



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**MANIFESTAÇÕES ORAIS RELACIONADAS AO STRESS
EMOCIONAL E ANSIEDADE**

Trabalho submetido por
Denise Carvalho Frasson
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

outubro de 2022



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**MANIFESTAÇÕES ORAIS RELACIONADAS AO STRESS
EMOCIONAL E ANSIEDADE**

Trabalho submetido por
Denise Carvalho Frasson
para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutor Carlos Monteiro

e coorientado por
Professor Doutor Carlos Zagalo

outubro de 2022

DEDICATÓRIA

“Na mudança do presente a gente molda o futuro”

Gabriel o pensador.

Dedico aos meus pais, e à minha avó Ana, por sempre acreditarem em mim e pelo apoio diário para que eu chegasse até aqui e, para qualquer caminho que eu siga daqui em diante.

AGRADECIMENTO

Ao meu orientador Prof. Doutor Carlos Monteiro, pela paciência, dedicação, atenção e disponibilidade em auxiliar na realização deste trabalho.

Ao meu coorientador Professor Doutor Carlos Zagalo, pela disponibilidade em esclarecer dúvidas.

À toda equipe da Clínica Dentária da Universidade Egas Moniz, estes me acolheram com muito carinho ao longo destes anos de prática clínica, em especial às senhoras da farmácia, à dona Paula, à dona Ana e à Alexandra.

Aos professores da equipa Egas Moniz, pela competência em partilhar conhecimento, de forma a guiar a mim e aos meus colegas até o fim deste ciclo.

À minha mãe Adriana Frasson, mulher dedicada e independente que todos os dias serve de modelo para mim, minha melhor amiga.

Ao meu pai Fernando Carvallo por me apoiar e ser um profissional dedicado, inteligente e competente.

À minha avó Ana Frasson por ser a pessoa para quem eu ligo partilhar coisas boas e ruins.

Às minhas amigas da universidade, em especial, à Daniela Morais e a Inês Barradas que me apoiaram de forma fundamental no meu último ano, e à minha dupla Carlota.

Aos meus tios Arney e Dulci Frasson, meu irmão Joaquin Carvallo e à minha prima Carolina Frasson, por fazerem jus a definição de “ser família”.

Aos meus amigos, por me mostrarem que não estou só.

Obrigada, também a todos os colegas e pessoas que passaram pela minha vida ao longo deste trajeto estudantil e me incentivaram de diversas maneiras a ser uma pessoa melhor e querer o melhor.

RESUMO

O stress e a ansiedade fazem parte do quotidiano humano. A forma como o individuo lida com as situações conflituosas auxilia a estruturar também, a maneira como o corpo vai responder a estas situações. Em resposta a um fator de stress, o Sistema Nervoso Central (SNC) estimula a ativação de dois eixos, sendo o primeiro o eixo Simpático-Adrenomedular (SAM), seguido do eixo Hipotálamo-Hipófise-Suprarrenal (HPA). O eixo SAM vai ser responsável pela libertação das catecolaminas e o eixo HPA vai permitir a secreção do cortisol.

O cortisol é a hormona esteroide produzida em maior quantidade no corpo humano, e é também conhecida como, a hormona do stress. Esta hormona esta envolvida em processos sistémicos e essenciais para a manutenção da vida humana. Apesar da sua importância, a libertação do cortisol em excesso, de forma crónica, é capaz de provocar uma falha no eixo HPA, assim como também pode provocar imunossupressão nas células do sistema imune.

Muitas alterações que acometem a cavidade oral tais como, a Estomatite Aftosa Recorrente, o Líquen Plano Oral e a Síndrome da Boca Ardente, ainda não possuem etiologias bem estabelecidas, porém existem muitos estudos relacionando-as ao stress psicológico e ansiedade.

O stress psicológico e a ansiedade têm sido considerados como um possível fator que pode estar relacionado com o surgimento ou exacerbação de muitas patologias orais. Um dos métodos de verificar a relação entre as patologias que acometem a cavidade oral e o stress é através de biomarcadores de stress.

A análise dos biomarcadores de stress por meio de amostra salivar apresenta uma crescente área de estudo, sendo cada vez um método mais explorado na medicina moderna. O cortisol é considerado como o biomarcador salivar mais fiável para rastrear a atividade do eixo HPA.

Palavras-chave: Stress Psicológico; Ansiedade; Biomarcadores salivares; Manifestações Oraís.

ABSTRACT

Stress and anxiety are part of human daily life, the way a person deals with these situations also helps to structure how the body will receive and respond to these situations. In response to a stress factor, the Central Nervous System (CNS) stimulates the activation of two axes, the first being the Sympathetic-Adrenomedullary axis (SAM), followed by the Hypothalamus-Pituitary-Adrenal (HPA) axis. The SAM axis will be responsible for the release of catecholamines and the HPA axis will allow cortisol secretion.

Cortisol is the steroid hormone produced in greater quantity in the human body, and is also known as the stress hormone, this hormone is involved in systemic processes and essential for the maintenance of human life. Despite its importance, the excess release of cortisol can cause a failure in the HPA axis, as well as cause an immunosuppression in the cells of the immune system.

Many alterations affecting the oral cavity such as Recurrent Aphthous Stomatitis, Oral Lichen Planus and Burning Mouth Syndrome do not yet have well-established etiologies.

Psychological stress and anxiety have been pointed out as a possible factor that may be related to the emergence or exacerbation of many oral pathologies.

One of the methods of verifying the relationship between pathologies that affect the oral cavity and stress is through stress biomarkers. Saliva presents a growing area of study to define in its composition what can indicate a reliable biomarker for the activity of axes turned on by psychological stress. Cortisol is considered the most reliable salivary biomarker for tracking HPA axis activity.

Keywords: Psychological Stress; Anxiety; Salivary biomarkers; Oral manifestations.

ÍNDICE GERAL

I.	INTRODUÇÃO	13
II.	DESENVOLVIMENTO.....	15
1.	Definição de Stress, Ansiedade e tipos de Stress.....	15
1.1	Classificação das formas de Stress Psicológico.....	16
1.1.1	Stress Agudo	17
1.1.2	Stress Crónico.....	17
2.	Alostase e Carga Alostática	17
3.	Mecanismos Fisiológicos do stress psicológico	18
3.1	Funcionamento do Eixo HPA.....	19
3.1.2.	Relação entre o Cortisol e o Sistema imune.....	23
4.	Saliva.....	25
4.1	Biomarcadores salivares de stress	26
4.1.1	Cortisol Salivar	28
4.1.2.	Alfa Amilase Salivar	28
4.1.3.	Cromogranina A Salivar	29
4.1.4.	Imunoglobulina A de secreção (IgA)	30
5.	Manifestações Orais	31
5.1.	Estomatite Aftosa Recorrente Oral.....	32
5.1.1	Diagnóstico	37
5.1.2	Tratamento.....	37
5.2	Líquen Plano Oral	39
5.2.1	Diagnóstico	43
5.2.2	Tratamento.....	44
5.3	Síndrome da Boca Ardente	45
5.3.1	Diagnóstico Diferencial	46
5.3.2	Tratamento.....	47
III.	CONCLUSÃO.....	49
IV.	BIBLIOGRAFIA	51

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1- Representação da resposta do cérebro aos fatores de stress (Adaptado McEwen et. al, 2015).....	18
Figura 2- Produção do cortisol estimulado pela ligação da ACTH ao seu recetor.....	21
Figura 3- Efeito de feedback negativo do cortisol e interação entre as células do sistema imune a ativação do eixo HPA (Adaptado Malek et. al, 2015).	22
Figura 4- Vista unilateral das glândulas salivares 1) parótida 2) submandibular 3) sublingual.....	26
Figura 5- Vários fatores de stress a atuar sobre biomarcadores salivares, o cortisol, a cromogranina A e a alfa-amílase aumentam enquanto, a imunoglobulina diminui (Adaptado Dhama et. al, 2019).....	30
Figura 6- Lesão de Estomatite Aftotosa, forma menor: Lesão solitária na parte interna do lábio inferior (Adaptado, Cawson 9º ed.).	34
Figura 7- Lesão de estomatite aftosa, forma maior, úlcera extensa e profunda. na parte interna da bochecha (Adaptado, Cawson 9º ed.).	35
Figura 8- Fase de cura/cicatrização da estomatite aftosa recorrente maior, apresentada anteriormente (figura 7), a lesão de úlcera está diminuída, porém, a cicatrização apresenta tecido de retração da mucosa circundante (Adaptado, Cawson 9º ed.).	36
Figura 9- Lesões de Estomatite Aftosa Recorrente Herpetiforme: nota-se várias pequenas	

úlceras puntiformes espalhadas pela parte interna do lábio superior (Adaptado Cawson 9^o ed.). 37

Figura 10- Lesão de líquen plano oral tipo reticular com presença das estrias de Wickham (Adaptado Gupta & Jawanda, 2015). 40

Figura 11- Lesão de líquen plano oral na superfície da língua (Adaptado Gupta & Jawanda, 2015). 41

Figura 12- Lesão de líquen plano oral dos tipos papular e reticular na mucosa jugal (Adaptado Chiang et. al, 2018). 41

Figura 13- Lesão de líquen plano oral dos tipos ulcerativo e eritematoso (Adaptado, Gupta & Jawanda, 2015). 42

Figura 14- Lesão de líquen plano oral bilateral, imagem esquerda é do tipo atrófica e erosiva. Imagem da direita é do tipo atrófica, erosiva e ulcerativa (Adaptado, Chiang et. al, 2018). 43

Figura 15- A) Aspeto histopatológico do Líquen Plano Oral de lesão papular na mucosa: presença de hiperqueratose, acantose de forma irregular infiltrado inflamatório denso nas porções superficiais da lamina própria e degeneração da camada basal. B) crista epitelial a mostrar uma degeneração da camada basal e a presença de “corpos de Civatte” (Adaptado, Nico et. al, 2011). 44

LISTA DE ABREVIATURAS

ACTH- Hormona adrenocorticotrófica

AVP – Vassopressina

cAMP- adenosina 3',5' monofosfato cíclico

CgA – Cromogranina A

CRH- Hormona libertadora de corticotrofina

CRHR-1- Recetor 1 da CRH

EAR- Estomatite Aftosa Recorrente

Eixo HPA- Eixo hipotálamo-pituitária-suprarrenal (*Hypothalamic-Pituitary-Suprarrenal*)

Eixo SAM- Simpático-adrenomedular

FGF2-Fator de Crescimento dos Fibroblastos 2

GAS– *General Adaptation Syndrome*

GR- Recetor de Glucocorticoide

GRE - Elementos de resposta aos recetores de glucocorticoides

GRs - Recetores de Glucocorticoides

HAD – *Hospital Anxiety and Depression*

HSL – Lipase Hormona Sensível (*Hormonal Sensitive Lipase*)

IgA – Imunoglobulina A

IgA- Imunoglobina A

IL – Interleucina

INF – Interferon

LDL- Lipoproteína de baixa densidade (*Low Density Lipoprotein*)

LPO – Líquen Plano Oral

LPO- Líquen Plano Oral

MC2R - Recetor de melanocortina 2

MCR2- Recetor de Melanocortina 2

NCI - *National Cancer Institute*

PKA– Proteína Quinase A

PKC– Proteína Quinase C

POMC- Pro-Ópiomelanocortropina

PVN– Núcleo Paraventricular do Hipotálamo

RE- Reticulo Endoplasmático

sAA– Alfa amilase salivar

SBA- Síndrome da Boca Ardente

SNA – Sistema Nervoso Autónomo

SNC– Sistema Nervoso Central

SNP– Sistema Nervoso Parassimpático

SNS- Sistema Nervoso Simpático

StAR - Proteína Reguladora Aguda de Esteroidogênese

TER – Teste de experiência recente

Th – Linfócitos T- Helper

TNF – Fator de Necrose Tumoral

TSST - *Trier Social Stress Test*

V1b – Receptor de Vasopressina 1B

I. INTRODUÇÃO

As situações de stress e ansiedade fazem parte do quotidiano humano, e estas vão muito além de apenas um estado de irritabilidade, relacionando-se também ao quadro social onde o individuo está inserido e as mudanças na rotina, além de outras situações que até podem ser consideradas banais.

É importante perceber que a integridade do sistema fisiológico é mantida em circunstâncias dinâmicas num ciclo de 24 horas, controlado pelo Sistema Nervoso Central (SNC), sendo este o principal responsável por manter este ciclo que é conhecido como o relógio biológico ou ritmo circadiano. Com todas as constantes mudanças que vem a ocorrer na sociedade, vários dos processos adaptativos do corpo estão submetidos ao risco de tornarem-se mal-adaptados, face a constantes situações de carga alostática (Russell & Lightman, 2019).

Os estímulos do meio sobre o corpo são chamados de fatores de stress, estes são gerados por alterações físicas e sociais no meio interno ou externo ao corpo humano. Quando submetidos a quaisquer alterações, o corpo e o cérebro geram respostas a nível comportamental e fisiológico, com o intuito de se adaptarem às variações no qual este esteja sujeito, estas respostas servem como uma maneira do organismo resguardar a sua estabilidade interna. A nível fisiológico para que estes eventos possam ocorrer são ativados o sistema nervoso simpático e o parassimpático (McEwen, 2017).

A reação do corpo e da mente, de cada individuo, a um fator de stress ocorre de maneira diferente e pessoal. Esta reação pode ser um determinante tanto para o estado de vulnerabilidade, quanto para o estado de resistência às doenças causadas por condições de stress (Juster et al., 2010). Desta forma, o organismo, tendo como órgão central o cérebro, gera alterações nos processos psicológicos e comportamentais a fim de promover a sua sobrevivência (Herman et al., 2012; McEwen, 2017).

Tendo em conta que o ambiente oral pode ser diretamente influenciado pelas alterações do estado emocional dos seres humanos, as doenças orais podem surgir como resposta direta às emoções, ou, como o resultado indireto de alterações psicológicas (Suresh et al., 2015). Sendo assim, os fatores psicológicos podem causar uma alteração nos níveis de biomarcadores que estão relacionados com fatores de stress, alguns como

as catecolaminas, mais especificamente a adrenalina e a noradrenalina são encontradas através de amostras de sangue e/ou urina e outros também podem ser encontrados através do fluido salivar, como, a alfa amílase salivar (sAA), o cortisol, a cromogranina A (CgA) e a imunoglobulina A (IgA). O aumento ou a diminuição nos níveis destes marcadores biológicos podem estar relacionados com o início ou exacerbação de diversas patologias na cavidade oral (Bae et al., 2019; Gomaa et al., 2020; Suresh et al., 2015).

A saliva é considerada como um determinante para a saúde oral. Os biomarcadores de stress e ansiedade podem ser encontrados através de uma amostra do fluido salivar colhido de forma não invasiva e relativamente econômica. Este método de análise é considerado efetivo para o auxílio na identificação de muitas doenças sistêmicas e orais (Martina et al., 2020).

Este trabalho tem como objetivo, elaborar uma revisão narrativa com intuito de abordar a relação do stress psicológico sobre o organismo, e referir algumas das patologias orais que podem demonstrar alterações em alguns dos biomarcadores salivares associados à ansiedade e/ou ao stress psicológico.

II. DESENVOLVIMENTO

1. Definição de Stress, Ansiedade e tipos de Stress

Antes de caracterizar o que é o stress, é importante que se defina o conceito do que é a homeostase. O termo citado anteriormente foi inicialmente abordado no final do século XIX, pelo fisiologista francês Claude Bernard, este percebeu que para manter a sobrevivência de um organismo, este teria de ser capaz de manter seu funcionamento interno normal, independente das mudanças no meio externo. Aproximadamente cinquenta anos depois, em 1929, baseando-se nesta ideia apresentada por Bernard, o fisiologista americano W. Canon criou o conceito de homeostase, este nome foi escolhido a partir da junção dos radicais gregos *homeo* (o mesmo) e *stasis* (estático). Desta forma, o termo homeostase aplica-se como uma situação de equilíbrio sobre diversas questões fisiológicas, como por exemplo, o pH, a temperatura corporal, os níveis de oxigénio no sangue, entre outros componentes do meio interno que são essenciais para a manutenção da sobrevivência do organismo e que devem ser capazes de manter o seu equilíbrio através da autorregulação dos seus sistemas (Damasio & Damasio, 2016).

No que se refere a sua definição, o stress pode ser percebido como um desafio à capacidade individual do ser humano em manter a sua homeostase. O stress não abrange apenas situações físicas e psicológicas, mas também está relacionado com outros desafios tais como: a temperatura, corridas e algumas alterações metabólicas, como, por exemplo, a obesidade (Berger et al., 2019). Dentre os fatores de stress de carácter psicológicos, pode-se considerar a ansiedade, que é uma forma de preocupação excessiva em relação a uma situação futura ou momentânea. Desta forma, o stress é uma experiência humana que faz parte do quotidiano e que pode se tornar nociva ao organismo (McEwen & Stellar, 1993; Ray et al., 2017).

Quanto aos estímulos stressantes, estes podem ser de origem interna ou externa. Ocorrem de forma passageira ou de maneira constante. Tais estímulos geram uma perturbação a nível fisiológico no organismo dos animais, servindo de tal modo como, um gatilho para que o corpo dê início a uma série de eventos adaptativos internos em busca de garantir a homeostase. Tais eventos dão-se pela precipitação de uma reação no cérebro, que gera a ativação dos sistemas fisiológicos relacionados ao stress, mais

especificamente ocorre a ativação dos eixos SAM e HPA. Deste modo, acontece a resposta do organismo ao fator estimulante (Ray et al., 2017).

No artigo publicado por Kaur e colaboradores (Kaur et al., 2016), este estabelece que, entre os sintomas do stress psicológico, podem estar associados:

- Sintomas cognitivos: falta de concentração, esquecimento, negativismo e preocupação constante;
- Sintomas emocionais: irritabilidade, incapacidade de relaxamento e depressão;
- Sintomas comportamentais: demasiado apetite ou falta dele e problemas de sono;
- Sintomas físicos: dores, diarreia ou constipação e náusea.

1.1 Classificação das formas de Stress Psicológico

De acordo com McEwen (2017), o stress psicológico pode ser classificado em “stress bom”, “stress tolerável” e “stress tóxico”. Esta divisão não diz respeito apenas ao carácter do stress ou ao desafio, no qual uma pessoa é submetida, mas refere-se também a capacidade individual de avaliar e se adaptar a situações de fatores geradores de stress psicológico. Referente ao tempo do fator de stress, este pode ser dividido em agudo ou crónico (McEwen, 2017).

O stress bom, refere-se às situações de stress positivo, ou seja, são aqueles desafios em que há a sensação de recompensa e de apoio emocional, pessoas com uma boa autoestima tendem a ter a capacidade de transformar algumas situações desafiadoras numa fonte de stress positivo (McEwen, 2017).

O stress tolerável, diz respeito às situações em que se sucede um evento desfavorável, em que o individuo não sente capacidade de controle sobre o fator de stress, porém, quando o stress termina o organismo consegue superar a situação sem deixar sequelas. A boa autoestima também é importante para que um stress seja favorável (McEwen, 2017).

O stress tóxico, afeta com maior frequência os indivíduos que possuem uma má estima sobre si próprios, mesmo após a retirada do fator de stress, o cérebro não é capaz

de superar, e consequentemente, isto pode gerar efeitos adversos a níveis neurais e fisiológicos (McEwen, 2017).

1.1.1 Stress Agudo

Exposição transitória à diversas tarefas desafiantes ou perturbadoras, as quais requerem uma resposta imediata do organismo, como por exemplo, apresentar um trabalho ou as primeiras vezes a realizar alguma atividade. Este stress é de estimulação única e tempo dependente, isto é, quando o fator que está a originar este stress for removido, o corpo deixa de gerar uma resposta de adaptação a este fator (Ray et al., 2017).

1.1.2 Stress Crónico

Pode ser considerado como um stress de cumulação onde a continuidade e repetição de situações de stress vai gerar um acionamento crónico nos neurónios que controlam a resposta ao stress. Logo, isto gera mudanças tanto a nível da função basal do eixo HPA, quanto na capacidade de resposta ao fator de stress, gerando uma sobrecarga nos mecanismos de resposta aos fatores de stress (Herman et al., 2016; McEwen, 2017).

Assim, este tipo de stress pode resultar num sério impacto por conta da secreção constante dos glucocorticoides pelo sistema endócrino e a interação destas hormonas com o sistema imune (Lee et al., 2015).

2. Alostase e Carga Alostática

A definição de homeostase por si só, não contempla o processo dos ajustes morfológicos, comportamentais e biológicos que o corpo precisa realizar para chegar a estabilidade e se manter vivo. Baseando-se nisto, o epidemiologista Joseph Eyer e o neurobiólogo Peter Sterling, trouxeram ao mundo em 1988, o conceito da alostase, que representa os ajustes fundamentais e imediatos, os quais um organismo deve ser capaz de realizar para garantir sua adaptação e sobrevivência (Sterling & Eyer, 1988).

Bruce McEwen e Elliot Stellar, na procura de perceber como o stress em repetição pode contribuir para os processos patológicos, introduziram um novo termo: carga alostática. Este termo refere-se à quantidade de energia metabólica que um organismo

precisa gastar para se adaptar a uma situação de stress, como é mostrado na figura 1 (McEwen & Stellar, 1993).

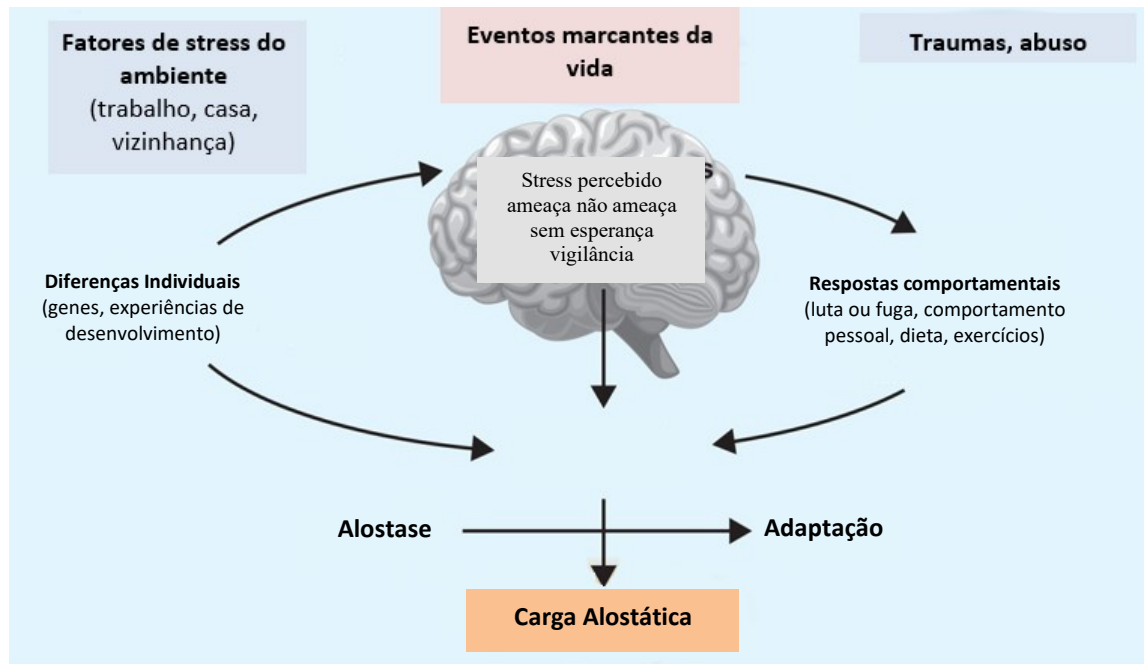


Figura 1- Representação da resposta do cérebro aos fatores de stress (Adaptado McEwen et. al, 2015).

3. Mecanismos Fisiológicos do stress psicológico

Hans Seyle (Seyle, 1950), foi o primeiro estudioso a descrever o modelo biológico do stress crônico e como este pode se tornar patológico. Este investigador definiu que, quando o organismo é exposto a um estímulo que seja uma ameaça a sua homeostase, este vai trabalhar para gerar uma resposta universal. Seyle definiu esta resposta como “*General Adaptation Syndrome*” (GAS), e dividiu este processo de adaptação em três etapas distintas, sendo estas em ordem:

- 1) Fase de Alarme: imediatamente após o contato com o fator de stress. O organismo percebe o estímulo de stress e segue para a ativação dos eixos SAM e HPA;
- 2) Fase de Resistência: tentativa do organismo se adaptar ao fator de stress. Libertação continua de cortisol, que busca manter a estimulação do organismo para combater o fator de stress e/ou ameaça sob o corpo. Se não alcançar o equilíbrio, dá-se início a fase de exaustão;

3) Fase de Exaustão: o organismo já esgotou as fontes de busca de ajuste ao agente causador do stress e ocorre um défice de energia. O organismo passa a responder de forma crónica, e isto pode gerar o colapso interno e afetar o sistema imune. Esta fase pode gerar patologias e até a morte (Seyle, 1950).

Neste sentido, a ativação do SNC induzida por stress psicológico, provoca a ativação de dois sistemas principais, sendo o primeiro destes pelo SNA, mais especificamente pelo eixo simpático-adrenomedular (SAM), seguido da ativação do eixo HPA (Skoluda et al., 2015).

O eixo SAM prepara o corpo para uma resposta de curta duração, de adaptação primária. O estado de alerta e avaliação da situação em que o organismo está submetido fazem parte desta resposta e vai ocorrer uma diminuição no apetite, um aumento dos batimentos cardíacos e da pressão sanguínea. Estas alterações conferem ao organismo o mecanismo de “luta ou fuga”, como consequência da libertação das catecolaminas mediadas pelo eixo SAM (Godoy et al., 2018; Mocanu et al., 2016).

O eixo HPA, o maior responsável pela estimulação do cortisol, é o principal componente endócrino da resposta a desafios psicológicos. A ativação aguda deste eixo é essencial à adaptação e sobrevivência, podendo ocorrer de forma a seguir o ciclo circadiano ditado principalmente pelo sol. O eixo HPA também é estimulado por fatores de stress e quando exposto a estímulos prolongados ou por falha em se desativar, após a retirada do fator de stress, o organismo se torna propenso a desenvolver efeitos biológicos negativos no sistema. Desta forma, gerar patologias por danificar os neurónios do hipocampo, por imunossupressão ou pela hiperatividade do sistema imune e o desenvolvimento ou progressão de algumas doenças crónicas (Dickerson & Kemeny, 2004).

3.1 Funcionamento do Eixo HPA

O funcionamento deste eixo é controlado a partir de neurónios parvocelulares, do núcleo paraventricular do hipotálamo (PVN). Estes neurónios são responsáveis pela síntese e secreção da hormona de libertação de corticotrofina (CRH), que é o principal agente estimulador de secreção da hormona adrenocorticotrófica (ACTH), e da hormona antidiurética, também conhecida por vasopressina (AVP), para além de outras hormonas,

que juntamente com o CRH, atuam na modulação e ativação do eixo HPA (Herman, et al., 2016), estas hormonas são enviadas através de um sistema de vasos portais hipofisários para a região anterior da hipófise, nas células corticotróficas, nesta região estas hormonas ligam-se a recetores específicos que estão acoplados à proteína G (Murat et al., 2012).

A AVP tem como seu principal recetor nas células corticotróficas o recetor de vasopressina 1B (V1b), a ligação da AVP a seu ligante não estimula intensamente de modo direto a produção de ACTH a nível fisiológico, o que faz é potencializar a ação do CRH, ao ativar a proteína quinase C (PKC), a qual complementa a ação da CRH na libertação de ACTH. (Herman et al., 2016; Murat et al., 2012).

Acredita-se que o recetor da CRH responsável por mediar a ativação induzida por esta hormona no eixo HPA, seja o recetor 1 da hormona libertadora de corticotrofina (CRHR-1) que está acoplado a uma via de sinalização adenosina 3',5'monofosfato /proteína quinase A (cAMP/PKA) dependente, uma vez que a CRH esteja ligada com o seu recetor vai iniciar a transcrição da proteína precursora pro-ópiomelanocortropina (POMC). A POMC é uma proteína extensa, que dependendo da enzima que participa na sua clivagem dá origem a diversas hormonas, como por exemplo, a ACTH, a α -MSH e β -Endorfina (Herman et al., 2016; Rousseau et al., 2007).

Como é possível observar na figura 2, a ACTH vai ser encaminhada pela corrente sanguínea até o recetor de melanocortina 2 (MCR2), que se encontra na zona fasciculada do córtex da suprarrenal, acoplado à proteína G, quando o ACTH está ligado ao seu recetor, inicia-se uma série de processos de regulação da via esteroidogénica, primeiro a

ACTH vai ativar a enzima adenilato ciclase, que aumenta os níveis intracelulares de cAMP (Angelousi et al., 2020; Joussineau et al., 2012).

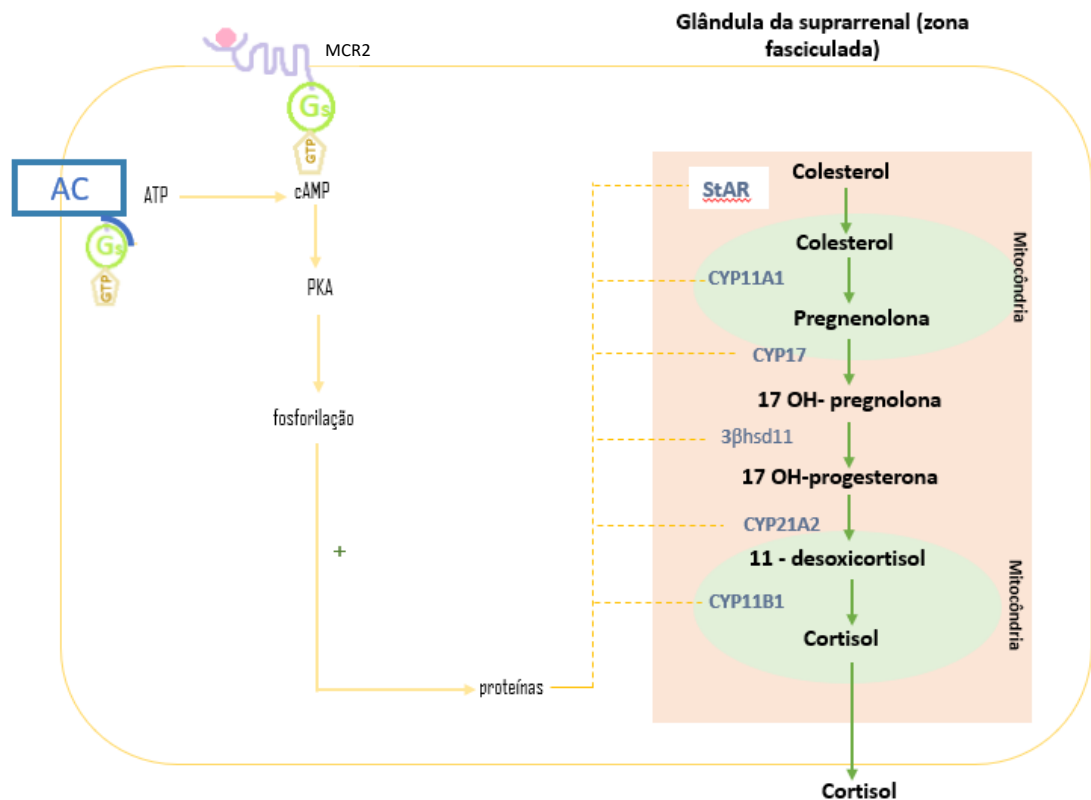


Figura 2- Produção do cortisol estimulado pela ligação da ACTH ao seu recetor.

Nos humanos a fonte primária para a produção dos glucocorticoides é o colesterol, especialmente a lipoproteína de baixa densidade (*low density lipoprotein*) (LDL). A cAMP promove a ativação da proteína cinase A cAMP-dependente (PKA) que por sua vez, aumenta o número de recetores de *low density lipoprotein* (LDLR), estes recetores internalizam as LDL para dentro da célula. Uma vez que os ésteres de colesterol transportados pelas LDL estejam dentro da célula, a enzima lípase hormona sensível (HSL) converte estes em colesterol não esterificado. Este é transportado para o interior da mitocôndria através da proteína reguladora aguda de esteroidogenese (sTAR) (Angelousi et al., 2020).

No interior da mitocôndria está um grupo de enzimas hidroxilases, de clivagem da cadeia lateral do colesterol, que fazem parte do citocromo P450 (CYP11A1, CYP11B1, CYP11B2, CYP17 e CYP21) e a enzima 3-β-OH-desidrogenase 11 (3βhsd11). O primeiro processo de clivagem da cadeia lateral acontece através da enzima

colesterol desmolase (CYP11A1) que converte o colesterol em pregnenolona. A pregnenolona segue para o retículo endoplasmático liso, onde esta irá seguir por duas vias, a primeiro é sofrer a ação pela CYP17 e ir para a forma de 17-OH pregnenolona, e a segunda via é ser convertido a 17-OH progesterona pela ação da 3 β HSD. A 17-OH progesterona volta a ser, nesta posição, clivada pela família do citocromo P450, a CYP21, que a converte em 11-desoxicortisol, na forma de 11-desoxicortisol este volta ao interior da mitocôndria onde ocorre uma ultima etapa para a conversão de colesterol em cortisol, a enzima CYP11B1 faz a hidroxilação na posição 21 o que gera por fim o cortisol, que é rapidamente direcionado à circulação sistêmica (Angelousi et al., 2020; Miller, 2008).

Como mostra a figura 3, em normal funcionamento do eixo HPA, quando o cortisol está no sistema, este tem entre as suas funções a capacidade de realizar um mecanismo de *feedback* negativo para controlar a atividade da ACTH a nível da hipófise e na região da PVN de forma a inibir a libertação de CRH e AVP. Este efeito de *feedback* negativo pode ocorrer de forma tardia, quando este mecanismo demora mais de uma hora para acontecer ou, rápido, que ocorre em minutos (Gjerstad et al., 2018; Miller, 2008).

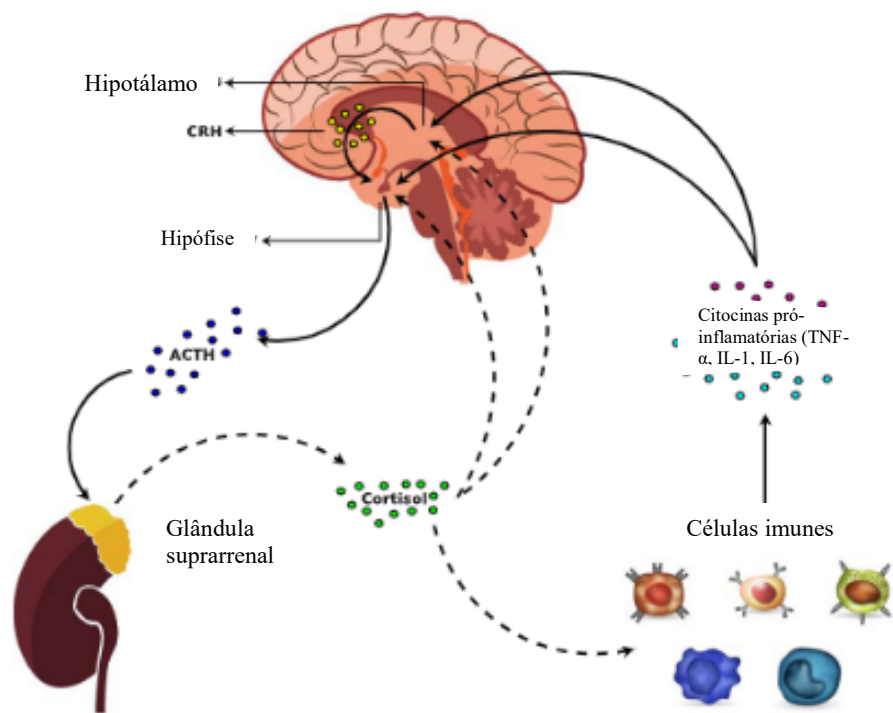


Figura 3- Efeito de feedback negativo do cortisol e interação entre as células do sistema imune a ativação do eixo HPA (Adaptado Malek et. al, 2015).

3.1.2. Relação entre o Cortisol e o Sistema imune

A interação da cascata hormonal formada pelo stress, representada principalmente pelos glucocorticoides e as catecolaminas, pode ser benéfica ao sistema imune em condições agudas, esta interação pode intensificar o transporte das células do sistema imunitário para as regiões do corpo que precisam de defesa contra agentes patógenos. Porém numa escala crônica, esta interação pode ser prejudicial ao organismo e causar uma imunossupressão das células do sistema imune. A comunicação entre os sistema nervoso, endócrino e imune, ocorre de forma bidirecional (Dhabhar, 2014; McEwen & Stellar, 1993).

Os glucocorticoides quando estão na corrente sanguínea são transportados maioritariamente via transcortina. Os glucocorticoides são lipofílicos, desta forma, quando estes chegam às células alvo, os glucocorticoides se desassociam da transcortina e atravessam a membrana plasmática celular até seu recetor, no citoplasma. O recetor de glucocorticoide (GR), é o recetor de cortisol responsável por controlar níveis basais de cortisol durante o dia, pelo ciclo circadiano e na resposta ao stress (McQuade & Young, 2000).

Os recetores de cortisol estão presentes em quase todas as células do organismo, o GR, também conhecido por NR3C1, faz parte de uma superfamília de transcrição ligante dependente, este possui a competência de controlar a expressão de diversos genes (Quatrini & Ugolini, 2021).

Antes do cortisol se ligar ao seu recetor, o GR está associado à proteína 90-kDa *heat shock* e a outras proteínas de menor peso molecular da família *heat shock*. Quando o glucocorticoide se liga ao seu recetor vai haver desagregação das proteínas que estavam associadas ao Gr, desta forma o Gr e o glucocorticoide formam um dímero capaz de interagir com os elementos de resposta aos recetores de glucocorticoides (GRE) no núcleo celular, e assim efetuar a sua atividade como fator de transcrição (Rook, 1999).

Os glucocorticoides quando ligados às células alvo podem atuar por um mecanismo de transativação, que é uma regulação positiva do glucocorticoide sobre a célula alvo, ou, por transrepressão, em que na maioria das vezes envolve uma interação

negativa do glucocorticoide com a atividade dos fatores de transcrição ligados ao DNA celular (Liberman et al., 2018).

No caso das células do sistema imunológico, pode-se dizer que o efeito de altos níveis de cortisol induzidos por stress, tem como o seu mecanismo mais interessante o da alteração do balanço efetuado pelas citocinas nos linfócitos T-*helper* 1/T-h *helper* 2 (Th). Os linfócitos T-*helper* fazem parte da família CD4+. O glucocorticoide induz uma supressão do Th1 e consequente potencialização da atividade do Th2. Se o sistema imune tiver este mecanismo exposto muito tempo à ação do cortisol pode, ocasionar uma alteração no fenótipo das células alvo, e, isto pode induzir a consequências como, uma inflamação crónica por supressão ou desregulação nas células imune protetoras (Dhabhar, 2014; Ray et al., 2017; Rook, 1999).

Em condições normais, a atividade da Th1 contribui para a imunidade celular ou inata, através da libertação de interferon- γ (IFN- γ), o fator de necrose tumoral α (TNF- α), e a interleucina 2 (IL-2). O Th2 por sua vez, desempenha sua função na promoção da imunidade humoral, este auxilia no sistema imune adquirido, através da sua capacidade de secreção das IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13. O Th1 e o Th2 possuem uma atividade complementar de equilíbrio, onde, um tem a capacidade, de uma forma indireta, inibir a atividade do outro e desta forma poupar energia (Elenkov, 2004).

O sistema imune também possui a capacidade de estimular a ativação do eixo HPA, através da sua capacidade de comunicação com o SNC. Quando o corpo passa por uma agressão, como uma inflamação, as células imunes como os macrófagos e os linfócitos T e B induzem a produção de citocinas pró-inflamatórias que agem como mediadoras do sistema imune inato (Malek et al., 2015).

As citocinas pró inflamatórias do sistema imune possuem recetores em quase todas as células do cérebro. O TNF- α , a IL-1 e a IL-6 são citocinas inflamatórias com a maior capacidade de estimular o eixo HPA, tanto a nível do hipotálamo no PVN quanto na hipófise ao fazer uma estimulação direta da ACTH. Representado na figura 3 (Ray et al., 2017).

A IL-6 é uma citocina pró inflamatória porém, esta possui um carácter multifuncional, pois, tem a capacidade de ativar o eixo HPA (função pró-inflamatória) e,

ao mesmo tempo é um fator de inibição da síntese do TNF- α e da IL-1 (função anti-inflamatória) (Malek et al., 2015).

O mecanismo de ativação do sistema imune sobre o eixo HPA, funciona como uma forma secundária e suplementar de ativar a secreção de glucocorticoides, e este mecanismo é suprimido pelo efeito de feedback negativo efetuado pela IL-6 (Silverman et al., 2005).

4. Saliva

É um complexo biológico aquoso, composto por aproximadamente 99% de água, a saliva desempenha um número significativo de funções essenciais para garantir um ambiente oral saudável. O pH ótimo salivar está entre 6.0-7.5, a secreção deste fluido em pessoas saudáveis varia de 0.75 ml à 1,5 litros por dia, sendo que esta secreção é diminuída no período noturno (Martina et al., 2020). Para além da água, a composição salivar é dividida por uma porção orgânica, neste grupo estão componentes como, as proteínas e, os compostos nitrogenados não proteicos, a outra porção é a parte inorgânica, formada por um vasto número de eletrólitos como, o Ca^{2+} , Cl^- , K^+ ; Na^+ , PO_4^{3-} e o Mg^{2+} (Dodds et al., 2005).

O fluido salivar é libertado através das glândulas salivares, estas podem ser major, que são as parótidas, as submandibulares e as sublinguais, representadas na figura 4. O grupo major é responsável pela secreção de 90% do fluido salivar, e o restante é libertado pelas glândulas *minor*, estas encontram-se dispersas pela cavidade oral. Anatomicamente as glândulas salivares são inervadas pelos ramos dos sistemas simpático e parassimpático (Nater et al., 2005; Obayashi, 2013). Os ramos do sistema simpático são os responsáveis pelos níveis de proteínas na secreção salivar, enquanto, os ramos do sistema parassimpático controlam, através da vasodilatação, a quantidade e fluidez do fluido salivar (Obayashi, 2013).

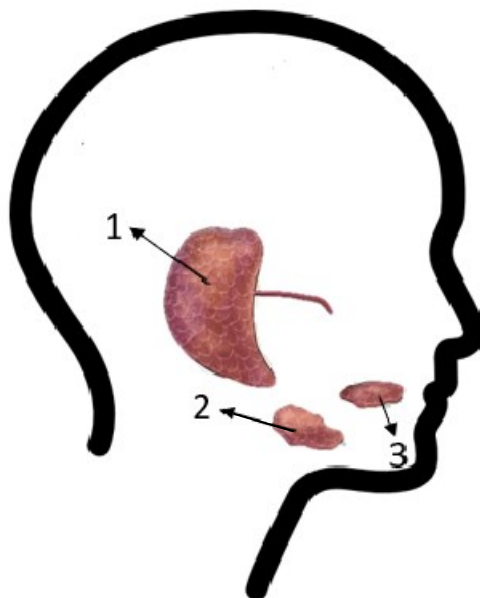


Figura 4- Vista unilateral das glândulas salivares 1) parótida 2) submandibular 3) sublingual

No que diz respeito às funções da saliva, estas são dependentes da interação entre a saliva com as superfícies orais como por exemplo, os dentes, a língua, as bochechas e o palato (Proctor, 2016). Destas funções fazem parte, o sistema tampão, que através de elementos como, o bicarbonato, auxiliam na estabilidade do pH, enquanto, os íons cálcio e fosfato auxiliam na remineralização das superfícies dentárias, em condições de pH neutro. Estes íons conjuntamente com a saliva contribuem para a remineralização da superfície dentária. A saliva auxilia na digestão dos alimentos pela formação do bolo alimentar, permite ainda, a formação de uma barreira contra alguns micróbios invasores que podem entrar na cavidade oral. A saliva possui substâncias que aceleram o processo de cicatrização dos tecidos orais (Dodds et al., 2005).

4.1 Biomarcadores salivares de stress

Os biomarcadores são facetas bioquímicas que podem servir como um meio auxiliar de diagnóstico, através dos biomarcadores é possível também rastrear a progressão, regressão e os resultados após uma intervenção terapêutica (Dhama et al., 2019).

As amostras salivares, comparativamente a outras amostras que podem ser utilizadas para alguns diagnósticos como, por exemplo, as amostras de sangue ou, o

líquido amniótico, são interessantes por diversas razões. Estas razões referem-se ao conforto do doente, por não ser um procedimento invasivo, os custos para avaliação da amostra são reduzidos e, possuem uma boa segurança clínica. Este método de amostra representa uma fonte de grande interesse no campo da medicina moderna (Lorenzo-Pouso et al., 2018).

A saliva pode servir como um bom indicador da atividade do sistema nervoso, sistema endócrino e sistema imune, isto pela sua composição quantitativa e qualitativa. No fluido salivar os biomarcadores de stress que se podem encontrar são as alfa amilase salivar (sAA), as imunoglobulinas de secreção para defesa de mucosas (IgA), componentes do sistema imune inato como por exemplo, os péptidos antimicrobianos (lisozima) e as moléculas de sinalização (como hormonas peptídicas e esteroides) (Dhama et al., 2019). Através destas substâncias químicas é possível ter uma boa noção do estado de saúde do corpo como um todo, através da amostra de saliva é possível rastrear diversas patologias relacionadas ao stress e ansiedade, inclusivamente algumas doenças orais, como exemplo, a doença periodontal. O fluxo salivar e sua constituição são dependentes dos estímulos do sistema nervoso simpático, do parassimpático, do ciclo circadiano, do eixo HPA, do uso de algumas substâncias como betabloqueadores, entre outros fatores. (Lorenzo-Pouso et al., 2018; Łoś & Waszkiewicz, 2021; Martina et al., 2020).

A concentração da composição orgânica da saliva é influenciada por diversos fatores, como, a hora em que é feita a recolha da amostra, o grau de hidratação do sujeito, estímulos psicológicos, destreza por parte do técnico, de modo a evitar que a amostra seja danificada, entre outras variáveis. A saliva pode ser recolhida sob duas formas não invasivas, a estimulada, em que este estímulo pode ser realizado por exemplo, por meio da mastigação que é feito com o auxílio de gomas ou da zaragatoa e por estímulos gustativos através do uso de soluções de ácido cítrico. A segunda maneira de recolha da amostra salivar é a amostra espontânea ou, não estimulada. (Lorenzo-Pouso et al., 2018).

De acordo com Obayashi (Obayashi, 2013), o Cortisol, a Alfa Amilase (sAA), a Cromogranina-A (CgA) e a Imunoglobulina A (IgA), são biomarcadores de boa relevância, por serem encontrados tanto no fluido salivar quanto no plasma em boa quantidade.

4.1.1 Cortisol Salivar

Dentre as suas funções, os glucocorticoides tem a capacidade de mobilizar energia para a resposta imediata frente a um fator de stress, para além de estar envolvido no processo da glicogénese, absorção de cálcio e secreção do suco gástrico e pepsina (Valle et al., 2013; Hermanet al., 2016). Este glucocorticoide pode ser encontrado na saliva apenas na sua forma ativa, ou seja, não está ligado a nenhuma proteína (Törnbage, 2009).

Este é o biomarcador de stress mais comum e, é popularmente conhecido como a “hormona do stress” (Giacomello et al., 2020). De acordo com um artigo original publicado pela revista *Basic Medical Sciences*, foi realizado um estudo onde foram avaliados os mesmos 107 estudantes de medicina saudáveis, em dois momentos distintos. O primeiro destes, considerado o momento de relaxamento foi 40 dias antes de um determinado exame, e o segundo, no dia do exame, foi considerado como o momento de stress. Esta investigação determinou que o valor médio de cortisol salivar pode apresentar uma elevação de até nove vezes em situações de stress (Cay et al., 2018).

O pico do cortisol é acrescido no período da manhã, e tende a diminuir as suas concentrações gradualmente durante o decorrer do dia. Este, serve como um meio de indicador e mediador primário de alterações fisiológicas no organismo, geralmente um aumento na concentração do cortisol representa também um aumento nos estímulos adversos. Ao considerar que em certas situações, ocorre um aumento na libertação desta hormona no organismo, este pode ser considerado um indicador confiável para stress e ansiedade (Dhama et al., 2019; Cay et al., 2018; Lorenzo-Pouso et al., 2018).

4.1.2. Alfa Amilase Salivar

A sAA é uma das enzimas salivares mais importantes. A sua função enzimática é dar início, na cavidade oral, à digestão dos amidos, ao clivar as suas ligações glicosídeas alfa 1-4, degradando-o em maltose (Ali & Pruessner, 2012; Skoluda et al., 2017). A sAA pode ainda possuir uma ação antibacteriana na formação do biofilme oral, pois, possui alta afinidade com alguns *Streptococcus* comensais orais (Tammayan et al., 2021).

As glândulas parótidas são responsáveis pelo fornecimento de 80% desta enzima e os outros 20% pelas glândulas submandibulares e sublinguais (Nater et al., 2005).

No organismo em condições normais, os níveis desta enzima encontram-se mais baixos no primeiro momento após o despertar matinal, e no restante do dia os níveis de sAA possuem uma tendência a estar mais elevados (Ali & Nater, 2020). A sAA é reconhecida como um marcador sensível a estímulos que ativam o SNS (Chojnowska et al., 2021).

4.1.3. Cromogranina A Salivar

A CgA é uma glicoproteína ácida, esta proteína está armazenada na medula da suprarrenal e é libertada por exocitose junto das catecolaminas (Chojnowska et al., 2021). Em 2005 Saruta e colaboradores (2005) descobriram que existe expressão da CgA nos ácinos serosos das glândulas submandibulares em humanos (Saruta et al., 2005).

A CgA, por ter sido descoberta apenas em 1965, não tem o seu uso como biomarcador tão reconhecido quando comparada a outras substâncias, como a sAA por exemplo, que foi referida em 1831 (Tammayan et al., 2021).

O uso da CgA como um biomarcador de stress psicológico e ansiedade ainda é controverso. Alguns autores encontraram relação positiva no aumento desta proteína com situações de stress psicológico (Den et al., 2011; Kanamaru et al., 2006; Lee et al., 2006). Há outros estudos que não conseguiram a mesma afirmativa sob as condições de stress onde os seus elementos estavam sujeitos (Tammayan et al., 2021; Ng et al.). Todas as fontes concordam que é necessária mais evidência para identificar a natureza da resposta da CgA salivar ao stress psicológico. Tammayan e colaboradores (2021), afirmam que este biomarcador parece ser menos sensível ao stress psicológico quando comparado ao cortisol salivar e a sAA (Tammayan et al., 2021).

Estudos indicam que os níveis da CgA seguem o ciclo circadiano, a CgA tem seu pico mais elevado logo após o despertar, e tende a diminuir uma hora depois. Os níveis da CgA mantêm-se diminuídos até o período noturno, quando estes se elevam novamente (Den et al., 2007).

4.1.4. Imunoglobulina A de secreção (IgA)

A IgA de secreção é uma citocina de secreção que se diferencia das células B na mucosa, e por isto pode ser encontrada em grandes quantidades nas secreções, como nas lágrimas, na saliva e no muco nasal (Lopez-Jornet et al., 2016).

Esta proteína atua no sistema imune. A IgA de secreção é a primeira linha de defesa nas mucosas, ela tem a capacidade de identificação e neutralização de agentes patogênicos, e possui funções antivirais e antifúngicas (Lorenzo-Pouso et al., 2018).

A indução crônica de hormonas de stress como o cortisol, aparentam diminuir a secreção de imunoglobulinas nos fluidos corpóreos (Chojnowska et al., 2021; Dhama et al., 2019). Pode-se dizer que a sIgA serve como um indicador da resistência imunitária ao mecanismo de stress (Dhama et al., 2019).

Na figura 5 constam exemplos de situações que podem alterar os biomarcadores salivares citados no presente trabalho.



Figura 5- Exemplo de fatores de stress a atuar sobre biomarcadores salivares, sendo que sobre o efeito do stress, o cortisol, a cromogranina A e a alfa-amilase aumentam enquanto, a imunoglobulina diminui (Adaptado Dhama et. al, 2019).

5. Manifestações Orais

O impacto das alterações orais na qualidade de vida vem a ser cada vez mais reconhecido como um fator importante para estudo e intervenção, uma vez que as doenças orais são diretamente ligadas a fatores importantes do quotidiano, como, por exemplo, a qualidade de discurso, aparência física, interação social e ao apoio da nutrição (Nadendla et al., 2015). As lesões da cavidade oral costumam ter uma etiologia controversa de carácter multifatorial, onde fatores psicológicos constituem uma variável importante a ser considerada, porém, apesar da medicina investigar a relação das questões psicossociais com patologias orais há muitos anos, esta relação ainda não é bem definida (Suresh et al., 2014).

As alterações originadas nos sistemas nervoso, imune e endócrino, potencializadas pelo stress psicológico possuem como consequência uma maior suscetibilidade à uma série de doenças (Suresh et al., 2014).

Araya e colaboradores (2004), realizaram um estudo relacionando questões psicossociais à presença de patologias orais como: a Estomatite Aftosa Recorrente (EAR), o Líquen Plano Oral (LPO) e a Síndrome da Boca Ardente (SBA). Neste estudo, foram usados dois questionários sendo um o Teste de Experiência Recente (TER), este teste busca avaliar níveis de stress psicológico e o segundo questionário, a escala do *Hospital Anxiety and Depression* (HAD), busca avaliar a maior suscetibilidade a comportamentos depressivos. Quanto aos resultados, foram encontrados indícios de que o estado psicológico aparenta estar relacionado com a atividade destas patologias, e concluíram que o LPO e a EAR parecem ter uma associação maior com quadros de stress psicológico e a SBA aparenta estar mais relacionada com a depressão (Soto Araya et al., 2004).

Para além, dos estudos que usem questionários para avaliar o grau de ansiedade e stress psicológico dos indivíduos, existem também estudos que analisam a relação entre stress psicológico e patologias orais por meio da avaliação da atividade dos biomarcadores específicos para stress. Os seguintes estudos afirmaram relação positiva entre os níveis de cortisol salivar e o estado de stress psicológico em pessoas que sofrem de EAR (Farmaki et al., 2008; Karthikeyan & Aswath, 2016; Nadendla et al., 2015), Valle e colaboradores (2013) não encontraram aumento significativo nos níveis de cortisol entre o grupo controlo e o grupo com a EAR ativa porém, dentro do grupo das pessoas com a

doença ativa verificou-se que os que possuíam maior elevação nos níveis de cortisol também possuíam um quadro clínico mais severo em tamanho, recorrência e na quantidade das lesões (Valle et al., 2013). Para o LPO (Karthikeyan & Aswath, 2016; Jornet et al., 2016). Para a SBA (Aitken-Saavedra et al., 2021; Amenábar et al., 2008).

Uma analogia que se faz pensar sobre a relação da condição de stress psicológico e ansiedade com as manifestações orais, é que relativamente as lesões que afetam as mucosas orais, percebe-se que estas costumam passar por períodos de exacerbação e remissão, períodos estes que parecem estar frequentemente associados à condição psicológica do doente (Suresh et al., 2014).

5.1. Estomatite Aftosa Recorrente Oral

Por definição, de acordo com o *National Cancer Institute*, uma úlcera é: “Uma rutura na pele, no revestimento de um órgão ou na superfície de um tecido. Uma úlcera forma-se quando as células da superfície estão inflamadas, morrem e são eliminadas. As úlceras podem estar ligadas ao cancro e outras patologias”.

A EAR é a doença ulcerativa mais comum na cavidade oral, esta patologia afeta uma média de 20% da população mundial. A qualidade de vida de quem sofre de EAR é muitas vezes diminuída pelo seu quadro clínico que afeta o quotidiano do doente, e que pode ser acompanhado de dor. Uma das características desta doença é que o doente pode sentir a sensação de ardor entre 2h-48h antes do aparecimento da úlcera (Akintoye & Greenberg, 2014).

A etiologia da EAR ainda é desconhecida, e existem várias teorias acerca de fatores locais, sistémicos, imunológicos, hematológicos, e microbiológicos que podem ter relação com o aparecimento desta patologia (Akintoye & Greenberg, 2014).

- Acredita-se que em muitos casos a EAR esteja relacionada a pré-disposição genética, uma vez que cerca de 40% dos pacientes com EAR relatam histórico familiar de presença desta patologia (Queiroz et al., 2018).
- Fatores imunológicos, estudos recentes apontam uma relação entre algumas reações imune-mediadas e o desenvolvimento da EAR. A EAR poderia representar uma resposta mediada por células T a antígenos de *Streptococcus sanguis* que

reage de forma cruzada com a proteína *heat shock* da mitocôndria e assim causar danos a mucosa oral (Akintoye & Greenberg, 2014; Scully & Porter, 2008).

Acredita-se que haja um predomínio das células T CD4⁺ no período pré-ulcerativo e de recuperação e das células T CD8⁺ estão em maior quantidade nos períodos da lesão ativa (Akintoye & Greenberg, 2014).

- Reações alérgicas a certos alimentos, a hipersensibilidade de algumas pessoas a certos condimentos como, chocolate, leite de vaca e glúten, aparenta poder gerar uma maior suscetibilidade ao surgimento de EAR em alguns indivíduos (Giannetti et al., 2018).
- Défices hematológicos, como por exemplo no ácido fólico, no ferro e nas vitaminas B1, B2, B6 e B12 (Queiroz et al., 2018).
- Síndromes como a doença de *Beçhet*, a síndrome de *Beçhet* é uma doença inflamatória crônica, ocorrem vasculites pequenas ou médias proporções. Esta síndrome é caracterizada por úlceras genitais e orais recorrentes, com lesão ocular (Akintoye & Greenberg, 2014).
- Fatores de stress psicológico e a ansiedade também vem a ser postulados como possíveis precipitantes ao aparecimento destas lesões porem não aparentam estar relacionados com a duração das úlceras (Akintoye & Greenberg, 2014).

O segundo grupo são os fatores locais por traumas mecânicos, porem acredita-se que para se desenvolve EAR após um trauma mecânico é necessário haver pré disposição genética (Nadendla et al., 2015; Vandana et al., 2019).

A EAR apresenta ter maior prevalência em jovens entre os 10 a 19 anos de idade e se torna menos frequente em idades mais avançadas, se esta doença se manifestar a partir da terceira década de vida de um doente, é importante que sejam realizados exames complementares em busca de outras desordens médicas que podem estar associadas às lesões, como, doenças imunológicas, hematológicas ou a síndrome de *Behçet* (Akintoye & Greenberg, 2014).

A EAR é formada por úlceras com uma margem eritematosa bem definida e pavimento amarelo-acinzentado. Pode ser dividida em três formas, sendo elas ulcerações aftosas menores, maiores e herpetiformes. (Nadendla et al., 2015).

▪ Ulcerações aftosas menores ou aftas de Mikulicz, conforme Scully e Porter (2008) (Scully & Porter, 2008), este é o grupo que possui a menos recidiva e o tempo de duração das lesões é mais curto quando comparada as demais variantes, com um tempo médio de duração que dura entre 1-2 semanas, a cicatrização da lesão não deixa marcas. Representa cerca de 80% dos casos de EAR e suas características clínicas são:

1. Lesões que possuem cerca de 10 mm de diâmetro e pouco profundada (Gasmi Benahmed et al., 2021; Scully & Porter, 2008).
2. Membrana fibrino-purulenta na superfície (Gasmi Benahmed et al., 2021; Scully & Porter, 2008).
3. Ocupa com maior incidência a mucosa não queratinizada, sendo as mucosas jugal e labial onde estas lesões mais se manifestam seguido pela superfície ventral da língua, pelo fundo do vestibulo, pelo assoalho da boca e pelo palato mole (Gasmi Benahmed et al., 2021; Scully & Porter, 2008).

A figura 6 representa uma lesão de ulceração aftosa menor no interior do lábio inferior.



Figura 6- Lesão de Estomatite Aftotosa, forma menor: Lesão solitária na parte interna do lábio inferior (Imagem gentilmente cedida, retirada de Cawson 9º ed.).

▪ Ulcerações aftosas maiores ou doença de Sutton's, de acordo com Preeti et al (2011) (Preeti et al., 2011), estas lesões começam a se manifestar após a puberdade, e tem uma duração mais longa que as demais, podendo variar de 10 dias – 6 semanas, ou

em alguns casos esta situação pode durar meses. As feridas deixam cicatrizes que com o passar dos anos pode levar a consequências secundárias, como para o movimento de encerramento das arcadas. Suas características clínicas são:

1. Diâmetro de até 1 cm, e com uma profundidade maior que as EAR menores (Altenburg et al., 2007; Preeti et al., 2011).
2. Afeta qualquer área da cavidade oral, sendo as mais afetadas: mucosa interna do lábio, língua e palato mole (Altenburg et al., 2007; Preeti et al., 2011).
3. Eritema de aspeto brilhante ao redor das lesões (Altenburg et al., 2007; Preeti et al., 2011).
4. Forma irregular (Altenburg et al., 2007; Preeti et al., 2011).

A figura 7 representa uma EAR maior em sua fase ativa e na figura 8 é possível observar a mesma ferida no período de cicatrização.



Figura 7- Lesão de estomatite aftosa, forma maior, úlcera extensa e profunda. na parte interna da bochecha (Imagem gentilmente cedida, retirada de Cawson 9º ed.).



Figura 8- Fase de cura/cicatrização da estomatite aftosa recorrente maior, apresentada anteriormente (figura 7), a lesão de úlcera está diminuída, porém, a cicatrização apresenta tecido de retração da mucosa circundante (Imagem gentilmente cedida, retirada de Cawson 9º ed.).

▪ Ulcerações Aftosas Herpetiformes, é a forma mais rara da doença. É o tipo de EAR que possui maior número de lesões em simultâneo e a maior frequência de recidiva. Apesar do nome não existe evidência da presença do herpes *simplex vírus* e nem responde ao tratamento com aciclovir (Gasmi Benahmed et al., 2021). Suas características clínicas são:

1. Diâmetro entre 1-2mm (Altenburg et al., 2007; Preeti et al., 2011).
2. Frequentemente múltiplas lesões pequenas que podem colapsar entre si e se tornar lesões maiores e irregulares (Preeti et al., 2011; Queiroz et al., 2018).
3. Esta úlcera geralmente acomete os lábios, bochechas, língua, faringe, palato, gengiva e assoalho oral (Akintoye & Greenberg, 2014; Gasmi Benahmed et al., 2021).
4. As lesões de úlcera herpetiforme aparentam afetar preferencialmente mulheres (Altenburg et al., 2007; Gasmi Benahmed et al., 2021)

A figura 9 representa lesões múltiplas de estomatite aftosa recorrente do tipo herpetiformes



Figura 9- Lesões de Estomatite Aftosa Recorrente Herpetiforme: nota-se várias pequenas úlceras puntiformes espalhadas pela parte interna do lábio superior (Imagem gentilmente cedida, retirada de Cawson 9º ed.).

5.1.1 Diagnóstico

A nível histológico esta doença não possui nenhuma característica única que sirva para ser distinguida. O diagnóstico é feito por exclusão de outras patologias, é importante que para a avaliação o médico tenha em conta na anamnese o número, a forma, o tamanho a duração e frequência das crises desta patologia (Queiroz et al., 2018).

As úlceras da EAR podem assimilar-se a patologias causadas pelo vírus do herpes *simplex*, a doença de *Adamantiades-Behçet*, a doença de *Crohn's*, pênfigo vulgar e penfigóide são exemplos de patologias a serem consideradas para o diagnóstico diferencial (Gasmi Benahmed et al., 2021).

5.1.2 Tratamento

O tratamento consiste em buscar diminuir a dor nas ulcerações, acelerar e aprimorar o processo de cicatrização de forma a induzir uma resposta imune local e prevenir infeções secundárias, este pode ser efetuado de forma tópica ou sistémica (Scully & Porter, 2008).

Em casos leves em que as lesões não afetam a vida do doente de forma relativa não existe necessidade de se fazer tratamento, uma vez que a expectativa é que a EAR se cure de forma espontânea entre 7-14 dias (Altenburg et al., 2007).

1. Tratamento Tópico:

Tratamento tópico pode ser considerado como a primeira linha para o tratamento das EAR, o seu uso é estimado por estes não apresentarem muitos efeitos secundários e existem baixos riscos para interação medicamentosa (Gasmi Benahmed et al., 2021).

O uso do glucocorticoides se mostra eficiente para diminuir o tamanho das lesões ou até para as eliminar, principalmente se o uso deste for feito em um período inicial ao surgimento da úlcera (Akintoye & Greenberg, 2014).

Agentes anti sépticos: clorexidina e triclosan (Altenburg et al., 2007).

Anti-inflamatórios: diclofenaco e cloridrato de benzidamina (Belenguer-Guallar et al., 2014).

Anestésicos tópicos, exemplo é lidocaína 2% em gel, e a benzocaína em pastilha para dissolver ou colutório já pronto, os anestésicos são bons para aliviar a dor, porém não são efetivos na cicatrização (Altenburg et al., 2007).

Antibióticos da família das tetraciclina (Akintoye & Greenberg, 2014; Tarakji et al., 2015).

2. Tratamento Sistémico:

O tratamento sistémico deve ser considerado em especial para os doentes que tenham uma maior frequência no aparecimento das lesões do EAR menor, e aos que sofrem de EAR maior (Akintoye & Greenberg, 2014).

Corticoides orais, como a prednisona são bastante utilizados. Outros fármacos como, a talidomida e a dapsona também apresentam ação imunossupressoras e ação anti-inflamatórias e, mostram-se eficientes para acelerar a cura no auxílio da prevenção de novos episódios de EAR (Queiroz et al., 2018).

Colchicina, pela sua ação anti-inflamatória, este fármaco inibe a ação quimiotática dos neutrófilos (Altenburg et al., 2007).

Antibióticos orais, como a penicilina G potássio, que mostra competência para auxiliar na diminuição dos sintomas e na cura (Akintoye & Greenberg, 2014).

5.2 Líquen Plano Oral

O LPO é uma patologia mucocutânea crônica de caráter inflamatório, que afeta entre 0.5-2% da população mundial. Esta patologia acomete com maior frequência pessoas de meia-idade e mulheres, sendo o ratio entre homens e mulheres de 1.5:1 (Chiang et al., 2018).

A LPO é representada maioritariamente por lesões reticulares que podem ser acompanhadas por LPO de características eritematosas, em placa, reticular, erosiva, bolhosa ou, de lesões papular. A LPO é considerada uma patologia com potencial maligno, com progressão para o cancro que afeta 2.28% das pessoas que possuem LPO (Carrique et al., 2022).

As lesões por LPO costumam ser bilaterais, relativamente simétricas e atingem principalmente a mucosa jugal posterior, o dorso da língua e a mucosa labial superior e inferior (Canto et. al, 2011).

A fisiopatologia do LPO ainda não é bem esclarecida, podendo estar relacionada a diversos fatores (Carrique et al., 2022). Sabe-se que é uma doença de caráter autoimune, iniciada ou exacerbado por fatores endógenos ou exógenos. Acredita-se que esta patologia possa ser causada por uma interação entre as células T citotóxicas (CD8+) e T-*helper* (CD4+), que causam um intenso infiltrado inflamatório de células T na interface tecidual do tecido conjuntivo epitelial (Alrashdan et al., 2016). Entre muitos outros fatores causais que parecem estar relacionados com a piora do quadro clínico ou com o início desta patologia, entre estes fatores estão algumas desordens de caráter psicológico, tal qual o stress e a depressão (Carrique et al., 2022), a diabetes *mellitus*, o uso de drogas, hipertensão, neoplasias, pré-disposição genética e a hepatite C são alguns fatores que aparentam estar relacionados com o líquen plano oral (Alrashdan et al., 2016; Chiang et al., 2018).

- O LPO reticular é constituído por um padrão de estrias brancas entrelaçadas, ou também conhecidas por estrias de *Wickham*, a sua localização mais frequente é na região posterior da mucosa jugal. Na presença de candidíase a realização do diagnóstico pode ser prejudicada (Chiang et al., 2018).

Na figura 10 observam-se estrias de *Wickham*, em um LPO tipo reticular na mucosa jugal interior e lábio inferior



Figura 10- Lesão de líquen plano oral tipo reticular com presença das estrias de *Wickham* (Imagem autorizada, retirada de Gupta & Jawanda, 2015).

- O LPO de caráter em placa ocorre com maior incidência na superfície do dorso da língua e na mucosa jugal. Possui uma coloração esbranquiçada, seu aspeto pode confundir com uma leucoplasia (Elenbaas et. al, 2021).

A imagem 11 representa uma lesão de LPO em placa na superfície da língua



Figura 11- Lesão de líquen plano oral na superfície da língua (Imagem autorizada, retirada de Gupta & Jawanda, 2015).

- LPO de caráter papular é uma forma rara que contém pequenas áreas brancas em relevo e pode apresentar estrias discretas, costuma ser acompanhada de outra variante de LPO (Elenbaas et. al, 2021).

Na figura 12 se observa uma lesão bilateral, no mesmo paciente, de uma lesão de LPO papular e reticular na mucosa jugal anterior.

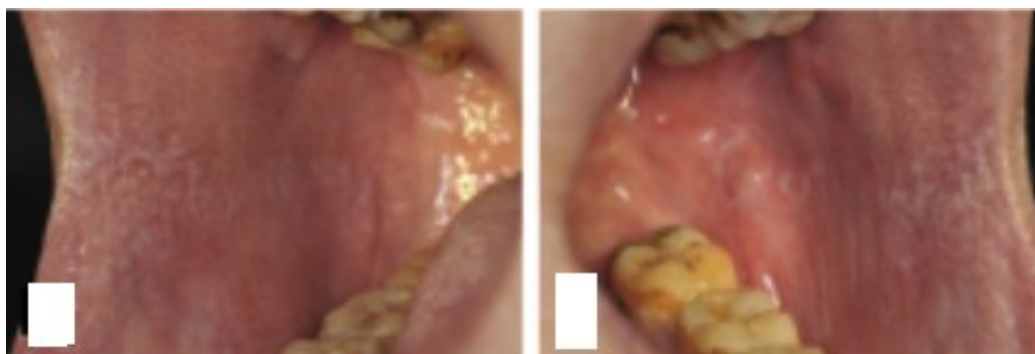


Figura 12- Lesão de líquen plano oral dos tipos papular e reticular na mucosa jugal (Adaptado Chiang et. al, 2018).

- A LPO de caráter erosivo manifesta-se através de lesão ulcerativa de cor encarnada brilhante, de aspeto bem demarcado, costumam estar rodeadas por pápulas típicas e vê-se inflamação. Dependendo da localização podem dar origem a uma gengivite descamativa, e pode ser considerada dolorosa ou, ao menos incomodativa ao doente, que por vezes relatam sensação de ardor (Nico et. al, 2011; Elenbaas et. al, 2021).

A figura 13 representa uma lesão de LPO do tipo erosivo e de bordos do tipo eritematoso na mucosa jugal do paciente.



Figura 13- Lesão de líquen plano oral dos tipos ulcerativo e eritematoso (Imagem autorizada, retirada de Gupta & Jawanda, 2015).

- LPO de caráter atrófico ou eritematoso, clinicamente nota-se zonas irregulares avermelhadas que podem estar acompanhadas de estrias, ulceração e eritema, estas costumam a aparecer em locais que já foram anteriormente afetadas por lesões de LPO (Elenbaas et. al, 2021).

A figura 14 representa uma lesão de LPO do tipo atrófica e erosivo na mucosa jugal posterior, bilateral, no mesmo paciente, com atenção a lesão da direita que é atrófica-erosiva-ulcerativa.

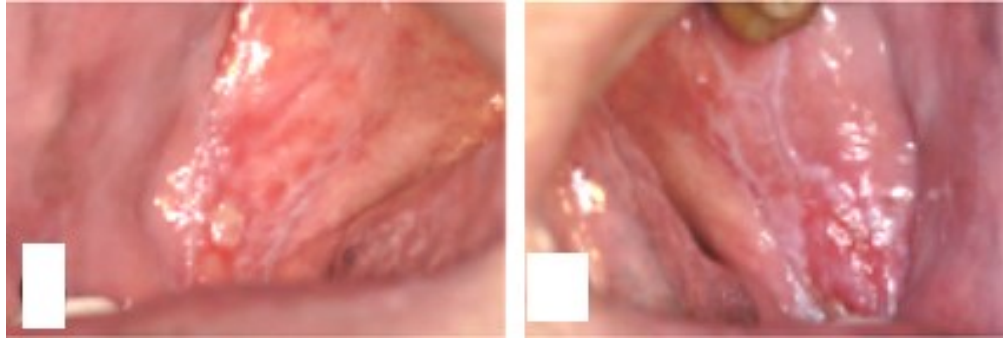


Figura 14- Lesão de líquen plano oral bilateral. A imagem esquerda apresenta lesão do tipo atrófica e erosiva. A imagem da direita apresenta lesão do tipo atrófica, erosiva e ulcerativa (Adaptado, Chiang et. al, 2018).

- LPO de caráter bolhoso, é constituído por superfícies ulcerativas dolorosas. As bolhas geralmente geram uma ulceração (Elenbaas et. al, 2021).

5.2.1 Diagnóstico

A nível histopatológico o LPO possui características clássicas que devem ser encontradas na lâmina para a confirmação desta patologia. Existe um infiltrado inflamatório em banda, maioritariamente formado por linfócitos T citotóxicos/CD8+, encontrados logo abaixo do epitélio (faixa subepitelial); degeneração liquefativa do epitélio da camada basal ou, degeneração hidrópica; cristas epiteliais em formato de serra, hiperkeratose, e a presença de corpos apoptóticos, depósitos hialinos ou “corpos de Civatte” (Nico et. al, 2011).

A figura 15 representa uma amostra histológica de uma lesão de LPO, sendo possível observar alterações características na lâmina.

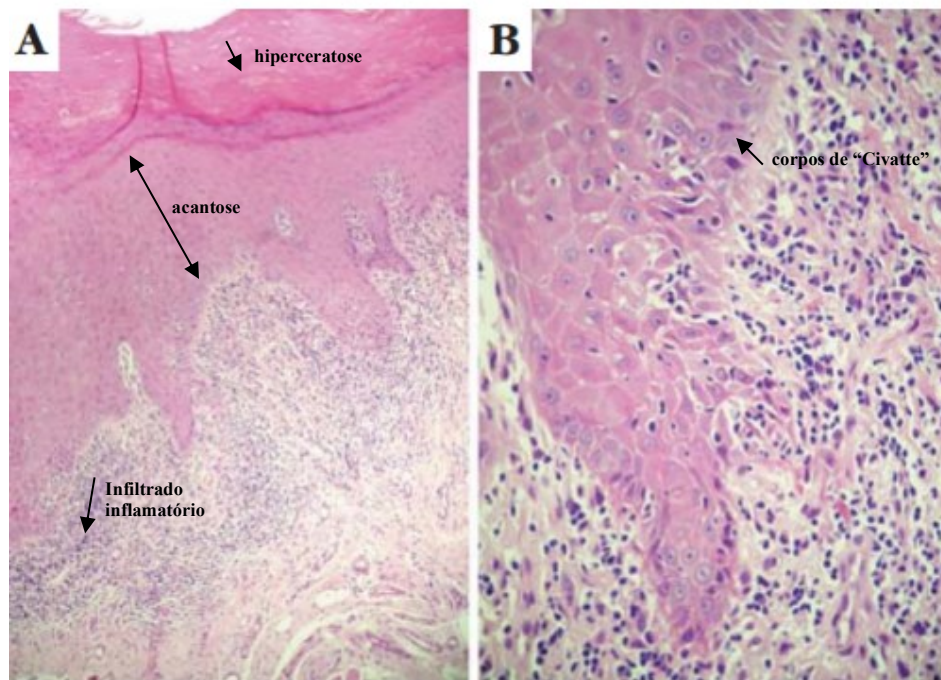


Figura 15- A) Aspeto histopatológico do Líquen Plano Oral de lesão papular na mucosa: presença de hiperqueratose, acantose de forma irregular infiltrado inflamatório denso nas porções superficiais da lamina própria e degeneração da camada basal. B) crista epitelial a mostrar uma degeneração da camada basal e a presença de “corpos de Civatte” (Adaptado, Nico et. al, 2011).

O diagnóstico diferencial inclui reações liquenoides orais, que se assemelham clínica e histologicamente e que podem surgir por vários fatores, inclusive o contato com a amálgama dentária e resinas, reações de hipersensibilidade, o uso de algumas soluções farmacológicas. Uma anamnese e um exame intraoral cauteloso é essencial para verificar fatores que possam provocar reações liquenoides, a remoção destes fatores deve ser feita e posteriormente verificar se houve melhoras no quadro (Elenbaas et. al, 2022; Nico et al., 2011).

O LPO erosivo/atrófico pode se assimilar à uma eritroplasia, porém a eritroplasia costuma ser assimétrica e unilateral e estar associada a fatores de trauma, como uma mordida lateral (Chiang et al., 2018).

5.2.2 Tratamento

O tratamento depende da complexidade das lesões, o tratamento é realizado para controlar ou diminuir os sintomas e evitar as recidivas porém, ainda não há cura concreta,

é importantes que doentes que mostrem lesões erosivas sejam acompanhados regularmente em intervalos de 6 meses (Chiang et al., 2018).

O *gold standart* para tratar o LP são os glucocorticoides para uso tópico de baixa, média ou alta potência e aplicação de 2-3x ao dia. Caso o uso de glucocorticoide tópicos não resulte, o tratamento pode ser feito via oral com prednisona, por exemplo. Uma terceira opção é pela aplicação de injeção intraoral de substância a base de glucocorticoides nas lesões (Chiang et al., 2018).

Imunossupressores tópicos como os inibidores de calcineurina podem ser introduzidos ao tratamento porém, o uso deste deve ser feito com alguma cautela uma vez que existem evidencias de que o uso destes medicamentos pode estar associado com uma evolução do LPO para uma lesão maligna (Nico et. al, 2011).

5.3 Síndrome da Boca Ardente

De acordo com o *The International Classification of Headache Disorders*, a Síndrome da Boca Ardente Primária descreve-se pela “Sensação de ardor ou disestesia, que ocorre diariamente mais de 2 horas por dia e venha a decorrer por mais de 3 meses, sem sinais clínicos evidentes”.

Acredita-se que sua prevalência seja de 0.5- 8% da população sendo as mulheres cerca de 7 vezes mais afetadas que os homens (Klein et al., 2020). A SBA é uma condição caracterizada por uma sensação de dor e/ou ardor que geralmente afeta a cavidade oral de forma bilateral com ausência de lesões na mucosa ou outros sinais clínicos. É considerada uma dor de caráter neuropático que pode afetar qualquer área da cavidade oral, acomete com maior frequência a língua, principalmente nos 2/3 anteriores, na ponta do dorso e nas margens laterais da língua, seguido dos lábios inferiores e palato duro (Amenábar et al., 2008; Gurvits & Tan, 2013).

Antigamente a SBA era considerada unicamente uma doença de caráter idiopático, atualmente, quando existem condições que possam induzir a uma sensação de boca ardente classificasse como SBA secundária. A SBA pode ser acompanhada de disguesia e/ou xerostomia subjetiva (Gurvits & Tan, 2013). Os sintomas da SBA apresentam características de dor neuropática e incomodativa que podem como resultado,

diminuir a participação social de quem a tem, e provocar um impacto negativo na vida destes doentes (Feller et al., 2017).

Outra forma de dividir a SBA é em tipo 1, tipo 2 e tipo 3 sendo (Gurvits & Tan, 2013; Klasser et al., 2016):

Tipo 1: Paciente não apresenta dor apenas num primeiro momento do dia, porem a dor começa no decorrer e tem o seu pico a tarde. Representa 35% dos casos. É mais provável que este grupo esteja relacionado a problemas endócrinos e sistémico como, uma deficiência nutricional.

Tipo 2: Sensação de queimadura durante todo o dia, inclusive pela manhã e gera dificuldades para adormecer. O problema no sono leva a outras questões como, alterações de humor, menor desejo de socializar e mudanças nos hábitos alimentares. Acomete aproximadamente 55% dos pacientes.

Tipo 3: Caracterizada por sensação de queimadura intermitente, apenas em alguns dias, a sensação de dor acomete lugares menos usuais como, a garanta e o pavimento da boca.

A SBA é uma doença que aparenta ter carácter multifatorial e uma fisiopatologia ainda indefinida (Bookout et al., 2022). Pode estar relacionada com a disfunção na tireóide, questões psicológicas, infeções orais, uso de fármacos, deficiências a nível de vitaminas do complexo B (B1,B2,B6 e B12), ferritina, ácido fólico entre outros (Gurvits & Tan, 2013).

A dor na SBA é considerada a nível quantitativo parecida a uma dor nos dentes, porém, distinta em carácter qualitativo. Os sintomas da SBA podem durar de meses a anos, podendo desta forma ser considerada uma dor de carácter crónico (Amenábar et al., 2008).

5.3.1 Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico para SBA primária consistem na exclusão de outros achados clínicos ou condições sistémicas (Feller et al., 2017).

O diagnóstico para SBA secundária consistem na identificação através de uma anamnese contundente, exame clínico minucioso e meios complementares de

diagnóstico, fatores que possam ser responsáveis e fazer a remoção destes, se não houver cura é uma SBA idiopática (Klasser et al., 2016).

Alguns fatores que podem possivelmente provocar a sensação de ardor bucal são:

Fatores locais: corrosão galvânica, higiene oral deficiente, hábitos para-funcionais, prótese mal-adaptada, hipersensibilidade a materiais dentários e candidíase (Klasser et al., 2016; Klein et al., 2020).

Fatores sistêmicos: hipertireoidismo, diabetes *mellitus*, vitaminas do complexo B, alguns fármacos, refluxo esofágico, menopausa, deficiência de ferro e ácido fólico, xerostomia e Síndrome de Sjogren, efeitos secundários de fármacos e infecções no trato respiratório (Klasser et al., 2016; Klein et al., 2020).

Fatores psicológicos: depressão e ansiedade (Klasser et al., 2016; Klein et al., 2020).

5.3.2 Tratamento

O tratamento só pode ser proposto após definir se o doente possui SBA primária ou secundária, se a primeira hipótese for de que se trata de uma SBA secundária, o primeiro passo é suprir ou retirar o agente causador e depois observar se houve melhoria no quadro clínico (Gurvits & Tan, 2013).

A cura para a SBA idiopática ainda não está elucidada e apresenta uma taxa de sucesso pouco conclusiva, a SBA é tratada como uma dor neuropática crónica. O tratamento pode ser feito por via tópica, sistémica (Gurvits & Tan, 2013), com o auxílio de terapia cognitiva e comportamental e com o uso de terapia a laser de baixa intensidade, ainda não existe um *standart* para tratar SBA idiopática (Bookout et al., 2022).

O tratamento pela via tópica pode ser feito através da aplicação de capsaicin, que é um analgésico com ação dessensibilizante que atua nos neurónios sensoriais aferentes para tratar a dor neuropática. Clonazepam, uma benzodiazepina, agonista do neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA) (Klein et al., 2020).

O tratamento por via sistêmica pode ser realizado através da administração de clonazepam; antidepressivos tricíclicos (amitripitilina, nortripitilina e clomiprimina) e a gabapentina, que é um anticonvulsivante que também atua como agonista GABA (Klein et al., 2020).

Terapia com laser de baixa intensidade estimula a produção e secreção de β -endorfina e diminui a secreção de bradicinina, inibe a despolarização das fibras C, que são responsáveis pela transmissão da dor e estímulos de calor, em muitos doentes esta terapia mostra a capacidade de aliviar a sensação de queimadura (Bookout et al., 2022).

III. CONCLUSÃO

A resposta ao stress consiste numa série de alterações fisiológicas que permite ao ser humano adaptar-se. Esta resposta é fundamental para a sobrevivência humana, e só é prejudicial quando o organismo não consegue adaptar-se frente aos fatores de stress.

Percebe-se que é essencial estudar a relação do stress, em especial o stress psicológico e ansiedade, pela sua frequente presença no quotidiano moderno. É também importante estudar o seu mecanismo de ação e as consequências destes mecanismos para o organismo. É um campo amplo e ainda não estão bem definidas as relações dos mecanismos de stress e ansiedade para a maioria das patologias de caráter idiopático, tornando-se desta forma, que este seja um campo de interesse para o investimento em estudos.

O cortisol salivar é o biomarcador com maior número de estudos e um bom indicador do eixo HPA, porém, os outros biomarcadores que podem ser encontrados na saliva, como, o IgA para aferir a atividade do sistema imune, a CgA e a sAA para verificar a atividade do SNA, também são relevantes para o estudo no campo do stress psicológico e ansiedade. Estudar estes biomarcadores em conjunto é uma forma de procurar uma abordagem mais interativa do funcionamento do eixo HPA, do SNA e do sistema imune.

Apesar da CgA ser ainda um biomarcador relativamente recente, investir em estudos que testam sua atividade comparativamente a outros biomarcadores salivares, é fundamental para credibilizar ou descartar o uso desta glicoproteína.

Não existem estudos longitudinais e contundentes suficientes para afirmar que a relação do stress psicológico e ansiedade sejam causa da exacerbação ou do início de patologias orais como, a Estomatite Aftosa Recorrente, com o Líquen Plano e a Síndrome da Boca Ardente, porém, há evidências de uma conexão entre estes estados psicológicos e algumas patologias orais.

Muitos estudos que fazem a ligação entre stress/ansiedade e patologias orais usam testes escritos. Mensurar os níveis de stress e ansiedade de alguém por meio destes testes escritos é um grande desafio, pois, estes testes podem apresentar uma leitura não fiável, uma vez que cada individuo possui a sua própria percepção sobre o que é o stress e como o sente.

Compete ao médico dentista não desacreditar do doente, pedir exames complementares de diagnóstico e incentivar a procura de uma equipa multidisciplinar para tratar de patologias multifatoriais, para desta forma chegar ao melhor tratamento possível a curto e a longo prazo.

IV. BIBLIOGRAFIA

- Ali, N., & Pruessner, J. C. (2012). The salivary alpha amylase over cortisol ratio as a marker to assess dysregulations of the stress systems. *Physiology and Behavior*, 106(1), 65–72. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.10.003>
- Altenburg, A., Abdel-Naser, M. B., Seeber, H., Abdallah, M., & Zouboulis, C. C. (2007). Practical aspects of management of recurrent aphthous stomatitis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, 21(8), 1019–1026. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2007.02393.x>
- Amenábar, J. M., Pawlowski, J., Hilgert, J. B., Hugo, F. N., Bandeira, D., Lhüller, F., & Lopes de Souza, M. A. (2008). Anxiety and salivary cortisol levels in patients with burning mouth syndrome: case-control study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 105(4), 460–465. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2007.10.002>
- Angelousi A, Margioris AN, Tsatsanis C. ACTH Action on the Adrenals. [Updated 2020 Jun 13]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279118/>
- Akintoye, S. O., & Greenberg, M. S. (2014). Recurrent aphthous stomatitis. *Dental clinics of North America*, 58(2), 281–297. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2013.12.002>
- Bae, Y. J., Reinelt, J., Netto, J., Uhlig, M., Willenberg, A., Ceglarek, U., Villringer, A., Thiery, J., Gaebler, M., & Kratzsch, J. (2019). Salivary cortisone, as a biomarker for psychosocial stress, is associated with state anxiety and heart rate. *Psychoneuroendocrinology*, 101(September 2018), 35–41. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.10.015>
- Berger, I., Werdermann, M., Bornstein, S. R., & Steenblock, C. (2019). The adrenal gland in stress – Adaptation on a cellular level. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 190, 198–206. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.04.006>
- Bookout, G. P., Ladd, M., & Short, R. E. (2022). *Burning Mouth Syndrome*.
- Canto, A. M. D., Müller, H., Freitas, R. R. D., & Santos, P. S. D. S. (2010). Oral lichen planus

(OLP): clinical and complementary diagnosis. *Anais brasileiros de dermatologia*, 85, 669-675.

Cay, M., Ucar, C., Senol, D., Cevirgen, F., Ozbag, D., Altay, Z., & Yildiz, S. (2018). Effect of increase in cortisol level due to stress in healthy young individuals on dynamic and static balance scores. *Northern Clinics of Istanbul*, 5(4), 295–301. <https://doi.org/10.14744/nci.2017.42103>

Chiang, C.-P., Yu-Fong Chang, J., Wang, Y.-P., Wu, Y.-H., Lu, S.-Y., & Sun, A. (2018). Oral lichen planus - Differential diagnoses, serum autoantibodies, hematinic deficiencies, and management. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan Yi Zhi*, 117(9), 756–765. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.01.021>

Chojnowska, S., Ptaszyńska-Sarosiek, I., Kępka, A., Knaś, M., & Waszkiewicz, N. (2021). Salivary Biomarkers of Stress, Anxiety and Depression. *Journal of Clinical Medicine*, 10(3). <https://doi.org/10.3390/jcm10030517>

Damasio, A., & Damasio, H. (2016). Exploring the concept of homeostasis and considering its implications for economics. *Journal of Economic Behavior and Organization*, 126, 125–129. <https://doi.org/10.1016/j.jebo.2015.12.003>

De Porras-Carrique, T., González-Moles, M. Á., Warnakulasuriya, S., & Ramos-García, P. (2022). Depression, anxiety, and stress in oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Investigations*, 26(2), 1391–1408. <https://doi.org/10.1007/s00784-021-04114-0>

Dhabhar, F. S. (2014). Effects of stress on immune function: the good, the bad, and the beautiful. *Immunologic Research*, 58(2–3), 193–210. <https://doi.org/10.1007/s12026-014-8517-0>

Dhama, K., Latheef, S. K., Dadar, M., Samad, H. A., Munjal, A., Khandia, R., Karthik, K., Tiwari, R., Yattoo, M. I., Bhatt, P., Chakraborty, S., Singh, K. P., Iqbal, H. M. N., Chaicumpa, W., & Joshi, S. K. (2019). Biomarkers in stress related diseases/disorders: Diagnostic, prognostic, and therapeutic values. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 6(October). <https://doi.org/10.3389/fmolb.2019.00091>

- Den, R., Toda, M., Nagasawa, S., Kitamura, K., & Morimoto, K. (2007). Circadian rhythm of human salivary chromogranin A. *Biomedical Research (Tokyo, Japan)*, 28(1), 57–60. <https://doi.org/10.2220/biomedres.28.57>
- Den, R., Toda, M., Ohira, M., & Morimoto, K. (2011). Levels of awakening salivary CgA in response to stress in healthy subjects. *Environmental Health and Preventive Medicine*, 16(3), 155–157. <https://doi.org/10.1007/s12199-010-0179-5>
- de Joussineau, C., Sahut-Barnola, I., Levy, I., Saloustros, E., Val, P., Stratakis, C. A., & Martinez, A. (2012). The cAMP pathway and the control of adrenocortical development and growth. *Molecular and cellular endocrinology*, 351(1), 28–36. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.10.006>
- Dhabhar, F. S. (2014). Effects of stress on immune function: the good, the bad, and the beautiful. *Immunologic Research*, 58(2–3), 193–210. <https://doi.org/10.1007/s12026-014-8517-0>
- Dhama, K., Latheef, S. K., Dadar, M., Samad, H. A., Munjal, A., Khandia, R., Karthik, K., Tiwari, R., Yattoo, M. I., Bhatt, P., Chakraborty, S., Singh, K. P., Iqbal, H. M. N., Chaicumpa, W., & Joshi, S. K. (2019). Biomarkers in stress related diseases/disorders: Diagnostic, prognostic, and therapeutic values. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 6(October). <https://doi.org/10.3389/fmolb.2019.00091>
- Dickerson, S. S., & Kemeny, M. E. (2004). Acute stressors and cortisol responses: a theoretical integration and synthesis of laboratory research. *Psychological Bulletin*, 130(3), 355–391. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.130.3.355>
- Dodds, M. W. J., Johnson, D. A., & Yeh, C.-K. (2005). Health benefits of saliva: a review. *Journal of Dentistry*, 33(3), 223–233. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2004.10.009>
- Eguia-del Valle, A., Martínez-Conde-Llamosas, R., López-Vicente, J., Uribarri-Etxebarria, A., & Aguirre-Urizar, J.-M. (2013). Salivary cortisol determination in patients from the Basque Country with recurrent aphthous stomatitis. A pilot study. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 18(2), e207-11. <https://doi.org/10.4317/medoral.18110>
- Elenkov, I. J. (2004). Glucocorticoids and the Th1/Th2 balance. *Annals of the New York*

Academy of Sciences, 1024, 138–146. <https://doi.org/10.1196/annals.1321.010>

Feller, L., Fourie, J., Bouckaert, M., Khammissa, R. A. G., Ballyram, R., & Lemmer, J. (2017). Burning Mouth Syndrome: Aetiopathogenesis and Principles of Management. *Pain Research & Management*, 2017, 1926269. <https://doi.org/10.1155/2017/1926269>

Gasmi Benahmed, A., Noor, S., Menzel, A., & Gasmi, A. (2021). Oral Aphthous: Pathophysiology, Clinical Aspects and Medical Treatment. *Archives of Razi Institute*, 76(5), 1155–1163. <https://doi.org/10.22092/ari.2021.356055.1767>

Gjerstad, J. K., Lightman, S. L., & Spiga, F. (2018). Role of glucocorticoid negative feedback in the regulation of HPA axis pulsatility. *Stress (Amsterdam, Netherlands)*, 21(5), 403–416. <https://doi.org/10.1080/10253890.2018.1470238>

Giacomello, G., Scholten, A., & Parr, M. K. (2020). Current methods for stress marker detection in saliva. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 191, 113604. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2020.113604>

Giannetti, L., Murri Dello Diago, A., & Lo Muzio, L. (2018). Recurrent aphtous stomatitis. *Minerva Stomatologica*, 67(3), 125–128. <https://doi.org/10.23736/S0026-4970.18.04137-7>

Godoy, L. D., Rossignoli, M. T., Delfino-Pereira, P., Garcia-Cairasco, N., & de Lima Umeoka, E. H. (2018). A Comprehensive Overview on Stress Neurobiology: Basic Concepts and Clinical Implications. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 12, 127. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00127>

Gomaa, N., Glogauer, M., Nicolau, B., Tenenbaum, H., Siddiqi, A., Fine, N., & Quiñonez, C. (2020). Stressed-Out Oral Immunity: A Gateway From Socioeconomic Adversity to Periodontal Disease. *Psychosomatic Medicine*, 82(2), 126–137. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000774>

Gupta, S., & Jawanda, M. K. (2015). Oral Lichen Planus: An Update on Etiology, Pathogenesis, Clinical Presentation, Diagnosis and Management. *Indian journal of dermatology*, 60(3), 222–229. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.156315>

Gurvits, G. E., & Tan, A. (2013). Burning mouth syndrome. *World Journal of*

Gastroenterology, 19(5), 665–672. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i5.665>

Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. (2018). *Cephalalgia: an international journal of headache*, 38(1), 1–211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>

Herman, J. P., McKlveen, J. M., Solomon, M. B., Carvalho-Netto, E., & Myers, B. (2012). Neural regulation of the stress response: Glucocorticoid feedback mechanisms. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 45(4), 292–298. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2012007500041>

Herman, J. P., McKlveen, J. M., Ghosal, S., Kopp, B., Wulsin, A., Makinson, R., Scheimann, J., & Myers, B. (2016). Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Stress Response. *Comprehensive Physiology*, 6(2), 603–621. <https://doi.org/10.1002/cphy.c150015>

Herman, J. P., Ostrander, M. M., Mueller, N. K., & Figueiredo, H. (2005). Limbic system mechanisms of stress regulation: hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 29(8), 1201–1213. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2005.08.006>

Juster, R. P., McEwen, B. S., & Lupien, S. J. (2010). Allostatic load biomarkers of chronic stress and impact on health and cognition. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35(1), 2–16. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.10.002>

Kanamaru, Y., Kikukawa, A., & Shimamura, K. (2006). Salivary chromogranin-A as a marker of psychological stress during a cognitive test battery in humans. *Stress (Amsterdam, Netherlands)*, 9(3), 127–131. <https://doi.org/10.1080/14769670600909594>

Karthikeyan, P., & Aswath, N. (2016). Stress as an etiologic co-factor in recurrent aphthous ulcers and oral lichen planus. *Journal of Oral Science*, 58(2), 237–240. <https://doi.org/10.2334/josnusd.15-0610>

Kaur, D., Behl, A. B., & Isher, P. P. S. (2016). Oral manifestations of stress-related disorders in the general population of Ludhiana. *Journal of Indian Academy of Oral Medicine and*

Radiology, 28(3), 262–269. <https://doi.org/10.4103/0972-1363.195671>

Klasser, G. D., Grushka, M., & Su, N. (2016). Burning Mouth Syndrome. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, 28(3), 381–396. <https://doi.org/10.1016/j.coms.2016.03.005>

Klein, B., Thoppay, J. R., De Rossi, S. S., & Ciarrocca, K. (2020). Burning Mouth Syndrome. *Dermatologic Clinics*, 38(4), 477–483. <https://doi.org/10.1016/j.det.2020.05.008>

Lee, D. Y., Kim, E., & Choi, M. H. (2015). Technical and clinical aspects of cortisol as a biochemical marker of chronic stress. *BMB Reports*, 48(4), 209–216. <https://doi.org/10.5483/BMBRep.2015.48.4.275>

Lee, T., Shimizu, T., Iijima, M., Obinata, K., Yamashiro, Y., & Nagasawa, S. (2006). Evaluation of psychosomatic stress in children by measuring salivary chromogranin A. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*, 95(8), 935–939. <https://doi.org/10.1080/08035250500538940>

Liberman, A. C., Budziński, M. L., Sokn, C., Gobbini, R. P., Steininger, A., & Arzt, E. (2018). Regulatory and Mechanistic Actions of Glucocorticoids on T and Inflammatory Cells. *Frontiers in Endocrinology*, 9, 235. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00235>

Lopez-Jornet, P., Cayuela, C. A., Tvarijonaviciute, A., Parra-Perez, F., Escribano, D., & Ceron, J. (2016). Oral lichen planus: salival biomarkers cortisol, immunoglobulin A, adiponectin. *Journal of Oral Pathology & Medicine: Official Publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, 45(3), 211–217. <https://doi.org/10.1111/jop.12345>

Lorenzo-Pouso, A. I., Pérez-Sayáns, M., Bravo, S. B., López-Jornet, P., García-Vence, M., Alonso-Sampedro, M., Carballo, J., García-García, A., & Zalewska, A. (2018). Protein-Based Salivary Profiles as Novel Biomarkers for Oral Diseases. *Disease Markers*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/6141845>

Łoś, K., & Waszkiewicz, N. (2021). Biological markers in anxiety disorders. *Journal of Clinical Medicine*, 10(8). <https://doi.org/10.3390/jcm10081744>

Malek, H., Ebadzadeh, M. M., Safabakhsh, R., Razavi, A., & Zaringhalam, J. (2015). Dynamics

of the HPA axis and inflammatory cytokines: Insights from mathematical modeling. *Computers in Biology and Medicine*, 67, 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2015.09.018>

Martina, E., Campanati, A., Diotallevi, F., & Offidani, A. (2020). Saliva and oral diseases. *Journal of Clinical Medicine*, 9(2). <https://doi.org/10.3390/jcm9020466>

McEwen, B. S. (2017). Neurobiological and Systemic Effects of Chronic Stress. *Chronic Stress*, 1. <https://doi.org/10.1177/2470547017692328>

McEwen, B. S., Gray, J. D., & Nasca, C. (2015). 60 YEARS OF NEUROENDOCRINOLOGY: Redefining neuroendocrinology: stress, sex and cognitive and emotional regulation. *The Journal of endocrinology*, 226(2), T67–T83. <https://doi.org/10.1530/JOE-15-0121>

McEwen, B. S., & Wingfield, J. C. (2003). The concept of allostasis in biology and biomedicine. *Hormones and Behavior*, 43(1), 2–15. [https://doi.org/10.1016/s0018-506x\(02\)00024-7](https://doi.org/10.1016/s0018-506x(02)00024-7)

McEwen, B. S., & Stellar, E. (1993). Stress and individual. *Arch Intern Med.*, 153, 2093–2101.

McQuade, R., & Young, A. H. (2000). Future therapeutic targets in mood disorders: the glucocorticoid receptor. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 177, 390–395. <https://doi.org/10.1192/bjp.177.5.390>

Miller, W. L. (2008). Steroidogenic enzymes. *Endocrine Development*, 13, 1–18. <https://doi.org/10.1159/000134751>

Mocanu, V., Bontea, A., & Anton-Păduraru, D. (2016). EATING BEHAVIOR IN RESPONSE TO ACUTE STRESS. *Revista Medico-Chirurgicala a Societatii de Medici Si Naturalisti Din Iasi*, 120(2), 223–227

Murat, B., Devost, D., Andrés, M., Mion, J., Boulay, V., Corbani, M., Zingg, H. H., & Guillon, G. (2012). V1b and CRHR1 receptor heterodimerization mediates synergistic biological actions of vasopressin and CRH. *Molecular Endocrinology (Baltimore, Md.)*, 26(3), 502–520. <https://doi.org/10.1210/me.2011-1202>

National Cancer Institute, NCI, Dictionary of Cancer Terms, Ulcer, September 27,2021

Bethesda, MD

- Nadendla, L. K., Meduri, V., Paramkusam, G., & Pachava, K. R. (2015). Relationship of salivary cortisol and anxiety in recurrent aphthous stomatitis. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 19(1), 56–59. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.131768>
- Nater, U. M., & Rohleder, N. (2009). Salivary alpha-amylase as a non-invasive biomarker for the sympathetic nervous system: current state of research. *Psychoneuroendocrinology*, 34(4), 86–496. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.01.014>
- Nater, Urs M, Rohleder, N., Gaab, J., Berger, S., Jud, A., Kirschbaum, C., & Ehlert, U. (2005). Human salivary alpha-amylase reactivity in a psychosocial stress paradigm. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, 55(3), 333–342. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2004.09.009>
- Ng, V., Koh, D., Mok, B. Y. Y., Chia, S.-E., & Lim, L.-P. (2003). Salivary biomarkers associated with academic assessment stress among dental undergraduates. *Journal of Dental Education*, 67(10), 1091–1094.
- Nico, M. M. S., Fernandes, J. D., & Lourenço, S. V. (2011). Líquen plano oral. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 86, 633–643.
- Ng, V., Koh, D., Mok, B. Y. Y., Chia, S.-E., & Lim, L.-P. (2003). Salivary biomarkers associated with academic assessment stress among dental undergraduates. *Journal of Dental Education*, 67(10), 1091–1094.
- Obayashi, K. (2013). Salivary mental stress proteins. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, 425, 196–201. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2013.07.028>
- Odell, E.W. (2018). *Fundamentos da medicina y patologia oral*. (9th). Elsevier.
- Proctor, G. B. (2016). The physiology of salivary secretion. *Periodontology 2000*, 70(1), 11–25. <https://doi.org/10.1111/prd.12116>
- Quatrini, L., & Ugolini, S. (2021). New insights into the cell- and tissue-specificity of glucocorticoid actions. *Cellular & Molecular Immunology*, 18(2), 269–278. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-00526-2>

- Queiroz, S. I. M. L., Silva, M. V. A. da, Medeiros, A. M. C. de, Oliveira, P. T. de, Gurgel, B. C. de V., & Silveira, É. J. D. da. (2018). Recurrent aphthous ulceration: an epidemiological study of etiological factors, treatment and differential diagnosis. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 93(3), 341–346. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20186228>
- Ray, A., Gulati, K., & Rai, N. (2017). Stress, Anxiety, and Immunomodulation: A Pharmacological Analysis. *Vitamins and Hormones*, 103, 1–25. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2016.09.007>
- Richter, I., Vidas, I., & Study, P. D. (2003). Relationship of Psychological Characteristics and Oral Diseases with Possible Psychosomatic Aetiology. *Acta Stomatol Croat*, 37, 35–39.
- Rousseau, K., Kauser, S., Pritchard, L. E., Warhurst, A., Oliver, R. L., Slominski, A., Wei, E. T., Thody, A. J., Tobin, D. J., & White, A. (2007). Proopiomelanocortin (POMC), the ACTH/melanocortin precursor, is secreted by human epidermal keratinocytes and melanocytes and stimulates melanogenesis. *FASEB Journal : Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 21(8), 1844–1856. <https://doi.org/10.1096/fj.06-7398com>
- Rook, G. A. W. (1999). Glucocorticoids and immune function. *Bailliere's Best Practice and Research in Clinical Endocrinology and Metabolism*, 13(4), 567–581. <https://doi.org/10.1053/beem.1999.0044>
- Russell, G., & Lightman, S. (2019). The human stress response. *Nature Reviews. Endocrinology*, 15(9), 525–534. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0228-0>
- Saruta, J., Tsukinoki, K., Sasaguri, K., Ishii, H., Yasuda, M., Osamura, Y. R., Watanabe, Y., & Sato, S. (2005). Expression and localization of chromogranin A gene and protein in human submandibular gland. *Cells, Tissues, Organs*, 180(4), 237–244. <https://doi.org/10.1159/000088939>
- Scully, C., & Porter, S. (2008). Oral mucosal disease: recurrent aphthous stomatitis. *The British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 46(3), 198–206. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2007.07.201>

- Segerstrom, S. C., & Miller, G. E. (2004). Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychological Bulletin*, 130(4), 601–630. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.130.4.601>
- Seyle, H. (1950). Stress and the general adaptation syndrome. *British Medical Journal*, 1(4667), 1383–1392. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.4667.1383>
- Skoluda, N., La Marca, R., Gollwitzer, M., Müller, A., Limm, H., Marten-Mittag, B., Gündel, H., Angerer, P., & Nater, U. M. (2017). Long-term stability of diurnal salivary cortisol and alpha-amylase secretion patterns. *Physiology and Behavior*, 175(February), 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.03.021>
- Skoluda, N., Strahler, J., Schlotz, W., Niederberger, L., Marques, S., Fischer, S., Thoma, M. V., Spoerri, C., Ehler, U., & Nater, U. M. (2015). Intra-individual psychological and physiological responses to acute laboratory stressors of different intensity. *Psychoneuroendocrinology*, 51, 227–236. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.10.002>
- Sterling, P. (2012). Allostasis: A model of predictive regulation. *Physiology and Behavior*, 106(1), 5–15. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.06.004>
- Sterling, P., & Eyer, J. (1988). *Handbook of Life Stress, Cognition and Health Edited by S. Fisher and J. Reason Copyright 1988 John Wiley & Sons.*
- Silverman, M. N., Pearce, B. D., Biron, C. A., & Miller, A. H. (2005). Immune modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis during viral infection. *Viral Immunology*, 18(1), 41–78. <https://doi.org/10.1089/vim.2005.18.41>
- Soto Araya, M., Rojas Alcaayaga, G., & Esguep, A. (2004). Association between psychological disorders and the presence of Oral lichen planus, Burning mouth syndrome and Recurrent aphthous stomatitis. *Medicina Oral: Organo Oficial de La Sociedad Espanola de Medicina Oral y de La Academia Iberoamericana de Patologia y Medicina Bucal*, 9(1), 1–7.
- Suresh, K. V., Shenai, P., Chatra, L., Ronad, Y. A. A., Bilahari, N., Pramod, R. C., & Kumar, S. P. (2015). Oral mucosal diseases in anxiety and depression patients: Hospital based

- observational study from south India. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 7(1), e95–e99. <https://doi.org/10.4317/jced.51764>
- Tammayan, M., Jantaratnotai, N., & Pachimsawat, P. (2021). Differential responses of salivary cortisol, amylase, and chromogranin A to academic stress. *PLoS ONE*, 16(8 August), 1–12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256172>
- Tarakji, B., Gazal, G., Al-Maweri, S. A., Azzeghaiby, S. N., & Alaizari, N. (2015). Guideline for the diagnosis and treatment of recurrent aphthous stomatitis for dental practitioners. *Journal of International Oral Health : JIOH*, 7(5), 74–80.
- Törnåge, C. J. (2009). Salivary cortisol for assessment of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. *NeuroImmunoModulation*, 16(5), 284–289. <https://doi.org/10.1159/000216186>
- Vandana, S., Kavitha, B., & Sivapathasundharam, B. (2019). Salivary cortisol and dehydroepiandrosterone as oral biomarkers to determine stress in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology : JOMFP*, 23(2), 213–217. https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP_282_18
- Yamakoshi, T., Park, S.-B., Jang, W.-C., Kim, K., Yamakoshi, Y., & Hirose, H. (2009). Relationship between salivary Chromogranin-A and stress induced by simulated monotonous driving. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 47(4), 449–456. <https://doi.org/10.1007/s11517-009-0447-y>

ANEXOS

License Details

This Agreement between Cooperativa de Ensino Superior Egas Moniz -- Denise Carvalho ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your license conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.

[Print](#)
[Copy](#)

License Number	5387760718709
License date	Sep 14, 2022
Licensed Content Publisher	Elsevier
Licensed Content Publication	Computers in Biology and Medicine
Licensed Content Title	Dynamics of the HPA axis and inflammatory cytokines: Insights from mathematical modeling
Licensed Content Author	Hamed Malek, Mohammad Mehdi Ebadzadeh, Reza Safabakhsh, Alireza Razavi, Jalal Zaringhalam
Licensed Content Date	Dec 1, 2015
Licensed Content Volume	67
Licensed Content Issue	n/a
Licensed Content Pages	12
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Format	electronic
Are you the author of this Elsevier article?	No
Will you be translating?	Yes, without English rights
Number of translations	1
Title	MANIFESTAÇÕES ORAIS RELACIONADAS AO STRESS E ANSIEDADE
Institution name	Cooperativa de Ensino Superior Egas Moniz
Expected presentation date	Nov 2022
Portions	1
Specific Languages	portuguese
Requestor Location	

Type of Publication: Book

Title: Cawson's Essentials of Oral Pathology and Oral Medicine
 ISBN: 9780702073892
 Authors: Edward W **Odel**
 Year: 2017
 From page: 843
 To page: 846
 Chapter number: 16
 Chapter title: Enfermedades de la mucosa oral: estomatitis no infecciosas

I would like to use: Figure(s)

Quantity of material: 16.2, 16.3, 16.4, 16.5
 I am the author of the Elsevier material: No
 Elsevier author is involved in my project: No

In what format will you use the material: Electronic
 Translation: No

Proposed use: Reuse in a thesis/dissertation
 Dear Denise Frasson,

Thank you for your email.

We hereby grant you permission to reprint the material below at no charge in your thesis subject to the following conditions:

1. If any part of the material to be used (for example, figures) has appeared in our publication with credit or acknowledgement to another source, permission must also be sought from that source. If such permission is not obtained then that material may not be included in your publication/copies.
 2. Suitable acknowledgment to the source must be made, either as a footnote or in a reference list at the end of your publication, as follows:
 "This article was published in Publication title, Vol number, Author(s), Title of article, Page Nos, Copyright Elsevier (or appropriate Society name) (Year)."
 3. Your thesis may be submitted to your institution in either print or electronic form.
 4. Reproduction of this material is confined to the purpose for which permission is hereby given
 5. This permission is granted for non-exclusive world English rights only. For other languages please reapply separately for each one required. Permission excludes use in an electronic form other than submission. Should you have a specific electronic project in mind please reapply for permission.
 6. Should your thesis be published commercially, please reapply for permission.
- This includes permission for the Library and Archives of Canada to supply single copies, on demand, of the complete thesis. Should your thesis be published commercially, please reapply for permission- Canada
 This includes permission for UMI to supply single copies, on demand, of the complete thesis. Should your thesis be published commercially, please reapply for permission-ROW
7. Posting of the full article online is not permitted. You may post an abstract with a link to the Elsevier website www.elsevier.com

Elsevier | An Information Analytics Business

Elsevier.com visitor survey. We are always looking for ways to improve customer experience on Elsevier.com. We would like to ask you for a moment of your time to fill in a short questionnaire, at the end of your visit. If you decide to participate, a new browser tab will open so you can complete the survey after you have completed your visit to this website.

www.elsevier.com

, or to the article on ScienceDirect if it is available on that platform.

8. Article can used be in the University library if it is embedded in the thesis and not used commercially.

Kind regards,

Thomas Rexson Yesudoss



Nasca, Carla (NKI) <Carla.Nasca@nki.rfmh.org>

para mim ▾



inglês ▾



português ▾

[Traduzir mensagem](#)

Hi Denise,

Sure, great idea! Good luck with your dissertation!

Best,
Carla

From: Denise <denisefracar@gmail.com>

Sent: Monday, June 6, 2022 9:27 AM

To: Nasca, Carla (NKI) <Carla.Nasca@NKI.rfmh.org>

Subject: permission to use a image

Oral lichen planus

August 2011 · [Anais Brasileiros de Dermatologia](#) 86(4):633-41; quiz 642-3 · [Follow journal](#)

DOI: [10.1590/S0365-05962011000400002](https://doi.org/10.1590/S0365-05962011000400002)

Source · [PubMed](#)

Licence · [CC BY-NC 4.0](#)



Oral lichen planus – Differential diagnoses, serum autoantibodies, hematinic deficiencies, and management

Author: Chun-Pin Chiang, Julia Yu-Fong Chang, Yi-Ping Wang, Yu-Hsueh Wu, Shin-Yu Lu, Andy Sun

Publication: Journal of the Formosan Medical Association

Publisher: Elsevier

Date: September 2018

© 2018 Formosan Medical Association. Published by Elsevier Taiwan LLC.

Creative Commons Attribution-NonCommercial-No Derivatives License (CC BY NC ND)

This article is published under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial-No Derivatives License \(CC BY NC ND\)](#).

For non-commercial purposes you may copy and distribute the article, use portions or extracts from the article in other works, and text or data mine the article, provided you do not alter or modify the article without permission from Elsevier. You may also create adaptations of the article for your own personal use only, but not distribute these to others. You must give appropriate credit to the original work, together with a link to the formal publication through the relevant DOI, and a link to the Creative Commons user license above. If changes are permitted, you must indicate if any changes are made but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use of the work.

Permission is not required for this non-commercial use. For commercial use please continue to request permission via RightsLink.

[BACK](#)

[CLOSE WINDOW](#)

Oral Lichen Planus: An Update on Etiology, Pathogenesis, Clinical Presentation, Diagnosis and Management

May 2015 · [Indian Journal of Dermatology](#) 60(3):222 · [Follow journal](#)

DOI: [10.4103/0019-5154.156315](https://doi.org/10.4103/0019-5154.156315)

License · [CC BY-NC-SA](#)

Sonia Gupta · Manveen Jawanda

Copyright © 2019 Dhama, Latheef, Dadar, Samad, Munjal, Khandia, Karthik, Tiwari, Yatoo, Bhatt, Chakraborty, Singh, Iqbal, Chaicumpa and Joshi. This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License \(CC BY\)](#). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

***Correspondence:** Kuldeep Dhama, kdhama@rediffmail.com; Ashok Munjal, ashokmunjal70@yahoo.co.in; ak.munjal@bubhopal.ac.in