placa, SS, cálculo e profundidade de bolsa.</p>	<p><b>Castro et al., 2006</b></p> <p>Estudo de coorte, com 169 indivíduos. Avaliação de NI, PS, SS, número de dentes e quatro questionários de saúde.</p>	<p><b>Dolic et al., 2005</b></p> <p>Estudo transversal com 110 pacientes. Avaliação de NI, PS, lesão de furca, mobilidade dentária e aplicação de quatro questionários de saúde e comportamento.</p>	<p><b>Bakri et al., 2013</b></p> <p>Estudo coorte sobre os efeitos do estresse sob tratamento periodontal não cirúrgico. Utilização de marcadores químicos e biológicos: amostras de saliva, elastase e telo-peptídeo carboxiterminal do colágeno tipo I, além de profundidade de bolsa e SS.  <b>Níveis iniciais de elastase (ng/ml) do grupo estressado:</b> 26,61 e 3,39 (média).  <b>Níveis após 6 meses:</b> -7,13 e -1,26 (média).  <b>Níveis iniciais de elastase do grupo não-estressado:</b> 20,22 e 2,88 (média).  <b>Níveis após 6 meses:</b> -6,26 e -1,13 (média).</p>
<p>O aumento na profundidade de bolsa foi previsto pelo estresse ocupacional, personalidade Tipo A, percepção de saúde física, falta de informações sobre mudanças no local de trabalho. Os resultados sugerem que a suscetibilidade à doença periodontal está relacionada a fatores psicológicos, mais especificamente a personalidade do indivíduo, que afeta suas reações diante os eventos estressores da vida.</p>			<p>Correlações estatisticamente significativas entre idade e doença periodontal. Correlações positivas significativas entre traços ambientais e somatização de sintomas. Relação significativa entre perda óssea grave, idade e quantidade de pacotes de cigarros fumados por ano. Correlação positiva entre perda óssea e estresse psicológico.</p>
			<p>Os níveis de elastase foram maiores no grupo de pacientes estressados (<math>p&gt;0,05</math>), o que caracterizou em uma resposta mais pobre ao tratamento periodontal.</p>

<p><b>Peruzzo et al., 2007</b></p> <p>Revisão sistemática de 14 estudos que relatam a influência do estresse e fatores psicossociais na progressão da doença periodontal, sendo: sete estudos caso-controle, seis estudos transversais, um estudo clínico prospectivo. Maior parte dos estudos avaliaram NI e PS, dois estudos realizaram terapia periodontal, todos avaliaram fatores psicológicos através de questionários.</p>	<p><b>Vettore et al., 2005</b></p> <p>Estudo de caso-controle longitudinal, com 66 indivíduos. Avaliação de NI, SS, IP, profundidade de bolsa, três questionários de estresse e ansiedade autodeclarados.</p>	<p><b>Elter et al., 2002</b></p> <p>Estudo retrospectivo com 697 pacientes. Avaliação de prontuários dos anos de 1996, 1997 e 1998 e PS e índice de placa atuais.</p>
<p>57,1% dos estudos encontraram resultados positivos na relação entre estresse e doença periodontal. 25,8% observaram resultado positivo para algumas características e negativo para outras. 14,2% declararam resultado negativo.</p>	<p><b>Grupo controle:</b> Aumento no número de pacientes estressados (19% para 29,4%).</p> <p><b>Grupo T1:</b> Redução significativa na profundidade de bolsa. Maior número de pacientes com estresse clínico durante os dois momentos (aumento de 47% para 58,9%). Significativa frequência entre profundidade de bolsa e NI com alto. Score de ansiedade característica, em ambos momentos (<math>p &lt; 0,05</math>). Diminuição significativa nas frequências de Profundidade de bolsa e NI <math>\geq 4</math>mm, tanto nos estressados quanto nos não-estressados (<math>p &lt; 0,05</math>). Scores de ansiedade característica estatisticamente associados com a redução de frequências mais profundas de NI e profundidade de bolsa <math>&gt; 4</math>mm (<math>p = 0,026</math>).</p> <p><b>Grupo T2:</b> Redução significativa nos NI e profundidade de bolsa. A associação entre frequência de NI mais profundas (<math>&gt; 6</math>mm) e scores de ansiedade característica permaneceram estatisticamente significantes após ajuste para placa dentária e número de cigarros (<math>p = 0,011</math>).</p>	<p><b>Profundidade de sondagem <math>\geq 5</math>mm:</b></p> <p>7,33% pacientes com perda de dentes significativamente menor comparados aos pacientes com resposta melhor ao tratamento periodontal</p> <p><b>Pacientes depressivos:</b></p> <p>Mais do dobro da chance de resultados SMPTO em comparação aos não depressivos.</p>

<p><b>Laforgia et al., 2015</b></p> <p>Estudo transversal com 108 pacientes. Os parâmetros analisados foram:          GBI- Índice de Sangramento Gingival (por Ainamo e Bay, 1975), PCR-controle de registro de placa (por O'Leary et al., 1972), PS, lesões interradiculares, mobilidade dentária e recessão gengival.</p>	<p><b>Horning e Cohen, 1995</b></p> <p>Estudo transversal com 136 fuzileiros navais em treinamento de campo. Selecionados 68 militares com sinais de GUN: dor, ulceração interdental e sangramento gengival, e 68 sem sinais de GUN e avaliados durante um período de cinco anos. Aplicação de questionários escritos e entrevistas para determinar o número de fatores objetivos e subjetivos.</p>
<p><b>Pacientes periodontopatas:</b>          62,5% deprimidos          31,48% ansiedade          33,33% depressão leve          18,7% depressão moderada          11,10% depressão grave</p> <p><b>Pacientes periodontalmente saudáveis:</b>          38,86% deprimidos          20,37% ansiosos          22,20% depressão leve          14,81% depressão moderada          1,85% depressão grave</p> <p>Associação positiva entre aumento do score de depressão e aumento da deterioração periodontal.</p>	<p>Pseudomembrana esbranquiçada sobre a área necrótica: 88% dos casos.          Odor fétido: 87% e em 6% do grupo controle. Linfadenopatia: 44%. Febre: 24%.          Cicatrizes de GUN prévia: 21%.          A ocorrência mensal de casos de GUN foram analisados e uma variação sazonal acentuada foi observada, com o aumento do número de casos ocorrendo durante a época de treinamento militar.</p>

**Abreviaturas:** GUN: Gengivoestomatite Ulcerativa Necrosante; NI: Nível de inserção; IP: Índice de placa; PS: Profundidade à sondagem; SMPTO: Tratamento Periodontal Submediano; SS: Sangramento à sondagem

## Revisão Sistemática

Uma revisão sistemática foi realizada a fim de analisar se as evidências científicas existentes até o momento eram suficientes para considerar o estresse e fatores psicossociais como fatores de risco para a doença periodontal. A revisão contou com 14 estudos que se enquadravam nos critérios pré-estabelecidos pelo protocolo do estudo. A maioria dos estudos avaliaram as mudanças no nível de inserção e profundidade de sondagem através da sondagem com sonda manual, embora uma sonda eletrônica também tivesse sido utilizada. Oito estudos relataram calibração, entretanto os outros seis não. Apenas dois estudos realizaram terapia periodontal. Wimmer et al. 2002 utilizaram o nível de inserção como parâmetro clínico para avaliar a condição periodontal após 2 anos de manutenção regular, e Vettore et al., 2005 registrou o nível de inserção no momento e 3 meses após o tratamento periodontal não cirúrgico. Diferentes fatores psicológicos foram avaliados nos estudos: estresse, angústia, ansiedade, depressão, solidão e jornada

diária, através de questionários como instrumento psicométrico. Considerando as análises estatísticas utilizadas: nove estudos utilizaram a análise do modelo de regressão e cinco usaram diferentes tipos de análises estatísticas, incluindo análise de covariância, rotação Varimax com normalização Kaiser e correlação de Pearson. Os ajustes estatísticos foram relatados em 13 estudos para diferentes combinações de variáveis (idade, sexo, tabagismo, higiene bucal e dados socioeconômicos). O ajuste estatístico não foi realizado em apenas um estudo. 57,1% dos estudos encontraram resultados positivos nessa relação entre estresse e doença periodontal, 25,8% observaram resultado positivo para algumas características e negativo para outras, e 14,2% declararam resultado negativo. Sendo assim, a maior parte dos estudos demonstrou uma relação positiva entre o estresse, fatores psicossociais e doença periodontal, mas de acordo com os autores, ainda há que se desenvolver mais estudos para confirmar essa relação. <sup>49</sup>

## 5 DISCUSSÃO

Conforme a higiene bucal vai tornando-se precária, a invasão bacteriana é facilitada, a resposta imune torna-se mais fraca e conseqüentemente a doença periodontal é reforçada pelo estresse.<sup>27</sup> O estresse crônico é conhecido por ativar o eixo HHA, com conseqüente liberação do hormônio cortisol que leva à diminuição das defesas do sistema imune, por dias ou meses.<sup>28</sup> Alguns estudos realizados em animais onde injetou-se epinefrina, foi observado uma migração de linfócitos dos órgãos linfóides para a corrente sanguínea e linfática e a redução da eficácia de sua atividade funcional.<sup>32</sup> Em outro experimento, houve aumento de células *Natural Killer* e de neutrófilos após administração das catecolaminas, adrenalina e noradrenalina, e diminuição drástica de células T e B nos níveis plasmáticos.<sup>33</sup> Esses estudos experimentais em animais fundamentam a hipótese de que a capacidade de resposta imunológica do indivíduo estressado frente ao ataque bacteriano da doença periodontal, torna-se prejudicada, o que facilita então a progressão da doença.

Um ensaio experimental com animais demonstrou que não houve diferenças significativas ( $P > 0,05$  em todos os casos) em infiltrado inflamatório, perda de inserção ou reabsorção óssea entre os dois grupos de animais restritos e submetidos a diferentes níveis de estresse, o que talvez possa nos confirmar a tese de que o efeito destruidor do estresse independe do tempo no qual o indivíduo é exposto, e sim de que forma ele suporta essas cargas estressoras.<sup>37</sup>

O eixo HHA (hipotalâmo-hipófise-adrenal) é ativado pelo estresse crônico e leva a uma diminuição no número de leucócitos circulantes. Esse fato ocorre tanto durante um período de estresse severo, quanto na resposta tardia ao estresse.<sup>29</sup> Confirmando esse fato, um estudo realizado com alunos constatou que, durante a semana de provas, os estudantes possuíam um atraso na cicatrização de feridas, quando comparado às suas capacidades de cicatrização durante o período de férias. Durante esse período de provas, a cicatrização foi aproximadamente 40% mais lenta.<sup>34</sup>

Os glicocorticóides regulam diversas funções corporais, inclusive a resposta das células inflamatórias frente a microorganismos. A hiperativação do eixo HHA gera uma menor regulação da imunidade regulada por células e uma maior regulação da imunidade mediada por anticorpos.<sup>30</sup> Um estudo corroborou

essa tese, demonstrando que conforme o nível de glicocorticóide no sangue humano aumentava, ocorria uma supressão na produção das interleucinas 12 (IL-12) e aumento na produção de interleucina 10 (IL-10). Esse tipo de produção de citocinas altera a resposta inflamatória, que passa de mediada por células para uma reação com maior produção de anticorpos. Para os autores, o estresse pode suprimir a função das células Th1, levando a uma mudança na produção de citocinas, que passa a ser realizado pelas células Th2, podendo ter consequências muito importantes na progressão da periodontite e de outras doenças infecciosas.<sup>31</sup>

Um ensaio experimental em animais confirmou que o estresse agrava a perda óssea causada pela doença periodontal, pois inibindo o estresse crônico em ratos, com fluoxetina, observou-se que esse medicamento foi capaz de reduzir a perda óssea agravada pelo estresse.<sup>35</sup> Do mesmo modo, outro ensaio experimental em animais demonstrou esse fato. Através do uso do diazepam, os autores afirmam que o grupo submetido ao estresse apresentou um aumento da perda de osso alveolar e um aumento de IL-6 e IL-1B, enquanto o grupo estressado tratado com diazepam, demonstrou uma diminuição dos níveis de IL-6, IL-1B e perda de osso alveolar.<sup>36</sup>

Alguns estudos chamam atenção pelo fato de não demonstrarem diferenças na prevalência ou extensão da doença periodontal, entre pacientes deprimidos e não deprimidos.<sup>46</sup> Essas divergências de resultados entre os estudos que relacionam doença periodontal e distúrbios psicológicos, como estresse e depressão, podem talvez ser justificados pelo fato de que a auto percepção de saúde e doença é diferente entre os indivíduos, e a forma como cada um encara a própria condição psicológica também. Ou seja, um paciente com indícios de depressão pode não se auto perceber assim, enquanto outros indivíduos podem não ser diagnosticados com a doença e mesmo assim serem poliqueixosos. Os pacientes podem ser registrados como depressivos, não sendo, ou como não deprimidos, mesmo o sendo. A disparidade entre experiência e percepção de problemas de saúde sugerem que as pessoas negam e reprimem o estresse de suas vidas.<sup>48</sup> Além disso, existem diferentes meios de avaliação do estresse, que podem resultar em resultados e diagnósticos diferentes. Atualmente, são utilizadas escalas padronizadas que avaliam e medem o sofrimento psicológico, contudo, várias delas foram criadas sem base conceitual e, ainda assim são utilizadas.<sup>20</sup> Diante disso, pesquisadores buscam meios mais precisos de avaliar o estresse,

como a medida de concentração do cortisol, já que sua concentração demonstra o quanto houve de ativação para a primeira fase da alostase e por quanto tempo a resposta supressiva da reação inicial do corpo ao estresse, vigorou.<sup>16</sup> Há também meios matemáticos de se medir o estresse, onde se utiliza uma derivada, advinda da fórmula trapezoide, em que se inserem os valores do cortisol nessa fórmula,<sup>23</sup> mensuração do estresse através do cortisol capilar, em que é possível verificar o nível de estresse a longo prazo,<sup>24</sup> medidas bioquímicas, onde avaliam-se as concentrações de catecolaminas no plasma e urina, pois são ativadas na reação inicial ao estresse,<sup>25</sup> e as medidas fisiológicas do estresse, que estão relacionadas aos níveis de desgaste ou alterações do padrão funcional de sistemas ou estruturas do organismo, como por exemplo, colesterol total, circunferência cintura-quadril e depósito de gordura.<sup>26</sup>

Em investigação sobre o papel dos distúrbios psicológicos, como depressão, estresse e ansiedade na progressão da periodontite em estágio avançado, foram realizadas avaliações periodontais clínicas e radiológicas em 108 indivíduos e os autores concluíram que é possível aceitar a hipótese de uma correlação entre as duas variáveis.<sup>45</sup> Um estudo avaliou o resultado do tratamento periodontal em pacientes depressivos. Presença ou ausência de depressão foi a principal variável independente, tendo sido determinada pela presença de qualquer código de diagnóstico para depressão no registro do paciente. Os pacientes com depressão tiveram mais do que o dobro de chances de tratamento periodontal submediano após um ano em comparação com os pacientes sem depressão. Ainda de acordo com esses autores, os modelos de regressão demonstram que o aumento da profundidade de bolsa é significativamente previsto pelos fatores de estresse ocupacional-personalidade tipo A, percepção de problemas físicos, falta de informação sobre mudanças no ambiente de trabalho, assim como comportamentos positivos de saúde para manter um status de saúde elevado. O que chama atenção, é o fato de que não houve diferença na prevalência ou extensão da doença periodontal no início do estudo entre pacientes deprimidos e não deprimidos.<sup>46</sup>

Um estudo investigou o efeito do estresse ocupacional sobre a saúde periodontal e os autores chegaram à conclusão que os participantes apresentavam necessidade de controlar sua saúde, o que foi refletido em suas respostas

inconsistentes quanto a percepção de problemas de saúde e a experiência de sintomas relacionados ao estresse.<sup>47</sup> Em estudo transversal, o estresse, o cortisol e a periodontite foram associados. Para isso, a saliva dos pacientes foi coletada, em três momentos do dia (manhã, tarde e noite). Os níveis de cortisol foram positivamente associados à extensão e severidade da periodontite. Apesar dos autores terem coletado o cortisol em um dia apenas, associaram essa medida a um questionário e ao Inventário de estresse de Lipp, o que reforça a veracidade do resultado encontrado.<sup>38</sup> Da mesma forma, autores associaram a mensuração do cortisol salivar a um questionário de estresse do Instituto Nacional de Estresse no trabalho e saúde, a fim de relacionarem a periodontite ao estresse autorrelatado, e o cortisol salivar como meio de identificação do estresse laboral. Para isso foram avaliados 180 trabalhadores de duas indústrias, e encontrado que 82% dos participantes se auto relataram estressados e dos sessenta participantes que apresentaram amostras de saliva, quase 3/4 apresentaram estresse laboral positivo. De acordo com os autores, a chance de possuir periodontite é seis vezes maior nas pessoas que apresentam estresse laboral positivo, se comparados aos que não o apresentam.<sup>39</sup>

Em estudo sobre os efeitos do estresse sob tratamento periodontal não cirúrgico, foram utilizados marcadores químicos e biológicos de pacientes com doença periodontal crônica. Os níveis iniciais, os marcadores biológicos e os parâmetros clínicos foram semelhantes nos grupos de pacientes estressados e não-estressados. Já os níveis de elastase foram maiores no grupo de pacientes estressados ( $p > 0,05$ ), o que caracterizou em uma resposta mais pobre ao tratamento periodontal.<sup>40</sup> Outro estudo avaliou a influência do estresse e da ansiedade na resposta ao tratamento periodontal em pacientes com doença periodontal crônica. De acordo com os autores, os pacientes estressados não apresentaram redução da profundidade de bolsa, o que reforça o papel do estresse para a progressão da doença periodontal, bem como para o insucesso da terapia periodontal.<sup>43</sup>

Um estudo caso-controle relacionou a doença periodontal com fatores psicossociais. Para isso, além de avaliação dos níveis de profundidade de sondagem, nível de inserção e sangramento à sondagem, foram aplicados quatro testes a fim de avaliar estresse, ansiedade e depressão. Através de análises de

regressão logística bivariada e multivariada, os resultados demonstraram associação positiva entre periodontite, idade, gênero masculino, tabagismo e nível educacional. Todavia, a análise bivariada não demonstrou significância entre fatores psicossociais e doença periodontal. De acordo com Reis (1997), somente a análise de estatística multivariada permite que avaliemos o papel conjunto das variáveis e determinemos a influência ou importância de cada uma.<sup>42</sup> Estudo de maior evidência científica, uma revisão sistemática, reportou que a maioria dos estudos incluídos demonstraram uma correlação entre o estresse e a doença periodontal. Porém destacaram o risco de viés na falta de padronização de suas metodologias. A importância da padronização das medidas foi reafirmada como meio de se chegar a resultados semelhantes, quando se deseja correlacionar os mesmos fatores. Os critérios de avaliação periodontal e questionários de avaliação psicológicas deveriam ser uniformizados, porém percebemos metodologias distintas nos estudos, tanto com respeito ao diagnóstico da doença periodontal, quanto aos instrumentos utilizados para diagnóstico do estresse mental.<sup>49</sup>

## **7 CONCLUSÃO**

Compreendendo a dinâmica do estresse e como ele impacta os hábitos e comportamentos das pessoas, estudos incluídos nesta revisão evidenciaram a influência do estresse tanto na progressão da doença periodontal, quanto para o seu início. A partir desses artigos revisados, não foi possível concluir se o estresse pode ser considerado um fator de risco para a doença periodontal, pois ainda é necessário que os estudos utilizem uma metodologia padronizada na determinação do diagnóstico e mensuração dos níveis de estresse. Somente dessa forma poderemos confirmar, a partir de evidências, o estresse como sendo ou não um fator de risco para a periodontite.

## REFERÊNCIAS

1. Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontology 2000*. 1997;14:9-11.
2. Kaldahl WB, Kalkwarf KL, Patii KD, Molvar MP, Dyer JK. Long-Term Evaluation of Periodontal Therapy: I. Response to 4 Therapeutic Modalities. *J Periodontol*. 1996 Feb;67:93-102.
3. Genco RJ. Current View of Risk Factors for Periodontal Diseases *J Periodontol*. 1996;67:1041-1049.
4. Selye H. The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1946;6(2): 117-230.
5. Genco RJ, Ho AW, Kopman J, Grossi SG, Dunford RG, Tedesco LA. Models to Evaluate the Role of Stress in Periodontal Disease. 1998 Jul;3(1): 288-302.
6. McEwen BS, Seeman T. Protective and Damaging Effects of Mediators of Stress: Elaborating and Testing the Concepts of Allostasis and Allostatic Load. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1999; 896(1): 30–47.
7. Brasil. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. São Paulo: Sociedade Brasileira de Hipertensão; 2006.
8. Lipp MEN, Frare A, dos Santos FU. Efeitos de variáveis psicológicas na reatividade cardiovascular em momentos de stress emocional. *Estudos de Psicologia (Campinas)*. 2007; 24(2):161–167.
9. McEwen, B. Allostasis and Allostatic Load Implications for Neuropsychopharmacology. *Neuropsychopharmacology*. 2000; 22(2): 108–124.
10. Chrousos G. The role of stress and the hypothalamic–pituitary–adrenal axis in the pathogenesis of the metabolic syndrome: neuro-endocrine and target tissue-related causes. *International Journal of Obesity*. 2000; 24(S2): 50–55.
11. Lopatin DE, Shelburne CE, Poperin NV, Kowalski CJ, Bagramian RA. Humoral Immunity to Stress Proteins and Periodontal Disease. *Journal of Periodontology*. 1999; 70(10):1185–1193.
12. Vettore MV, Leão ATT, Monteiro da Silva AM, Quintanilha RS, Lamarca GA. The Relationship of stress and anxiety with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2003; 30: 394–402.
13. Shonkoff JP, Garner AS, Siegel BS, Dobbins MI, Earls MF, Garner AS. The Lifelong Effects of Early Childhood Adversity and Toxic Stress. *PEDIATRICS*. 2011; 129(1): 232–246.
14. Miller DB, O’Callaghan JP. Neuroendocrine aspects of the response to stress. *Metabolism*. 2002;51(6): 5–10.
15. Spielberger CD, Sarason IG, Strelau J. Stress and anxiety. Vol. 12. Hemisphere, New York: Hemisphere Publishing Corporation; 1989.

16. McEwen BS. Central effects of central hormones in health and disease: understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators. *European Journal of Pharmacology*. 2008; 583: 174 –185.
17. Sparrenberger F, dos Santos I, Lima RDC. Epidemiologia do distress psicológico: estudo transversal de base populacional. *Rev Saúde Pública*. 2003;37(4):434-9.
18. Wheaton B. The twain meet: distress, disorder and the continuing conundrum of categories (comment on Horwitz). *Health: An Interdisciplinary Journal for the Social Study of Health, Illness and Medicine*. 2007; 11(3):303–319.
19. Connor JJ, Rueter MA. Parent-child relationships as systems of support or risk for adolescent suicidality. *Journal of Family Psychology*. 2006; 20(1):143–155.
20. Drapeau A, Marchand A, Beaulieu-Prévost D. *Epidemiology of Psychological Distress. Mental Illnesses - Understanding, Prediction and Control*, Luciano L'Abate. Montréal, Canadá: IntechOpen; 2012.
21. Westerhof GJ, Keyes CLM. Mental Illness and Mental Health: The Two Continua Model Across the Lifespan. *Journal of Adult Development*. 2009; 17(2):110–119.
22. Horwitz AV. Distinguishing distress from disorder as psychological outcomes of stressful social arrangements. *Health: An Interdisciplinary Journal for the Social Study of Health, Illness and Medicine*. 2007; 11(3): 273–289.
23. Pruessner JC, Kirschbaum C, Meinlschmid G, Hellhammer DH. Two formulas for computation of the area under the curve represent measures of total hormone concentration versus time-dependent change. *Psychoneuroendocrinology*. 2003; 28(7):916–931.
24. Raul JS, Cirimele V, Ludes B, Kintz P. Detection of physiological concentrations of cortisol and cortisone in human hair. *Clinical Biochemistry*. 2004; 37(12): 1105–1111.
25. McCarty R, Gold PE. Catecholamines, Stress, and Disease: A Psychobiological Perspective. *Psychosomatic Medicine*. 1996; 58(6): 590-597.
26. Evans GW, Kim P, Ting AH, Teshler HB, Shannis D. Cumulative risk, maternal responsiveness, and allostatic load among young adolescents. *Developmental Psychology*. 2007; 43(2):341–351.
27. Jr Ringsdorf WM, Cheraskin E. Emotional status and the periodontium. *J Tenn State Dent Assoc*. 1969Jan; 49(1):5-18.
28. Oppermann RV, Alchieri JC, de Castro GD. Efeitos do estresse sobre a imunidade e doença periodontal. *R Fac Odontol Porto Alegre*. 2002Dez; 43(2): 52-59.
29. Ader R, Cohen N, Felten D. Psychoneuroimmunology: interactions between the nervous system and the immune system. *The Lancet*. 1995;345(8942): 99–103.

30. Daynes RA, Araneo BA. (1989). Contrasting effects of glucocorticoids on the capacity of T cells to produce the growth factors interleukin 2 and interleukin 4. *European Journal of Immunology*. 1989; 19(12): 2319–2325.
31. Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress Hormones, Th1/Th2 patterns, Pro/Anti-inflammatory Cytokines and Susceptibility to Disease. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 1999;10(9): 359–368.
32. Benschop RJ, Rodriguez-Feuerhahn M, Schedlowski M. (1996). Catecholamine-Induced Leukocytosis: Early Observations, Current Research, and Future Directions. *Brain, Behavior, and Immunity*. 1996; 10(2): 77–91.
33. Harris TJ, Waltman TJ, Carter SM, Maisel AS. Effect of prolonged catecholamine infusion on immunoregulatory function: Implications in congestive heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995;26(1): 102–109.
34. Marucha PT, Kiecolt-Glaser JK, Favagehi M. Mucosal Wound Healing Is Impaired by Examination Stress. *Psychosomatic Medicine*. 1998;60(3): 362–365.
35. Aguiar JCA, Gomes EPP, Fonseca-Silva T, Velloso NA, Vieira LT, Fernandes MF, et al. Fluoxetine reduces periodontal disease progression in a conditioned fear stress model in rats. *Journal of Periodontal Research*. 2013;48(5): 632–637.
36. Gomes EPP, Aguiar JCA, Fonseca-Silva T, Dias LC, Moura-Boas KP, Roy A, et al. Diazepam reverses the alveolar bone loss and hippocampal interleukin1beta and interleukin-6 enhanced by conditioned fear stress in ligatureinduced periodontal disease in rats. *J Periodontal Res*. 2013; 48: 151–158.
37. Gaspersic R, Stiblar-Martincic D, Skaleric U. Influence of restraint stress on ligature-induced periodontitis in rats. *Eur J Oral Sci*. 2002;110: 125–129.
38. Hilgert JB, Hugo FN, Bandeira DR, Bozzetti MC. (2006). Stress, Cortisol, and Periodontitis in a Population Aged 50 Years and Over. *Journal of Dental Research*.2006;85(4): 324–328.
39. Atri M, Srivastava D, Kharbanda J, Bugalia A, Yousuf A, Anup N. Occupational Stress, Salivary Cortisol, and Periodontal Disease: A Clinical and Laboratory Study. *J Int Oral Health*. 2015 Sep;7(9): 65-9.
40. Bakri I, Douglas CWI, Rawlinson A. (2013). The effects of stress on periodontal treatment: a longitudinal investigation using clinical and biological markers. *Journal of Clinical Periodontology*. 2013;40(10): 955–961.
41. Dolic M, Bailer J, Staehle HJ, Eickholz P. Psychosocial factors as risk indicators of periodontitis. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 1134–1140.
42. Castro GDC, Oppermann RV, Haas AN, Winter R, Alchieri JC. Association between psychosocial factors and periodontitis: a case–control study. *J Clin Periodontol* 2006; 33: 109–114.
43. Vettore M, Quintanilha RS, Monteiro da Silva AM, Lamarca GA, Leão ATT. The influence of stress and anxiety on the response of non-surgical periodontal treatment. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 1226–1235.

44. Horning GM, Cohen ME. Necrotizing Ulcerative Gingivitis, Periodontitis, and Stomatitis: Clinical Staging and Predisposing Factors. *Journal of Periodontology*. 1995; 66(11): 990–998.
45. Laforgia A, Corsalini M, Stefanachi G, Pettini F, Di Venere D. Assessment of Psychopathologic Traits in a Group of Patients with Adult Chronic Periodontitis: Study on 108 Cases and Analysis of Compliance during and after Periodontal Treatment. *International Journal of Medical Sciences*. 2015;12(10): 832–839.
46. Elter JR, White BA, Gaynes BN, Bader JD. Relationship of Clinical Depression to Periodontal Treatment Outcome. *Journal of Periodontology*. 2002; 73(4):441–449.
47. Freeman R, Goss S. Stress measures as predictors of periodontal disease - a preliminary communication. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1993;21: 176-7.
48. Donald H, Donald O. The Psychological Stresses of Intensive Care Unit Nursing. *Psychosomatic Medicine*, Vol. 34, No. 2; 1972.
49. Peruzzo DC, Benatti BB, Ambrosano GMB, Nogueira-Filho GR, Sallum EA, Casati MZ, et al. A Systematic Review of Stress and Psychological Factors as Possible Risk Factors for Periodontal Disease. *Journal of Periodontology*. 2007;78(8): 1491–1504.



