

Efeitos do Estresse sobre a Imunidade e a Doença Periodontal

Stress effects on immunity and periodontal disease

Rui Vicente Oppermann*
João Carlos Alchieri **
Gabriel Dias de Castro***

RESUMO

Estudos recentes na Periodontia têm demonstrado que a severidade e a progressão da doença periodontal pode ser influenciada por fatores comportamentais, ambientais e genéticos. Entre esses fatores, o estresse tem recebido atenção crescente, nos últimos anos, como possível fator de risco à doença. Estudos no campo da psiconeuroimunologia suportam a hipótese de que fatores psicossociais possuem relação significativa com diferentes desfechos clínicos, tais como doenças infecciosas, diabetes, câncer e doença periodontal. Os efeitos do estresse sobre o sistema imune ocorrem por duas vias principais de ligação "mente-corpo", que são o Sistema Nervoso Simpático (SNS) e o eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HHA). O estresse agudo está relacionado com ativação do SNS e com aumento dos níveis de catecolaminas no sangue, o que vai acarretar alterações transitórias no número e na atividade dos leucócitos do plasma. Já o estresse persistente ou crônico é responsável pela ativação do eixo HHA, com liberação do hormônio glicocorticóide (cortisol) que está associado à diminuição das funções imunes, que podem perdurar por vários dias ou meses. Nessa perspectiva, o objetivo deste trabalho é fazer uma análise da literatura a respeito dos mecanismos envolvidos na resposta ao estresse, dos efeitos do estresse sobre a imunidade e dos trabalhos que apontaram associação entre o estresse e a doença periodontal.

PALAVRAS CHAVES

Estresse, Doença Periodontal, Sistema Imune e Resposta ao Estresse.

INTRODUÇÃO

As periodontites são doenças inflamatórias crônicas, causadas por um grupo de bactérias, principalmente Gram negativas anaeróbias, que colonizam a área subgingival e podem levar à destruição dos tecidos que suportam os dentes. Essas bactérias, inseridas num biofilme, ficam protegidas, de certa forma, dos mecanismos de defesa do hospedeiro. Embora sejam responsáveis pelo início do processo, esses microrganismos são insuficientes para causar a doença, sendo essencial a presença de um hospedeiro suscetível (PAGE, KORMAN, 1997).

O papel da placa bacteriana, no desenvolvimento da gengivite e na etiologia das doenças periodontais, é indiscutível. A severidade e a progressão das periodontites são, no entanto, determinadas por fatores ligados à resposta do hospedeiro, além da simples presença e virulência das bactérias (SEYMOUR, 1991). Diversos autores começaram a perceber outras condições, de natureza biológica, comportamental ou ambiental, que poderiam influenciar no estabelecimento e na progressão da doença. É o caso dos fatores de risco que, comprovadamente, estão associados com a progressão da doença e/ou com o aumento da suscetibilidade dos indivíduos na ocorrência das periodontites (GENCO, 1992).

O conceito de risco na periodontia não é novo; o que tem sido alterada é a compreensão a respeito dos fatores que podem ter associação com a doença. O desenvolvimento das pesquisas tem apontado diferentes e variados fatores que podem influenciar no estabelecimento das periodontites (CLARKE, HIRSCH, 1995).

Atualmente, os fatores de risco aceitos, e comprovados em estudos epidemiológicos e longitudinais, são o fumo, o diabetes mellitus, alguns tipos de microrganismos e a idade. Existem ainda outros indicadores ou potenciais fatores de risco que podem influenciar na prevalência e na severidade das periodontites, como osteopenia, distúrbios dos neutrófilos, polimorfismo genético, estresse e depressão (PAPAPANOU, 1996).

Há crescentes evidências que relacionam o estresse com a doença periodontal que, nesse caso, comprometeria a resposta inflamatória do indivíduo. Os estudos realizados em humanos que buscam uma associação entre fatores psicossociais e doenças periodontais representam um novo direcionamento ao trabalho em periodontia, além de possibilitarem uma outra dimensão, voltada para aspectos biopsicossociais que podem modular a resposta imunológica.

Este trabalho busca fazer uma análise

da literatura acerca dos mecanismos envolvidos na resposta ao estresse, dos efeitos do estresse sobre a imunidade e dos trabalhos que sugerem uma associação entre o estresse e a doença periodontal.

CONCEITO DE ESTRESSE

O termo estresse foi introduzido na medicina para descrever uma força aplicada contra a resistência do corpo. Verificou-se que qualquer mudança no ambiente interno ou externo que desfaça ou ameace quebrar o equilíbrio (homeostasia) leva a uma série de reações coordenadas do organismo, chamada resposta ao estresse. Os estudos pioneiros de Selye, em animais, demonstraram que, após o estresse, ocorreram alterações nos órgãos e nas células imunes, atrofia do timo e de outras estruturas linfáticas, linfocitopenia e maior suscetibilidade a infecções (SELYE, 1956).

O termo estresse (tensão) tem derivação latina e foi utilizado para descrever aflição, opressão, agrura e adversidade. Durante o passar dos tempos, o significado popular para tensão se alterou para denotar uma força ou pressão de forte influência que atua sobre uma pessoa. De acordo com o uso popular, a tensão produz uma reação de resistência no organismo para manter a integridade física (SPIELBERGER, 1981).

Atualmente, entende-se o estresse como

Trabalho apresentado no 14º CORIG e na 34ª Semana Acadêmica da UFRGS

* Professor Doutor da Disciplina de Periodontia da Faculdade de Odontologia da UFRGS

** Professor de Técnicas de Avaliação Psicológica do Instituto de Psicologia da UFRGS

*** Mestrando em Periodontia da Faculdade de Odontologia da UFRGS

uma constelação de eventos que, iniciado com um estímulo, precipita uma reação no cérebro que vai ativar uma resposta fisiológica no organismo. As conseqüências dessa resposta são, geralmente, adaptativas e cessam após algum tempo, embora possam tornar-se prejudiciais quando o estresse é crônico ou de longa duração (DHABHAR, McEWEN, 1997).

Quando deparadas com uma situação estressante, tensa, perigosa ou ameaçadora, as pessoas experimentam sentimentos de apreensão e preocupação. Elas também passam por uma série de mudanças fisiológicas e de comportamento resultantes da ativação ou excitação do Sistema Nervoso Autônomo (SNA). A intensidade da reação é proporcional à magnitude do perigo percebido. (SPIELBERGER, 1981).

Com o avanço das pesquisas, observou-se que os agentes que geram estresse podem ser de natureza psicológica (medo, ansiedade), física (cicatrização de feridas, infecções), ou fisiológica (privação de comida, água ou sono). Esses agentes podem influenciar na patogênese das doenças infecciosas por dois caminhos: ou por causarem estados afetivos negativos (depressão), os quais teriam efeitos diretos nos processos biológicos e no comportamento; ou por modularem a resposta do sistema imune frente à infecção, pela liberação de catecolaminas ou glicocorticóides (GCs) no sangue (COHEN, WILLIAMSON, 1991; DHABHAR, McEWEN, 2001).

Segundo BIONDI (2001), existe uma grande variabilidade interindividual quanto às alterações imunes geradas durante períodos de estresse. De maneira geral, o estresse agudo está associado com uma ativação transitória de alguns componentes imunológicos, enquanto o estresse crônico está associado com diminuição da capacidade imunológica e depressão.

RESPOSTA AO ESTRESSE

A resposta fisiológica ao estresse resulta da liberação de neurotransmissores e hormônios que servem como mensageiros do cérebro para o corpo. Algumas mudanças fisiológicas decorrem da ativação do eixo simpático do SNA, enquanto outras, da ativação do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HHA) (DHABHAR, McEWEN, 2001).

As reações ao estresse dependem da circunstância de uma situação ser ou não considerada ameaçadora. O conceito de ameaça refere-se à avaliação subjetiva que uma pessoa faz de um evento como sendo potencialmente perigoso (SPIELBERGER, 1981).

A ativação do sistema simpático resulta na liberação de catecolaminas como a epinefrina e a norepinefrina, na corrente sanguínea, enquanto o eixo HHA leva à produção e liberação de GCs pelo córtex da glândula adrenal. Ambos processos têm con-

seqüências na modulação do sistema imune (BLALOK, 1994).

O Sistema Nervoso Simpático (SNS) está ativado em situações de medo e de raiva, ou em outros estados emocionais agudos como excitação, ou ainda em situações de ameaça. A ativação do SNS é acompanhada pela liberação de epinefrina, norepinefrina e outras catecolaminas, na corrente sanguínea, o que vai provocar o aumento da atividade cardíaca, enviando mais sangue para o cérebro e músculos; constrição dos vasos periféricos; diminuição do tempo de coagulação, o que torna menos provável a ocorrência de hemorragias graves; aumento da respiração, para proporcionar mais oxigênio para os tecidos; diminuição do fluxo salivar e mucoso, aumentando a passagem de ar para os pulmões; maior transpiração, para resfriar o corpo; e aumento no número de glóbulos brancos, pela saída dos leucócitos dos órgãos linfóides de armazenamento - medula óssea, baço, timo e linfonodos (ADER et al., 1995).

Estudos em animais demonstraram que, após injeção de epinefrina, ocorreu a redistribuição dos linfócitos das áreas de estocagem para a circulação sanguínea e linfática e a redução da eficácia de sua atividade funcional. Em outro experimento, foi observado que houve aumento do número de neutrófilos e de células *Natural Killer* (NK), após a administração de adrenalina ou noradrenalina, enquanto os níveis plasmáticos de células T e B reduziram drasticamente (BENSCHOP et al., 1996; HARRIS et al., 1995).

Em outros estudos, os achados mais comumente encontrados na resposta ao estresse agudo foram diminuição da capacidade proliferativa dos linfócitos, aumento na atividade e no número de células NK, aumento nas células CD8+ e decréscimo das células T *helper* (Th) e células B (BRONSSCHOT et al., 1998; KIECOLT-GLASER et al., 1986; MILLS et al., 1995).

Estudos em humanos demonstraram que o estresse agudo provocou ativação do SNS, com aumento dos níveis de catecolaminas no plasma. Acompanhado, houve um aumento inicial no número de leucócitos circulantes (principalmente células NK e granulócitos), seguido de redução na quantidade dos linfócitos e por um aumento dos níveis de neutrófilos. Após duas horas, os valores absolutos de células T *helper*, células B, células NK, monócitos e a capacidade proliferativa das células T estavam significativamente reduzidas. Estudos subseqüentes demonstraram que o número de leucócitos retornou aos níveis iniciais, três horas após removido o agente estressor (DHABHAR et al., 1995).

Em outro estudo sobre os efeitos do estresse agudo (estresse acadêmico, durante semana de provas), Marucha et al. (1998)

demonstraram que estudantes apresentam um atraso na cicatrização de feridas durante a semana de provas, comparados aos próprios sujeitos durante a época de férias. As feridas cicatrizaram aproximadamente 40% mais devagar e nenhum aluno curou mais rápido durante os exames do que nas férias.

Após analisar os estudos tanto em animais quanto em humanos, pode-se perceber que o estresse agudo induz a um aumento inicial, seguido por redução drástica, do número de leucócitos circulantes. Essa condição resulta da ativação do SNS e da liberação de epinefrina e norepinefrina para a circulação. Essa é uma situação que ocorre bem no começo da resposta ao estresse, com duração de alguns minutos ou poucas horas.

Por outro lado, a ativação do eixo HHA resulta na produção de hormônio liberador de corticotropina (CRH) e de arginina vasopressina (AVP) pelo hipotálamo. Esses hormônios vão estimular a hipófise a produzir o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) que, por sua vez, vai agir sobre o córtex da glândula adrenal, responsável pela produção de glicocorticóides (GCs), dos quais o cortisol é secretado em humanos. Condições de estresse que levam à ativação desse eixo induzem ao decréscimo do número de leucócitos circulantes. Isto ocorre na resposta tardia ao estresse ou durante um período de estresse severo (ADER et al., 1995).

Sabe-se que os GCs regulam uma série de funções corporais, incluindo a resposta de células inflamatórias frente a microrganismos. A hiperatividade do eixo HHA também pode levar à menor regulação da imunidade mediada por células e à maior regulação da imunidade mediada por anticorpos (DAYNES, ARANEO, 1989).

Em estudo mais recente, Elenkov e Chrousos (1999) demonstraram que o aumento dos níveis de GCs no sangue de humanos provocou supressão na produção de interleucina 12 (IL-12), enquanto, ao mesmo tempo, houve aumento na produção de interleucina 10 (IL-10). Essa mudança na produção de citocinas promove uma mudança na reação inflamatória, que passa de uma reação mediada por células para uma reação com maior produção de anticorpos. O autor sugere que o estresse pode suprimir a função das células Th1 e causar uma mudança no padrão de produção de citocinas, que passa a ser coordenado por células Th2. Isto pode ter conseqüências importantes na progressão da periodontite e de doenças infecciosas.

Alguns trabalhos mostraram que a administração de GCs resulta na redução no número dos linfócitos do sangue, enquanto provoca um aumento na contagem de neutrófilos. Em geral, o cortisol parece ter maior impacto sobre a imunidade celular (mediada por células T) do que a humoral (mediada por

células B). A administração de corticoesteróides também provoca a diminuição na produção de interleucina-2 por células T e possui efeito supressor sobre a atividade das células NK (DAYNES; ARANEO, 1989; GLASER; KIECOLT-GLASER, 1994).

Esses processos neuroendócrinos estão entre os mais importantes efeitos dos estados de estresse sobre a imunidade. É importante notar também que mudanças comportamentais ocorridas como adaptação ou como resposta de enfrentamento ao estresse podem influenciar também na imunidade. Por exemplo, pessoas sob estresse tendem a desenvolver práticas de saúde inadequadas ou mais incoerentes, como fumar mais, beber mais, dormir menos e comer menos nutrientes, o que também teria impacto sobre a imunidade (COHEN; WILLIAMSON, 1991).

Segundo a maioria dos autores, as condições de estresse que resultam na ativação do eixo HHA induzem, em geral, a redução do número de leucócitos circulantes. Essa situação freqüentemente ocorre durante um estágio mais tardio da resposta ao estresse, ou após um agente estressor agir por períodos prolongados (várias horas ou dias).

SISTEMA IMUNE E SUAS FUNÇÕES

A função geral do sistema imune é identificar e eliminar os agentes estranhos ao organismo, aqueles materiais que penetram ou que entram em contato com os tecidos internos do corpo. Além disso, é de extraordinária importância no reconhecimento específico daquilo que é próprio e não-próprio ao organismo. Classicamente o sistema imune pode ser subdividido em dois aparatos de imunidade (celular ou humoral). A imunidade celular é mediada por linfócitos T que agem diretamente sobre um antígeno, enquanto a imunidade humoral é mediada por células B que produzem anticorpos que circulam sistemicamente (O'LEARY, 1990).

Os órgãos do sistema imune que respondem ao desafio antigênico são chamados órgãos linfóides, o que inclui a medula óssea, o timo, os linfonodos, o baço, as tonsilas e o apêndice. O órgão linfóide primário é a medula óssea, produtora das células precursoras dos imunócitos, os quais podem ser divididos em três grandes categorias de células: granulócitos (neutrófilos), monócitos (macrófagos) e linfócitos - T ou B (CALABRESE et al., 1987).

As funções imunes, mediadas por células B (humoral ou mediada por anticorpos), conferem proteção contra bactérias encapsuladas, neutralizam as toxinas produzidas pelas bactérias, previnem a reinfecção viral e executam as reações alérgicas imediatas. O linfócito B também pode sofrer diferenciações em plasmócito, que é a célula

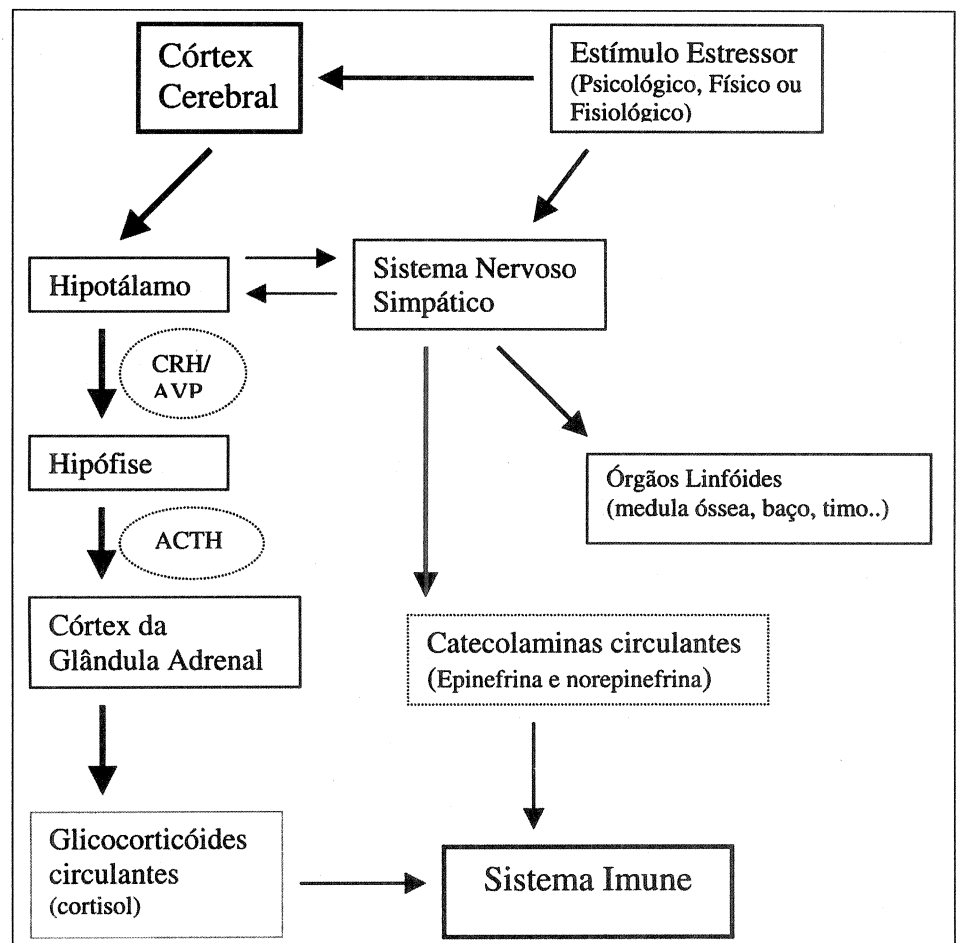


Figura 1 - Ilustração esquemática dos eixos de ligação "mente-corpo" e da sequência de eventos precipitadores que podem interferir no sistema imune, durante a resposta ao estresse. Abreviaturas: CRH- hormônio liberador de corticotropina; AVP- arginina vasopressina; ACTH- hormônio adrenocorticotrófico. (Adaptada de BREIVIK, 2002)

secretora de imunoglobulinas, ou em célula de memória (CALABRESE et al., 1987).

Em contraste, os linfócitos do tipo T conferem imunidade pela interação direta com o antígeno. As células T também podem produzir mediadores químicos que regulam o equilíbrio da imunidade (interferon, interleucinas e fator de diferenciação de células B). De acordo com a presença de fatores de diferenciação na superfície dos linfócitos T, eles também são divididos em T helper (Th), T supressor (Ts) e T citotóxico (Tc) (CALABRESE et al., 1987).

Durante a resposta imune, ocorre uma sucessão de eventos que tipicamente progredem em três estágios: a fase de indução, na qual o agente infeccioso é detectado; a fase de ativação, que inclui a proliferação e a mobilização das células imunes; e a fase efetora, em que os agentes infecciosos são neutralizados e eliminados (MILLER, 1998).

Recentes trabalhos caracterizaram duas subclasses de células Th, as quais secretam distintas citocinas que podem guiar a resposta imune em direções, qualitativamente, di-

ferentes. Essas subclasses foram bem estudadas em ratos e podem ser influenciadas por fatores genéticos, pela idade e pela atividade do eixo HHA. As células Th1 secretam primariamente interferon gama e IL-2, estão envolvidas na reação imune mediada por células e na ativação dos linfócitos T citotóxicos. Por outro lado, as células Th2 secretam IL-4, IL-6 e IL-10, que encorajam a formação de anticorpos. Essas citocinas estão associadas a uma grande produção de anticorpos e a reações alérgicas imediatas (MILLER, 1998; ELENKOV; CHROUSOS, 1999).

Estudos em animais mostraram que a atividade do eixo HHA influenciou na velocidade de progressão da doença periodontal, induzida em ratos. Verificou-se que uma exacerbada resposta ao estresse, ou seja, após aumento dos níveis de glicocorticóides, a resposta pró-inflamatória, mediada por células Th1, ficou diminuída, enquanto a resposta imune foi direcionada para produção de anticorpos e maior liberação de citocinas pelas Th2. Os animais com hiperatividade

do eixo HHA responderam ao acúmulo de placa com uma resposta imune dominada por anticorpos e apresentaram maior destruição tecidual, em comparação aos animais com padrão de resposta mediado por células Th1 e com menor atividade do eixo (BREIVIK et al., 2001).

A luz da visão atual, as alterações que ocorrem na transição de uma condição de saúde para doença periodontal passam por sucessões de eventos celulares e moleculares, coordenados pelo sistema imune do hospedeiro, com a intenção de protegê-lo do desafio bacteriano. Contudo, após o desafio bacteriano crônico, os tecidos periodontais ficam expostos continuamente a componentes bacterianos que alteram as funções locais. O tecido fica povoado por linfócitos T e macrófagos que produzem uma variedade de citocinas e prostanoídes, os quais favorecem a degradação do tecido conjuntivo e do osso alveolar. A eficiência da migração dos neutrófilos fica reduzida e é provável que maior quantidade de neutrófilos sejam ativados dentro do tecido, liberando metaloproteinasas e derivados reativos de oxigênio. O impacto total dessas alterações leva à progressão na destruição tecidual. Alguns fatores como o fumo, influências genéticas e o estresse podem influenciar negativamente na expressão de certas interleucinas capazes de proteger o organismo da destruição. Sendo assim, esses fatores podem alterar o balanço do sistema imune, predispondo os indivíduos à maior progressão e severidade da doença (KORMAN et al. 1997).

Um estudo recente demonstrou que a elevação dos níveis de catecolaminas no sangue, em humanos, resultou na supressão da produção de IL-12, com o aumento concomitante na produção de IL-10. Essa mudança na liberação das citocinas provoca uma alteração na reação inflamatória, levando à maior produção de anticorpos. Os autores sugerem que o estresse pode suprimir a função das células Th1 e causar uma mudança para um padrão de citocinas mediadas por Th2, o que aumentaria a suscetibilidade do hospedeiro a agentes infecciosos bacterianos ou virais (ELENKOV, CHROUSOS, 1999). Isto também pode ter implicações na progressão das periodontites, as quais têm sido apontadas como lesão dependente da ação das Th2.

Pela ativação do eixo HHA nos períodos de estresse crônico, pode ocorrer uma diminuição na imunidade mediada por células, o que pode favorecer o crescimento de alguns microrganismos patogênicos. Conseqüentemente, a resposta imune vai ser deslocada para maior produção de anticorpos, resultando também na maior ativação e recrutamento de neutrófilos para controlar o crescimento dos microrganismos.

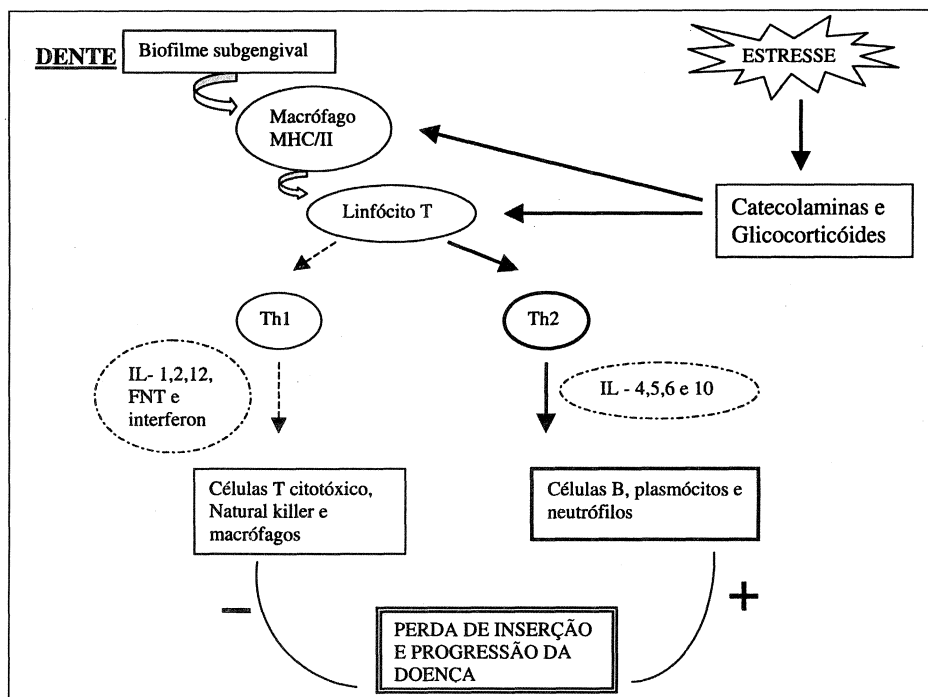


Figura 2 - Ilustração esquemática do possível efeito do estresse sobre a resposta imune, durante a inflamação periodontal. As catecolaminas e os glicocorticóides vão induzir as células apresentadoras de antígeno e os linfócitos T a produzirem citocinas e linfocinas que direcionarão a resposta imune para maior ativação de células B, aumentando a suscetibilidade individual de apresentar progressão da doença periodontal. Abreviaturas: IL- interleucina; FNT- fator de necrose tumoral; MHC-complexo maior de histocompatibilidade; Th- células T helper tipo 1 ou tipo 2 e + ou - indicam ativação ou inibição. Setas tracejadas representam menor função e setas sólidas representam maior atividade. (Adaptado de BREIVIK, 2002)

de preço a ser pago pela ativação prolongada dessa resposta imune vai ser a destruição tecidual e a progressão da doença periodontal (BREIVIK et al., 2000).

ASSOCIAÇÃO ENTRE ESTRESSE E DOENÇA PERIODONTAL

A relação entre enfermidades periodontais e fatores psicossociais é evidenciada há muito tempo nos casos de gengivite ulceronecrosante aguda (GUNA). Fatores como gengivite preexistente, fumo e estresse psicológico agudo estão relacionados à ocorrência da GUNA. Essa associação tem sido comprovada em estudos que mostraram a elevada incidência de GUNA em pessoas que passam por períodos de estresse, em estudantes durante exames acadêmicos, em pessoas que não conseguem controlar ou resolver seus problemas ao longo do tempo, bem como em indivíduos severamente deprimidos ou com problemas emocionais (FORMICOLA et al. 1970; COHEN-COLE et al. 1983).

De maneira geral, existe uma indicação de que os fatores do hospedeiro, em resposta à virulência da placa bacteriana, determinam a severidade e a progressão da doença

periodontal. Com relação aos estudos, tanto em animais quanto em humanos, que buscam uma associação entre a periodontite e o estresse, é possível reconhecer uma influência das condições psicológicas sobre a doença. Os estudos nessa área, contudo, ainda apresentam limitações como pequena amostragem, diferentes critérios para definição da severidade da doença periodontal, diferentes instrumentos para avaliar e quantificar o estresse. Além disso, o uso de diferentes modelos de estresse para os animais torna difícil a comparação dos resultados.

Os estudos sobre estresse e periodontite induzida em ratos mostram resultados variados. Enquanto Susin (1999) indicou que o estresse não aumentou a perda óssea proximal decorrente da doença induzida por ligaduras, os trabalhos de Breivik e Thrane (2001) mostraram que o estresse pode aumentar o risco para doenças inflamatórias. Salientaram também que diferenças na reatividade ao estresse e na estrutura genética do eixo HHA foram significantes entre raças de animais (Lewis e Fischer 344), resultando em maior suscetibilidade à doença periodontal nos animais com hiperatividade do eixo HHA.

O mecanismo que explica essa maior suscetibilidade pode ser devido à ação dos glicocorticóides sobre a resposta imune mediada por células. Por outro lado, essas diferenças ilustram a possibilidade de que a ação do estresse seja benéfica, em certo ponto, e passe a ser destrutiva a partir de outro momento.

O primeiro estudo, em humanos, que buscou associar o impacto dos eventos de vida com a periodontite foi realizado por Green et al. (1986). Os autores, utilizando questionários padrões para avaliar os eventos de vida e os sintomas físicos percebidos, verificaram associação significativa entre os eventos estressantes e a condição periodontal, medida através do *Symptom Checklist-R*.

Freeman e Goss (1993) sugeriram que a doença periodontal pode estar relacionada com o tipo de personalidade dos indivíduos e com a maneira como eles enfrentam os desafios cotidianos. Os autores avaliaram executivos da gerência de uma empresa, em dois exames com intervalo de 12 meses, coletando dados sobre quantidade de placa, sangramento a sondagem, profundidade de sondagem e cálculo supra gengival. Após análise estatística, verificaram que a profundidade de sondagem aumentada estava associada com o indicador de estresse ocupacional, percepção de doenças físicas e o tipo de personalidade de cada indivíduo. Como foi utilizada uma amostra pequena, avaliaram o estresse apenas no aspecto ocupacional (local de trabalho) e consideraram a progressão da doença em apenas um dente molar e incisivos.

Em outro estudo, Monteiro Silva et al. (1996) verificaram a associação de variáveis psicossociais com o tipo de destruição periodontal (periodontite de rápida progressão, de adulto e grupo controle). Após aplicarem questionários para avaliar o estresse percebido, o grau de solidão, a depressão, o traço e estado de ansiedade, bem como os sintomas físicos, os autores observaram que os pacientes com doença de rápida progressão apresentavam maiores graus de depressão e solidão do que os outros dois grupos. Apesar da associação positiva, não se pode inferir que esses fatores tenham relação com o estabelecimento da periodontite. Cabe destacar que não houve associação entre a periodontite de adulto e os fatores psicossociais estudados.

Em outro estudo, Moss et al. (1996) também verificaram a influência dos fatores psicossociais (tensão social, depressão e estratégias de enfrentamento) sobre a periodontite de adulto. Foram avaliados 164 indivíduos, num desenho de caso-controle, onde foram coletados dados sobre placa supragengival, sangramento gengival, cálculo subgengival, profundidade de sondagem, nível de inserção clínica e duas amostras de

placa subgengival para cada participante. As associações foram identificadas após exploração analítica dos dados. Foi verificado que os pacientes com maior doença periodontal apresentavam maiores escores de depressão. Foi encontrada uma associação entre medidas de tensão social e casos em estudo. Foi verificada também uma associação entre destruição periodontal e níveis de anticorpos para *Bacteroides forsythus*, nos indivíduos com alto escore para depressão. Os autores sugeriram que as medidas psicossociais são fatores ambientais importantes a serem levados em conta nos casos de periodontite de adulto.

Marcenes e Sheiham (1996) verificaram a relação entre a qualidade matrimonial e o estado de saúde bucal de 164 famílias, selecionadas na cidade de Belo Horizonte. A seleção deu-se através das escolas públicas e privadas, onde todos os alunos de 13 anos que tinham pais entre 35 a 44 anos, foram convidados a participar. As famílias selecionadas foram então divididas em quatro grupos sócio-econômicos (A, B, C ou D). Os dados foram coletados através de exame clínico e entrevista individual com a criança, o pai e mãe, separadamente. No exame foram avaliados os seguintes indicadores: para cárie dental foi usado o índice CPO-S e para doença periodontal foi qualificada duas categorias "completa ausência de gengivite ou bolsas periodontais", e "presença de algum dente com bolsa ou sangramento à sondagem". Não foi diferenciado, no entanto, a existência de bolsas rasa ou profundas, nem a medida inicial das bolsas periodontais. Após análise dos resultados foi encontrado que o avanço da idade, maior consumo de açúcar e pior qualidade marital estavam associados significativamente com maiores níveis do CPO-S nos pais; enquanto que pior qualidade matrimonial permaneceu associada com altos escores do CPO-S da mãe e do filho(a) de 13 anos de idade. Quanto a condição periodontal, foi encontrada associação estatisticamente significativa entre saúde periodontal, qualidade marital e o nível sócio-econômico, mesmo após o ajuste para outras variáveis estudadas. Os pais e as mães que reportaram pior qualidade matrimonial foram, em média, 2.5 e 1.9 mais prováveis de apresentarem doença periodontal, em comparação aos casais com maiores níveis de qualidade. Os autores sugerem que essa associação possa melhorar a abrangência na identificação de grupos de risco para as doenças orais.

Em um estudo de caso-controle, Croucher et al. (1997) investigaram a associação de eventos de vida com placa dental, número de dentes perdidos e presença de bolsa periodontal maior que 5mm. Foi encontrada uma relação entre eventos de vida negativos e destruição periodontal, ou seja,

os indivíduos que relataram maior ocorrência de eventos negativos, nos últimos 12 meses, foram os que apresentaram maiores profundidades de sondagem. Por outro lado, o impacto positivo dos eventos de vida esteve associado com melhor saúde periodontal. Ao final do estudo, três variáveis estiveram significativamente associadas com periodontite: fumo, placa dental e o fato de estar desempregado. Nesse sentido, os autores atribuem que os fatores psicossociais são importantes na determinação das condições periodontais dos indivíduos, embora, pelo tipo de trabalho, nenhuma relação de causalidade possa ser estabelecida.

Em estudo epidemiológico com uma grande amostra da população americana, Genco et al. (1999) verificaram que tensão financeira, estratégias inadequadas de enfrentamento às situações desafiadoras e depressão estiveram associadas significativamente com o aumento na progressão da periodontite, mesmo após ajuste para idade, sexo e fumo. No final do estudo, os autores constataram que o estresse associado com tensão financeira e angústia (manifestada como depressão) são indicadores de risco para a periodontite de adulto. Cabe ressaltar que este foi um estudo transversal, e mais estudos são necessários para fazer inferências sobre os mecanismos de ação das condições psicológicas sobre a saúde periodontal.

Já Vettore (2000) encontrou uma correlação positiva entre traço de ansiedade e parâmetros clínicos da doença periodontal. Cabe ressaltar que essa variável psicológica representa uma característica de personalidade que apresenta estabilidade temporal, podendo sugerir que o traço de ansiedade pode ser um preditor para destruição periodontal. Entretanto, outros estudos que avaliaram essa característica não encontraram associação (GENCO et al., 1998; SOLIS, 2002).

Em estudo recente, Solis (2002) avaliou a correlação de parâmetros clínicos periodontais com a frequência de eventos de vida, ansiedade, depressão, desesperança e sintomas psiquiátricos, em pacientes com periodontite crônica, de ambos os sexos, entre 19 e 67 anos. Na análise dos resultados, não foram encontradas diferenças entre os grupos (doentes e saudáveis) quanto à média das escalas psicométricas. Concluiu-se então que os parâmetros clínicos periodontais não tiveram associação com as variáveis psicológicas empregadas. Vale destacar que o critério utilizado para definir periodontite foi a presença de dois dentes com perda de inserção maior ou igual a 6mm e um dente adicional com profundidade de sondagem maior ou igual a 5mm (MACHTEI et al., 1992). E os indivíduos que não preenchessem esses critérios foram considerados saudáveis. Com esse critério, as diferenças

nas médias dos parâmetros clínicos foram pequenas, mas significativas. Já quanto à média dos escores psicológicos, não houve diferenças significantes entre os grupos, embora o desvio padrão tenha sido alto. Talvez fosse interessante o uso de critérios de doença estratificados (leve, moderada e severa) para permitir que a grande variação nas respostas dos testes psicológicos seja minimizada entre os grupos. Da maneira apresentada, o desfecho da doença é muito sutil, não permitindo que as variações nas

respostas tenham diferenças entre dois grupos.

Em outro estudo, Hugoson et al. (2002) buscaram verificar se a extensão da doença periodontal de adulto estava relacionada com eventos de vida negativos e se o traço de personalidade era importante nessa relação. Após análise estatística, verificaram que o tipo de personalidade foi importante na suscetibilidade à doença e que os eventos de vida, bem como os estados afetivos negativos, devem ter relação com o maior risco a

diferentes doenças infecciosas. Para maior entendimento dessa relação há necessidade de estudos experimentais para identificar e explicar os mecanismos de ação envolvidos.

Como cada um desses estudos apresentam desenhos experimentais distintos e utilizam recursos variados para avaliar as questões psicológicas e periodontais, é válido mostrar, através do quadro abaixo, os diferentes estudos, relacionando autor, associação empregada, métodos utilizados, resultados encontrados e algum comentário breve.

Autor/ ano	Associação	Métodos	Resultados	Comentário
Green et al. (1986)	Eventos de vida, sintomas físicos e destruição Periodontal.	40 veteranos de guerra. Inventário de de sintomas e índice periodontal.	Associação positiva dos Eventos de vida e o Estado periodontal.	Não utilização de grupo comparativo.
Freeman e Goss (1993)	Estresse ocupacional, placa, sangramento e PS.	18 pacientes, questionários, e 12 meses de acompanhamento.	Aumentada PS teve PS relação com estresse, com personalidade e falta de informações.	Amostra pequena, exames apenas em molares e incisivos.
Monteiro Silva et al. (1996)	Fatores psicossociais com com PEP e PA.	50 pte. c/ PEP PEP 50 pte. c/ PA 50 pte. Controle Inventários padrões.	Maiores graus de depressão e e isolamento entre os pacientes c/ PEP.	Impossibilidade, pelo estudo, de conclusões de causalidade.
Moss et al. (1996)	Fatores psicossociais com com PA.	Caso e controle Questionários. 12 meses de acompanhamento.	Associação positiva entre tensão social e ial.e prevalência de PA.	Identificação de fatores ambientais relacionados com a PA.
Marcenes e Sheiham (1996)	Qualidade marital e estado de saúde bucal	Transversal c/ 164 famílias. Quest. + exame bucal.	Associação positiva da ntre qualidade marital com o estado de saúde bucal.	Indicador de doença periodontal pouco sensível.
Croucher et al. (1997)	Eventos de vida com PA.	Caso e controle Impacto de eventos de vida na PA.	Associação de eventos ntos negativos c/ a PA.	Relação decorrente do nível soc.ec.
Genco et al. (1999)	Estresse, tensão e tipo de enfrentamento com PA.	Estudo transversal com 1426 sujeitos. 5 5 questionários.	Associação entre tensão financeira e maior perda de inserção.	Estresse como indicador de risco à DP.
Vettore (2000)	Estresse, ansiedade e PA.	Avaliação clínica e questionários.	Relação entre traço de e de ansiedade e PA.	Falta de relação de eventos de vida com PA.
Solis (2002)	Estresse, ansiedade e , depressão com PC.	153 indivíduos. 5 questionários e avaliação clínica.	Ausência de relação das variáveis avaliadas c/ periodontite crônica.	Estudo transversal, e critério p/ doença pouco sensível.
Hugoson et al. (2002)	Eventos de vida e fatores psicossociais com PA.	298 indivíduos Exames clínicos, radiográficos e questionários.	Associação entre traço de personalidade e PA.	Progressão da PA favorecida pela maneira de lidar c/ o estresse.

Abreviaturas: PS- profundidade de sondagem; PEP- periodontite de estabelecimento precoce; PA- periodontite de adulto; PC- periodontite crônica; soc.ec.- socioeconômico; Quest.- questionários.

CONCLUSÃO

Pode-se concluir que, com o avanço das pesquisas na área da psiconeuroimunologia, tornou-se evidente que os períodos de estresse estão relacionados com alterações da função imune. Essas alterações podem predispor os indivíduos a desenvolver mais doenças infecciosas.

Os quadros de estresse agudo podem aumentar os níveis de leucócitos no sangue oferecendo certa proteção às infecções. De outro lado, situações prolongadas de estresse levam ao aumento dos níveis de GCs e à conseqüente alteração no padrão da resposta imune.

Existe uma variabilidade interindividual muito grande na maneira de perceber a situação estressante, de lidar com o estresse e de resolver os seus problemas. A grande variação observada nos diferentes estudos pode estar relacionada a essas questões. Isso implicaria que estudos controlados são ainda necessários para melhor esclarecer as associações aqui levantadas.

Quanto à relação do estresse com a doença periodontal induzida em ratos, os trabalhos demonstram uma plausibilidade biológica da ação dos hormônios liberados na resposta ao estresse, principalmente os glicocorticóides, com maior suscetibilidade à doença. Os estudos recentes em animais sugerem que há diferenças genéticas importantes na atividade do eixo HHA que poderiam explicar a maior suscetibilidade à doença periodontal.

Já os estudos em humanos sugerem que existe uma inter-relação dos fatores psicossociais com as doenças periodontais. A determinação, no entanto, da magnitude dessa relação e sua causalidade ainda necessitam de melhor comprovação. Com isso, mais estudos são necessários, seja com o uso de amostras maiores, seja com o acompanhamento longitudinal, com vistas a gerar evidências concretas sobre a influência do estresse no desenvolvimento das periodontites.

ABSTRACT:

Recent studies in Periodontics have been demonstrating that the severity and the progression of periodontal disease can be influenced by factors such as behavior, environment and genetics. Among those factors, the stress has been receiving growing attention, in the last years, as possible risk factor to the disease. Studies in the field of the psychoneuroimmunology support the hypothesis that psychosocial factors possess significant relationship with different clinical outcomes, such as infectious diseases, diabetes, cancer and periodontal disease. The effects of the stress on the immune system happen for two main pathways, that are the Sympathetic Nervous System (SNS) and the

Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) axis. The acute stress is related with activation of SNS and with increased levels of catecholamines in the blood, what will contemplate in certain transitory alterations in the number and in the activity of the leukocytes. Already in situations in that the stress is persistent or chronic it will have activation of the HPA axis, with liberation of the glucocorticoid hormone (cortisol) that is associated to the decrease of the immune functions, that can last long for several days or months. In that perspective, the objective of this work is to do an analysis of the literature regarding the mechanisms involved in the stress response, of the effects of the stress on immune system and of the works that pointed an association between the stress and the periodontal disease.

KEYWORDS:

Stress, Periodontal Disease, Immune System e Stress Response.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADER, R.; COHEN, N.; FELTEN, D.L. Psychoneuroimmunology: Interactions Between the Nervous System and the Immune System. **Lancet**, London, v.345, p.99-103, jan 1995.

ADER, R.; FELTEN, D.L.; COHEN, N. **Psychoneuroimmunology**. 3.ed. New York: Academic Press, 2001.

BENSCHOP, R.J. et al. Catecholamine-Induced Leukocytosis: Early Observations, Current Research, and Future Directions. **Brain. Behav. Immun.**, Philadelphia, v.10, p.77-91, 1996.

BIONDI, M. Effects of Stress on Immune Functions: An Overview. In: ADER, R.; FELTEN, D.L.; COHEN, N. **Psychoneuroimmunology**. 3.ed. New York: Academic, 2001.

BLALOCK, J.E. The Syntax of Immune-Neuroendocrine Communication. **Immunol. Today**, London, v.15, no.11, p.504-511, 1994.

BREIVIK, T. **Brain-Neuro-Endocrine-Immune Interactions in Periodontal Disease**. 2002. Thesis (Department of Periodontology) – Faculty of Dentistry, University of Oslo, Oslo.

BREIVIK, T.; THRANE, P.S. Psychoneuroimmune Interactions in Periodontal Disease. In: ADER, R.; FELTEN, D.L.; COHEN, N. **Psychoneuroimmunology**. 3.ed. New York: Academic, 2001.

BREIVIK, T. et al. Effects of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Reactivity on Periodontal Tissue Destruction in rats. **Eur. J. Oral Sci.**, Oxford, v.108, p.115-122, 2000.

BREIVIK, T. et al. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Activation by Experimental Periodontal Disease in Rats. **J. Periodont. Res.**, Copenhagen, v.36, p.295-300, 2001.

BROSSCHOT, J.F. et al. Influence of Life Stress on Immunological Reactivity to Mild Psychological Stress. **Psychos. Med.**, Philadelphia, v.56, p.216-224, 1994.

CALABRESE, J.R. et al. Alterations in Immunocompetence During Stress, Bereavement, and Depression: Focus on Neuroendocrine Regulation. **Am. J. Psych.**, Stanford, v.144, p.1123-1134, 1987.

CLARKE, N.G.; HIRSCH, R.S. Personal Risk Factors for Generalized Periodontitis. **J. Clin. Periodontol.**, Copenhagen, v.22, p.136-145, 1995.

COHEN, S.; WILLIAMSON, G.M. Stress and Infectious Disease in Humans. **Psychol. Bull.**, Washington, v.109, no.1, p.5-24, 1991.

COHEN-COLE, S.A. et al. Psychiatric, Psychosocial and Endocrine Correlates of Acute Necrotizing Ulcerative Gingivitis: a Preliminary Report. **Psychos. Med.**, Philadelphia, v.1, p.215-225, 1983.

CROUCHER, R. et al. The Relationship Between Life-Events and Periodontitis. A Case-Control Study. **J. Clin. Periodontol.**, Copenhagen, v.24, p.39-43, 1997.

DAYNES, R.A.; ARANEO, B.A. Contrasting Effects of Glucocorticoids on the Capacity of T Cells to Produce the Growth Factors Interleukin 2 and Interleukin 4. **Eur. J. Immunol.**, Freiburg, v.19, p.2319-2325, 1989.

DHABHAR, F.S.; McEWEN, B.S. Acute Stress Enhances While Chronic Stress Suppresses Immune Function in Vivo: A Potential Role for Leukocyte Trafficking. **Brain. Behav. Immun.**, Philadelphia, v.11, p.286-306, 1997.

DHABHAR, F.S.; McEWEN, B.S. Bidirectional Effects of Stress and Glucocorticoid Hormones on Immune Function: Possible Explanations for Paradoxical Observations. In: ADER, R.;

FELTEN, D.L.; COHEN, N. **Psychoneuroimmunology**. 3.ed. New York: Academic Press, 2001.

DHABHAR, F.S. et al. Effects of Stress on Immune Cell Distribution-Dynamics and Hormonal Mechanisms. **J. Immunol.**, London, v.154, p.5511-5527, 1995.

ELENKOV, I.J.; CHROUSOS, G.P. Stress Hormones, Th1/Th2 Patterns, Pro/Anti-Inflammatory Cytokines and Susceptibility to Disease. **Trends Endocrinol. Metabol.**, Oxford, v.10, no.9, p.359-368, 1999.

FORMICOLA, A.J. et al. A Study of Personality Traits and Acute Necrotizing Ulcerative Gingivitis. **J. Periodontol.**, Chicago, v.41, p.36-38, 1970.

FREEMAN, R.; GOSS, S. Stress Measures as Predictors of Periodontal Disease – a Preliminary Communication. **Community Dent. Oral Epidemiol.**, Copenhagen, v.21, p.176-177, 1993.

GENCO, R.J. et al. Relationship of Stress, Distress, and Inadequate Coping Behaviors to Periodontal Disease. **J. Periodontol.**, Chicago, v.70, p.711-723, 1999.

GENCO, R.J. Host Responses in Periodontal Diseases: Current Concepts. **J. Periodontol.**, Chicago, v.63, p.338-355, 1992.

GENCO, R.J. et al. Models to Evaluate the Role of Stress in Periodontal Disease. **Ann Periodontol.**, Chicago, v.3, p.288-302, 1998.

GLASER, R.; KIECOLT-GLASER, J.K. **Handbook of Human Stress and Immunity**. San Diego: Academic Press, 1994.

GREEN, L. et al. Periodontal Disease as a Function of Life Events Stress. **J. Human Stress.**, Framingham, v.12, p.32-35, 1986.

HARRIS, T.J. et al. Effect of Prolonged Catecholamine Infusion on Immunoregulatory Function: Implications in Congestive Heart Failure. **J. Am. Coll. Cardiol.**, New York, v.26, p.102-109, 1995.

HUGOSON, A. et al. 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., Copenhagen, v.29, p.247-254, 2002.

KIECOLT-GLASER, J.K. et al. Modulation of Cellular Immunity in Medical Students. **J. Behav. Med.**, New York, v.9, p.5-21, 1986.

KORMAN, K.S. et al. The Host Response to the Microbial Challenge in Periodontitis: Assembling the Players. **Periodontol. 2000**, Copenhagen, v.14, p.33-53, 1997.

MACHTEI, E.E. et al. Clinical Criteria for the Definition of Established Periodontitis. **J. Periodontol.**, Chicago, v.63, no.3, p.207-214, Mar. 1992.

MARCENES, W.; SHEIHAM, A. The Relationship Between Marital Quality and Oral Health Status. **Psychol. Health**, Amsterdam, v.11, p.357-369, 1996.

MARUCHA, P.T. et al. Mucosal Wound Healing is Impaired by Examination Stress. **Psychos. Med.**, Philadelphia, v.60, p.362-365, 1998.

MILLER, A.H. Neuroendocrine and Immune System Interactions in Stress and Depression. **Psych. Clin. North Am.**, New York, v.21, no.2, p.443-463, 1998.

MILLS, P.J. et al. Lymphocyte Subset Redistribution in Response to Acute Experimental Stress, Effects of Gender, Ethnicity, Hipertension, and the Sympathetic Nervous System. **Brain. Behav. Immun.**, Philadelphia, v.9, p.61-69, 1995.

MONTEIRO DA SILVA, A.M. et al. Psychosocial Factors and Adult Onset Rapidly Progressive Periodontitis. **J. Clin. Periodontol.**, Copenhagen, v.23, p.789-794, 1996.

MOSS, M.E. et al. Exploratory Case-Control Analysis of Psychosocial Factors and Adult Periodontitis. **J. Clin. Periodontol.**, Copenhagen, v.67, no.10, p.1060-1069, 1996.

O'LEARY, A. Stress, Emotion, and Human Immune Function. **Psychol. Bull.**, Washington, v.108, no.3, p.363-382, 1990.

PAGE, R.C.; KORMAN, K.S. The Pathogenesis of Human Periodontitis: an Introduction. **Periodontol. 2000**, Copenhagen, v.14, p.9-11, 1997.

PAPAPANOU, P.N. Periodontal

Diseases: Epidemiology. **Ann. Periodontol.**, Chicago, v.1, no.1, p.1-36, 1996.

SELYE, H. **The Stress of Life**. New York, McGraw-Hill, 1956.

SEYMOUR, G.J. Importance of the Host Response in the Periodontium. **J. Clin. Periodontol.**, Copenhagen, v.18, p.421-426, 1991.

SOLIS, A.C.O. **Associação da Doença Periodontal a Sintomas Ansiosos, Depressivos e Fatores Estressores Psicossociais**. 2002. Dissertação (Mestrado em Periodontia) – Faculdade de Odontologia, Universidade de São Paulo, São Paulo.

SPIELBERGER, C. **Tensão e Ansiedade**. São Paulo: Harper & Row do Brasil, 1981.

SUSIN, C. **Estresse Crônico Variável e Periodontite Induzida em Ratos. Análise Histológica e Radiográfica**. 1999. Dissertação (Mestrado em Periodontia) – Faculdade de Odontologia, Universidade Luterana do Brasil, Canoas.

VETTORE, M.V. **A Relação do Estresse e da Ansiedade com a Periodontite do Adulto**. 2000. Dissertação (Mestrado em Periodontia) – Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.

Endereço para correspondência:
Gabriel Dias de Castro
Faculdade de Odontologia - UFRGS
Rua Ramiro Barcelos, 2492
e-mail: gdcastro@aol.com