

# 1 INTRODUÇÃO

As doenças periodontais (DP) são comumente relacionadas à perda dentária e caracterizam-se por um conjunto de condições inflamatórias que têm como fator etiológico primário o biofilme subgengival, formado principalmente por bactérias anaeróbicas gram-negativas que produzem uma série de fatores de virulência. Estes fatores atuam diretamente na destruição dos tecidos do periodonto de sustentação, bem como interferem na resposta imunológica do hospedeiro (1,2).

Estudos têm demonstrado que as DP não afetam indivíduos de uma população da mesma maneira. Embora as bactérias estejam bem estabelecidas como os principais agentes etiológicos, na maioria dos casos, a sua presença por si só não é capaz de desencadear o início e a progressão da doença, estando envolvidas em uma etiologia multifatorial que associa a predisposição genética, a condição sistêmica e fatores ambientais. Fatores de risco como tabagismo e diabetes *mellitus* modificam a resposta imune do hospedeiro e, portanto, interferem no curso da doença, sua gravidade e resposta ao tratamento. Outros fatores tais como estresse psicológico (EP), depressão e ansiedade têm sido associados como variáveis potenciais que podem influenciar essa doença. A plausibilidade biológica para essa associação é suportada por estudos que mostram que condições psicossociais afetam a resposta imune do hospedeiro, tornando-o mais susceptível à DP (2-5).

O EP desencadeia sinais neuroendócrinos que podem regular negativamente a resposta imune celular por, pelo menos, três mecanismos: (a) ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), com secreção do hormônio liberador da corticotropina (CRH) pelo hipotálamo, estimulando a hipófise a liberar adrenocorticotropina (ACTH) e induzir o córtex das glândulas adrenais a secretarem cortisol; (b) ativação do sistema nervoso simpático (SNS), que leva à liberação da acetilcolina pelas fibras simpáticas na medula adrenal, culminando na secreção de catecolaminas; (c) inflamação neurogênica, resultante da liberação de neuropeptídeos pelas fibras nervosas sensoriais (2-6).

Alterações comportamentais associadas ao EP, como tabagismo, consumo de bebidas alcoólicas e mudanças na dieta, também podem levar a um quadro de imunodepressão. Além disso, os indivíduos tendem a adotar hábitos nocivos à saúde periodontal, como negligência na escovação e nos cuidados com a saúde bucal, favorecendo o acúmulo do biofilme (2,4,5,7,8).

O presente trabalho objetivou analisar, na literatura científica, evidências da associação entre EP e DP, utilizando as bases de dados PUBMED, COCHRANE, LILACS e SCIELO, e abrangendo estudos publicados na última década com as palavras-chave: doença periodontal, periodontite e estresse psicológico.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

Segundo a Academia Americana de Periodontologia – AAP, a gengivite induzida por biofilme é a forma mais comum de doença periodontal, sem perda de inserção clínica, definida como uma inflamação gengival resultante do biofilme dentário. Já a periodontite é definida como uma alteração inflamatória e destrutiva dos tecidos de suporte do dente, que geralmente desencadeia a perda óssea e do ligamento periodontal (9).

Mesmo sendo indiscutível o papel de um agente infeccioso na iniciação das DP, a gravidade e o padrão de progressão dessas doenças são, também, determinados por fatores relacionados à resposta imune do hospedeiro. Estudos epidemiológicos realizados em várias partes do mundo têm demonstrado que a periodontite não afeta todos os indivíduos da população de uma mesma maneira. Apenas 7% a 15% da população adulta é afetada por DP graves (10). A resposta inflamatória dos tecidos periodontais à infecção é influenciada por fatores que podem comprometer o desafio microbiano. Dessa forma, a comunidade científica vem buscando identificar fatores e condições de risco que podem predispor o indivíduo ao desenvolvimento da DP ou ao seu agravamento (11).

Os principais fatores de risco adquiridos mais estudados e comprovadamente associados às DP são o tabagismo e o diabetes *mellitus*. Outras condições como o EP, a depressão e a ansiedade - apesar de não terem sido confirmados como fatores de risco absoluto - mostraram-se presentes em associação com DP mais grave, sendo classificados como

indicadores de risco (12-14), com base no conhecimento de que fatores estressores podem comprometer a resposta imunológica do hospedeiro e torná-lo susceptível a infecções e à destruição periodontal (2,14,15).

Segundo Boyapati e Wang (2007), estresse é um estado de tensão fisiológica ou psicológica causado por estímulos físicos, mentais ou emocionais adversos, internos ou externos, que tendem a causar distúrbios no funcionamento do organismo. Um agente estressor é qualquer estímulo, situação ou circunstância com potencial de induzir reações de estresse, cuja ação é produzir mudanças positivas – por exemplo, excitação e prazer, levando a uma resposta chamada de eustresse –, e negativas, ameaçando a homeostasia do organismo, sendo denominadas distresse (6,12,16-18).

Além dos mecanismos psiconeuroimunológicos, o padrão comportamental de indivíduos acometidos por diversas condições de EP e sujeitos cronicamente a fatores estressores está frequentemente associado a hábitos deletérios à saúde bucal e geral, o que retroalimenta as vias de ativação imunoinflamatórias e influencia a progressão das DP.

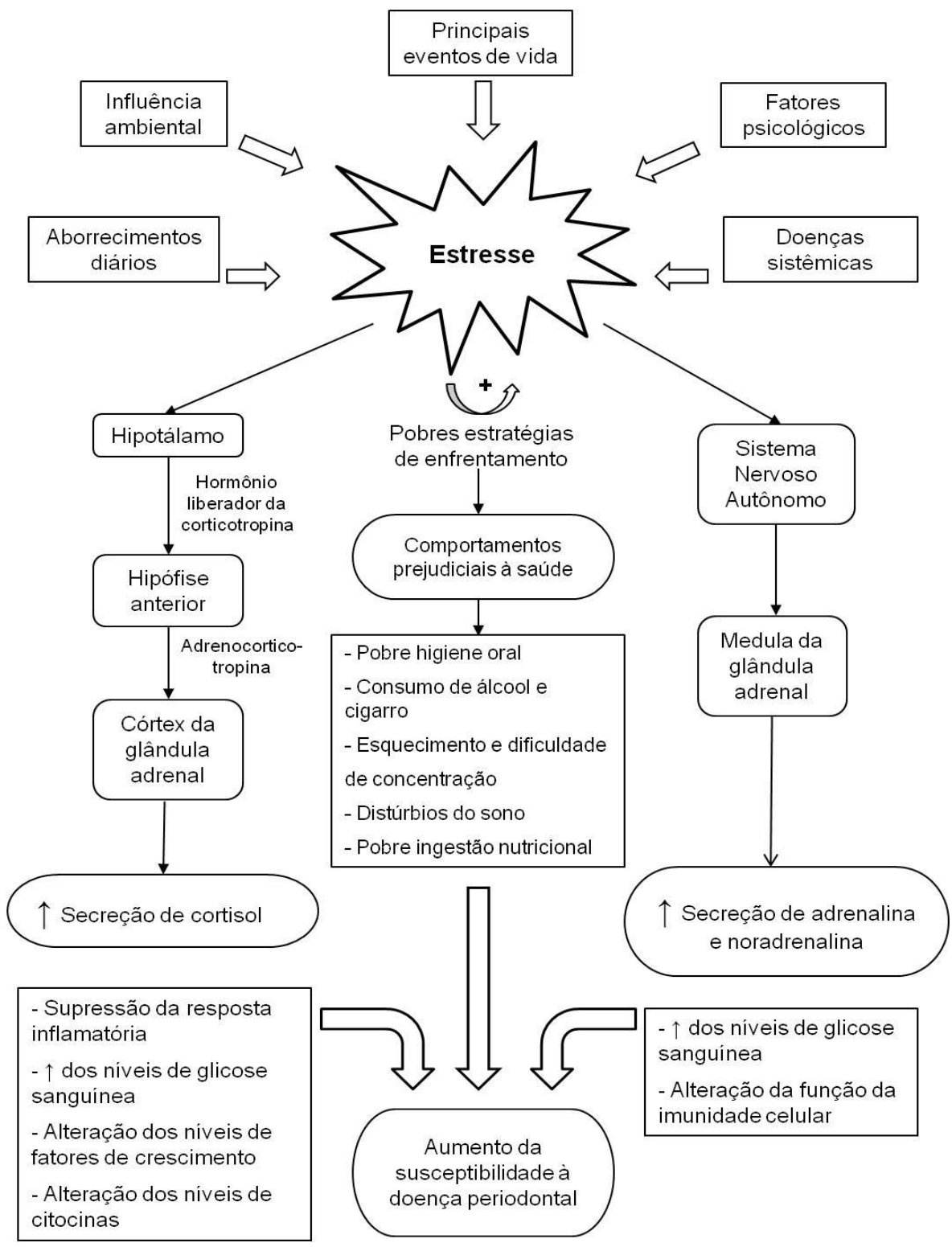
## 2.1 Associação EP x Imunodepressão

Em meados do século passado, Formicola, Witte e Curran (1970 *apud* BENATTI; PEREIRA, 2011, p. 411) associaram o EP à DP nos casos de condições agudas como a gengivite e a periodontite ulcerativa necrosante. Estilos de vida e atividades que envolviam situações estressantes, como a rotina de militares e de estudantes em período de avaliação escolar, indicaram

estar fortemente associados a uma imunodepressão com repercussões na saúde periodontal (GRUPE; WILDER, 1956 *apud* BENATTI; PEREIRA, 2011, p. 411; GIDDON; ZACKIN; GOLDBERGER, 1964 *apud* BENATTI; PEREIRA, 2011, p. 411).

A relação entre o EP e o sistema imunológico é muito complexa e afeta todos os tipos de resposta imunoinflamatórias. O EP pode estimular a ativação do eixo HHA e do SNS, que, por sua vez, exercem inúmeras influências no sistema de defesa do indivíduo, como na migração e/ou função de leucócitos e células imunológicas acessórias, e na secreção de mediadores inflamatórios (6), **Figura 1**.

Figura 1: Fisiopatologia das respostas ao EP. Adaptado de BOYAPATI; WANG, 2007.



A ativação do eixo HHA por um agente estressor desencadeia a síntese de cortisol, um glicocorticoide que ajuda na regulação da resposta inflamatória e da atividade linfocitária. Em curto prazo, a elevação do cortisol reduz a inflamação e mobiliza componentes imunológicos. Entretanto, em longo prazo, os glicocorticoides podem causar imunodepressão por meio da inibição das imunoglobulinas A (IgA) e G (IgG) e da função dos neutrófilos (2,4,5,17,22,23). Os anticorpos IgA reduzem a colonização inicial dos patógenos periodontais, e os anticorpos IgG exercem proteção devido ao processo de opsonização de antígenos, facilitando a fagocitose e a morte dos micro-organismos pelos neutrófilos. Existem, também, evidências de que, em longo prazo, elevações de cortisol podem estar associadas à inflamação crônica, pois o glicocorticoide perde sua capacidade de inibir respostas inflamatórias iniciais, podendo resultar em destruição periodontal progressiva. Além disso, ocorre a diminuição de citocinas pró-inflamatórias, como interleucinas (IL), prostaglandinas (PG) e fator de necrose tumoral (TNF) (2,4,5,12,22,23) (**Figura 1**).

O SNS, uma vez ativado pelos fatores estressores, faz com que as fibras nervosas simpáticas da medula adrenal liberem acetilcolina, a qual induz a secreção de catecolaminas, como a adrenalina e a noradrenalina (**Figura 1**). Estas substâncias afetam a liberação de proteases e PG, que aumentam a destruição dos tecidos periodontais (4,12,16). Associadamente a isso, os fatores estressores induzem a síntese de neuropeptídeos das fibras nervosas sensoriais, os quais agem como promotores neurogênicos em vários processos inflamatórios, modulando o sistema imune e a produção de citocinas (16,24).

A modulação da resposta imune acontece por meio de duas subpopulações de linfócitos T auxiliares: Th1 e Th2. As células Th1 produzem citocinas pró-inflamatórias como interferon-gama (IFN- $\gamma$ ), interleucina-12 (IL-12), fator de necrose tumoral (TNF), envolvidas na imunidade celular, enquanto os linfócitos Th2 participam da imunidade humoral e regulam a produção de anticorpos, através de linfócitos B, contra organismos extracelulares, produzindo citocinas anti-inflamatórias como IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10 (22). Após a ativação do HHA e SNS, há predomínio da resposta imunológica mediada por células Th2, devido à ação dos glicocorticoides endógenos e catecolaminas que levam à mudança da resposta Th1 (celular) para resposta Th2 (humoral), a qual apesar de ser considerada mais eficiente provoca maior destruição tecidual. Esse desequilíbrio entre Th1 e Th2 é responsável pela redução da competência do sistema imunológico específico e inespecífico (25-27). Sendo assim, a evolução das pesquisas sobre EP e sistema imunológico é de grande valia não apenas nos estudos da DP como também das diversas doenças inflamatórias (12).

## 2.2 Associação EP x Comportamento

Outro mecanismo pelo qual os fatores psicológicos podem estar associados às DP é através de alterações comportamentais. O EP e a depressão podem ocasionar mudanças nos hábitos de vida dos indivíduos como, por exemplo, aumento do uso de tabaco e bebidas alcoólicas, descuido da higiene bucal, falta de comprometimento com o tratamento odontológico,



alterações no padrão da dieta, que podem resultar no aumento da produção de cortisol e numa condição de imunodepressão (2,4,5,7,8,22,27) (**Figura 1**).

### 2.3 Associação EP x DP

Na tentativa de investigar se o EP e seus fatores poderiam aumentar o risco à DP, Peruzzo et al. (2007) realizaram uma revisão sistemática da literatura. Foram analisados 14 estudos com humanos, sendo 7 estudos do tipo caso-controle, 6 estudos transversais e 1 ensaio clínico prospectivo. Os resultados evidenciaram: associação positiva da DP com estresse e/ou fatores psicossociais em 8 estudos (57,1%), associação positiva da DP com características como depressão, tensão financeira, solidão e perda de um cônjuge em quatro estudos (28,5%) e ausência de associação em 2 estudos (14,2%). Os autores ressaltam que a heterogeneidade das avaliações em relação ao diagnóstico da DP dificultou a comparação entre os resultados. Também enfatizaram que nenhum dos estudos investigou marcadores biológicos na associação EP *versus* DP (4).

Estudos com animais têm auxiliado pesquisadores a investigar e compreender melhor a relação entre DP e EP. Em relação a este último, os estudos são extremamente importantes por proporcionar a análise dos complexos mecanismos envolvidos nesta relação, além de permitirem estudá-lo de forma isolada e objetiva, definindo o tempo de exposição, o agente estressor, a intensidade, e controlando a influência de outros fatores modificadores da DP que comprometem muitos estudos clínicos (7,11).

Em estudo experimental realizado com 60 ratos Wistar machos, Peruzzo et al. (2008) analisaram a influência do estresse crônico, induzido por imobilização, na perda óssea resultante da periodontite induzida por ligadura de algodão em primeiros molares inferiores durante trinta dias. Foram analisados os níveis de RNA mensageiro (RNAm) para IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, IFN- $\gamma$ , IL-1ra, RANKL (receptor ativador do ligante do fator nuclear kappa-beta) e osteoprotegerina (OPG), considerados fatores-chave da inflamação e do processo de reabsorção óssea periodontal. O grupo submetido ao estresse manifestou níveis aumentados de corticosterona, catecolaminas, RNAm de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 $\beta$ , IL-6, IFN- $\gamma$ ) e anti-inflamatórias (IL-10) e fator pró-reabsorção (RANKL), em comparação com os animais do grupo controle com apenas periodontite induzida. Além disso, a inflamação nos sítios ligados provocou diminuição do RNAm da citocina anti-inflamatória IL-1ra e não teve efeito nos níveis de RNAm de OPG. Os pesquisadores observaram também maior perda óssea nas áreas de bifurcação radicular em ambos os grupos, sendo mais acentuada no grupo submetido ao estresse (5).

Em outro estudo experimental envolvendo 66 ratos Wistar machos, Huang et al. (2011) objetivaram testar o impacto do EP tanto na síntese do fator indutor de hipóxia-1 $\alpha$  (FIH-1 $\alpha$ ), principal marcador de hipóxia tecidual, quanto na progressão da DP induzida por ligadura de algodão em segundos molares inferiores. Os animais foram randomicamente divididos em quatro grupos: 1) controle com ratos normais, 2) com periodontite experimental, 3) com estresse estimulado e 4) com periodontite associada ao estresse. Três modelos de estresse foram usados: por contenção, por imersão em água

gelada e choque com miado de gato, havendo um revezamento para evitar adaptação dos animais, sendo estes sacrificados com 1, 4, 6 e 8 semanas e suas maxilas removidas para estudo histológico. Pôde-se concluir com este estudo que o EP aumenta o distúrbio do metabolismo do oxigênio nos tecidos periodontais afetados pela DP, levando a um quadro de hipóxia, o qual favorece o crescimento das bactérias anaeróbicas. Isso pôde ser caracterizado pelos resultados encontrados no grupo experimental com periodontite induzida associada ao EP, o qual apresentou inflamação e destruição periodontal mais graves, além do aumento significativo na expressão da proteína FIH-1 $\alpha$  (1).

Com o intuito de desenhar um modelo de estudo experimental de curto prazo que minimizasse o número de dias em que o animal permanecesse sob condição de estresse, Segundo et al. (2010) submeteram 60 ratos Wistar machos à periodontite induzida por ligadura de nylon ao nível da margem gengival dos segundos molares superiores direitos. Os animais foram separados aleatoriamente em grupo sob estresse (n=30) e grupo controle (n=30). Após a indução da periodontite, os ratos do grupo sob estresse foram submetidos à contenção física de 12 horas diárias. O sacrifício ocorreu com 7, 15 e 30 dias (10 animais de cada grupo por período), as hemimaxilas direitas foram removidas e realizaram-se tomadas radiográficas por um examinador cego e previamente calibrado. A altura do nível ósseo foi mensurada e os dados submetidos à análise de variância e ao teste *post-hoc* de Bonferroni. Os ratos do grupo sob estresse tiveram maior perda óssea que os do grupo controle aos 7 e 15 dias após indução ( $p < 0,05$ ), porém, aos 30 dias não houve diferença estatística significativa entre os grupos. Com isso, pôde-se concluir

que o estresse por imobilização modula a progressão, em curto prazo, da DP em ratos. Portanto, o modelo de 12 horas de estresse físico diário até um máximo de 15 dias provou ser adequado para a investigação do efeito combinado da ligadura e estresse por contenção sobre a degradação periodontal (28).

Com a finalidade de avaliar a correlação entre EP crônico ou depressão e DP, Rosania et al. (2009) realizaram um estudo transversal, em que foram empregados questionários com escalas de variáveis psicológicas e comportamentais, além de ser realizado exame periodontal em 6 sítios por dente, composto por profundidade de sondagem (PS), a recessão gengival (RG) e nível clínico de inserção (NCI), e avaliado o nível de cortisol na saliva em 45 indivíduos adultos. Os resultados evidenciaram que quanto maiores os níveis de EP e cortisol, maior a perda no NCI, maior a PS, maior o número de dentes perdidos e menor a frequência de escovação. Apesar de não ter havido associação significativa entre cortisol, EP e depressão, o estudo concluiu que estes influenciam diretamente a DP, independentemente dos hábitos de higiene do paciente (2).

Com o objetivo de avaliar as condições dentárias e periodontais, pesquisar a presença de algumas espécies periodontopatogênicas pelo teste BANA e estimar a quantidade de radicais livres (estresse oxidativo) pelo teste HLB, Vadenal et al. (2004) realizaram um estudo com 60 pilotos de helicóptero da aviação do Exército Brasileiro em Taubaté - SP, pois os mesmos experimentam uma inevitável carga de estresse físico e emocional. Os pilotos foram divididos em dois grupos, aéreo (n=48) e terrestre (n=12), sendo que o

aéreo possuía média de 152,5 horas de voo / ano e o terrestre, 37 horas. As avaliações foram realizadas em várias etapas (repouso, antes e após o voo). Concluiu-se que a prevalência de gengivite foi de 30% da amostra total, sendo 31,2% do grupo aéreo e 25% do terrestre. A prevalência de periodontite foi de 15% e detectada apenas no grupo aéreo. Não houve diferença significativa na comparação dos grupos quanto às médias de instrução de higiene bucal (IHB), índice de placa (IP), índice gengival (IG) e índice de dentes cariados, perdidos e obturados (CPOD). A média de profundidade à sondagem foi superior para o grupo aéreo ( $p=0,001$ ). Bactérias periodontopatogênicas foram detectadas em 81,7% da amostra total. A atividade de voo aumentou as pressões arteriais mínima e máxima ( $p=0,0003$ ), a frequência cardíaca ( $p=0,0008$ ) e os radicais livres circulantes ( $p=0,03$ ). Os radicais livres, ao entrarem em desequilíbrio em relação aos antioxidantes, promovem a destruição dos tecidos periodontais. Estas condições poderiam predispor estes pilotos ao maior risco ou progressão da DP (29).

Ainda na linha de investigação de atividades diárias estressantes e seu impacto na saúde periodontal, Johannsen, Bjurshammar e Gustafsson (2010) avaliaram os efeitos do EP em vinte estudantes do gênero feminino do terceiro ano de um programa de formação de higienistas bucais na Suécia. As alunas eram submetidas a um período de três semanas de avaliações de aprendizado. Foi realizado, no início e no final do período de avaliações, exame clínico periodontal em seis sítios por dente, avaliando PS, NCI, sangramento à sondagem (SS), IP, quantificação de marcadores inflamatórios (IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-10) no fluido sulcular gengival (FSG) e cortisol na saliva. Os autores

constatarem que o estresse acadêmico parece afetar a saúde periodontal mediante o acúmulo de biofilme, aumento do SS e da quantidade de IL-6 e IL-10 no FSG, bem como de cortisol na saliva (23).

Em 2008, Wiek et al. realizaram um estudo transversal para analisar os efeitos do EP agudo na liberação local de IL-8 em modelo humano de inflamação crônica. A IL-8 é uma citocina pró-inflamatória produzida por células da epiderme, como os queratinócitos, que têm propriedades de quimiotaxia sobre neutrófilos e interferem na apoptose destas células, prolongando o seu tempo de vida. Nesta pesquisa, foram inseridos, aleatoriamente, 11 estudantes mulheres e 14 estudantes homens, sem alterações sistêmicas, com gengivite diagnosticada por exame clínico, utilizando como parâmetros SS e IP visível. A atividade pró-inflamatória foi avaliada na concentração de IL-8 quantificada por ELISA no FSG dos sítios inflamados. Além disso, foram coletadas amostras de saliva para análise de cortisol por um ensaio de luminescência. O estresse agudo foi induzido por uma atividade revelada apenas no momento do teste, na qual os participantes tinham que elaborar um discurso sobre suas características pessoais positivas e negativas frente a uma câmara de TV, em sala fechada por 30 minutos. As amostras de FSG foram colhidas antes do episódio tensional, caracterizando o momento controle, e 30, 45 e 90 minutos após o discurso. A saliva foi coletada a cada 15 minutos, iniciando-se antes do estresse induzido até a última coleta de amostra de FSG. O agente estressor agudo induziu um grande aumento do cortisol e dos níveis de IL-8 em sítios de inflamação crônica, validando o seu papel como marcador inflamatório neste estudo. Não foram encontradas diferenças entre homens e mulheres nas

avaliações do IL-8 e do cortisol salivar antes do estresse. Este foi o primeiro estudo *in vivo* dos efeitos do EP agudo na liberação de IL-8 em locais com inflamação crônica, apontando esta citocina como um provável indicador de risco na associação entre EP e DP. São necessárias futuras investigações para tal comprovação, uma vez que neste estudo faltam dados sobre o período em que se iniciou o processo inflamatório (30).

Genco et al. (1999) investigaram a relação entre DP, distresse (manifestado como depressão) e capacidade de enfrentamento em uma grande população adulta de Nova Iorque, nos Estados Unidos. Utilizando um desenho de estudo transversal, 1426 indivíduos (741 mulheres e 685 homens), de idade entre 25 e 74 anos, foram selecionados, sendo divididos em grupo controle, sem perda do NCI (PNCI) ou perda óssea alveolar (POA) e grupo caso, com PNCI e POA. O diagnóstico para DP foi realizado através de exame clínico envolvendo IP, IG, PS e NCI em seis sítios por dente, associado ao exame radiográfico para mensuração da altura da crista óssea alveolar. Desses, a PNCI e a altura da crista foram utilizadas para definição da gravidade da DP. Além disso, avaliou-se, por imunofluorescência, a constituição da microbiota subgengival. O perfil sócio-econômico-demográfico foi avaliado pelas variáveis idade, gênero, escolaridade, hábitos de vida (tabagismo), história médico-odontológica e renda familiar, enquanto o perfil psicossocial foi analisado por cinco instrumentos: escala de eventos de vida, escala de medidas de estresse crônico (tensão diária), escala de sintoma breve (medidas de distresse), escala de estratégias e estilos de enfrentamento e escala de medidas de aborrecimento e superação. Os sujeitos que apresentaram maior tensão

financeira e estratégia de enfrentamento do problema focada na emoção manifestaram maior prevalência de PNCI e POA graves em relação àqueles com menor ou nenhuma tensão financeira. Por outro lado, os indivíduos com tensão financeira que enfrentavam problemas focados na razão tinham DP comparável com aqueles com pouca ou nenhuma tensão financeira. Dessa forma, os autores concluíram que medidas psicossociais como tensão financeira e distresse são indicadores de risco para a gravidade da DP em adultos em modelos com idade controlada, no qual gênero masculino, o tabagismo, a presença dos micro-organismos *Tannerella forsythia* e *Porphyromonas gingivalis* são, também, indicadores de risco. Além disso, ficou evidente que comportamentos de enfrentamento dos problemas focados na razão podem reduzir o risco de DP associado ao EP. Assim, esta pesquisa foi a primeira a observar a influência de diferentes formas de encarar situações de EP e seu impacto sobre o periodonto (14).

Três anos mais tarde, em 2002, Hugoson et al. examinaram a relação entre reações psicológicas frente a eventos negativos de vida e saúde periodontal por meio de um estudo longitudinal. Usando dados anteriores de um estudo transversal de 1993, na Suécia, um subconjunto de 298 indivíduos dentados, entre 50 e 80 anos de idade, foi reexaminado clínica e radiograficamente (pelo número de dentes presentes, IP, PS, IG e POA), além de um questionário de avaliação do estado socioeconômico, de eventos de vida e fatores relacionados ao EP. As variáveis gênero, solidão, estado civil e bem-estar subjetivo não contribuíram significativamente para explicar a condição de DP grave. Porém, fatores como idade, IP, tabagismo, perda de um



cônjuge, capacidade de enfrentamento interno e externo foram associados com o aumento do risco de DP grave. Pessoas que não acreditavam no seu controle sobre estímulos estressantes (*locus externo*) tiveram pior estado de DP que aqueles que mantiveram uma atitude positiva sobre sua capacidade de influenciar a progressão do EP (*locus interno*). Dessa forma, concluiu-se que a capacidade do indivíduo de lidar com o EP desempenhou um papel importante na progressão da DP (31).

Com o intuito de investigar a influência do comportamento de enfrentamento individual do EP sobre o curso da DP e sobre resultados da terapia periodontal, Wimmer et al. (2005) realizaram um ensaio clínico prospectivo que envolveu 80 indivíduos com periodontite crônica, com idades entre 27 e 68 anos, submetidos à terapia periodontal não cirúrgica (TPNC) de raspagem e alisamento radicular (RAR) por seis meses e reavaliados após um período de dois anos, durante o qual receberam terapia periodontal de suporte. No trabalho foram analisados a história médica e parâmetros periodontais como PS, SS e PNCI, sendo este último utilizado para classificar a gravidade da periodontite em leve (1 ou 2 mm), moderada (3 ou 4 mm) e grave ( $\geq 5$  mm), além de serem obtidos dados sobre o enfrentamento do EP por meio da Escala de Janke, Erdmann e Kallus, no início da TPNC e após dois anos. Os resultados mostraram que enfrentamentos inadequados (focados na emoção) têm impacto desfavorável no curso e tratamento da DP, uma vez que pacientes com este tipo de enfrentamento apresentaram aumento significativo da PNCI e menor resolução da DP durante o período de observação em relação aos pacientes com estratégias adequadas (baseadas no problema). Assim,

comportamentos inadequados, especialmente em associação a fatores de risco relacionados ao comportamento, têm grande importância na história médica, no tratamento e na manutenção dos pacientes com DP (32).

Uma população de 235 indivíduos brasileiros da cidade de Porto Alegre (RS) com idades de 50 anos ou mais, foi avaliada em um estudo transversal, por Hilgert et al. (2006) com a finalidade de avaliar a extensão e gravidade da periodontite crônica e sua associação com níveis de cortisol salivar e os escores do Inventário de Sintomas de Estresse (22). Esta amostra de conveniência foi composta por não cuidadores (n=114) e por cuidadores (n=121) de pacientes com demência, sendo estes últimos representantes de um modelo para exploração do impacto do EP crônico nas funções imunoendócrinas. Os participantes foram submetidos a exame clínico que incluiu IP visível, IG, PS, NCI e SS em seis sítios por dente, coleta de amostra de saliva no dia anterior ao exame e questionários sócio-econômico-demográficos. A periodontite foi considerada grave quando apresentava NCI  $\geq$  4 mm e generalizada quando o valor do NCI era maior ou igual a 5 mm em pelo menos 30% dos sítios ou PS  $\geq$  4mm em 26% ou mais dos sítios. O estudo revelou que níveis elevados de cortisol foram positivamente correlacionados com a extensão e a gravidade da periodontite, mesmo após o ajuste de variáveis como idade, gênero, higiene oral, SS, tabagismo e escores de estresse. Apesar disso, não houve associação entre cortisol e EP, o que pode ser explicado pelas diferentes estratégias de enfrentamento dos fatores estressores, podendo produzir diferentes respostas no eixo HHA (25).

Na linha de investigação da influência do EP na resposta à terapia periodontal, Kloostra et al. (2006) realizaram um estudo prospectivo de série de casos, com a finalidade de avaliar como os fatores psicossociais (ansiedade, bem-estar, depressão e estresse) afetam a terapia periodontal cirúrgica (TPC) (RAR) *versus* TPNC, além do seu impacto na cicatrização de feridas, dor e uso de medicações pós-tratamento. O trabalho foi realizado em Michigan (EUA) e envolveu 70 pacientes (34 homens e 36 mulheres), com idade entre 19 e 81 anos. Destes, 21 indivíduos receberam TPNC e 49 foram submetidos à TPC. As avaliações foram realizadas no dia da intervenção (avaliação basal) e na segunda e quarta semanas após o procedimento. Para análise das variáveis psicométricas, foram utilizadas escalas padronizadas e específicas. Os resultados encontrados demonstraram que, no dia do tratamento, os pacientes da TPNC tinham maiores níveis de ansiedade, depressão e EP e menor bem-estar em comparação com os pacientes da TPC. Segundo os autores, uma hipótese para explicar este resultado contraditório é o fato de que indivíduos da TPC, geralmente, têm maior contato anterior com o periodontista, aumentando sua familiaridade e confiança, o que pode reduzir o quadro de distresse psicossocial. Em relação ao relato de dor, pacientes da TPC apresentaram maior sintomatologia dolorosa durante a segunda semana e maior consumo de analgésicos durante a segunda e quarta semanas. Também foram apontados níveis aumentados dos fatores psicossociais hipoteticamente afetando negativamente a cicatrização de feridas. Desta forma, os autores concluíram que a comunicação positiva e o bom relacionamento do profissional frente ao

paciente podem colaborar para a redução das variáveis psicossociais, melhorando sua qualidade de vida durante e após o tratamento (15).

Embora a maioria dos trabalhos analisados tenha encontrado uma correlação positiva entre EP e DP, Castro et al. (2006), não encontraram os mesmos resultados no estudo de caso-controle realizado para investigar a associação entre eventos de vida, ansiedade e depressão com periodontite. Esta pesquisa contou com 165 indivíduos adultos, de ambos os sexos, entre 35 e 60 anos de idade. O grupo caso incluiu 96 pessoas afetadas por DP e o grupo controle 69 indivíduos sem história de periodontite. Os exames clínicos foram realizados por um único examinador, o qual avaliou a PS, NCI e SS em seis sítios por dente com sonda periodontal manual. Os indivíduos responderam a quatro escalas para avaliação psicométrica: de Ansiedade de Beck, de Depressão de Beck, de Traço de Ansiedade e Escala de Eventos de Vida, quanto maiores os escores de cada escala, maior a gravidade da variável psicométrica analisada. Entre os dois grupos foram encontradas diferenças nos parâmetros clínicos analisados (PS, NCI, SS) ( $p < 0,001$ ); e, em relação às escalas, o grupo controle exibiu escores médios discretamente mais altos, embora sem diferença estatística ( $p > 0,05$ ). Após aplicação do teste de correlação entre cada instrumento psicométrico e cada parâmetro clínico, não foram encontradas diferenças significativas. As variáveis renda, estado civil, frequência de escovação, insônia, além das médias do número total dos eventos de vida e sua magnitude (positiva ou negativa), também foram similares ( $p > 0,05$ ) entre os dois grupos, não sendo, portanto, ansiedade, depressão e eventos de vida associados à DP. Entretanto, foram encontradas

diferenças entre idade, gênero, grau de tabagismo e nível educacional, sendo estas variáveis associadas à periodontite (33).

Forte et al. (2010) avaliaram a associação entre EP com os níveis salivares de  $\beta$ -defensina 2 (HBD-2) e  $\beta$ -defensina 3 (HBD-3), em indivíduos periodontalmente saudáveis, não encontraram correlação positiva entre essas variáveis. As  $\beta$ -defensinas são pequenos peptídios catiônicos, produzidos na cavidade oral por células epiteliais e polimorfonucleares, que participam da resposta imune inata. Agem na formação de um poro na membrana dos patógenos relacionados com DP e cárie, induzindo dano intracelular, além de conectarem respostas imunes adquiridas e inatas através de mecanismos quimioatrativos para mastócitos, células dendríticas e linfócitos T. Atualmente seis  $\beta$ -defensinas são descritas em seres humanos, mas apenas os subtipos 1 (constitutiva), 2 e 3 (expressas em sítios inflamados) são encontrados na cavidade bucal. Estes marcadores foram escolhidos como alvos biológicos passíveis de influência pelo EP devido à sua função como barreira inicial contra patógenos. Embora HBD-2 e HBD-3 sejam expressas mediante a ação de citocinas pró-inflamatórias, a microbiota indígena também é capaz de induzir níveis basais desses peptídios, mantendo a homeostase. Nesse estudo transversal, participaram 75 estudantes (39 mulheres e 36 homens) das Escolas do Exército e Aeronáutica de Taubaté (São Paulo), com idade média de 22 anos. Uma avaliação do estado periodontal foi realizada por um examinador calibrado, o qual usou os parâmetros clínicos IP, NCI, IG e PS em seis sítios por dente, incluindo apenas os indivíduos sem DP, sem alterações sistêmicas, que não fizeram uso de antibióticos e anti-inflamatórios nos seis

meses antecedentes, não fumantes e não usuários de aparelho ortodôntico. Um psicólogo foi responsável pela avaliação do índice de sintomas de estresse (ISS), um questionário dicotômico (sim / não) dividido em três partes que avaliou o EP e estresse físico nas últimas 24 horas (parte1), na semana anterior (parte 2) e no mês anterior ao estudo (parte 3), sendo atribuído um ponto para cada resposta positiva, considerando estressado o indivíduo que apresentasse escores acima de 6 na primeira parte, até 3 na segunda, ou até 8 na terceira. Amostra de saliva foi colhida para determinação de níveis de proteínas totais (parâmetro de inflamação bucal) e quantificação de HBD-2 e HBD-3. De acordo com o ISS, 26 sujeitos (4 mulheres e 22 homens) foram classificados como não estressados (grupo A), enquanto 49 indivíduos (35 mulheres e 14 homens) estavam estressados (grupo B). Pôde-se observar que não houve diferença significativa dos parâmetros clínicos e níveis de proteína total entre os grupos, sendo esse achado importante para mostrar que o estado de saúde periodontal era semelhante entre os grupos. A presença do estresse não afetou os níveis salivares de HBD-2 e HBD-3, não interferindo na homeostasia da cavidade bucal (34).

### 3 DISCUSSÃO

Devido à grande diversidade nas formas de investigação, um consenso científico sobre a influência de fatores psicossociais na etiopatogenia da DP ainda não foi claramente elucidado. De um modo geral, sabe-se que indivíduos que são submetidos a mais eventos estressantes que outros estão mais propensos a desenvolver periodontite. Dentro desse contexto, os estudos epidemiológicos transversais, longitudinais e do tipo caso-controle proporcionam uma maior compreensão da evidência dessa associação na busca de uma explicação plausível para esta associação (7,25,27).

A DP acontece quando ocorre um desequilíbrio entre a resposta imune do hospedeiro e a agressão causada pelos micro-organismos. Esta quebra na homeostasia do sistema imunológico não ocorre de maneira uniforme em todos os indivíduos de uma população, devido à influência da predisposição genética, condição sistêmica e fatores ambientais. Estudos mostram que o EP é capaz de modificar a resposta do hospedeiro, tornando-o mais susceptível à destruição dos tecidos periodontais. Os primeiros achados que elucidaram essa relação são de meados do século XX, quando condições psicossociais eram apenas associadas com quadros agudos de gengivite e periodontite ulcerativas necrosantes. Porém, hoje esse paradigma vem sendo modificado, pois encontramos na literatura uma gama de trabalhos evidenciando o EP como um possível fator de risco para processos crônicos periodontais, como a periodontite (FORMICOLA; WITTE; CURRAN, 1970, GRUPE; WILDER, 1956,

GIDDON; ZACKIN; GOLDHABER, 1964 *apud* BENATTI; PEREIRA, 2011, p. 411) (27).

Estudos usando marcadores bioquímicos, sinalizadores pró-inflamatórios, avaliação psicológica e múltiplas medidas das variáveis tendem a elucidar o papel dos fatores psicossociais e seus mecanismos de ação nos tecidos periodontais. No estudo experimental de Peruzzo et al. (2008) com ratos Wistar, a maior destruição periodontal constatada no grupo submetido ao estresse pode ser explicada pela função que cada mediador inflamatório sinaliza no organismo. Por exemplo, a IL-1 $\beta$  ativa proteínas de fase aguda, prostaglandinas e outras citocinas, induz a síntese de colágeno, colagenase e reabsorção do cálcio no osso; IL-6 e IL-10 participam da osteoclastogênese e da reabsorção óssea; IFN- $\gamma$  é fortemente associado com aumento da perda óssea alveolar, mesmo apresentando efeito protetor ao inibir a osteoclastogênese; e o fator RANKL é responsável por formar e ativar osteoclastos, diferentemente da OPG que inibe formação e diferenciação destas células (5).

Estudos clínicos com humanos têm apontado para uma associação positiva entre DP e eventos de vida negativos, descritos na **Tabela 1**. Entretanto, falta nesses estudos padronização dos métodos de definição e quantificação do estresse, os quais podem ser obtidos em avaliações subjetivas de situações estressantes (a exemplo do serviço militar ou períodos de provas acadêmicas) ou em medidas fisiológicas (níveis de cortisol plasmático, perfil de citocinas e frequência cardíaca). A principal limitação é que todos esses parâmetros mostram padrão de reação divergente, quer no



mesmo indivíduo em tempos diferentes ou entre sujeitos diferentes, isto é, na capacidade individual de lidar com eventos negativos de vida.

Segundo Wimmer et al. (2005), a seleção de estratégias de enfrentamento de estímulos estressantes, sejam adequadas (focadas no problema) ou inadequadas (focadas na emoção), ocorre de forma individual e interfere em processos patológicos de formas diferentes. A escolha de estratégias focadas na emoção é considerada importante para o aparecimento, progressão e gravidade da DP, corroborando com os achados de Genco et al. (1999) e Hugoson et al. (2002) (32).

Outro potencial de confundimento está no fato de as pessoas sob altos níveis de EP poderem manifestar maior propensão a relatar sintomas. No entanto, não está claro se é o EP que causa os sinais e sintomas relatados ou se estes são decorrentes de um processo de doença que leva o sujeito a se sentir estressado. Encontramos ainda, nessa área de pesquisa, a falta de uniformidade na definição de estresse, uma vez que o mesmo pode ter definições psicológicas e fisiológicas e ser classificado como agudo ou crônico. Se, por um lado, a resposta inicial ao estresse agudo é benéfica por ajudar a afastar o agente estressor e manter a homeostase, por outro lado torna-se patológico quando este é prolongado (12).

Além das limitações abordadas, devemos também ter cuidado na interpretação das diversas metodologias empregadas nos trabalhos, principalmente no que diz respeito à padronização dos parâmetros clínicos usados para diagnóstico da DP, como IP, IG, PS, SS, NCI e POA, bem como às diferentes classificações de periodontites, crônica ou agressiva, à calibração

dos examinadores e casualização das amostras, que podem se comportar como vieses de confundimento na análise dos resultados (4).

**Tabela 1:** Relação de estudos que investigam a associação entre EP e DP.

<b>Autores (Ano)</b>	<b>Desenho do estudo</b>	<b>Objetivos</b>	<b>Associação entre EP e DP</b>
<b>Genco et al. (1999) (14)</b>	Transversal	Investigar a relação entre DP, distresse (depressão) e capacidade de enfrentamento em população adulta.	Medidas psicossociais são indicadores de risco para gravidade de DP em adultos.
<b>Hugoson et al. (2002) (31)</b>	Longitudinal	Examinar a relação entre reações psicológicas frente a eventos negativos de vida e saúde periodontal.	Capacidade do indivíduo de lidar com o EP desempenhou papel importante na progressão da DP.
<b>Vadenal et al. (2004) (29)</b>	Transversal	Avaliar as condições dentárias e periodontais, pesquisar presença de algumas espécies periodontopatogênicas e estimar quantidade de radicais livres.	Radicais livres em desequilíbrio em relação aos antioxidantes promovem a destruição dos tecidos periodontais. Estas condições poderiam predispor estes pilotos a desenvolver ou progredir a DP.
<b>Wimmer et al. (2005) (32)</b>	Ensaio clínico prospectivo.	Investigar a influência do comportamento de enfrentamento individual do estresse sobre o curso da DP e sobre resultados da terapia periodontal.	Estratégias passivas de enfrentamento foram associadas com periodontite grave e pior resposta ao TPNC, enquanto estratégias ativas associaram-se a doença leve ou moderada e resultado da TPNC mais

---

			favorável.
<b>Castro et al. (2006) (33)</b>	Caso-controle	Investigar a associação entre eventos de vida, ansiedade e depressão com periodontite.	As variáveis idade, gênero, grau de tabagismo e nível educacional foram associadas à periodontite, enquanto a ansiedade, depressão e eventos de vida não foram associados.
<b>Hilgert et al. (2006) (25)</b>	Transversal	Avaliar a extensão e gravidade de periodontite crônica e sua associação com níveis de cortisol salivar e escores do inventário de sintomas de estresse.	Níveis elevados de cortisol foram positivamente correlacionados com extensão e gravidade da periodontite. Apesar disso, não houve associação entre cortisol e EP.
<b>Kloostra et al. (2006) (15)</b>	Prospectivo de série de casos	Avaliar como os fatores psicossociais (ansiedade, bem-estar, depressão e estresse) afetam a terapia periodontal cirúrgica (TPC) (RAR) <i>versus</i> não cirúrgica (TPNC), e seu impacto na cicatrização de feridas, dor e uso de medicações pós-tratamento.	Os pacientes da TPNC tiveram maiores níveis de ansiedade, depressão e estresse e menor bem-estar em comparação aos pacientes da TPC, os quais apresentaram maior relato de dor e maior consumo de analgésicos durante a segunda e quarta semana. Níveis aumentados dos fatores psicossociais afetaram negativamente a cicatrização de feridas.
<b>Peruzzo et al. (2007) (4)</b>	Revisão sistemática (estudos em humanos)	Definir se o EP e fatores psicológicos podem ser considerados fatores de risco para DP.	A maioria dos estudos (57%) evidenciou associação positiva entre EP e DP.

---

---

<b>Peruzzo et al. (2008) (5)</b>	Experimental em ratos	Analisar o estresse crônico, induzido por imobilização, na perda óssea resultante de DP induzida.	Maior perda óssea nos animais com DP associada ao EP.
<b>Wiek et al. (2008) (30)</b>	Transversal	Analisar os efeitos do EP agudo na liberação local de IL-8 em modelo humano de inflamação crônica.	Associação positiva entre EP e DP (aumento do cortisol e dos níveis de IL-8 em sítios de inflamação crônica).
<b>Rosania et al. (2009) (2)</b>	Transversal	Avaliar a correlação entre estresse crônico ou depressão e DP.	Cortisol, EP e depressão influenciam diretamente na DP, independentemente dos hábitos de higiene do paciente.
<b>Forte et al. (2010) (34)</b>	Transversal	Avaliar a associação entre EP com os níveis salivares de $\beta$ -defensina 2 (HBD-2) e $\beta$ -defensina 3 (HBD-3), em indivíduos periodontalmente saudáveis.	A presença do estresse não afetou os níveis salivares de HBD-2 e HBD-3, não interferindo na homeostasia da cavidade bucal
<b>Johannsen, Bjurshammar, Gustafsson (2010) (23)</b>	Transversal	Investigação a correlação de atividades diárias estressantes com saúde periodontal.	Estresse acadêmico parece afetar a saúde periodontal, mediante o acúmulo de biofilme, SS e aumento da quantidade de IL-6 e IL-10 no FSG e de cortisol na saliva.

---

---

<b>Segundo et al. (2010) (28)</b>	Experimental em ratos	Desenvolvimento de modelo animal (em ratos) para redução do número de dias de estresse em animais com periodontite induzida por ligadura de nylon.	Estresse por imobilização modula a progressão da DP em curto prazo em ratos.
<b>Huang et al. (2011) (1)</b>	Experimental em ratos	Testar o impacto do EP na síntese do fator indutor de hipóxia e na progressão da DP.	EP aumenta o distúrbio do metabolismo do oxigênio nos tecidos afetados pela DP, levando à hipóxia, inflamação e destruição periodontal mais graves.

---

Nos estudos com animais, os resultados sugerem que estresse prolongado tem efeitos adversos nos tecidos periodontais, como redução da altura da crista óssea alveolar, aumento na PS, redução do NCI e retardo na cicatrização de feridas (1,5,28). Em modelos diferentes de periodontite induzida, utilizados em trabalhos experimentais com animais, mas com modelo semelhante de agente estressor (contenção/imobilização), foi observado que o estresse por si só, sem a presença de inflamação periodontal, não tem capacidade de influenciar a reabsorção óssea alveolar. Entretanto, a presença da inflamação pode acelerar a destruição dos tecidos periodontais. Observou-se, ainda, que o aumento nos níveis de cortisol e catecolaminas, os maiores mediadores produzidos durante o estresse, estavam relacionados com aumento na progressão de DP. Esses dados podem ser ilustrados pelos achados dos ensaios experimentais de Huang et al. (2011), Segundo et al. (2010) e Peruzzo et al. (2008), **Tabela 1**.

Apesar de estudos clínicos e em animais demonstrarem efeitos deletérios do EP sobre a condição periodontal, ainda há necessidade de novas investigações para elucidar os mecanismos biológicos envolvidos nesse processo, como apontado por Forte et al. (2010) (34).

Com os estudos epidemiológicos, fica evidenciada a relevância do papel do EP na gravidade da DP e na resposta ao tratamento. No entanto, devemos ter cautela na interpretação dos resultados e conclusões desses trabalhos, principalmente porque a capacidade de adaptação ao estresse é individual e, portanto, um mesmo agente estressante poderá repercutir de formas diferentes dentro de uma população. Além disso, os tipos de estudos que predominam

nesta área de investigação, dentro do campo odontológico, são séries de casos e estudos transversais. Estes desenhos de estudo, pela sua própria natureza, impedem a conclusão de uma relação causa-efeito. Sendo assim, são necessários novos estudos, em especial longitudinais e do tipo caso-controle, para avaliar de forma mais precisa essa associação e compreender a participação do EP como um fator de risco para DP.

#### **4 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Diante da maioria dos achados desta revisão de literatura, pode-se concluir que o papel do EP na DP tem uma base fisiopatológica plausível, uma vez que a condição de estresse influencia a resposta imune do hospedeiro, tornando-o mais susceptível às alterações imunoinflamatórias. A evidência atual defende que o EP está fortemente associado com DP mais grave e aponta para uma resposta menos favorável à terapia periodontal. No entanto, o tipo de desenho empregado nos estudos e as diferentes metodologias aplicadas, tanto na análise dos indicadores clínicos, quanto na mensuração do estresse, além dos fatores comportamentais e variações na forma de encarar situações adversas, despertam o olhar crítico e demandam elucidações em futuros estudos controlados.



## REFERÊNCIAS

1. Huang S, Lu F, Zhang Z, Yang X, Chen Y. The role of psychologic stress-induced hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  in rat experimental periodontitis. *J Periodontol* 2011;82(6):934–941.
2. Rosania AE, Low KG, McCormick CM, Rosania DA. Stress, depression, cortisol, and periodontal disease. *J Periodontol* 2009;80(2):260-266.
3. Chiou LJ, Yang YH, Hung HC, Tsai CC, Shieh TY, Wu YM, Wang WC, Hsu TC. The association of psychosocial factors and smoking with periodontal health in a community population. *J Periodont Res* 2010;45:16–22.
4. 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. *J Periodontol* 2007;78(8):1491–1504
5. Peruzzo DC, Benatti BB, Antunes IB, Andersen ML, Sallum EA, Casati MZ, Nociti Jr FH, Nogueira-Filho GR. Chronic stress may modulate periodontal disease: a study in rats. *J Periodontol* 2008;79(4):697–704.
6. Chrousos GP. Stress and disorders of the stress system. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2009;5:374–381.
7. Stabholz A, Soskolne WA, Shapira L. Genetic and environmental risk factors for chronic periodontitis and aggressive periodontitis. *Periodontology* 2000 2010;53:138–153.
8. Salvi GE, Lawrenc HP, Offenbach S, Beck JD. Influence of risk factors on the pathogenesis of periodontitis. *Periodontology* 2000 1997;14:173–201.
9. The American Academy of Periodontology. Glossary of Periodontal Terms. 4 ed. Chigago: The American Academy of Periodontology, 2001.

10. Johnson NW, Griffiths GS, Wilton JMA, Maiden MFJ, Curtis MA, Gillett IR et al. Detection of high-risk groups and individuals for periodontal diseases. *Journal of Clinical Periodontology* 1988;15(5):276–282.
11. Benatti BB, Pereira AFV. Relação entre o estresse e a doença periodontal. In: Tunes UR, Dourado M, Bittencourt. *Avanços em periodontia e implantodontia: paradigmas e desafios*. Nova Odessa: Ed. Napoleão; 2011, p. 410–21.
12. Boyapati L, Wang HL. The role of stress in periodontal disease and wound healing. *Periodontology* 2000 2007;44:195–210.
13. Albandar JM. Global risk factor and risk indicators for periodontal diseases. *Periodontology* 2000 2002;29:177–206.
14. Genco RJ, Ho AW, Grossi SG, Dunford RG, Tedesco LA. Relationship of stress, distress and inadequate coping behaviors to periodontal disease. *J Periodontol* 1999;70(7):711–723.
15. Klooster PW, Eber RM, Wang HL, Inglehart MR. Surgical versus non-Surgical periodontal treatment: psychosocial factors and treatment outcomes. *J Periodontol* 2006;77(7):1253–1260.
16. Marketon JIW, Glaser R. Stress hormones and immune function. *Cellular Immunology* 2008;252:16–26.
17. Dhabhar FS. Enhancing versus suppressive effects of stress on immune function: implications for immunoprotection and immunopathology. *Neuroimmunomodulation* 2009;16:300–317.
18. LeResche L, Dworkin S. The role of stress in inflammatory disease, including periodontal disease: review of concepts and current findings. *Periodontology* 2000 2002; 30:91–103.
19. Formicola AJ, Witte ET, Curran PN. A study of personality traits and acute necrotizing ulcerative gingivitis. *Journal of Periodontology* 1970;41:36–38.

20. Grupe H, Wilder L. Observation of necrotizing gingivitis in 870 military trainees. *Journal of Periodontology* 1956;45:255–266.
21. Giddon DB, Zackin SJ, Goldhaber P. Acute necrotizing ulcerative gingivitis in college students. *The Journal of American Dental Association* 1964;68:380–386.
22. Sateesh CP, Santhosh K, Pushpalatha G. Relationship between stress and periodontal disease. *Journal of Dental Sciences and Research* 2010;1(1): 54-61
23. Johannsen A, Bjurshammar N, Gustafsson A. The influence of academic stress on gingival inflammation. *Int J Dent Hygiene* 2010;8:22–27.
24. Raj SC et al. Role of Neuropeptides in etiopathogenesis of periodontal inflammation. An overview. *Journal of Contemporary Dentistry* 2011;2(5):105-109.
25. Hilgert JB, Hugo FN, Bandeira DR, Bozzetti MC. Stress, cortisol, and periodontitis in a population aged 50 years and over. *J Dent Res* 2006;85(4):324–328.
26. Breivik , Sluyter F, Hof M, Cools A. Differential susceptibility to periodontitis in genetically selected wistar rat lines that differ in their behavioral and endocrinological response to stressors. *Behavior Genetics* 2000;30(2):123–130.
27. Ayub LG, Novaes Júnior AB, Grisi MFM, Souza SLS, Palioto DB, Leite-Panassi CRA et al. Estresse como possível fator de risco para doença periodontal – revisão da literatura. *R Periodontia* 2010;20(3):28–36.
28. Segundo AS, Semenoff TADV, Borges ÁH, Pedro FLM, Sakai VT. Methodological model of chronic stress associated with ligature-induced periodontitis in rats: a radiographic study. *Braz Oral Res* 2010;24(4):455-459

29. Vadenal R, Jorge AOC, Santos SSF. Estresse e doença periodontal em pilotos da aviação do Exército Brasileiro. *R Periodontia* 2004;14(3):5–12.
30. Weik U, Herforth A, Kolb-Bachofen V, Deinzer R. Acute stress induces proinflammatory signaling at chronic inflammation sites. *Psychosomatic Medicine* 2008; 70:906–912.
  
31. Hugoson A, Ljungquist B, Breivik T. The relationship of some negative events and psychological factors to periodontal disease in an adult Swedish population 50 to 80 years of age. *J Clin Periodontol* 2002;29:247–253.
  
32. Wimmer G, Köhldorfer G, Mischak I, Lorenzoni M, Kallus KW. Coping with stress: its influence on periodontal therapy. *J Periodontol* 2005;76(1):90–98.
  
33. 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(2):109–114.
  
34. Forte LFBP, Cortelli SC, Cortelli JR, Aquino DR, Campos MVC, Cogo K et al. Psychological stress has no association with salivary levels of b-defensin 2 and b-defensin 3. *J Oral Pathol Med* 2010;39:765–769.

## ANEXO 1

### Diretrizes para Autores

#### INSTRUÇÕES GERAIS

1. O manuscrito deverá ser escrito em idioma português, de forma clara, concisa e objetiva.
2. O texto deverá ter composição eletrônica no programa Word for Windows (extensão doc.), usando-se fonte Arial, tamanho 12, folha tamanho A4, espaço duplo e margens de 3 cm, perfazendo um máximo de 15 páginas, excluindo referências, tabelas e figuras.
3. O número de tabelas e figuras não deve exceder o total de seis (exemplo: duas tabelas e quatro figuras).
4. As unidades de medida devem seguir o Sistema Internacional de Medidas.
5. Todas as abreviaturas devem ser escritas por extenso na primeira citação.
6. Na primeira citação de marcas comerciais deve-se escrever o nome do fabricante e o local de fabricação entre parênteses (cidade, estado, país).

#### ESTRUTURA DO MANUSCRITO

1. Página de rosto
  - 1.1 Título: escrito no idioma português e inglês.
  - 1.2 Autor(es): Nome completo, titulação, atividade principal (professor assistente, adjunto, titular; estudante de graduação, pós-graduação, especialização), afiliação (instituição de origem ou clínica particular, departamento, cidade, estado e país) e e-mail. O limite do número de autores é seis, exceto em casos de estudo multicêntrico ou similar.
  - 1.3 Autor para correspondência: nome, endereço postal e eletrônico (e-mail) e telefone.
  - 1.4 Conflito de interesses: Caso exista alguma relação entre os autores e qualquer entidade pública ou privada que possa gerar conflito de interesses, esta possibilidade deve ser informada.

Observação: A página de rosto será removida do arquivo enviado aos avaliadores.

## 2. Resumo estruturado e palavras-chave (nos idiomas português e inglês)

### 2.1 Resumo: máximo de 200 palavras, em idioma português e inglês (Abstract).

O resumo deve ser estruturado nas seguintes divisões:

- Artigo original: Objetivo, Metodologia, Resultados e Conclusão (No Abstract: Purpose, Methods, Results, Conclusions).

- Relato de caso: Objetivo, Descrição do caso, Conclusão (No Abstract: Purpose, Case description, Conclusions).

- Revisão de literatura: a forma estruturada do artigo original pode ser seguida, mas não é obrigatória.

2.2 Palavras-chave (em inglês: Key words): máximo de seis palavras-chave, preferentemente da lista de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) ou do Index Medicus.

## 3. Texto

3.1 Artigo original de pesquisa: deve apresentar as seguintes divisões: Introdução, Metodologia (ou Casuística), Resultados, Discussão e Conclusão.

- Introdução: deve ser objetiva e apresentar o problema, justificar o trabalho e fornecer dados da literatura pertinentes ao estudo. Ao final deve apresentar o(s) objetivo(s) e/ou hipótese(s) do trabalho.

- Metodologia (ou Casuística): deve descrever em seqüência lógica a população/amostra ou espécimes, as variáveis e os procedimentos do estudo com detalhamento suficiente para sua replicação. Métodos já publicados e consagrados na literatura devem ser brevemente descritos e a referência original deve ser citada. Caso o estudo tenha análise estatística, esta deve ser descrita ao final da seção.

Todo trabalho de pesquisa que envolva estudo com seres humanos deverá citar no início desta seção que o protocolo de pesquisa foi aprovado pela comissão de ética da instituição de acordo com os requisitos nacionais e internacionais, como a Declaração de Helsinki.

O número de registro do projeto de pesquisa no SISNEP/Ministério da Saúde ou o documento de aprovação de Comissão de Ética equivalente internacionalmente deve ser enviado como arquivo suplementar na submissão on-line (obrigatório). Trabalhos com animais

devem ter sido conduzidos de acordo com recomendações éticas para experimentação em animais com aprovação de uma comissão de pesquisa apropriada e o documento pertinente deve ser enviado como arquivo suplementar.

- Resultados: devem ser escritos no texto de forma direta, sem interpretação subjetiva. Os resultados apresentados em tabelas e figuras não devem ser repetidos no texto.

- Discussão: deve apresentar a interpretação dos resultados e o contraste com a literatura, o relato de inconsistências e limitações e sugestões para futuros estudos, bem como a aplicação prática e/ou relevância dos resultados. As inferências, deduções e conclusões devem ser limitadas aos achados do estudo (generalização conservadora).

- Conclusões: devem ser apoiadas pelos objetivos e resultados.

3.2 Relatos de caso: Devem ser divididos em: Introdução, Descrição do(s) Caso(s) e Discussão.

4. Agradecimentos: Devem ser breves e objetivos, a pessoas ou instituições que contribuíram significativamente para o estudo, mas que não tenham preenchido os critérios de autoria. O apoio financeiro de organização de apoio de fomento e o número do processo devem ser mencionados nesta seção. Pode ser mencionada a apresentação do trabalho em eventos científicos.

5. Referências: Deverão respeitar as normas do International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver Group), disponível no seguinte endereço eletrônico: [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).

a. As referências devem ser numeradas por ordem de aparecimento no texto e citadas entre parênteses: (1), (3,5,8), (10-15).

b. Em citações diretas no texto, para artigos com dois autores citam-se os dois nomes. Ex: "De acordo com Santos e Silva (1)...". Para artigos com três ou mais autores, cita-se o primeiro autor seguido de "et al.". Ex: "Silva et al. (2) observaram...".

c. Citar, no máximo, 25 referências para artigos de pesquisa, 15 para relato de caso e 50 para revisão de literatura.

d. A lista de referências deve ser escrita em espaço duplo, em seqüência numérica. A referência deverá ser completa, incluindo o nome de todos os autores (até seis), seguido de "et al."

e. As abreviaturas dos títulos dos periódicos internacionais citados deverão estar de acordo com o Index Medicus/ MEDLINE e para os títulos nacionais com LILACS e BBO.

f. O estilo e pontuação das referências devem seguir o formato indicado abaixo

Artigos em periódicos:

Wenzel A, Fejerskov O. Validity of diagnosis of questionable caries lesions in occlusal surfaces of extracted third molars. *Caries Res* 1992;26:188-93.

Artigo em periódicos em meio eletrônico:

Baljoon M, Natto S, Bergstrom J. Long-term effect of smoking on vertical periodontal bone loss. *J Clin Periodontol* [serial on the Internet]. 2005 Jul [cited 2006 June 12];32:789-97. Available from: <http://www.blackwell-synergy.com/doi/abs/10.1111/j.1600-051X.2005.00765.x>

Livro:

Paiva JG, Antoniazzi JH. *Endodontia: bases para a prática clínica*. 2.ed. São Paulo: Artes Médicas; 1988.

Capítulo de Livro:

Basbaum AI, Jessel TM, The perception of pain. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. *Principles of neural science*. New York: McGraw Hill; 2000. p. 472-91.

Dissertações e Teses:

Polido WD. *A avaliação das alterações ósseas ao redor de implantes dentários durante o período de osseointegração através da radiografia digital direta* [tese]. Porto Alegre (RS): Faculdade de Odontologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; 1997.

Documento eletrônico:

Ueki N, Higashino K, Ortiz-Hidalgo CM. *Histopathology* [monograph online]. Houston: Addison Books; 1998. [Acesso em 2001 jan. 27]. Disponível em <http://www.list.com/dentistry>.

Observações: A exatidão das citações e referências é de responsabilidade dos autores. Não incluir resumos (abstracts), comunicações pessoais e materiais bibliográficos sem data de publicação na lista de referências.



6. Tabelas: As tabelas devem ser construídas com o menu “Tabela” do programa Word for Windows, numeradas consecutivamente com algarismos arábicos na ordem de citação no texto (exemplo: Tabela 1, Tabela 2, etc) e inseridas em folhas separadas após a lista de referências. O título deve explicativo e conciso, digitado em espaço duplo na parte superior da tabela. Todas as explicações devem ser apresentadas em notas de rodapé, identificadas pelos seguintes símbolos, nesta seqüência: \*,†, ‡, §, ||,,\*\*,††,‡‡. Não sublinhar ou desenhar linhas dentro das tabelas, nem usar espaços para separar colunas. O desvio-padrão deve ser expresso entre parênteses.

7. Figuras: As ilustrações (fotografias, gráficos, desenhos, quadros, etc) serão consideradas como figuras. Devem ser limitadas ao mínimo indispensáveis e numeradas consecutivamente em algarismos arábicos segundo a ordem em que são citadas no texto (exemplo: Figura 1, Figura 2, etc). As figuras deverão ser inseridas ao final do manuscrito, após a lista das legendas correspondentes digitadas em uma página única. Todas as explicações devem ser apresentadas nas legendas, inclusive as abreviaturas existentes na figura.

a. As fotografias e imagens digitalizadas deverão ser coloridas, em formato tif, gif ou jpg, com resolução mínima de 300dpi e 8 cm de largura.

b. Letras e marcas de identificação devem ser claras e definidas. Áreas críticas de radiografias e microfotografias devem estar isoladas e/ou demarcadas. Microfotografias devem apresentar escalas internas e setas que contrastem com o fundo.

c. Partes separadas de uma mesma figura devem ser legendadas com A, B, C, etc. Figuras simples e grupos de figuras não devem exceder, respectivamente, 8 cm e 16 cm de largura.

d. As fotografias clínicas não devem permitir a identificação do paciente. Caso exista a possibilidade de identificação, é obrigatório o envio de documento escrito fornecendo consentimento livre e esclarecido para a publicação.

e. Figuras reproduzidas de outras fontes já publicadas devem indicar esta condição na legenda, e devem ser acompanhadas por uma carta de permissão do detentor dos direitos.

f. OS CASOS OMISSOS OU ESPECIAIS SERÃO RESOLVIDOS PELO CORPO EDITORIAL.