



**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**A INFLUÊNCIA DO STRESS NO DESENVOLVIMENTO DA  
DOENÇA PERIODONTAL**

Trabalho submetido por  
**Sabina Reabciuk**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

**setembro de 2022**





**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**A INFLUÊNCIA DO STRESS NO DESENVOLVIMENTO DA  
DOENÇA PERIODONTAL**

Trabalho submetido por  
**Sabina Reabciuk**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por  
**Profª. Doutora Júlia Ribeiro Antunes**

**setembro de 2022**



## DEDICATÓRIA

Aos meus pais e irmão,



## **AGRADECIMENTOS**

À minha orientadora Prof<sup>ª</sup>. Doutora Júlia Ribeiro Antunes, pela orientação, disponibilidade, inspiração e confiança que depositou em mim, um especial obrigada.

Ao meu irmão Oleg, melhor amigo e ser humano sem o qual nada disto seria possível. Por me ouvir a qualquer hora do dia, por me encorajar a ser melhor e a não desistir nos momentos mais difíceis da minha vida. És um exemplo de resiliência, profissionalismo e bondade que espero levar comigo pela vida fora. Um amor incondicional e pilar essencial na minha vida.

Aos meus pais, Ivan e Natacha - por me oferecerem uma vida repleta de oportunidades, permitindo-me sonhar e concretizar todos os meus objetivos. Por me mostrarem que com trabalho e amor tudo é possível. Pelo exemplo de superação constante. As palavras nunca serão suficientes para demonstrar o amor incondicional que tenho por vocês.

À Luciana, minha irmã de coração, obrigada pela força diária que me deste, por me ajudares em todas as etapas desta caminhada e me inspirares a ser melhor e a acreditar no meu trabalho. Por me guiares nas horas mais difíceis sempre com palavras de carinho. Inspiras-me todos os dias com a bondade que te caracterizam, a acreditar num mundo melhor.

Às minhas melhores amigas, Beatriz, Filipa, Cátia, Sara, Inês e Carlota, são essenciais no meu crescimento, com quem tive o prazer de partilhar esta bonita caminhada. Obrigada pelos risos, pelas lágrimas, por todas as partilhas ao longo destes anos. Por me terem ensinado o que é ser uma verdadeira amiga. São uma inspiração diária na minha vida.







## RESUMO

As doenças periodontais são infecções associadas a bactérias patogênicas específicas que colonizam a área subgengival. Pelo menos dois destes microrganismos, *Porphyromonas gingivalis* e *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, expressam potentes mecanismos de virulência e podem invadir a gengiva. No entanto, como nas infecções crônicas, o início e a progressão das infecções periodontais são claramente modificados por condições locais e sistêmicas do hospedeiro, ou fatores de risco, que afetam a resistência do hospedeiro à infecção periodontal.

O início e o desenvolvimento da periodontite podem ser influenciados por muitos fatores, modificáveis ou não modificáveis, adquiridos ou inatos, conhecidos como fatores de risco ou modificadores. Com base em dados científicos atuais, o conhecimento, certas condições como diabetes e tabagismo foram identificadas como fatores de risco para a periodontite. No entanto, stress ou ansiedade, reação fisiológica universal, são cada vez mais identificados como fatores independentes que podem comprometer diretamente a doença periodontal através de vários fatores biológicos ou mecanismos comportamentais quando se tornam excessivos e crônicos.

Este trabalho é realizado no formato de revisão narrativa, com recurso a livros, artigos recentes publicados em revistas de medicina, em plataformas como a PubMed, B-on e Medline, previamente lidos e analisados, que visa estudar a influência e o impacto do stress e os seus marcadores, bem como dos níveis de cortisol no desenvolvimento da doença periodontal.

Assim sendo, o objetivo desta revisão prende-se com a necessidade de reunir as mais recentes informações e elaborar uma hipótese sobre a interligação de todos estes fatores e a sua influência na periodontite, para que seja possível entender e estudar de que forma podemos diagnosticar, em que campos nos é possível intervir não só ao nível da saúde oral, como mental e física, olhando desta forma para o ser humano como um todo.

Palavras-chave: Ansiedade, Cortisol, Doenças Periodontais, Stress.



## ABSTRACT

Periodontal diseases are infections associated with specific pathogenic bacteria that colonize the subgingival area. At least two of these microorganisms, *Porphyromonas gingivalis* and *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, express potent virulence mechanisms and can invade the gingiva. However, as with chronic infections, the onset and progression of periodontal infections are clearly modified by local and systemic host conditions, or risk factors, that affect the host's resistance to periodontal infection.

The onset and development of periodontitis can be influenced by many factors, modifiable or non-modifiable, acquired or innate, known as risk factors or modifiers. Based on current scientific data, knowledge, certain conditions like diabetes and smoking have been identified as risk factors for periodontitis. However, stress or anxiety, a universal physiological reaction, are increasingly identified as independent factors that can directly compromise periodontal disease through various biological factors or behavioral mechanisms when they become excessive and chronic.

This work is carried out in a narrative review format, using books, recent articles published in medical journals, on platforms such as PubMed, B-on and medline, previously read and analyzed, which aims to study the influence and impact of stress, and its markers, as well as cortisol levels in the development of periodontal disease.

Therefore, the objective of this review is related to the need to gather the most recent information and elaborate a hypothesis about the interconnection of all these factors and their influence on periodontitis, so that it is possible to understand and study how we can diagnose, in which fields it is possible for us to intervene not only at the level of oral health, but also mental and physical, looking at the human being as a whole.

Keywords: Anxiety, Cortisol, Periodontal Diseases, Stress.



## ÍNDICE

<b>I - Introdução</b> .....	11
<b>II – Desenvolvimento</b> .....	13
<b>1. Stress</b> .....	13
<b>1.1 Conceito</b> .....	13
<b>1.2 Tipos de Stress</b> .....	14
<b>1.3 Fases do Stress</b> .....	17
<b>1.4 Fatores de Stress</b> .....	18
<b>1.5 <i>Burnout</i></b> .....	20
<b>1.6 Tipos de Respostas ao stress</b> .....	21
<b>1.7 COVID-19 e o aumento dos níveis de stress</b> .....	22
<b>1.8 Mecanismo biológico de resposta ao stress</b> .....	24
<b>2 - Periodontite</b> .....	25
<b>2.1 Anatomia Periodontal</b> .....	25
<b>2.2 Periodontite</b> .....	26
<b>2.3 Etiopatogenia da periodontite</b> .....	29
<b>2.3.1 Flora microbiana</b> .....	32
<b>2.3.2 Placa bacteriana</b> .....	33
<b>2.4 Epidemiologia da doença periodontal</b> .....	35
<b>2.5 Nova Classificação da Doença Periodontal</b> .....	39
<b>2.6 Fatores de risco da doença periodontal</b> .....	44
<b>3 - Correlação</b> .....	49
<b>3.1 Relação entre os níveis de cortisol, o Stress e Sistema Imunitário na Periodontite</b> .....	49
<b>3.2 Influência do stress na periodontite</b> .....	55

<b>III- Conclusão</b> .....	59
<b>IV - Bibliografia</b> .....	61

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Avaliação (em laboratório) da proliferação de linfócitos em idosos caregivers (situação de stress crónico) .....	17
<b>Figura 2:</b> Influência Direta e Indireta do stress no estado de saúde .....	19
<b>Figura 3:</b> Mecanismo Biológico de resposta ao stress.....	24
<b>Figura 4:</b> Evolução da doença periodontal .....	28
<b>Figura 5:</b> Mecanismo Molecular de destruição óssea.....	32
<b>Figura 6:</b> Cinco estágios de formação e crescimento de biofilme.....	34
<b>Figura 7:</b> Evolução da prevalência da doença periodontal, entre 2004 e 2017, em Portugal, de acordo com a Carga Global de Doenças.....	37
<b>Figura 8:</b> Evolução da prevalência global e portuguesa da periodontite, entre 2004 e 2017, para todas as idades e 15-49 anos, de acordo com o Global Burden of Disease ..	38
<b>Figura 9:</b> Evolução da prevalência global e portuguesa da periodontite, entre 2004 e 2017, para 50-69 e 70+ anos, de acordo com o Global Burden of Disease.....	38
<b>Figura 10:</b> Mecanismo biológico de resposta ao stress. ....	51

## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Classificação resumida da doença periodontal, segundo as normas AAP de 1999 .....	40
<b>Tabela 2:</b> Estádios da periodontite segundo as características determinantes, secundárias e fatores modificadores. ....	43
<b>Tabela 3:</b> Graus da periodontite segundo as características determinantes, secundárias e fatores de risco modificadores .....	44
<b>Tabela 4:</b> Fatores de risco de periodontite .....	45

## **ÍNDICE DAS ABREVIATURAS**

**AAP** – Academia Americana de Periodontologia

**ACTH** – Hormona Adrenocorticotrófica

**BO** – Bleeding on Probing

**CRH** – Hormona libertadora de Corticotrofina

**CRF** – corticotropina

**DB** – Diabetes mellitus

**DP** – Doença Periodontal

**HPA** – Hipotálamo-Hipófise-Adrenal

**AVP** – Arginina Vasopressina

**CDC** – Center for Disease Control

**LPS** – Lipopolissacarídeos

**MMA** – Metaloproteinases da Matriz

**OMS** – Organização Mundial da Saúde

**OPG** – Osteoprotegrina

**PCR** – Proteína C Reativa

**PNAG** – Poly-N-acetylglucosamine

**RANKL** – Ligante do recetor ativador do fator nuclear KB

**SNA** – Sistema Nervoso Autónomo

**SNC** – Sistema Nervoso Central

**SNS** – Sistema Nervoso Simpático

**TNF** – Tumor Necrosis Factor

**TEPT** – Transtorno de Stress Pós-Traumático

**EFP** – European Federation of Periodontology

**EPSs** – Exopolissacarídeos

## **I - Introdução**

As doenças periodontais são um dos maiores problemas da saúde pública global. A doença periodontal, é descrita como uma patologia infecto-inflamatória dos tecidos de suporte dentário, que pode tornar-se crónica causada por bactérias, predominantemente Gram negativas. A severidade da doença poderá ser afetada pela interação entre as condições sistémicas e a microbiota oral, observando-se danos não só no tecido periodontal, como no osso alveolar e ligamento periodontal (Castro et al., 2020). Os fatores bacterianos ao interagirem com os diversos componentes celulares e moleculares vão desencadear uma resposta imunoinflamatória no hospedeiro (Coelho et al., 2020). O início e a progressão da doença periodontal estão muitas vezes associados a fatores de risco como os diabetes, o tabagismo, a idade e a predisposição genética. Fatores do fórum psicológico, como o stress, a ansiedade e a depressão estão associados às alterações ao nível da resposta imunitária o que pode levar ao aumento da suscetibilidade à periodontite (Castro et al., 2020). Verificou-se que as pessoas que sofrem de stress e depressão podem apresentar tendência para negligenciar a higiene oral (Machado et al., 2020). A interligação ao stress foi estudada pela primeira vez no desenvolvimento da gengivite ulcerativa necrosante aguda, e desde então, tem-se observado um consenso crescente entre a associação do stress à doença periodontal crónica (Decker et al., 2020).

O stress pode ser descrito como um estado de tensão psicológica ou física provocada por estímulos físicos, mentais ou emocionais, que podem ser internos ou externos alternando assim o correto funcionamento do organismo. As situações de stress promovem a ativação de três principais mecanismos homeostáticos mediados por: glândula hipofisária (eixo-hipotálamo-hipófise-adrenal), sistema nervoso simpático (noradrenalina e adrenalina) e inflamação neurogénica (neuro peptídeos) (Decker et al., 2020) Perante um agente causador de stress no hospedeiro, este reage ativando a glândula hipofisária que irá desencadear uma cascata de reações conduzindo a um aumento na produção de cortisol. Todas essas reações poderão interferir nos processos ligados à imunidade inata e desempenham um papel fundamental na resposta por parte do hospedeiro (Harrin et al., 2017).

Apesar de vários estudos sugerirem que o stress favorece o desenvolvimento da doença periodontal, as evidências ainda são escassas, devido às variações nos métodos de estudo e à falta de padronização na definição dos fatores influentes.

## II – Desenvolvimento

### 1. Stress

#### 1.1 Conceito

O interesse médico em busca do impacto e significado do stress remete a Hipócrates (470-377 a.C) mas apenas em 1929, após estudos e trabalhos realizados pelo fisiologista Cannon, em que surgiu o conceito de homeostase, o stress passou a ser compreendido como um fenómeno relacionado com a interação entre corpo-mente (Oliveira, 2006).

Desta forma na década de 1930 foram realizados os primeiros estudos sobre o stress por Hans Selye, dando como definição para stress “síndrome geral de adaptação”, uma vez que afirma que o organismo procura reestabelecer o estado de homeostase perdida face a certos estímulos. Posteriormente, em 1974 Selye redefiniu o termo stress como uma “resposta não específica do corpo a qualquer exigência” (Malagris & Fiorito, 2006).

O stress psicológico ou outras condições psicossomáticas podem desencadear respostas imunes que favorecem a ocorrência de alterações na cavidade oral como a periodontite O stress foi designado de “Epidemia de Saúde do Século XXI” pela Organização Mundial de Saúde e estima-se que atinja níveis muito superiores. O efeito do stress na saúde emocional e física pode ser devastador (Bakri et al., 2013).

Todas as pessoas já experimentaram eventos de stress ao longo da sua história de vida. A razão da ampla presença e inclusão de stress nas comunidades é a complexidade do ser humano, social, pessoal e ambiental (Santorius et al., 2013).

Nas ciências psicológicas, o stress é um sentimento de tensão e pressão, sendo que os baixos níveis de stress podem ser desejados, úteis e saudáveis. O stress, na sua forma positiva pode melhorar a saúde biopsicossocial e facilitar o desempenho (Coelho et al., 2019). No entanto, os altos níveis de stress podem resultar em problemas biológicos, psicológicos e sociais.

Importa referir que o stress pode ser externo com fonte no ambiente, ou causado por perceções internas ao individuo, podendo produzir ansiedade ou outras emoções e sentimentos negativos, como a pressão, dor, tristeza, e resultar em graves distúrbios psicológicos (Rohini et al., 2015).

Os estudos na área de funcionamento executivo e desempenho cognitivo investigaram o papel dos diferentes fatores na variação da quantidade e qualidade destes processos, sendo que um dos principais fatores relacionados com estes estudos é o papel do stress nas funções cognitivas e corticais superiores (Erickson et al., 2014).

Os mediadores de stress regulados por fatores genéticos e ambientais afetam estes processos de maturação durante a fase da adolescência. A maturação cerebral, induzida por mediadores de stress pode ser um mecanismo essencial subjacente à doença (Niwa et al., 2017).

## **1.2 Tipos de Stress**

O stress é uma reação natural do corpo em resposta a um desafio emocional, sendo que esta resposta natural nem sempre é uma experiência negativa. Pode ser definido como a capacidade de um indivíduo de mobilizar todos os recursos do corpo para reagir pronta e adequadamente a qualquer situação. No entanto, se o stress durar muito tempo, os recursos do corpo serão esgotados e a pessoa desenvolverá formas prejudiciais ou negativas de reações de stress. Para gerir da melhor forma os efeitos do stress é útil reconhecer as suas várias formas e fontes (Friedman, 2020).

Segundo Selye (1956), citado em (Favassa, Armiliato, & Kalinine, 2005), cada organismo responde de forma diferente a um estímulo de stress, distinguindo desta forma dois tipos de stress: eustress, como um stress denominado positivo, e distress classificado como negativo.

Resposta Positiva – eustresse - um stress benéfico, visto como uma resposta agradável e positiva a situações de mudança e desafio. Leva a um sentimento de harmonia, motivação e satisfação (Favassa et al, 2005).

Resposta Negativa – distress – um stress negativo, que é excessivo levando a um sentimento de incapacidade de adaptação, desencadeado por estímulos interpretados como ameaças, onde predominam maioritariamente sentimentos de ansiedade, raiva mau estar, derrota, medo, insegurança e tristeza (Santos, & Lima, 2003; Favassa et al, 2005).

Segundo Samulski, Chagas & Nitsch, (1996), citado em Favassa (2005), existe o chamado Stress Fisiológico, ligado ao sistema endócrino e sistema nervoso. Este tipo de stress é resultante de uma resposta que abrange todo o corpo e seus tecidos a um agente visto como nocivo, de forma a manter a sua homeostase.

É através de hormonas na corrente sanguínea, que o sistema endócrino irá influenciar os órgãos efetores nas respostas frente a um determinado estímulo, uma vez que a produção hormonal é regulada e estimulada pelas mais diversas áreas do cérebro, mostrando desta forma a dependência existente entre o sistema nervoso e sistema endócrino (Rio, 1995; Favassa et al, 2005).

As hormonas são classificadas em catabólicas ou anabólicas. Podem ser produzidas através de duas vias, o eixo hipotálamo-hipófise-córtex da glândula supra-renal e o eixo do hipotálamo – medula da glândula supra-renal. (Favassa et al, 2005)

Para Selye (1965), citado em (Favassa et al, 2005) a reação hormonal é acentuada, sobretudo no eixo hipotálamo hipófise-córtex da supra-renal, dado que é libertada uma hormona (f) que poderá funcionar como estimuladora ou inibidora, que é transportada até ao lobo anterior da hipófise. Na adeno-hipófise, ao desempenhar o papel de estimuladora, irá induzir a libertação de corticotropina (CRF), que por sua vez irá levar à libertação de adrenocorticotropina (ACTH), que posteriormente leva a estimulação e conseqüente libertação de glicocorticóides pelo córtex da supra-renal, levando ao aumento acentuada do cortisol.

Segundo Guyton (1988), 95% de toda a atividade glucocorticoide é representada pelo cortisol, sendo este um indicador de stress, que poderá ser verificado em análises ao sangue e urina.

O stress, pode ainda ser classificado como agudo ou crónico, dependente da sua ação temporal.

Stress agudo- É um tipo de stress de curta duração, podendo ou não, ser de alta intensidade. Prepara o corpo para se proteger e representa uma função de sobrevivência. É o tipo de stress que tem um efeito sobre o equilíbrio mental dos indivíduos mais proeminente, surge de forma rápida e muitas vezes esperada. Um dos principais benefícios deste tipo de stress é o facto de não ter uma longa duração, embora para o ultrapassar seja necessário estar consciente das medidas e abordagens adequadas (Fink, 2012, 2015).

Stress crónico- Contrariamente ao agudo, é um tipo de stress que ocorre variadas vezes, próximas no tempo, originando uma resposta de adaptação frequente. (Leal, 1998; Ogden, 2012).

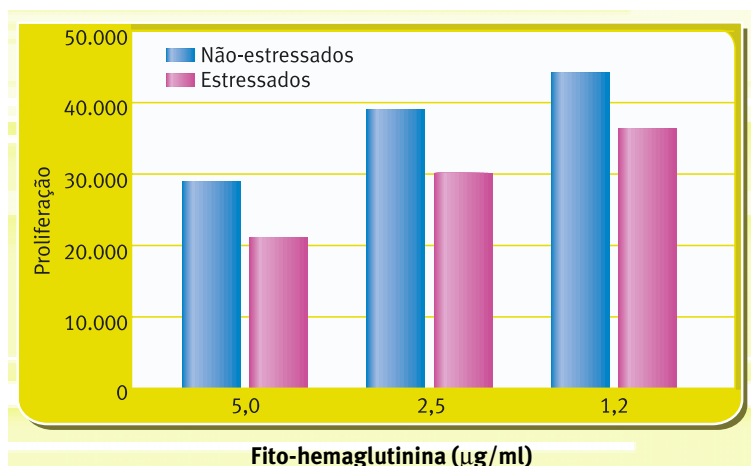
Várias pesquisas têm relacionado o stress crónico com uma diminuição das defesas do organismo, levando ao desenvolvimento de doenças, reações alérgicas e consequentemente ao aumento da suscetibilidade a infeções (Bauer, 2022).

Foi realizado um estudo com *caregivers*, na Universidade de Bristol (Inglaterra), em que se pretendia demonstrar o impacto do stress crónico no sistema imunológico de idosos. O estudo conclui que linfócitos das pessoas cuidadoras (*caregivers*) de pacientes com Alzheimer apresentavam uma reduzida proliferação *in vitro*, quando estimulados com fito-hemaglutinina (lectina extraída do feijão vermelho), enquanto que os linfócitos de outros idosos não estressados, usados como grupo-controle tal não se verificava figura 1. (Bauer, 2022).

A redução na capacidade de multiplicação dos linfócitos através de mitose foi associada a uma redução na produção de interleucina-2, uma citocina importante, libertada pelas células T capaz de ativar e induzir a proliferação celular (Bauer, 2022).

Verificou-se ainda que o stress altera a resposta humoral do sistema imunológico através de um outro estudo liderado pela neuroendocrinologista Nola Shanks, que demonstrou que os *caregivers* apresentam uma baixa resposta clínica na produção de anticorpos contra a vacinação para influenza (um dos vários tipos de vírus da gripe). Esse resultado indica que em indivíduos que se encontram sob stress crónico,

apresentam um maior risco de desenvolvimento de doenças infecciosas. Inferiu-se ainda , que as pessoas sob stress apresentavam níveis elevados de cortisol quando comparado aos indivíduos não-stressados, confirmado desta forma a importância dos glicocorticóides na regulação e defesa do organismo (Bauer, M. et al. 2000; Bauer, 2022).



**Figura 1:** Avaliação (em laboratório) da proliferação de linfócitos em idosos caregivers (situação de stress crônico): as imagens mostram linfócitos em cultura sem estímulo (em A) e linfócitos – células T – estimulados com a lectina fito-hemaglutinina (em B), e em (C) o gráfico revela a redução da proliferação de células T em idosos não-estressados Fonte: (Bauer, 2022).

### 1.3 Fases do Stress

Segundo os estudos de Selye (1965), citado em (Novaes & Cabraíba, 2006), afirma-se que o processo do stress é constituído de três fases: alerta, resistência e exaustão.

A primeira fase , de alerta acontece no momento em que o indivíduo reconhece a fonte de stress e ativa o sistema neuroendócrino, levando a um desequilíbrio interno que se manifesta através de sensações características, ativadas pelo sistema nervoso simpático, tais como sudorese excessiva, taquicardia, respiração ofegante e picos de hipertensão (Bauer, M. et al. 2000; Novaes & Cabraíba, 2006).

As glândulas supra-renais, começam a produzir e libertar hormonas do stress (adrenalina, noradrenalina e cortisol), levando ao aceleração do batimento cardíaco, dilatação das pupilas, sudorese excessiva, picos de hipertensão e respiração ofegante.

Apresentam ação no baço ao aumentarem a circulação de glóbulos vermelhos para a circulação sanguínea, aumentando o fornecimento de oxigênio nos tecidos, e ocorre uma redução das defesas do organismo. A função dessa resposta fisiológica é preparar o organismo para a ação de fuga à fonte causadora desse stress (Novaes & Cabraíba, 2006).

A segunda fase, caracterizada como a fase de resistência - onde o organismo tenta recuperar do desequilíbrio sofrido na fase 1. A sintomatologia sentida na fase anterior tende a desaparecer e o organismo procura voltar à normalidade. Caso o equilíbrio não seja readquirido, o processo pode evoluir para a terceira fase –de exaustão.

Na terceira fase, de exaustão, quando ressurgem sintomas ocorridos na fase inicial, ultrapassando o limite de resistência. Importante ressaltar que na fase de exaustão ocorre um grande comprometimento físico (Lipp & Novaes, 1996; Novaes & Cabraíba, 2006).

#### **1.4 Fatores de Stress**

As fontes de stress são definidos por Lipp e Rocha (1996) como “qualquer evento que confunda, amedronte ou excite a pessoa”. Estes podem ser de origem interna ou externa ao indivíduo (Novaes & Cabraíba, 2006).

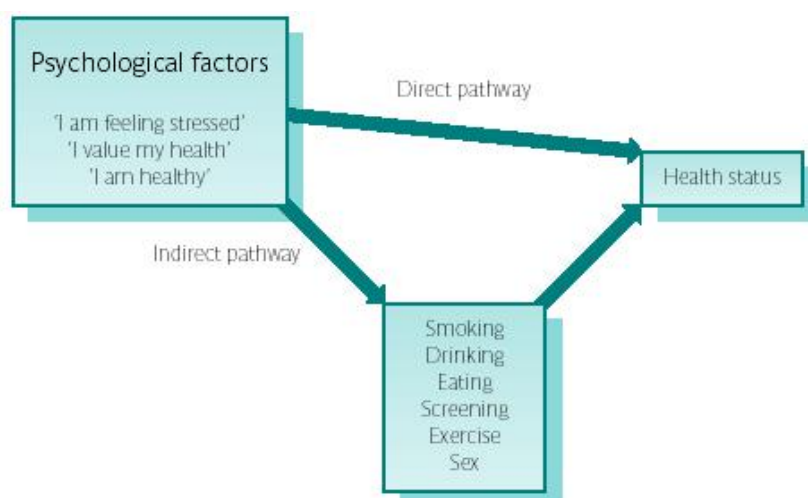
Alguns estudos demonstraram que as condições psicossociais como a depressão e exposição a agentes de stress externos podem afetar a resposta imune no caso de problemas dentários como a periodontite (Peruzzo et al., 2007). Neste sentido, o stress psicológico pode regular negativamente a resposta imune celular por pelo menos três mecanismos. Primeiramente, a resposta induzida pelo stress é transmitida ao eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e promove a libertação da hormona libertadora de corticotropina da hipófise e das hormonas hormônios glicocorticoides do córtex adrenal.

O stress psicológico pode afetar a periodontite humana através de vários mecanismos. As mudanças comportamentais como fumar ou maus hábitos de higiene oral podem influenciar negativamente a periodontite (Haririan et al., 2018). O stress por

si só pode ser prejudicial se o organismo não for capaz de se adaptar e, dependendo das estratégias de defesa, pode-se esperar que os danos sejam mais ou menos pronunciados (Haririan et al., 2018).

Os glicocorticoides libertados no córtex das suprarrenais diminuem a produção de citocinas pró-inflamatórias. E, em segundo lugar, a exposição aos agentes de stress pode induzir o sistema nervoso para libertar adrenalina e a noradrenalina da medula adrenal e, assim, exercer um efeito imunossupressor, que pode provocar de forma indireta, a rutura do tecido periodontal. E em terceiro lugar, o stress pode induzir a libertação de neuropéptidos de fibras nervosas sensoriais e a sua presença tem sido implicada como promotor neurogénico em diversos processos inflamatórios, modulando a atividade do sistema imunológico (Haririan et al., 2018).

O stress pode influenciar o estado de saúde de forma direta ou indireta. A via direta manifesta-se através das mudanças fisiológicas como o aumento da pressão arterial, frequência cardíaca, redução da função imunológica ou a produção de cortisol. Por outro lado a via indireta envolve mudanças nos comportamentos, como o sono, a dieta, o tabagismo ou exercício físico. A cafeína, que é de consumo elevado nos dias de hoje, leva a um aumento de adrenalina e noradrenalina, submetendo o organismo a uma agressão diária. Também o álcool aumenta a atividade do SNS, induzindo o organismo a uma resposta semelhante à causada pelo stress (Ogden, 2012).



**Figura 2:** Influência Direta e Indireta do stress no estado de saúde. Fonte: (Ogden, 2012)

Não obstante o impacto do stress no sistema imunológico tem sido referido e tratado amplamente nos estudos científicos, e a modificação da saúde dos pacientes bem como o seu comportamento também tem sido relatado como um possível mecanismo de influência do stress psicossocial nas condições periodontais. A este aspeto, o estudo de Castro et al. (2020) teve como objetivo investigar a associação entre stress psicológico e periodontite por meio da análise dos níveis de cortisol e parâmetros clínicos periodontais. Nesta revisão, dois artigos relataram uma associação positiva entre stress psicológico e a periodontite. E, dois artigos destacaram uma associação entre o stress psicológico e a presença de um possível padrão modulador de níveis de cortisol em parâmetros clínicos de periodontite.

Por outro lado, a análise de biomarcadores como substitutos a diversos fluidos corporais poderiam representar uma forma mais objetiva de avaliar o stress. A maior parte destes estão relacionados com a doença que é determinada no soro, embora, o procedimento da amostra de sangue por si só possa alterar a libertação de substâncias e a sensibilidade de um teste ao stress (Cakmak et al., 2016).

### ***1.5 Burnout***

*Burnout* é um termo que surgiu na década de 1970, por Herbert Freudenberger como definição para o esgotamento verificado nos profissionais de saúde. (Vieira et al., 2019).

Na maioria das vezes o *burnout* é visto como um estado de risco ocupacional, mas não como um diagnóstico, apesar de serem descritas características semelhantes à depressão, ansiedade, mas num ambiente de trabalho. *Burnout* em estado grave pode mesmo ser uma forma de depressão, e nesse caso deve ser reconhecido como tal para que haja uma avaliação psiquiátrica especializada providenciando cuidados psicológicos adequados (Nunn & Isaacs, 2019).

O *burnout* inclui sintomas a três níveis, físicos, psicológicos e comportamentais. Qualquer sintoma físico pode indicar esgotamento, como os primeiros sinais se manifestam na parte mais fraca do corpo, um ponto em que perde a capacidade de autorregulação. Mais frequentemente, os sintomas iniciais do Burnout incluem os

distúrbios do sono, indigestão, dor de cabeça, tonturas, cansaço e exaustão (Maslach & Leiter, 2002; Bilban & Pšeničný, 2007; Babyar, 2017) .

*Burnout* é o resultado de fatores de stress interpessoais prolongados no trabalho. Estudos demonstraram que está relacionado com o desempenho reduzido no local de trabalho (Ruotsalainen et al., 2015), muitas vezes levando a várias formas de afastamento como o absentismo e a intenção de deixar o emprego (Alarcon, 2011; Kim & Kao, 2014). Ou seja, é a incapacidade ou falta de recursos do trabalhador para atender às necessidades associadas às tarefas do trabalho (Weber e Jaekel-Reinhard, 2000; Maslach et al., 2001; Bianchi et al., 2015).

Kaschka et al. (2011) referiram que o *Burnout* não está apenas associado a dificuldades relacionadas com o ambiente de trabalho, mas também com outros fatores como o desamparo aprendido, teoria da aprendizagem, fatores ambientais e/ou personalidade.

A maior parte dos casos de *burnout* acontece devido à natureza do trabalho em que estamos inseridos, sendo que os trabalhos na área da saúde são os que apresentam maior níveis de stress (psiquiatria, medicina de emergência). No entanto o stress pode ser agravado por práticas inadequadas verificadas no local de trabalho (Nunn & Isaacs, 2019).

Algumas das sugestões indicadas para evitar ou ajudar em situações de burnout são por exemplo leitura de livros leves e relaxantes antes de ir dormir, evitar a exposição a notícias negativas, evitar álcool e cafeína depois das 19h, realizar exercício físico frequente e procurar ter uma boa rotina de sono (Nunn & Isaacs, 2019).

### **1.6 Tipos de Respostas ao stress**

Na área dos fatores humanos o conceito de consciência situacional tem gerado um grande número de estudos (Banbury & Tremblay, 2004; Endsley, 2015). Os principais modelos subdividem-na em três níveis de análise (Banks, 2011; Stanton et al., 2017).

O primeiro nível de análise considera esta como uma condição psicológica mantida através de processos cognitivos, como a memória de trabalho individual.

Enquanto os processos cognitivos atuam no ambiente, a consciência situacional pode ser tratada como o produto final utilizado na tomada de decisão (Salmon & Stanton, 2013; Salmon et al., 2008; Stanton, 2010).

O segundo nível de análise considera a consciência situacional como presente no ambiente e, tende a enfatizar a importância da tecnologia de informação. De acordo com Woods e Sarter (2010) sugerir, implementar uma nova tecnologia conduzirá a uma melhoria desta.

O terceiro nível é o mais útil na subdivisão adotada, uma vez que adota uma abordagem de economia de sistemas e considera-a como uma propriedade emergente da interação do indivíduo com o ambiente ( Smith & Hancock, 1995; Stanton et al., 2006; stanton et al., 2010; Stanton & Young, 2012). A importância desta interação é integrada na noção de cognição distribuída que conceitua a cognição como um processo que envolve a interação com o mundo externo.

Neste contexto, o mundo externo é utilizado como uma extensão de sistemas cognitivos e pode ser utilizado para manipular e armazenar informações aliviando a carga da cognição humana. A consciência da situação distributiva torna-se uma “consciência adaptativa, direcionada externamente” (Smith & Hancock, 1995, p. 138).

### **1.7 COVID-19 e o aumento dos níveis de stress**

A nova pandemia da doença COVID- 19, que significa Corona (Co) Vírus (Vi) Disease (D), que surgiu em Wuhan, na China, é uma emergência internacional de saúde pública, inédita na história moderna (Ornell et al., 2020). Para além do contexto biológico, e pelas amplas e duradouras mudanças que pode ocasionar no quotidiano, enfrentá-la representa um desafio para a resiliência psicológica.

Estudos anteriores demonstraram que as epidemias e surtos de contaminação de doenças têm sido seguidas por impactos psicossociais individuais e sociais dramáticos, que se tornaram mais notórios do que a própria epidemia . As pessoas ao serem sujeitas a um confinamento social acabam por focar toda a sua sua atenção e tempo a pensar sobre o problema que levou ao confinamento em si, conduzindo a manifestações de sintomas psicossomáticos como insónia, ansiedade, sentimento de abandono e solidão,

depressão. É de salientar ainda o aumento de consumo de álcool e drogas (Li et al., 2020; Ornell et al., 2020).

Esta não é primeira vez que a humanidade enfrenta uma pandemia, como exemplo, a Peste negra derrubou as estruturas das economias e sociedades da Europa Medieval (Wade, 2020). Assim, para proteger as viagens e o comércio, a Itália foi pioneira em quarentenas e outras formas de contenção medidas durante o Renascimento.

A origem da ansiedade é complexa e, geralmente, com influências genéticas, do impacto do meio ambiente sobre o indivíduo, especialmente nos eventos com stress agudo que podem resultar de mudanças adaptativas (McEwen et al., 2012).

Segundo a revisão sistemática realizada por (da Silva et al., 2021), é possível constatar que 46% de toda a população sofreu um aumento de ansiedade, induzido tanto pelo medo de contrair a infecção e infectar outras pessoas bastante vivenciado pelos profissionais de saúde, como pelo confinamento social e quarentena, tendo sido esta descrita como prejudicial para a saúde.

Em 2020, Lai et al., realizou um estudo onde procurava avaliar os níveis de stress e depressão em profissionais de saúde de primeira linha de 34 hospitais na china, com enfermarias para doentes com COVID-19. De todos os participantes (cerca de 1257), 76,7 % eram mulheres, na sua maioria enfermeiras. Este estudo revelou que maiores índices (cerca de 70%) de depressão, insónias, ansiedade e sintomas pós-traumáticos foi verificado nos participantes. A resposta psicológica dada pelos profissionais de saúde a uma epidemia como a vivida nos últimos anos pela COVID-19 é complicada pelos fontes de angústia que podem incluir sentimentos de vulnerabilidade, perda de controle, preocupações com a própria saúde e as várias mudanças no trabalho que advém da situação epidémica. O estudo indica que as mulheres relatam sintomas mais graves de ansiedade e depressão. Desta forma é essencial providenciar intervenções especiais para promover o bem estar mental aos profissionais de saúde, com atenção especial aos da linha da frente (Lai et al., 2020; da Silva et al., 2021).

De igual modo, os impactos psicológicos têm consequências de curto e longo prazo para os indivíduos de forma individual. E, compreender as suas experiências pode

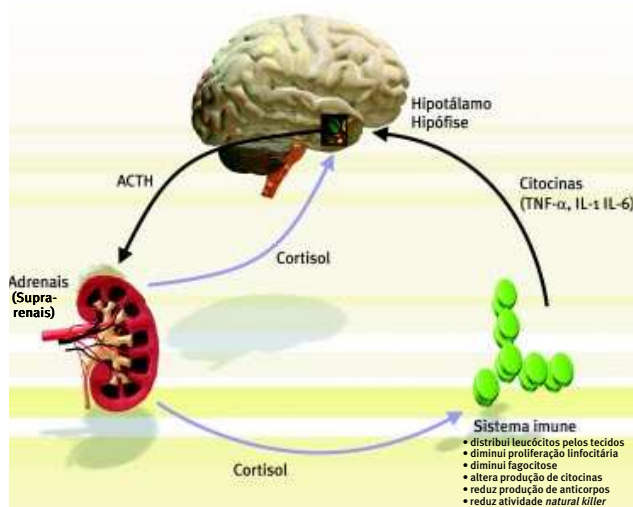
ajudar a identificar os agentes de stress específicos e as estratégias úteis a adotar para os serviços de apoio (Fernandez et al., 2020).

### 1.8 Mecanismo biológico de resposta ao stress

Situações de stress podem levar ao desenvolvimento de problemas de saúde física e psicológica. No entanto algum stress por vezes pode ser benéfico ao produzir um impulso fornecendo energia de forma a promover a ação em momentos em que há uma limitação temporal como por exemplo épocas de exames ou prazos para determinados trabalhos e à sobrevivência individual. Por outro lado, uma quantidade elevada de stress leva a consequências negativas afetando não só o sistema imunológico, como o cardiovascular, neuroendócrino e nervoso central (Lee et al., 2015)

Uma exposição a um fator de stress, principalmente quem sofre de stress crónico leva à libertação de determinadas hormonas, que vão influenciar de forma direta vários aspetos fisiológicos bem como intervir no efeito modulador das defesas do organismo.

No ser humano, o cortisol é a hormona principal a ter essa influência. Em situações de stress, depressões, através da ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal os níveis de cortisol no sangue aumentam de forma drástica. Este irá ligar-se a recetores presentes em glóbulos brancos, causando na maioria das vezes uma imunossupressão (Bianca, 2002).



**Figura 3:** Mecanismo Biológico de resposta ao stress: O stress ativa o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal: a hipófise anterior liberta o ACTH, que por sua vez induz a libertação de cortisol – principal hormona regulador do sistema imunológico – pelo córtex das glândulas adrenais Fonte: (Bianca, 2002).

## **2 - Periodontite**

### **2.1 Anatomia Periodontal**

É fundamental conhecer toda a constituição do tecido periodontal saudável para posteriormente perceber o funcionamento da patologia em estudo. Assim sendo, os dentes são envolvidos e suportados por tecidos periodontais. Os tecidos periodontais são constituídos pela gengiva, pelo ligamento periodontal, pelo cemento radicular e pelo osso alveolar (Eley et al, 2012; Newman et al, 2012).

A gengiva recobre o osso alveolar e é dividida anatomicamente em marginal, inserida e em área interdental. Em cada tipo de gengiva existe uma diferenciação quer a nível histológico e quer a nível de espessura, de acordo com a sua funcionalidade reflete a eficácia como barreira à penetração de microrganismos nocivos. O sulco gengival é um espaço raso à volta do dente, entre o dente e epitélio gengival, com a forma de V e permite a entrada de uma sonda periodontal. Através da sonda periodontal é determinada a profundidade do sulco gengival, parâmetro esse, fundamental para o diagnóstico. Sabe-se que a profundidade de sondagem de um sulco gengival clínico normal em humanos é de 2 a 3mm (Alves et al, 2007; Eley et al, 2012; Newman et al, 2012).

O ligamento periodontal tem um papel fundamental no metabolismo do osso alveolar e conseqüentemente na manutenção da saúde periodontal e na patogénese da periodontite. Este é constituído por feixes de fibras de colagénio bem organizadas, bastante vascularizadas, rodeiam toda a superfície das raízes dentárias e unem o cemento radicular ao osso alveolar. (Alves et al, 2007)

O cemento radicular é um tecido mineralizado semelhante ao do osso que cobre a raiz do dente, no entanto não possui vascularização, nem vasos linfáticos e também não tem inervação. Este nutre-se através das substâncias que difundidas pelo ligamento periodontal. É formado continuamente ao longo da vida e não contém reabsorção nem remodelação fisiológica. Nele são inseridas as fibras de colagénio, do ligamento periodontal, e contribui no processo de reparação quando a superfície radicular foi danificada (Lindhe et al, 2009; Newman et al, 2012).

O osso alveolar, estrutura onde os dentes se encontram acomodados e protegidos, é formado maioritariamente por colagénio, sialoproteínas e proteoglicanos. Os processos alveolares são sempre dependentes da presença do dente para o seu desenvolvimento e manutenção. No caso de anodontia, o osso do processo alveolar está

ausente. Estes são compostos pelo osso alveolar, pelo osso compacto e pelo osso esponjoso localizado entre eles.

O osso alveolar não só sustenta os dentes, como também permite a sustentação dos músculos e proporciona uma estrutura para a medula óssea. (Alves et al, 2007).

## **2.2 Periodontite**

A doença periodontal é considerada como a segunda maior causa de patologia dentária na população humana a nível mundial. Esta define-se como uma infeção crónica, produzida por bactérias gram-negativas, com uma evolução constante porém com períodos de exacerbação e de remissão, dependendo da resposta inflamatória e imune do hospedeiro na presença de bactérias (Almeida et al., 2006).

As manifestações clínicas da DP depende das propriedades agressoras dos microrganismos e da capacidade do hospedeiro em resistir á sua agressão. Ainda que, o mais importante mecanismo de defesa, está na resposta inflamatória, que inicialmente se manifesta como gengivite (Almeida et al., 2006).

A gengivite é caracterizada por um aumento do fluxo sanguíneo, edema, recessão e sangramento e conseqüentemente um aumento gengival. A gengivite pode ter um início súbito e de curta duração, podendo ser mais ou menos doloroso.

Se a gengivite não for tratada atempadamente pode evoluir para periodontite (Alves et al., 2007).

A periodontite define-se como doença inflamatória dos tecidos periodontais, provocados por microrganismos específicos, o que resulta numa destruição progressiva do ligamento periodontal e osso alveolar com formação de bolsa ou/e retração (Newman et al., 2012)

A diferença clinicamente detetável entre uma periodontite e uma gengivite é a presença da perda de inserção do ligamento alveolar. Geralmente surge também a formação de bolsa periodontal e ocorre a mudança na densidade e altura do osso alveolar subjacente.

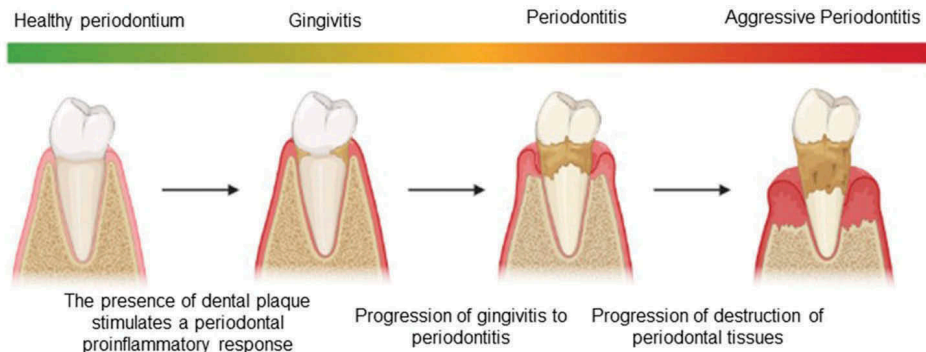
É de salientar que nem sempre os sinais clínicos de inflamação, mudança de coloração, sangramento á sondagem são indicadores positivos da progressão da perda de inserção (Newman et al., 2012)

A DP grave afeta estruturas mais profundas, uma vez que existe uma reabsorção das fibras de colagénio do ligamento periodontal, do osso alveolar, abscessos, aumento da profundidade das bolsas, há maior mobilidade dentária e por fim a perda de dentição (Alves et al., 2007).

A inflamação periodontal não é somente um fenómeno local, a ligação possível entre a periodontite e as condições sistémicas foi amplamente relatada em 2013 na Federação Europeia de Periodontologia e Academia Americana de Periodontologia, onde os autores concordaram que os fatores pró-inflamatórios relacionados com a periodontite podem ter impacto sistémico e vice-versa, alguns distúrbios sistémicos podem influenciar os resultados periodontais (Tonetti et al., 2018).

A doença periodontal inclui um conjunto de patologias inflamatórias como a gengivite e a periodontite. A doença periodontal é muitas vezes iniciada por uma resposta inflamatória descontrolada a uma colonização bacteriana lenta e constante da superfície do dente e tecidos gengivais moles (Molon et al., 2019), mas é a resposta inflamatória do hospedeiro ao desafio microbiano que é responsável pela degradação da gengiva, o periodonto, ou seja, a periodontite (Balta et al., 2017).

A presença da placa bacteriana é apontada como principal causa para o desenvolvimento das doenças periodontais, contribuindo para estas através de processos inflamatórios e consequente destruição dos tecidos de suporte, como o ligamento periodontal e osso alveolar). Desta forma, as bolsas periodontais formadas são vistas como local predileto para o alojamento de placa bacteriana, contribuindo desta forma para a presença e ativação de citocinas e células envolvidas numa resposta pró-inflamatória, levando a uma crescente e progressiva destruição dos tecidos periodontais, como se pode observar na figura abaixo. Além destas, as doenças periodontais têm sido associadas a diversas repercussões sistémicas tendo por base dois fatores principais: a migração e colonização de microorganismos periodontais noutros órgãos através da dissolução sistémica de produtos inflamatórios resultantes das lesões periodontais (Sousa et al., 2020).



**Figura 4:** Evolução da doença periodontal Fonte: (Sousa et al., 2020)

A doença periodontal é uma condição complexa do organismo cuja biologia subjacente ainda não foi totalmente identificada, no entanto, alguns avanços importantes foram efetuados sobre os mecanismos moleculares e fisiológicos fundamentais (Cecoro et al., 2020). Os maiores impactos da doença periodontal na saúde geral são causados pela indução de inflamação sistémica (Hirschfeld et al., 2019). As suas origens remontam à microbiota oral, respostas do sistema imunológico e constituição genérica do hospedeiro (Kinane et al., 2017).

Na evolução da periodontite, os patógenos acionam os leucócitos do sistema imune inato para libertar os mediadores pró-inflamatórios, como as citocinas que desempenham um papel essencial na progressão da periodontite crónica (Ramadan et al., 2020). Embora a infeção seja uma condição necessária para o desenvolvimento de doença periodontal, a infeção por si só não é suficiente para a progressão da doença (Bui et al., 2019).

À medida que a resposta imune continua, ocorrem danos graves nos tecidos periodontais moles e duros, como exemplo, a suscetibilidade individual associada às respostas imunes e inflamatórias do organismo também é essencial (Cecoro et al., 2020). E este aspeto ocorre pelo facto de que a maior parte das vias de sinalização e eventos celulares e teciduais comuns a estes distúrbios foram atribuídos a um conjunto de origens moleculares concorrentes (Kinane et al., 2017).

Assim sendo, o objetivo do tratamento periodontal prende-se com a remoção mecânica da maior parte do biofilme responsável pela doença, tanto acima da gengiva como a placa subgengival, promovendo em última análise um ambiente com número reduzido de microorganismos pró- inflamatórios para um posterior reparo tecidual (Sousa et al., 2020).

### **2.3 Etiopatogenia da periodontite**

Durante as décadas de 1970 e 1980, diversos estudos em animais avaliaram o estado de saúde dos tecidos gengivais que foram expostos a biofilme (Hock, 1979). Estes tecidos gengivais foram geralmente considerados como linha de base antes do início do acúmulo de placa para estudos sobre o desenvolvimento e patogénese da gengivite (Mahanonda et al., 2016).

A maior parte das evidências para estas condições saudáveis foi definida pela ausência completa de infiltrado inflamatório concomitante com os índices gengival e de placa, resultando em zero valores (Zaura & Cate, 2015). Ao nível histológico, a composição das biopsias gengivais foi analisada utilizando um microscópio de amostragem no estudo de (Lang & Bartold, 2017), os autores referiram que as biopsias no dia zero, ou seja, no início do acúmulo da placa, não contêm nenhum infiltrado de células inflamatórias.

As doenças periodontais não podem ser consideradas como simples infeções bacterianas, ou seja, são doenças complexas de natureza multifatorial envolvendo uma interação entre a microbiota subgengival, as respostas imunes e inflamatórias do hospedeiro e os fatores modificadores ambientais (Murakami et al., 2018). Neste sentido, a saúde periodontal não deve ser considerada apenas no contexto dos níveis e controlo da placa, mas incluir uma consideração e avaliação holística de todos os fatores responsáveis pelo surgimento da doença, bem como a restauração e manutenção da saúde geral e oral (Tonnetti et al., 2015).

A composição bacteriana do biofilme subgengival associado à gengivite e periodontite resulta na dinâmica das interações com o seu microambiente e, em geral, a composição é um conjunto de organismos comensais que convivem em relativa

harmonia. No entanto, se a alteração do ambiente, seja como resultado da inflamação dentro da gengiva ou outros processos ainda não identificados dentro do biofilme, pode resultar num estado de disbiose oral (figura 4) no crescimento excessivo de componentes mais virulentos do biofilme.

Mais recentemente, o foco na etiologia da doença periodontal alterou-se de forma significativa, com especial interesse nos microrganismos específicos como o fator inicial. Um conjunto de bactérias específicas têm sido associadas a forma graves de doença periodontal, como *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (anteriormente conhecido como *Actinobacillus actinomycetemcomitans*), *Prevotella intermedia* e outros, incluindo *Fusobacterium nucleatum*, *Wolinella recta* e espiroquetas (Van Dyke, 2014). Ainda hoje, predomina o chamado “complexo vermelho” que inclui as bactérias *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*) como fator etiológico primário na doença periodontal mais comum, a periodontite crónica.

No que respeita ao papel do biofilme, os seus produtos metabólicos, o componente de endotoxina da parede celular de patógenos gram-negativos são um dos principais padrões moleculares microbianos associados que podem estimular a expressão e produção de citocinas pró-inflamatórias através da ativação do recetor Tolllike (TLR). Estas citocinas, por exemplo a IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  e IL-6 são consideradas como os iniciadores essenciais envolvidos na destruição de tecidos moles e duros, característicos da doença periodontal agressiva. O papel da endotoxina elevada para as doenças periodontais é demonstrado através do modelo de doença periodontal induzida experimentalmente, onde a injeção de LPS nos tecidos gengivais inicia uma resposta local do hospedeiro que envolve o recrutamento das células inflamatórias, geração de prostanoídes e citocinas, secreção de enzimas líticas e estimulação de osteoclastos, culminando na destruição dos tecidos moles e mineralizados do periodonto (Aquino de Garcia et al., 2009).

De acordo com Grazinni et al., (2017) a doença periodontal é uma infeção periférica mediada por um conjunto de bactérias gram-negativas, os linfócitos T que podem estar presentes no denso infiltrado inflamatório nesta doença. Por outro lado, as células T CD<sub>4</sub> e CD<sub>8+</sub> são identificadas nas lesões periodontais como memória/linfócitos T ativadas, Th1-. As células T do tipo que regulam de forma positiva a produção de

citocinas pró-inflamatórias IL-1 e TNF- $\alpha$ , podem causar reabsorção óssea ao mesmo tempo que promovem a diferenciação de precursores dos osteoblastos e a sua ativação.

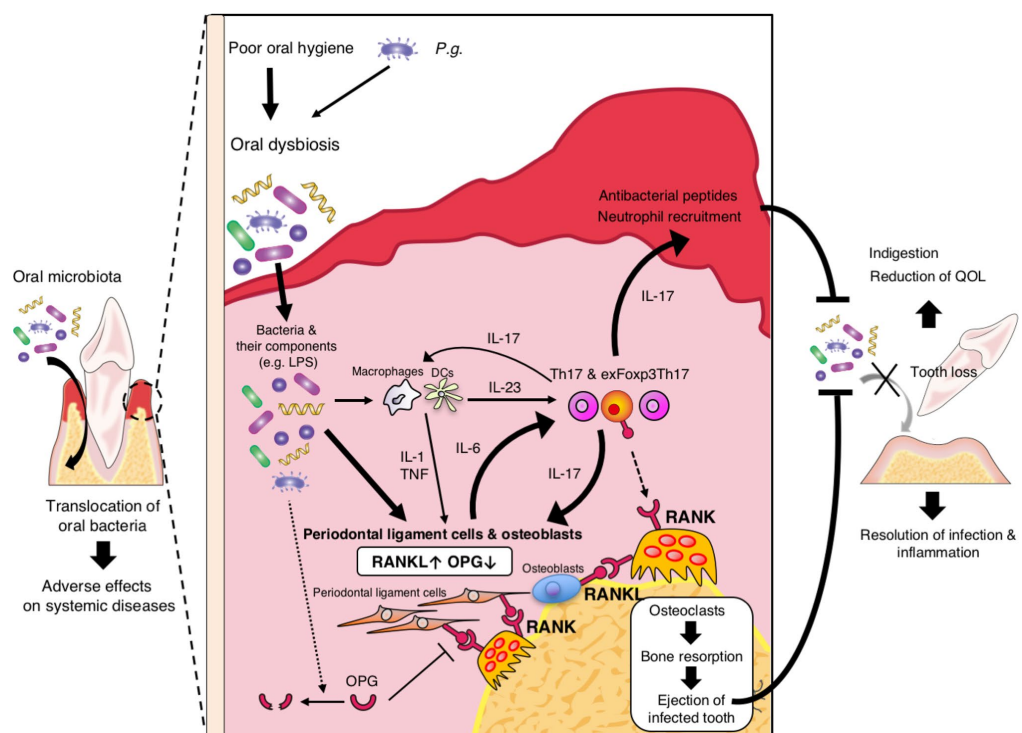
Esta diferenciação de osteoblastos depende da ativação da produção de ligante de osteoprotegerina (OPG-L) por osteoblastos. O tumor família de moléculas do fator de necrose (TNF), o ativador do recetor para o ligante NFkB (RANKL), o seu recetor RANK e os antagonistas naturais, osteoprotegerina (OPG), foram considerados moduladores chave da remodelação e estão diretamente envolvidos na diferenciação, estimulação, e sobrevivência dos osteoblastos e precursores de osteoblastos (Muna, 2018).

Do mesmo modo, o CD<sub>4</sub><sup>+</sup> ativado e as células T expressam RANKL que pode ativar de forma direta a osteopatogênese e a perda do osso alveolar que caracteriza a periodontite (Muna, 2018). A contribuição das células T na reabsorção óssea periodontal é dependente no grau de recrutamento das células T do tipo Th1 nos tecidos da gengiva inflamada. Este recrutamento de células T é mediado por moléculas de adesão e quimiocinas / recetores de quimiocinas. As características das células T na inflamação dos tecidos periodontais podem ser comparados com os tecidos inflamados da artrite reumatóide, nos quais a reabsorção óssea é frequentemente atribuída ao envolvimento das células T do tipo Th1 (Ansari et al., 2018).

De acordo com Tonetti et al. (2018) a ativação de NF- $\kappa$ B é conhecida por ser essencial para a expressão de citocinas inflamatórias envolvidas na patogênese de várias doenças inflamatórias, sugerindo que esta via de sinalização celular pode ser um alvo importante para as terapias de modulação do hospedeiro. A ativação de NF- $\kappa$ B também foi observado em células epiteliais orais expostas ao periodonto, indicando o papel crucial de NF- $\kappa$ B na imunidade inata na cavidade oral (Mira et al., 2017).

Uma má higiene oral e *P. gingivalis* induzem disbiose em comunidades microbianas orais. As bactérias orais e seus componentes como os lipopolissacarídeos: estimulam as células imunes inatas, como macrófagos e células dendríticas, bem como células do ligamento periodontal que produzem IL-6, que vai induzir a uma acumulação de células Th17 e células exFoxp3Th17 na mucosa oral. Estes por sua vez, produzem IL-17, que contribui para a erradicação de bactérias orais, induzindo peptídeos antibacterianos nas células epiteliais gengivais. A IL-17 também estimula a

reabsorção óssea osteoclástica ativando o receptor do ligante do fator nuclear- $\kappa$ B (RANKL) em osteoblastos e células do ligamento periodontal. As proteases derivadas de bactérias degradam a osteoprotegerina (OPG). Outras citocinas inflamatórias como a IL-1 e o TNF produzidos por macrófagos e células dendríticas, bem como produtos bacterianos, também estimulam células do ligamento periodontal e osteoblastos de modo a aumentar a relação RANKL/OPG, levando a uma erosão óssea osteoclástica como se pode verificar na figura 5 (Tsukasaki, 2021).



**Figura 5:** Mecanismo Molecular de destruição óssea. Fonte: (Tsukasaki, 2021)

### 2.3.1 Flora microbiana

A cavidade oral possui muitas superfícies e todas elas incluem uma ampla e diversificada microflora. A cavidade oral é a porta de entrada para o trato gastrointestinal e fornece um *habitat* para diversas espécies microbianas dentro da cavidade oral, como as bactérias, fungos, protozoários e alguns vírus (Tan & Marsh, 2015).

Os membros desta microflora também são participantes das doenças da cavidade oral, como da cárie e periodontite. Existem muitas doenças onde as espécies microbianas orais foram comprovadas como a endocardite bacteriana, pneumonia, baixo peso ao nascer, osteomielite em crianças e doenças cardiovasculares. De igual modo, os fatores como a saliva, a ingestão de alimentos, desenvolvimento da dentição e os antibióticos também os afetam (Pereira et al., 2015).

A microflora residente desempenha um papel importante no sistema de defesa, atuando contra patógenos mantendo a saúde oral. Assim, a bacteriocina ou salivaricina produzida por *Streptococcus salivarius* atua contra muitos estreptococos do grupo A de Lancefield. Estes subprodutos produzidos na microflora residente atuam contra patógenos. Outros subprodutos como o peróxido de hidrogênio, ácidos gordos voláteis podem alterar o ambiente local (pH, potencial redox), reduzindo assim a quantidade de patógenos oportunistas (Zandona et al., 2015).

Da mesma forma, *Fusobacterium nucleatum* está presente no fluido crevicular gengival, tanto na saúde como na doença. No entanto, *F.nucleatum*, além de outros organismos como o *Streptococcus gordonii* favorece a colonização de organismos mais patogênicos, como o *Porphyromonas gingivalis* e desempenha um papel na iniciação e progressão da periodontite crônica (Levine et al., 2014).

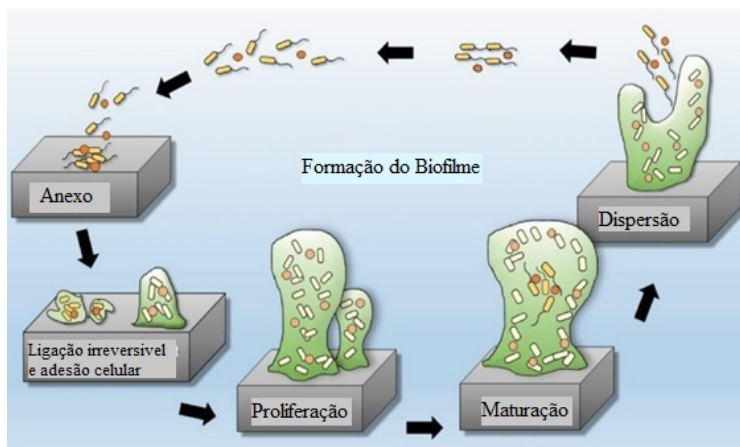
### **2.3.2 Placa bacteriana**

A placa dentária é um biofilme microbiano identificado nas superfícies expostas dos dentes na boca. Possui uma grande diversidade de espécies e consiste em bactérias densamente compactas numa matriz de polímeros orgânicos de origem bacteriana e salivar (Yiru Yu et al., 2017).

Neste sentido, a placa bacteriana é o agente causal da cárie dentária na presença de açúcar e tempo, na cavidade oral a formação da placa dentária na superfície do dente, segue-se uma sequência semelhante à dos biofilmes noutros ecossistemas naturais. Um biofilme é formado por bactérias que aderem umas às outras e muitas vezes, aderem a uma superfície. No biofilme oral, *Streptococcus mutans* é a bactéria que produz uma matriz polissacarídea extracelular em biofilmes dentários. A bactéria que cresce no biofilme é fisiologicamente diferente das células planctônicas que flutuam no meio líquido (Yiru Yu et al., 2017).

Os biofilmes microbianos foram identificados como uma das principais causas de muitas infecções humanas e estão presentes em mais de 65% a 80% de todas as infecções bacterianas humanas (Bin Abu Bakar et al., 2018).

Pesquisas anteriores relatam que o processo de formação do biofilme é desenvolvido em cinco etapas, como se pode verificar na figura 6. Na primeira etapa as células microbianas ligam-se às superfícies de forma reversível, até que na segunda etapa essa adesão passa a ser de forma irreversível. De seguida, na terceira etapa, ocorre um crescimento e formação de microcolónias. Na quarta etapa dá-se um crescimento adotando uma configuração tridimensional constituindo assim o biofilme à medida que as células se replicam e os EPSs (exopolissacarídeos) se acumulam. Na última etapa final as células bacterianas separam-se do biofilme, dispersando dessa modo no fluido de granel, onde atuam como bactérias livres e para participarem na formação de novos biofilmes (bin Abu Bakar et al., 2018).



**Figura 6:** Cinco estágios de formação e crescimento de biofilme. Fonte: Adaptado de (Bin Abu Bakar et al., 2018).

Os biofilmes orais podem formar-se em quase qualquer superfície presente na cavidade oral, incluindo o esmalte, dentina, cimento, gengiva, mucosa oral, lesão cáriosa, restauração, implante dentário ou prótese. Neste sentido, a placa oral coloniza de forma rápida, não somente na superfície coronária do esmalte, mas igualmente na superfície exposta (Marsh et al., 2016).

O crescimento da microbiota na superfície radicular exposta ocorre mais rapidamente do que na superfície lisa do esmalte e estrutura da placa oral que variam de

acordo com os locais onde a placa se forma. Este crescimento é afetado por vários fatores como a acidez (pH) do ambiente, disponibilidade de nutrientes, presença de agente microbiano (Rostami et al., 2017).

Os microrganismos ligados à superfície têm uma vantagem de sobrevivência seletiva sobre as fases dos organismos planctônicos. As bactérias na placa dentária possuem maior resistência a agentes antimicrobianos do que as bactérias planctônicas. De salientar que, os polissacarídeos extracelulares bacterianos impedem a perfusão de agentes antimicrobianos para alvos bacterianos, atuando como uma barreira para proteger as bactérias da placa contra certas ameaças como antibióticos, anticorpos, surfactante, bacteriófago e glóbulos brancos (Flemming & Wuertz, 2019).

De acordo com Bowen et al. (2018) os polímeros da matriz do biofilme mais caracterizados na placa dentária são os polissacarídeos glucano e frutano (polissacarídeos da frutose) que são produzidos pela ação das enzimas extracelulares glicosiltransferase e frutossiltransferase na sacarose. De salientar que, estes polissacarídeos são considerados importantes fatores de virulência na patogênese da cárie dentária (Klein et al., 2013).

A composição química desta matriz ainda não está completamente compreendida, e tal como ocorre com muitos biofilmes microbianos, os componentes estruturais da matriz incluem uma mistura complexa de carboidratos, proteínas, ácidos nucleicos, lípidos e outras macromoléculas que derivam dos organismos residentes no biofilme e no hospedeiro (Holiday et al., 2013).

Estes polímeros acumulam-se quando a superfície é colonizada por células microbianas. Assim, nas primeiras 1 a 2 horas de colonização, as células bacterianas estão espalhadas sobre a superfície do esmalte e há pouca evidência de matriz de biofilme (Flemming & Wuertz, 2019).

## **2.4 Epidemiologia da doença periodontal**

Os principais problemas e controvérsias na pesquisa em epidemiologia periodontal que limitam a interpretação e análise de dados populacionais são a falta de

design de estudos estruturados, definição precisa sobre o estado da doença periodontal, ou seja, uma definição do caso e, os métodos de detecção de doenças, bem como os critérios de medição para a seleção de casos (Eliás-Boneta et al., 2018).

Neste sentido, a prevalência da periodontite varia entre diversos grupos populacionais, e os estudos científicos com apenas uma população, não podem ser considerados representativos para todas as populações (Colins et al., 2018). Em relação aos critérios de estudos epidemiológicos para a definição de caso de periodontite, Preshaw referiu a falta de uniformidade na definição da periodontite em estudos epidemiológicos e sugeriu que o estabelecimento destes critérios deveria centrar-se essencialmente na periodontite (Preshaw, 2009).

Estão presentes uma série de complicações derivadas da periodontite como a destruição do tecido periodontal. Os critérios de definição de casos de doença periodontal foram propostos pelo *Center for Disease Control* (CDC) e Academia Americana de Periodontologia em 2003 (Page & Elke, 2007; Grazinni et al., 2017).

Os diferentes segmentos da população são desproporcionalmente afetados pela doença periodontal, sendo que, as evidências sugerem uma relação inversa entre o rendimento e a doença periodontal (Jin, 2015). Foi relatado no estudo de Tadjoeidin (2017) que os indivíduos com baixo rendimento tinham 1,8 vezes de maior ocorrência da doença periodontal grave do que os indivíduos de alto rendimento.

As desigualdades na doença periodontal existem entre as várias faixas etárias e a gravidade da doença aumenta com o avançar da idade. Num estudo epidemiológico de Yang et al. (2017) observou-se que a maior prevalência de periodontite crónica foi identificada na população idosa (85%) seguida dos adultos (73%) e adolescentes (59%).

A doença periodontal pode ser prevenida, no entanto, os pacientes com a doença geralmente procuram o atendimento oral quando a doença atinge um estágio avançado, pois os seus estágios iniciais ainda são assintomáticos (Jin & Grupe, 2015).

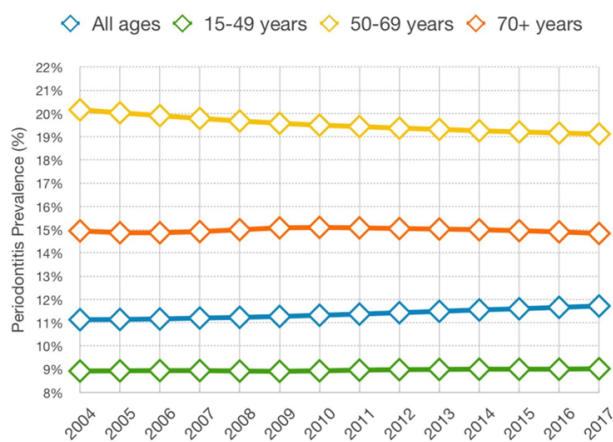
Importa referir que, ao nível global existem algumas discrepâncias da doença periodontal em estudos epidemiológicos devido às diferenças no tamanho da amostra, técnica de amostragem, método de medição da doença/técnica diagnóstica, definições de doença periodontal, condições socioeconómicas da população de estudo e o tempo de

estudo (Nazir et al., 2020). Embora, a utilização de um método de diagnóstico universalmente aceite continua a ser um dos desafios nas investigações epidemiológicas por amostragem, desconforto do paciente devido à dor, o longo tempo para o exame e a possibilidade de disseminação da infeção que são preocupações nos estudos populacionais (Nazir et al., 2020).

Os indicadores de saúde oral em Portugal medidos através de um conjunto de estudos de prevalência das doenças orais, que representam a nível nacional e regional, têm vindo a melhorar ao longo dos últimos anos. Neste sentido, o Programa Nacional de Promoção da Saúde oral (2019) deu continuidade às estratégias que tinham sido desenvolvidas no âmbito da promoção da saúde, da prevenção e do tratamento precoce em doenças orais.

Assim, de acordo com a última Direção-Geral da Saúde e Saúde Oral Nacional, no ano de 2015 a prevalência de periodontite foi de 10,8% e 15,3% nas faixas etárias de 35 a 44 anos e na faixa etária dos 65 aos 74 anos respetivamente. A pesquisa foi feita em 8 de novembro de 2018.

A evolução da prevalência da doença periodontal nos últimos 14 anos em Portugal tem aumentado de forma ligeira, de 11,3% para 11,7% durante o período de 2004 a 2017. E, no que respeita às faixas etárias, a prevalência de periodontite tem diminuído na faixa etária dos 50 aos 69 anos, e nas faixas etárias dos 15 aos 49 anos e mais de 70 anos permaneceu igual ( Machado et al., 2020).



**Figura 7:** Evolução da prevalência da doença periodontal, entre 2004 e 2017, em Portugal, de acordo com a Carga Global de Doenças. Fonte: (Machado et al., 2020)

E em comparação com estes dados globais e a prevalência da periodontite na população portuguesa, prevalência tem sido maior do que a média mundial nos últimos quatorze anos, e em 2017, a prevalência portuguesa foi 8,5% superior. Nas últimas duas décadas a carga das doenças periodontais aumentou 57,3 % em todo o mundo. Apesar de a percentagem em Portugal apresentar uma baixa prevalência, esta deve-se ao fato de as pessoas serem diagnosticadas já em estados moderados a graves.

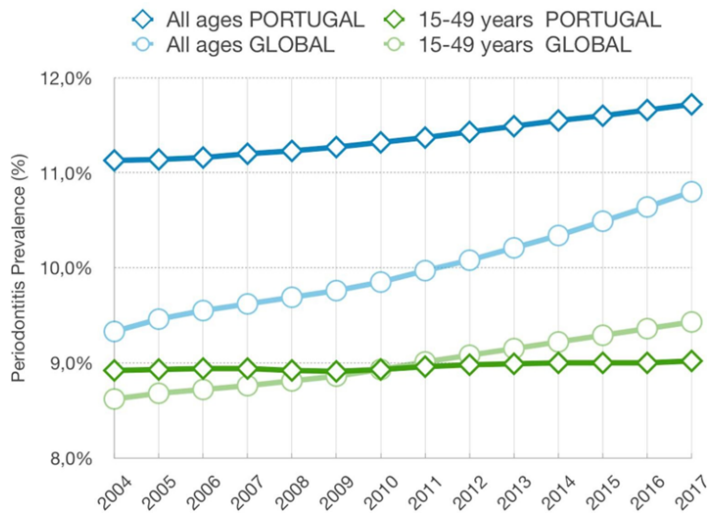


Figura 8: Evolução da prevalência global e portuguesa da periodontite, entre 2004 e 2017, para todas as idades e 15-49 anos, de acordo com o Global Burden of Disease. Fonte: (Machado et al., 2020)

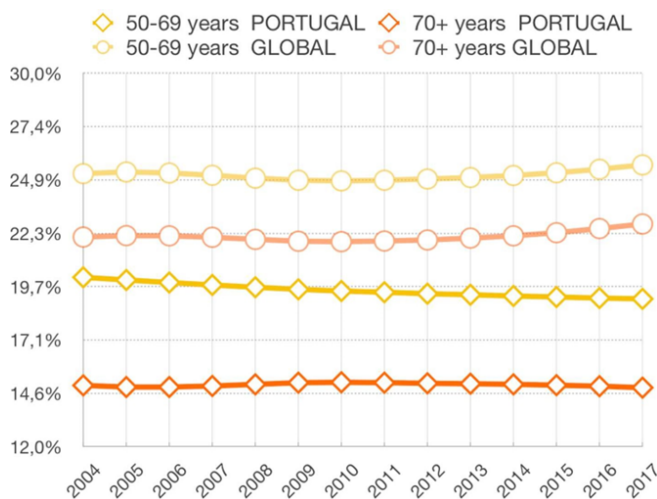


Figura 9: Evolução da prevalência global e portuguesa da periodontite, entre 2004 e 2017, para 50-69 e 70+ anos, de acordo com o Global Burden of Disease. Fonte: (Machado et al., 2020)

De acordo com Jin et al. (2016) as doenças periodontais são de uma elevada variedade clínica e sintomática, têm grande impacto na qualidade de vida e são um sério dilema de saúde pública. Nas últimas décadas, a carga de doenças periodontais aumentou 57,3% em todo o mundo, embora os resultados do estudo de Machado et al. (2019) tenham relatado uma baixa prevalência de doenças periodontais em Portugal, as pessoas têm tendência para surgir com estados mais graves. Além de que, as doenças periodontais não fazem parte das doenças mais incapacitantes da classificação, de acordo com os dados de Portugal GBD Global Burden of Disease de 2017, reflete uma falta de consciência do estado de bem-estar oral<sup>1</sup>.

## 2.5 Nova Classificação da Doença Periodontal

O primeiro sistema de classificação da doença periodontal data de 1989 e foi desenvolvido no “World Workshop in Clinical Periodontics”. No entanto, este sistema inicial não correspondia às necessidades da comunidade científica, uma vez que, não compreendia todas as categorias da patologia, nomeadamente as doenças gengivais, a taxa de progressão da doença e a sua relação com a idade. Desta forma, tornou-se uma classificação pouco objetiva, muito ambígua e com pouco rigor criterioso para diagnosticar certos pacientes (Costa et al., 2020).

Assim em 1999 foram definidos critérios mais simples e objetivos, para colmatar algumas das limitações da classificação anterior. A Academia Americana de Periodotologia (AAP) desenvolveu uma nova classificação para dar resposta às fragilidades precedentes. Esta classificação de 1999 tinha em conta as lesões endo-periodontais e as doenças gengivais (induzidas por placa e não induzidas por placa) (Costa et al., 2020).

Ainda na classificação de 1999 foram também introduzidos novos termos, tais como “periodontite crónica” e “periodontite agressiva” em detrimento de “periodontite do adulto” e “periodontite do jovem”, termos da classificação de 1989 (Dias & Piol, 2006)

Esta alteração de nomenclatura foi de bastante importante, visto que estes dois tipos de periodontite não eram exclusivos de determinada faixa etária (Dias & Piol, 2006).

---

<sup>1</sup> GBD. <http://www.healthdata.org/portugal>

Abaixo encontra-se uma tabela apresentada de forma resumida com a classificação de 1999 da doença periodontal. Assim era possível utilizar esta versão de forma sucinta e eficaz:

I. Doenças Gengivais
A. Induzidas por placa
B. Não induzidas por placa
II. Periodontite Crónica (ligeira, moderada ou severa)
A. Localizada
B. Generalizada
III. Periodontite Agressiva (ligeira, moderada ou severa)
A. Localizada
B. Generalizada
IV. Periodontite como manifestação de doença sistémica
A. Associada a desordens hematológicas
B. Associada a desordens genéticas
C. Sem outra causa específica
V. Doenças periodontais necrosantes
A. Gengivite ulcerativa necrosante
B. Periodontite ulcerativa necrosante
VI. Abscessos Periodontais
A. Abscesso gengival
B. Abscesso periodontal
C. Abscesso pericoronário
VII. Periodontites associadas a lesões endodônticas
A. Lesões perio-endodonticas combinadas
VIII. Condições e deformidades de desenvolvimento ou adquiridas
A. Fatores que modificam ou predis põem a periodontites/ gengivites induzidas por placa
B. Deformidades mucogengivais e condições circundantes ao dente
C. Deformidades mucogengivais e condições em rebordos edêntulos
D. Trauma oclusal

**Tabela 1:** Classificação resumida da doença periodontal, segundo as normas AAP de 1999. Fonte: Adaptado de (Bathla, 2021)

Após algumas limitações da classificação de 1999 surgiu a necessidade de se criar uma nova reforma do sistema de classificação, dirigida pela AAP e pela European Federation of Periodontology (EFP), em novembro de 2017, no evento de “The World Workshop on the Classifications of Periodontal and Peri-implant Diseases and conditions” em Chicago. Neste evento foram analisadas evidências científicas existentes e foram desenvolvidos novos critérios chave de modo a obter uma classificação

universal, aceite por toda a comunidade científica e capaz de responder às necessidades dos clínicos (Costa et al., 2020).

O principal objetivo desta nova classificação proposta em 2017 é fazer face a algumas falhas da classificação de 1999. Uma vez que, a classificação anterior, por exemplo, não permitia classificar os casos de recessão e perda de aderência devidas a um historial de periodontite crónica (Costa et al., 2020).

Esta nova classificação permite a que no futuro as modificações possam ser possíveis, sem que para isso, seja impreterível alterar toda a classificação. Esta, surge também para que seja possível ser implementada quer em ambiente clínico, quer no âmbito da investigação mas também para estudos epidemiológicos (Costa et al., 2020)

Isto permitiu ainda que fosse possível distinguir a extensão e a severidade da DP e também tornou possível ver a suscetibilidade do paciente para o desenvolvimento ou não da DP, tendo as conta o seu historial clínico e as suas características. (Costa et al., 2020).

A nova classificação permitiu a introdução de recentes conceitos, criando assim novos grupos o de saúde periodontal e de condições/doenças peri-implantares. Existiu também a substituição dos termos “crónica” e “agressiva” para caracterizar a DP, passando-se a caracterizar a doença conforme os diferentes estadios e graus. (Costa et al., 2020)

Assim sendo e para se classificar um paciente como portador de saúde periodontal, ao exame clínico, a hemorragia pós sondagem deve ser inferior a 10% (BOP: *bleeding on probing*); não pode ter eritema/edema, nem sintomatologia (Costa et al., 2020).

Criaram-se duas grandes divisões nomeadamente as condições/doenças periodontais e condições/doenças peri-implantares. Desta forma, distintos diagnósticos podem ser reconhecidos, ou seja, saúde periodontal num periodonto intacto, como num periodonto reduzido (Costa et al., 2020).

Saúde periodontal num periodonto intacto: Caracteriza-se por BOP inferior a 10%, ausência de eritema/edema, paciente sem sintomatologia, ausência de perda óssea não fisiológica (Costa et al., 2020).

Saúde periodontal num periodonto reduzido: Caracterizados por existência de perda de aderência, valores de profundidade de sondagem baixos (menor ou igual a

3mm) e BOP menor que 10%. Maior suscetibilidade em indivíduos com fenótipo gengival do tipo fino (Costa et al., 2020).

Associa-se a gengivite sempre que os valores de BOP são superiores a 10%, apresenta rubor e ausência de perda de aderência e estas dividem-se em dois grandes grupos:

- Gengivite (induzidas por placa);
- Doenças Gengivais (não induzidas por placa);

A recente classificação admite a existência de três distintas formas de periodontite baseando-se na patofisiologia dessas condições. Estas são a periodontite necrosante, a periodontite, periodontite como manifestação de doenças sistémicas . Para se fazer uma análise correta deve-se ter em conta o historial clínico do paciente, a presença de sinais e sintomas de periodontite necrosante e presença ou ausência de alguma doença sistémica que possa influenciar a resposta do hospedeiro (Costa et al., 2020).

Periodontite necrosante é caracterizada pela presença de dor, condição infecciosa, com fatores de etiologia bacteriana, ulceração da margem gengival e depósitos de fibrina em locais sem a ponta da papila interdentária e em algumas situações, exposição do osso alveolar (Steffens & Marcantonio, 2018).

A periodontite com a nova classificação a doença passou a ser categorizada conforme o seu estadio, o seu grau e a sua extensão ( localizada ou generalizada). No que se refere aos estadios (I a IV) a sua classificação tem em consideração a severidade e complexidade . Sendo que a severidade é determinada pela perda clínica de inserção de 3mm ou mais, pela perda óssea confirmada radiograficamente e pelo número de dentes perdidos devido á periodontite (Holzhausen et al., 2019).

A complexidade é determinada pela dificuldade em controlar a doença e na reabilitação funcional e estética da dentição do paciente. A presença de fatores de complexidade modificadores de estadio implica que o estadio seja alterado para um estadio superior, assim a mudança de estadio é feito consoante os fatores de complexidade, sendo que basta apenas um estar presente. Os fatores de complexidade considerados presentes são a presença de bolsas periodontais profundas, defeitos

verticais, envolvimento de furca, mobilidade dental acentuada, perda de dentes, deficiência de rebordo e perda de função mastigatória (Steffens & Marcantonio, 2018).

Estádio	Características determinantes	Características secundárias	Fatores modificadores
I	1-2mm de perda de inserção interproximal (no pior ponto) ou RBL no terço coronal <15%;	PS≤4mm, sem dentes perdidos por periodontite; RBL com padrão horizontal	
II	3-4mm de perda de inserção interproximal (no pior ponto) ou RBL no terço coronal de 15-33%		PS≤5mm, sem perdas dentárias por periodontite; RBL com padrão horizontal
III	≥5mm de perda de inserção interproximal (no pior ponto) ou RBL até metade/ terço apical da raiz		PS≥6mm, com perdas dentárias devidas à DP (até 4 dentes perdidos); pode haver RBL de padrão vertical (até 3mm), lesões de furca (graus II e III) e defeito de rebordo moderado
IV	≥5mm de perda de inserção interproximal (no pior ponto) ou RBL até metade/ terço apical da raiz		≥5 dentes perdidos por DP; em adição aos fatores de complexidade do estágio III, pode haver ainda disfunção mastigatória, trauma oclusal secundário, defeito de rebordo grave

**Tabela 2:** Estádios da periodontite segundo as características determinantes, secundárias e fatores modificadores. Fonte: (Costa et al., 2020).

Relativamente ao grau de periodontite, varia de A a C, este representa a taxa de progressão e antecipa o risco de progressão futura na patologia, a possibilidade de insucesso na terapia periodontal e indica quais os possíveis efeitos da DP ao nível da saúde sistémica do paciente (Holzhausen et al., 2019).

Os fatores de risco, por exemplo, hábitos tabágicos e a diabetes *mellitus*, são determinantes para definir ou alterar o grau de periodontite consoante a sua presença ou ausência dos mesmos.

Para grau é definido com parâmetros como a perda de adesão e a perda óssea ao longo dos últimos 5 anos, o rácio entre a quantidade de osso perdido e a idade, a relação entre os depósitos microbianos encontrados e o nível de destruição presente (Costa et al., 2020).

Grau	Característica determinante	Características secundárias	Fatores de risco modificadores
<b>A – Progressão lenta</b>	Evidência direta de ausência de progressão de perda de inserção por 5 anos ou perda óssea/ano $\leq 0,25\text{mm}$	Pacientes com grandes depósitos de biofilme, mas com pouca destruição periodontal	Sem fatores de risco (tais como tabagismo e a <i>diabetes mellitus</i> )
<b>B – Progressão moderada</b>	Evidência direta de progressão $< 2\text{mm}$ em 5 anos ou perda óssea/ano entre $0,25\text{-}1\text{mm}$	Destruição compatível com os depósitos de biofilme existentes	Tabagismo ( $< 10$ cigarros/dia); HbA1c $< 7\%$ em pacientes com <i>diabetes mellitus</i>
<b>C – Progressão rápida</b>	Evidência direta de progressão $\geq 2\text{mm}$ em 5 anos ou perda óssea/ano $> 1\text{mm}$	Destruição óssea superior ao expectável para a quantidade de biofilme presente; suspeita de períodos de progressão rápida e/ou estabelecimento precoce da doença	Tabagismo ( $> 10$ cigarros por dia) ou HbA1c $> 7\%$ em pacientes com <i>diabetes mellitus</i>

**Tabela 3:** Graus da periodontite segundo as características determinantes, secundárias e fatores de risco modificadores. Fonte: (Costa et al., 2020).

Periodontite como manifestação de doenças sistémicas são todas as condições e doenças sistémicas primárias capazes de afetar o periodonto e que apresentam um enorme impacto na perda de tecidos periodontais. Como por exemplo, alterações genéticas, doenças com alterações imunológicas (síndrome de Cohen, síndrome de Down), doenças que afetem a mucosa oral, o tecido gengival e conjuntivo, desordens metabólicas e endócrinas e doenças de imunodeficiência adquirida (HIV) e as doenças inflamatórias (Steffens & Marcantonio, 2018).

As condições e doenças peri-implantares foram pela primeira vez implementadas no sistema de classificação e com isto pretendeu-se discutir as características da saúde peri-implantar, mucosites peri-implantares, peri-implantites e ainda deficiência ao nível dos tecidos duros e moles (Costa et al., 2020).

As doenças peri-implantares são associadas ao biofilme, e a progressão da peri-implantite aparenta ser mais rápida que a periodontite. Assim é recomendado aos clínicos obter radiografias e medidas de sondagem após a finalização da prótese sobre o implante. Isto é importante pois permite estabelecer uma referência de nível ósseo após a remodelação fisiológica (Steffens & Marcantonio, 2018).

## 2.6 Fatores de risco da doença periodontal

A doença periodontal é considerada um problema de saúde pública devido à sua alta prevalência ao nível mundial que varia entre 31 a 51%, ainda mais porque depende dos fatores da população do estudo (Aimetti et al., 2015).

A inflamação disbiótica periodontal tem um impacto adverso na saúde sistêmica que começa a preocupar a comunidade médica nos países em desenvolvimento. Diversos estudos sobre a microbiota oral nas comunidades, indicaram que a patologia inflamatória pode desempenhar um papel importante no início e progressão de algumas doenças sistêmicas, como as doenças cardiovasculares e respiratórias entre outras (Gibson et al., 2016).

O fator de risco define-se como um fator ambiental, comportamental ou fator biológico confirmado por sequência temporal, geralmente em estudos longitudinais que poderão aumentar a probabilidade de ocorrência de uma doença e se ausente reduz a sua probabilidade. Uma vez que a doença ocorre, a remoção de um fator de risco pode não resultar em cura (Abhishek, 2015).

1 - Determinantes do hospedeiro da saúde periodontal clínica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fatores predisponentes locais</li> <li>• Bolsos periodontais</li> <li>• Restaurações dentárias</li> <li>• Anatomia da raiz</li> <li>• Posição do dente e mau posicionamento dentário</li> </ul>
2 - Fatores modificadores sistêmicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Função imune do hospedeiro</li> <li>• Saúde sistêmica</li> <li>• Genética</li> </ul>
3 - Determinantes Ambientais da Saúde Periodontal Clínica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fumar</li> <li>• Medicamentos</li> <li>• Stress</li> <li>• Nutrição</li> </ul>

**Tabela 4:** Fatores de risco de periodontite. Fonte: Adaptado de (Abhishek, 2015)

A relevância de reconhecer estes determinantes importantes da saúde e doença periodontal como fatores predisponentes e modificadores controláveis e incontroláveis não podem ser subestimados e a sua avaliação para cada paciente é crucial para alcançar e manter a saúde periodontal clínica. Neste contexto, os fatores predisponentes são

definidos como qualquer agente ou condição que altera a forma em que o indivíduo responde ao acúmulo da placa subgengival como o tabagismo, condições sistêmicas ou medicamentos (Lang & Bartold, 2017).

O tabagismo é um dos fatores de risco para doença periodontal pois a exposição ao fumo do tabaco pode causar alterações na microbiota oral, tendo esta um papel fundamental na proteção da cavidade oral no desenvolvimento de doenças (Beghini et al., 2019). Vários estudos epidemiológicos demonstraram que a doença periodontal é mais comum em fumadores do que em não fumadores (Mattheos et al., 2014; Gupta et al., 2015).

Na maior parte dos casos, a interrupção da inflamação local tem vários resultados relacionados com a doença, podendo ocorrer por meio das cascatas inflamatórias associadas à periodontite, ou seja, os mediadores pró-inflamatórios produzidos localmente entram na circulação sistêmica e tornam-se capazes de afetar os órgãos distantes, interrompendo o equilíbrio do estado inflamatório (Valentine et al., 2016).

No que respeita a Diabetes tipo II, as condições da cavidade oral, incluindo a doença de reabsorção óssea alveolar e inflamações gengivais, abscessos recorrentes e xerostomia são frequentes em doentes com esta doença (Dharmawati, & Keperawatan, 2015). De igual modo, a periodontite é a complicação que ocorre frequentemente em pessoas com diabetes melitus com sintomas de descoloração para vermelho brilhante, acompanhado de inchaço da margem. Ocorre o sangramento durante a sondagem e a profundidade de sondagem ocorre  $\geq 4$  mm. Há perda de osso alveolar e instabilidade dos dentes (Rikawarastuti et al., 2015).

Em comparação com indivíduos saudáveis os pacientes com periodontite possuem valores mais elevados de glóbulos brancos circulantes, bem como outros parâmetros inflamatórios sistêmicos como a proteína C reativa, produzida no fígado como resposta ao stress externo (Li et al., 2019).

Um conjunto de estudos indicam que existe uma associação entre o stress psicossocial, stress financeiro, stress ocupacional, angustia, impacto negativo dos eventos da vida e depressão com periodontite (Little et al., 2011). Neste sentido, o stress

pode ser considerado como um processo com consequências psicológicas e componentes fisiológicos que afetam o periodonto diretamente ou indiretamente. A via direta envolve a alteração da resistência do periodonto à infecção, e a via indireta envolve os aspectos psicológicos de um indivíduo com comportamentos prejudiciais à saúde como a má higiene oral, tabagismo, consumo de álcool e ingestão nutricional (Zhao et al., 2012).

## **2.7 Consequências sistêmicas da doença periodontal**

Uma variedade de doenças e condições sistêmicas podem afetar o curso de periodontite ou ter um impacto negativo na inserção periodontal. As recessões gengivais são altamente prevalentes e associadas à hipersensibilidade, ao desenvolvimento das cáries e lesões cervicais cariosas na superfície radicular exposta e estética (Albandar et al., 2018).

Por outro lado, a relação entre a obesidade e o estado metabólico, incluindo a hiperglicemia é complexa e é difícil de identificar os seus efeitos sobre a periodontite. No entanto, algumas metanálises recentes demonstraram a presença de uma associação positiva entre a obesidade e a periodontite (Nascimento et al., 2015). No entanto, existem relativamente poucos estudos com desenho longitudinal, o efeito geral é modesto.

O estudo de Jepsen et al. (2018) teve como objetivo rever e atualizar a classificação de 1999 em relação a estas doenças e condições, e desenvolver definições de casos e diagnósticos. Os resultados do estudo determinaram que a classificação atualizada das manifestações e condições periodontais afetam o curso da periodontite e o aparelho de inserção periodontal, bem como as condições de desenvolvimento adquiridas.

Certos fatores de risco não reconhecidos também podem desempenhar um papel na patogénese da periodontite. A infecção periodontal pode causar um estado de hipercoagulabilidade por um aumento de hidrogénio, proteína C reativa, contagem de leucócitos e fator de von Willebrand causador da cardiopatia isquémica. Alguns estudos clínicos identificaram que as pessoas com doenças periodontais são quase duas vezes

mais propensas a sofrer de doença arterial coronária do que as não têm a doença (Zequonis et al., 2016).

As doenças cardiovasculares e periodontais podem partilhar uma via causal semelhante através do fenótipo hiper-inflamatório, além de que, as doenças periodontais também podem demonstrar as condições cardíacas existentes. Os pacientes com risco de endocardite infecciosa podem necessitar de terapêutica antibiótica antes dos procedimentos odontológicos que possam causar bacteremia (Rasperini et al., 2019).

Existem diversas associações entre o estado de saúde Oral e as patologias sistémicas crónicas, no entanto é verificado um comportamento de bidirecionalidade entre a DP e a Diabetes mellitus. Muitas são as complicações orais associadas à diabetes mellitus, e incluem xerostomia, um elevado risco de cárie dentária e problemas periodontais (75% dos pacientes diabéticos).

Sabe-se que a DP é considerada a sexta complicação da diabetes mellitus devidamente identificada na literatura. Nos pacientes com diabetes mellitus existe uma maior progressão e severidade da DP (Almeida, et al., 2006; Newman, et al., 2012).

Num estudo longitudinal, diabéticos tipo II (não insulíndependentes) com periodontite severa apresentam um pior controlo glicémico quando comparados com diabéticos com pouca destruição periodontal. Para além disso a presença de DP severa em diabéticos pode aumentar o risco de complicações micro e macro vasculares. Desta forma adultos com periodontite severa num exame inicial tiveram uma maior incidência de complicações renais e macrovasculares ao longo dos 1-11 anos seguintes quando comparado com adultos diabéticos com apenas gengivite ou periodontite leve (Almeida, et al., 2006; Newman, et al., 2012)

Resumidamente a diabetes mellitus, caracteriza-se pela hiperglicemia, assim a sabe-se que a hiperglicemia altera o ambiente local da bolsa periodontal, uma vez que a elevada concentração de glicose no fluido gengival afeta a composição da placa bacteriana, através do aumento do número de anaeróbios gram-negativos. Associadamente a isto, a hiperglicemia é responsável pela diminuição das defesas do hospedeiro frente ao patógenos periodontais e impede também a reparação do novo osso. (Júnior, et al., 2009; Newman, et al., 2012).

Para além da diabetes e das doenças cardiovasculares também as doenças respiratórias, essencialmente a pneumonia bacteriana e a doença pulmonar obstrutiva crónica têm sido associadas á DP (Almeida, et al., 2006)

O início de inflamação presente face às infeções como resposta de defesa do hospedeiro caracterizado por edema, dor, vermelhidão, calor pode gerar a libertação de produtos biologicamente ativos tanto na doença periodontal como nas doenças respiratórias (Almeida, et al., 2006; Santos & Junior, 2019).

É importante correlacionar estas duas patologias, até porque ambas apresentam microrganismos anaeróbios gram negativos, e o processo inicial da doença respiratória está diretamente ligado ao índice de colonização de patógenos respiratórios na cavidade bucal e orofaringe devido à sua aspiração pelas vias aéreas inferiores levando o organismo a adotar mecanismos de defesa (Marques & Machado, 2010; Santos & Junior, 2019).

A infeção pode ocorrer devido á aspiração dos patógenos orais que são transportados até ao pulmão podendo dessa forma causar pneumonia e a aspiração dos patógenos presentes na placa hospedeiro (Marques & Machado, 2010; Santos & Junior, 2019).

A microbiota da bactéria presente num indivíduo que não apresenta doença periodontal difere daquela que apresenta a patologia por falta de higiene oral e possíveis infeções tais como a gengivite e a periodontite (Santos & Junior, 2019).

### **3 - Correlação**

#### **3.1 Relação entre os níveis de cortisol, o Stress e Sistema Imunitário na Periodontite**

Os agentes de stress afetam o eixo hipotálamo-hipófise-adrenocortical (HPA), como o principal sistema fisiológico que media a resposta ao stress no organismo. O HPA regula a síntese e libertação de hormonas endócrinas, o cortisol que é representa

como hormona primária no sistema de resposta ao stress (Lee et al., 2015; Russell & Lightman, 2019).

O cortisol é um dos glicocorticoides mais importantes, é uma hormona produzida no córtex adrenal e, tem grandes propriedades anti-inflamatórias e imunossupressoras, inibindo a formação de linfócitos e induzindo a hiperplasia do tecido linfático. (Mannem & Chava, 2012; Russell & Lightman, 2019).

Importa referir que, a ativação do eixo HPA é uma parte normal da resposta fisiológica à inflamação, cargas físicas e emocionais e, é projetado para proteger o hospedeiro e manter a homeostase num ambiente desafiador (Mannem & Chava, 2012; Lee et al., 2015).

Em resposta ao stress, o núcleo paraventricular do hipotálamo liberta a hormona corticotrofina, que atua na glândula pituitária. Como resposta, a hipófise liberta a hormona adrenocorticotrófica que estimula a libertação de cortisol no córtex adrenal no sangue.

A grande maioria das ações do cortisol depende da sua ligação aos recetores citosólicos, apesar de apenas uma pequena fração do cortisol livre não ligado revelar-se biologicamente ativo. Este sai da mitocôndria, migra para fora da célula para o espaço extracelular e para a corrente sanguínea. Devido ao seu baixo peso molecular e natureza lipofílica, o cortisol livre entra nas células por difusão passiva, o que torna viável a medição do cortisol livre em muitos fluidos corporais (Lee et al., 2015; Russell & Lightman, 2019).

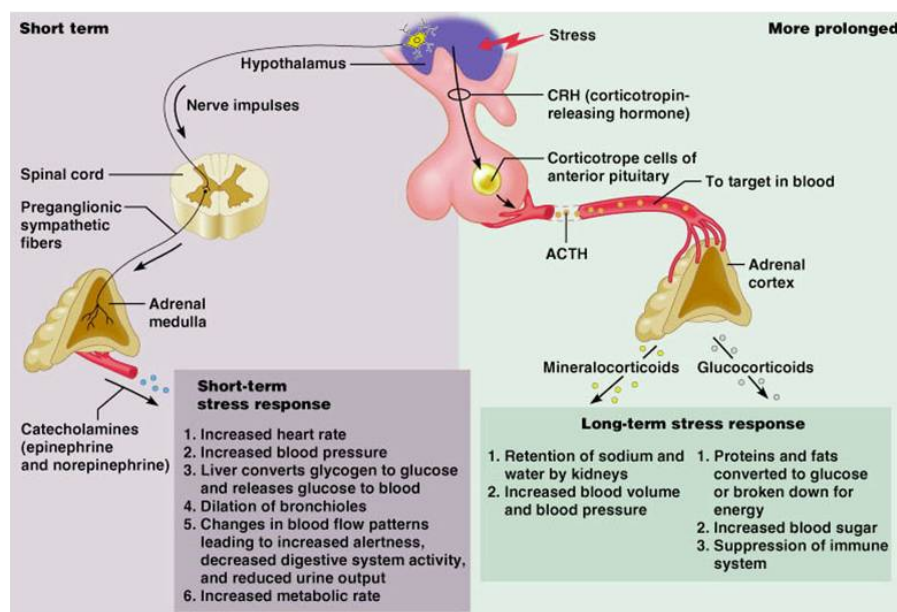
De modo geral, os níveis de cortisol no sangue aumentam no início da manhã (mais altos por volta das 8h) e diminuem ligeiramente à noite e durante a fase inicial do sono (8). O momento da colheita de sangue é, portanto, muito importante. Deste modo, quando há uma falha em lidar com o stress, os níveis de cortisol acabam por permanecer cronicamente elevados conduzindo a uma resposta imune celular negativa. A permanência neste estado ao longo do tempo leva a mudanças na resistência dos tecidos periodontais, aumentando a suscetibilidade para desenvolver a doença periodontal. A relação entre o stress, sangue, cortisol e saliva torna o cortisol salivar num biomarcador

de primeira escolha em investigações dos níveis de cortisol livre (Russell & Lightman, 2019; Machado, et al., 2020).

Em situações normais, um certo nível de cortisol é mantido no sangue pelo núcleo supraquiasmático ou o hipotálamo, o relógio biológico que ativa ritmicamente o eixo HPA controla a liberação do cortisol (Mannem & Chava, 2012).

Como a produção de anticorpos é simultaneamente inibida, há um declínio acentuado na defesa imune humoral. Além disso, o cortisol é considerado antiflogístico devido ao seu efeito inibitório sobre a proliferação de fibroblastos no tecido de granulação inflamatório. Assim, a síntese de algumas citocinas pró-inflamatórias será suprimida. Como consequência, a defesa imunológica é diminuída devido à secreção de cortisol, afetando assim a hemostase (Obulareddy et al., 2018).

A literatura que relaciona o stress com a doença periodontal centra-se em fatores de stress psicossociais e as suas influências na suscetibilidade à infecção gengival ou nos aspetos inflamatórios da doença periodontal (Obulareddy et al., 2018). A maior parte das revisões procuraram a fenomenologia do stress em modelos baseados em evidências que ligam o stress à doença periodontal (Ardila & Guzman, 2016).



**Figura 10:** Mecanismo biológico de resposta ao stress. Fonte: (Lee et al., 2015)

Ao ativar o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e o sistema nervoso simpático através da produção de cortisol e catecolaminas, stress psicossocial perturba o equilíbrio entre as respostas pró-inflamatórias. Esta interrupção resulta numa ação imunossupressora devido à presença de glicocorticoides, recetores na superfície das células imunes (Monsarrat et al., 2016). Do mesmo modo, as moléculas de cortisol também podem perturbar o metabolismo de gorduras, proteínas e glicose, aumentando a sensibilidade dos tecidos periodontais a periodontopatógenos (Lee et al., 2015; Monsarrat et al., 2016).

De acordo com Hoyt et al. (2016) o cortisol causa um conjunto de alterações fisiológicas durante o processo de resposta ao stress. Apesar de um aumento momentâneo, a secreção de cortisol pode desempenhar um papel adaptativo numa situação de alto stress, a secreção excessiva a longo prazo pode ter um impacto negativo na saúde física e psicológica, portanto, é necessário medir os níveis cumulativos de cortisol e procurar os agentes de stress que possuem maior impacto na sua secreção prolongada (Forsyth, 2021).

Neste sentido, os níveis de cortisol capilar representam a secreção de longo prazo, de semanas a meses, e a análise do cortisol capilar está a ser mais utilizada em estudos relacionados com o stress crónico (Greff et al., 2019). No entanto, os resultados dos estudos de stress crónico são mistos, pois demonstram a relação não direta entre a variabilidade do cortisol capilar e percepção dos níveis de stress (Gao et al., 2013; Greff et al., 2019).

Além disso, a análise do cortisol capilar, uma tendência recente usada em imunoensaios, pode ser introduzida em metodologias futuras para avaliar o estado basal do cortisol antes de um evento e realizar rastreamentos de patologias relacionadas, como doença de Cushing, doença de Addison, doenças crônicas e depressão (Machado et al., 2020)

Particularmente, a saliva possui cortisol livre e biologicamente ativo em oposição ao cortisol total presente no soro ou plasma. De acordo com Bozovic, Racic, &

Ivkovic (2013) a concentração de cortisol na saliva é independente da taxa de fluxo salivar e está fortemente correlacionada com as concentrações séricas de cortisol. Num estudo que envolveu pacientes sobreviventes dos ataques de 11 de setembro de 2001, no *World Trade Center* foram observadas respostas alteradas do cortisol salivar à ativação do trauma (induzida por lembranças de trauma por meio de uma entrevista padronizada), com efeitos mais fortes documentados naqueles com TEPT (transtorno de stress pós-traumático) e depressão (Dekel et al. 2017).

Na relação da elevada carga de saúde associada a doenças crónicas de stress, foram efetuadas inúmeras tentativas para reduzir os efeitos negativos de stress psicossocial nos indivíduos, variando das intervenções de psico-educação, a intervenções padronizadas de programas baseados em técnicas cognitivo-comportamentais bem estabelecidas (Allen et al., 2017).

De igual forma, um conjunto de estudos transversais apoiou a associação entre o cortisol capilar e as diferentes condições de stress, mas é necessário um melhor entendimento sobre os efeitos a longo prazo do cortisol (Wester et al., 2014). As associações entre as concentrações de cortisol e os vários sintomas físicos e psicológicos foram igualmente relatados como a dor crónica, risco de enfarte, depressão e doença mental (Steudte et al., 2013).

O início e o desenvolvimento da periodontite podem ser influenciados por muitos fatores modificáveis ou não modificáveis, adquiridos ou inatos, conhecidos como fatores de risco ou modificadores. Com base em dados científicos atuais, certas condições como a diabetes e tabagismo foram identificadas como fatores de risco para a periodontite, no entanto o stress e a ansiedade, reação fisiológica universal são cada vez mais identificados como fatores independentes que podem comprometer diretamente a doença periodontal através de vários fatores biológicos ou mecanismos comportamentais quando se tornam excessivos e crónicos (Knight et al., 2016).

Os resultados observacionais de estudos clínicos demonstraram que o stress e a ansiedade que conduzem a estados de depressão podem aumentar comportamentos de higiene oral deficiente, aumento do consumo de tabaco ou álcool, e nutrição (Bouchard et al., 2017).

O estudo de Dubar et al. (2020) teve como objetivo avaliar as possíveis associações entre fatores psicossociais e níveis de cortisol salivar com parâmetros clínicos periodontais e ambiente bacteriano em pacientes com periodontite. Os resultados do estudo não identificaram uma correlação direta entre o cortisol salivar e o stress e ansiedade autodeclarado, mas altas concentrações desta molécula foram associadas positiva e linearmente com profundidade da bolsa. E, certos fatores de stress psicossociais estão associados a uma modulação da colonização bacteriana.

Historicamente, fluido crevicular gengival (que é um transudato sérico), soro e, mais recentemente, saliva são usados como fontes potenciais para análise de biomarcadores na periodontite, bem como no stress. Alguns estudos identificaram que o cortisol na saliva representa biologicamente um ativo livre, não é afetado pela taxa de fluxo salivar e reflete de forma consistente e confiável o cortisol sérico livre e a reatividade do eixo HPA (Ardila & Guzman, 2016; Rai et al., 2012).

O stress psicológico conduz a uma diminuição transitória do fluxo da saliva que promove a formação de placa e cálculo o que resulta na doença periodontal. O stress também gera uma mudança na composição salivar, sendo que as propriedades biológicas de alguns dos seus componentes como o cortisol influenciam a gênese e desenvolvimento de doenças periodontais (Bansal et al., 2014). Alguns estudos também demonstraram que algumas hormonas libertadas sob stress causam a proliferação de certas bactérias como a *Fusobacterium nucleate*, agravando assim a gravidade dos danos periodontais (Jentsch et al., 2013).

Num estudo de Geneco et al, foram encontrados níveis de cortisol salivar em pacientes que apresentavam periodontite grave, stress financeiro e estratégias de *coping*. Outros estudos que investigaram o cortisol elevado por exposição a stress de forma crónica, concluíram existir um potencial fator de risco para o início precoce da doença periodontal, ainda que essa associação não tenha sido avaliada até agora de maneira sistemática baseada em evidências (Machado, et al., 2020).

### **3.2 Influência do stress na periodontite**

O stress tem sido cada vez mais associado à patogénese da doença periodontal. Na análise da imunidade humoral, foi identificada uma relação evidente entre as concentrações séricas de proteínas relacionadas com o stress e a doença periodontal (Boyanova, 2017).

Diversos distúrbios psicológicos têm demonstrado uma associação com a periodontite, bem como a progressão da doença. Quando o organismo tem o seu estado de homeostase desafinado, a cascata de stress é ativada para que o corpo faça as alterações fisiológicas e metabólicas necessárias para lidar com esta necessidade

Quando o corpo experimenta um evento stressante, o hipotálamo liberta a hormona libertadora de corticotropina (CRH), resultando na libertação da hormona adrenocorticotrófica (ACTH) na circulação geral. O corpo tenta manter o glicocorticoide a níveis dentro de um limite e interferência em qualquer nível de eixo que influencia os outros componentes através de loops de feedback.

Um teste experimental em animais confirmou que o stress piora a perda óssea causada pela doença periodontal, e inibe o stress crónico em ratos, com fluoxetina (medicamento antidepressivo), sendo que se observou que esta medicação foi capaz de reduzir a perda óssea agravada pelo stress (Drapeau et al., 2012). Outros autores chamaram a atenção porque não existem diferenças na prevalência ou extensão da doença periodontal, entre pacientes deprimidos e não deprimidos (Atri et al., 2015). Estas divergências de resultados entre os estudos que relacionam as doenças e os distúrbios psicológicos como o stress e a depressão, talvez se justifique pelo facto de que a autoperceção de saúde e doença ser diferente entre os indivíduos e a forma como cada um encara a sua condição psicológica (Atri et al., 2015).

Os agentes de stress psicossociais incluem as condições negativas e disfónicas como a dor, sangramento, gostos e odores desagradáveis na boca. A gengivite a doença periodontal nas suas formas mais comuns e precoces são tipicamente dolorosas, e os sintomas que surgem são conhecidos por incluir flutuações de dor aguda que podem ser muito intensas.

O início da doença periodontal e a sua progressão são influenciados por vários fatores sistêmicos, doenças, fatores ambientais e stress psicológico, que têm o potencial de alterar os tecidos periodontais e a resposta imune do hospedeiro, resultando em destruição periodontal mais severa.

Outros sinais e sintomas como a formação de abscesso com exsudados patogênicos e dor intensa, e a ameaça percebida de perder os dentes no início da vida adulta também são muitas vezes altamente preocupantes, portanto, são considerados como agentes de stress emocionais negativos e poderosos (Shilpa et al., 2017). Todas essas percepções, atribuições e emoções associadas à doença podem vir a constituir e atuar como um importante conjunto de fatores de stress que podem induzir respostas do sistema de stress que são ainda mais deletérios para a saúde periodontal (Canullo et al., 2015).

As doenças periodontais são doenças inflamatórias associadas a elevações locais e sistêmicas de citocinas pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral, IL-6 e prostaglandina e resultam na destruição tecidual pela contribuição das metaloproteinases da matriz (Botelho et al., 2018).

O stress prejudica o equilíbrio entre as respostas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias. A relação entre o stress e as doenças periodontais podem ser medidas por alterações nos níveis de GCF IL-1, IL-6 e redução na quimiotaxia e fagocitose de leucócitos polimorfonucleares, e a proliferação reduzida de linfócitos. Neste sentido, o stress psicossocial estimula o cérebro onde a sua estimulação ou inibição é dependente de adaptação que é adotado por parte do organismo (Cecoro et al., 2020).

A doença periodontal e periodontite crônica apresentam diferentes taxas de progressão e padrões de destruição tecidual, sendo que a periodontite agressiva afeta na sua maioria indivíduos mais jovens. O papel do cortisol como mediador do dano oxidativo pode contribuir para essas diferenças, uma vez que na periodontite agressiva o estresse oxidativo parece contribuir muito para a patologia periodontal. Também se verificou que os níveis de cortisol elevados promovem a apoptose dos osteócitos através da via de ativação da caspase-3, levando a uma remodelação da superfície óssea. Por outro lado, uma revisão sistemática publicada recentemente revelou um efeito positivo da doença periodontal ao relatarem um aumento dos níveis de cortisol

crevicular no sangue, urinário, salivar e gengival em pacientes com periodontite . Apesar das evidências acumuladas relatadas essencialmente em estudos transversais, ainda não se verificou um entendimento suficiente sobre o papel da periodontite os níveis de cortisol salivar e sanguíneo, uma vez que ainda se sabe muito pouco sobre o efeito do cortisol salivar nos tecidos moles e duros que envolvem os dentes (Machado et al., 2020).

Resultados de estudos observacionais indicam que indivíduos com periodontite apresentam níveis de cortisol salivar mais elevados do que indivíduos saudáveis ou pacientes com periodontite crónica. Essa diferença conduz a um impacto negativo no periodonto, contribuindo para piorar a carga da doença periodontal. No entanto a periodontite tem uma natureza complexa daí a necessidade na realização de mais estudos e pesquisas para que se possa fazer uma possível associação direta sobre o tema (Machado et al., 2020)



### **III- Conclusão**

A periodontite é uma doença multifatorial de origem polimicrobiana composta por lesões dos tecidos periodontais superficiais (gengivas) e profundos (osso alveolar, ligamentos periodontais e cemento) que pode conduzir à perda de dentes na ausência de terapia. Devido ao seu significativo impacto económico e as suas inúmeras interações com certas doenças de grande importância como a diabetes, doenças cardiovasculares, a periodontite tornou-se um problema de saúde pública.

O papel dos distúrbios psicossociais na etiologia da doença periodontal foi proposto por muitos autores na literatura inicial. Os primeiros estudos de caso-controlo comparando os pacientes psiquiátricos a controlos, encontraram correlações entre a doença periodontal e a idade, desajuste e pontuações de histeria, e algumas medidas de distúrbios psicossomáticos.

A base celular e molecular para a interação entre o sistema imunológico e o sistema nervoso central (SNC), que medeia os efeitos do stress na manutenção da homeostase imunológica e comportamental, tem sido objeto de intenso estudo. As análises do papel do stress nos processos infecciosos como a doença periodontal deve considerar o efeito geral dos fatores de stress avaliados. Assim, as respostas induzidas pelo stress resultam na mudança de comportamento ou são transmitidas para o hipotálamo/hipófise/eixo adrenal (HPA) para promover a libertação da hormona libertadora de corticotrófica (CRH) do hipotálamo e os glicocorticoides no córtex adrenal.

O objetivo desta revisão prende-se com a necessidade de reunir as mais recentes informações e elaborar uma hipótese sobre a interligação de todos estes fatores e a sua influência na periodontite, para que seja possível entender e estudar de que forma podemos diagnosticar, em que campos nos é possível intervir não só ao nível da saúde oral, como mental e física, olhando desta forma para o ser humano como um todo.

Neste sentido, observou-se que os fatores de stress têm grande influência no surgimento da periodontite e no seu percurso. A literatura que relaciona o stress com a doença periodontal centra-se em fatores de stress psicossociais e as suas influências na suscetibilidade à infeção gengival ou nos aspetos inflamatórios da doença periodontal.

Como a produção de anticorpos é simultaneamente inibida, há um declínio acentuado na defesa imune humoral. Além disso, o cortisol é considerado antiflogístico devido ao seu efeito inibitório sobre a proliferação de fibroblastos no tecido de granulação inflamatório. Assim, a síntese de algumas citocinas pró-inflamatórias será suprimida. Como consequência, a defesa imunológica é diminuída devido à secreção de cortisol, afetando assim a homeostase.

Uma vez que as avaliações individuais de cortisol são afetadas pelo contexto em que são feitas as medições (como a hora, circunstâncias psicológicas, dia da semana), a avaliação da secreção de cortisol a longo prazo dos fluídos biológicos como sangue, urina e saliva, é altamente trabalhoso e difícil de ser implementado em estudos físicos e psicológicos.

Seley, iniciou um longo caminho, longe de estar concluído, uma vez que diferentes investigadores ao longo de todos estes anos usam o termo stress com diferentes significados que integram a diversa literatura existente na abordagem de várias patologias que estão associadas a este.

Contudo, é importante salientar que essas modificações não ocorrem de maneira uniforme, sendo esse, um dos motivos pelo qual ainda se encontrem diferenças significativas entre os os mais variados estudos. É imprescindível o estabelecimento de padrões de pesquisa e de seleção de pacientes, para que seja possível realizar análises comparativas e, dessa forma, determinar a real participação do stress no desenvolvimento das doenças periodontais.

No entanto, fatores psicossociais como o stress, depressão e ansiedade são considerados atualmente indicadores de risco, sendo capazes de contribuir para a evolução da periodontite.

#### IV - Bibliografia

- Aimetti, M., Perotto, S., Castiglione, A., Mariani, G. M., Ferrarotti, F., & Romano, F. (2015). Prevalence of periodontitis in an adult population from an urban area in North Italy: Findings from a cross-sectional population-based epidemiological survey. *Journal of Clinical Periodontology*, 42(7), 622–631. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12420>
- Albandar, J. M., Susin, C., & Hughes, F. J. (2018). Manifestations of systemic diseases and conditions that affect the periodontal attachment apparatus: Case definitions and diagnostic considerations. *Journal of Clinical Periodontology*, 45, S171–S189. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12947>
- Allen, A. P., Kennedy, P. J., Dockray, S., Cryan, J. F., Dinan, T. G., & Clarke, G. (2017). The Trier Social Stress Test: Principles and practice. *Neurobiology of Stress*, 6, 113–126. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2016.11.001>
- Alves, C., Andion, J., Brandão, M., & Menezes, R. (2007). Mecanismos patogênicos da doença periodontal associada ao diabetes melito. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*.
- Al-Kalisi, M., Al-Hajri, M., & Al-Rai, S. (sem data). Relationship between Undernutrition and Periodontal Diseases among a Sample of Yemeni Population: A Cross-Sectional Study. *International Journal of Dentistry*, 7.
- Antal, M., Braunitzer, G., Mattheos, N., Gyulai, R., & Nagy, K. (2014). Smoking as a Permissive Factor of Periodontal Disease in Psoriasis. *PLoS ONE*, 9(3), e92333. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092333>
- Aquino, S. G., Guimaraes, M. R., Stach-Machado, D. R., da Silva, J. A. F., Spolidorio, L. C., & Rossa, C. (2009). Differential regulation of MMP-13 expression in two models of experimentally induced periodontal disease in rats. *Archives of Oral Biology*, 54(7), 609–617. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2009.03.007>
- Ardila, C. M., & Guzmán, I. C. (2016). Association of *Porphyromonas gingivalis* with high levels of stress-induced hormone cortisol in chronic periodontitis patients. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*, 7(4), 361–367. <https://doi.org/10.1111/jicd.12175>
- Balta, M. G., Loos, B. G., & Nicu, E. A. (2017). Emerging Concepts in the Resolution of Periodontal Inflammation: A Role for Resolvin E1. *Frontiers in Immunology*, 8, 1682. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01682>

- Bansal, J., Bansal, A., Shahi, M., Kedige, S., & Narula, R. (2014). Periodontal Emotional Stress Syndrome: Review of Basic Concepts, Mechanism and Management. *Open Journal of Medical Psychology*, 03(03), 250–261.  
<https://doi.org/10.4236/ojmp.2014.33026>
- Bathla, S. (2021). Textbook of Periodontics . Índia: Jaypee Brothers Medical Publishers.
- Bakri, I., Douglas, C. W. I., & Rawlinson, A. (2013). The effects of stress on periodontal treatment: A longitudinal investigation using clinical and biological markers. *Journal of Clinical Periodontology*, 40(10), 955–961. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12142>
- Beghini, F., Renson, A., Zolnik, C. P., Geistlinger, L., Usyk, M., Moody, T. U., Thorpe, L., Dowd, J. B., Burk, R., Segata, N., Jones, H. E., & Waldron, L. (2019). Tobacco exposure associated with oral microbiota oxygen utilization in the New York City Health and Nutrition Examination Study. *Annals of Epidemiology*, 34, 18-25.e3.  
<https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2019.03.005>
- Berlim, M. T., Perizzolo, J., & Fleck, M. P. A. (2003). Transtorno de estresse pós-traumático e depressão maior. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 25(suppl 1), 51–54.  
<https://doi.org/10.1590/S1516-44462003000500012>
- Bianca, J. C. (2002). Doenças associadas ao stress Crónico. *Ciência hoje*, 22-25.
- Bin Abu Bakar, M., McKimm, J., Haque, S. Z., Majumder, A. A., & Haque, M. (2018). Chronic tonsillitis and biofilms: A brief overview of treatment modalities. *Journal of Inflammation Research*, Volume 11, 329–337. <https://doi.org/10.2147/JIR.S162486>
- Botelho, J., Machado, V., Mascarenhas, P., Rua, J., Alves, R., Cavacas, M. A., Delgado, A., & João Mendes, J. (2018). Stress, salivary cortisol and periodontitis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Archives of Oral Biology*, 96, 58–65.  
<https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2018.08.016>
- Bouchard, P., Carra, M. C., Boillot, A., Mora, F., & Rangé, H. (2017). Risk factors in periodontology: A conceptual framework. *Journal of Clinical Periodontology*, 44(2), 125–131. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12650>
- Bozovic, D., Racic, M., & Ivkovic, N. (2013). Salivary cortisol levels as a biological marker of stress reaction. *Medical Archives*, 67, 374–377. doi: [10.5455/medarh.2013.67.374-377](https://doi.org/10.5455/medarh.2013.67.374-377)
- Bui, F. Q., Almeida-da-Silva, C. L. C., Huynh, B., Trinh, A., Liu, J., Woodward, J., Asadi, H., & Ojcius, D. M. (2019). Association between periodontal pathogens and systemic disease. *Biomedical Journal*, 42(1), 27–35. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2018.12.001>

- Bullon, P., Morillo, J. M., Ramirez-Tortosa, M. C., Quiles, J. L., Newman, H. N., & Battino, M. (2009). Metabolic Syndrome and Periodontitis: Is Oxidative Stress a Common Link? *Journal of Dental Research*, *88*(6), 503–518.  
<https://doi.org/10.1177/0022034509337479>
- Cakmak, O., Tasdemir, Z., Aral, C. A., Dundar, S., & Koca, H. B. (2016). Gingival crevicular fluid and saliva stress hormone levels in patients with chronic and aggressive periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, *43*(12), 1024–1031.  
<https://doi.org/10.1111/jcpe.12614>
- Canullo, L., Penarrocha-Oltra, D., Soldini, C., Mazzocco, F., Penarrocha, M., & Covani, U. (2015). Microbiological assessment of the implant-abutment interface in different connections: Cross-sectional study after 5 years of functional loading. *Clinical Oral Implants Research*, *26*(4), 426–434. <https://doi.org/10.1111/clr.12383>
- Castro, M. M. L., Ferreira, R. de O., Fagundes, N. C. F., Almeida, A. P. C. P. S. C., Maia, L. C., & Lima, R. R. (2020). Association between Psychological Stress and Periodontitis: A Systematic Review. *European Journal of Dentistry*, *14*(01), 171–179.  
<https://doi.org/10.1055/s-0039-1693507>
- Cecoro, G., Annunziata, M., Iuorio, M. T., Natri, L., & Guida, L. (2020). Periodontitis, Low-Grade Inflammation and Systemic Health: A Scoping Review. *Medicina*, *56*(6), 272. <https://doi.org/10.3390/medicina56060272>
- Chen, Y.-Y. M., Chiang, Y.-C., Tseng, T.-Y., Wu, H.-Y., Chen, Y.-Y., Wu, C.-H., & Chiu, C.-H. (2019). Molecular and Functional Analysis of the Type IV Pilus Gene Cluster in *Streptococcus sanguinis* SK36. *Applied and Environmental Microbiology*, *85*(6), e02788-18. <https://doi.org/10.1128/AEM.02788-18>
- Coelho, J. M. F., Miranda, S. S., da Cruz, S. S., Trindade, S. C., Passos-Soares, J. de S., Cerqueira, E. de M. M., Costa, M. da C. N., Figueiredo, A. C. M. G., Hintz, A. M., Barreto, M. L., Seymour, G. J., Scannapieco, F., & Gomes-Filho, I. S. (2020). Is there association between stress and periodontitis? *Clinical Oral Investigations*, *24*(7), 2285–2294. <https://doi.org/10.1007/s00784-019-03083-9>
- Costa, R., Resende, M., Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto, Porto, Portugal, Pinto, M., Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto, Porto, Portugal, Mendes, L., & Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto, Porto, Portugal. (2020). Diagnóstico periodontal: Um fluxograma de decisão para a nova classificação. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial*, *60*(4). <https://doi.org/10.24873/j.rpemd.2020.01.690>

- Dantas, H. de S., & Andrade, A. G. de. (2008). Comorbidade entre transtorno de estresse pós-traumático e abuso e dependência de álcool e drogas: Uma revisão da literatura. *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)*, *35*, 55–60. <https://doi.org/10.1590/S0101-60832008000700012>
- Da Silva, M. L., Rocha, R. S. B., Buheji, M., Jahrami, H., & Cunha, K. da C. (2021). A systematic review of the prevalence of anxiety symptoms during coronavirus epidemics. *Journal of Health Psychology*, *26*(1), 115–125. <https://doi.org/10.1177/1359105320951620>
- Decker, A., Askar, H., Tattan, M., Taichman, R., & Wang, H.-L. (2020). The assessment of stress, depression, and inflammation as a collective risk factor for periodontal diseases: A systematic review. *Clinical Oral Investigations*, *24*(1), 1–12. <https://doi.org/10.1007/s00784-019-03089-3>
- Dekel, S., Ein-Dor, T., Rosen, J. B., & Bonanno, G. A. (2017). Differences in Cortisol Response to Trauma Activation in Individuals with and without Comorbid PTSD and Depression. *Frontiers in Psychology*, *8*, 797. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00797>
- 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>
- Dias, L. Z. S., & Piol, S. A. C. (sem data). *Atual classificação das doenças periodontais*. 7.
- Djais, A. A., Putri, N., Jemmy, Putri, A. R., Darwita, R. R., & Bachtiar, B. M. (2019). Effect of Propolis on Streptococcus mutans Biofilm Formation. *Pesquisa Brasileira Em Odontopediatria e Clínica Integrada*, *19*(1), 1–9. <https://doi.org/10.4034/PBOCI.2019.191.138>
- Drapeau, A., Marchand, A., & Beaulieu-Prevost, D. (2012). Epidemiology of Psychological Distress. Em L. LAbate (Ed.), *Mental Illnesses—Understanding, Prediction and Control*. InTech. <https://doi.org/10.5772/30872>
- Erickson, K. I., Creswell, J. D., Verstynen, T. D., & Gianaros, P. J. (2014)
- Freitas, A. P., & Andrade, L. F. M. (2014). *O Estresse e sua interrelação no contexto laboral*. *13*(2), 15.
- Galvão-Coelho, N. L., Silva, H. P. A., & Sousa, M. B. C. de. (2015). Resposta ao estresse: II. Resiliência e vulnerabilidade. *Estudos de Psicologia*, *20*(2), 72–81. <https://doi.org/10.5935/1678-4669.20150009>
- Gao, W., Stalder, T., Foley, P., Rauh, M., Deng, H., & Kirschbaum, C. (2013). Quantitative analysis of steroid hormones in human hair using a column-switching LC–APCI–

- MS/MS assay. *Journal of Chromatography B*, 928, 1–8.  
<https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2013.03.008>
- Graziani, F., Gennai, S., Solini, A., & Petrini, M. (2018). A systematic review and meta-analysis of epidemiologic observational evidence on the effect of periodontitis on diabetes An update of the EFP-AAP review. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(2), 167–187. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12837>
- Greff, M. J. E., Levine, J. M., Abuzgaia, A. M., Elzagallaai, A. A., Rieder, M. J., & van Uum, S. H. M. (2019). Hair cortisol analysis: An update on methodological considerations and clinical applications. *Clinical Biochemistry*, 63, 1–9.  
<https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.09.010>
- Gupta, N., Gupta, N. D., Goyal, L., Moin, S., Khan, S., Gupta, A., & Garg, S. (2016). The influence of smoking on the levels of matrix metalloproteinase-8 and periodontal parameters in smoker and nonsmoker patients with chronic periodontitis: A clinicobiochemical study. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, 6, S39–S43. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2015.08.004>
- Haririan, H., Andrukhov, O., Böttcher, M., Pablik, E., Wimmer, G., Moritz, A., & Rausch-Fan, X. (2017). Salivary Neuropeptides, Stress and Periodontitis. *Journal of Periodontology*, 1–15. <https://doi.org/10.1902/jop.2017.170249>
- HealthNeuroscience: Defining a New Field. *Current Directions in Psychological Science*, 23(6), 446–453. <https://doi.org/10.1177/0963721414549350>
- Hirschfeld, J., Higham, J., Chatzistavrianou, D., Blair, F., Richards, A., & Chapple, I. L. C. (2019). Systemic disease or periodontal disease? Distinguishing causes of gingival inflammation: a guide for dental practitioners. Part 1: immune-mediated, autoinflammatory, and hereditary lesions. *British Dental Journal*, 227(11), 961–966.  
<https://doi.org/10.1038/s41415-019-1050-8>
- Hock, J. (1979). Vascular morphology in noninflamed healed gingiva of dogs. *Journal of Clinical Periodontology*, 6(1), 37–44. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1979.tb02289.x>
- Hoyt, L. T., Zeiders, K. H., Ehrlich, K. B., & Adam, E. K. (2016). Positive upshots of cortisol in everyday life. *Emotion*, 16(4), 431–435. <https://doi.org/10.1037/emo0000174>
- Hydrogen Peroxide on Clinical Periodontal Parameters, Markers of Systemic Inflammation, and Morphology of Gingival Tissues in Patients with Periodontitis. *Medical Science Monitor*, 22, 3713–3721. <https://doi.org/10.12659/MSM.900338>

- Irawati, E., Chotimah, C., Pamewa, K., Aslan, S., & Hamzah, M. (2020). Risk Factors for Periodontal Disease in Diabetes Mellitus Type 2 Patients at Padongko Health Center, Barru Regency (Study Epidemiology). *Systematic Reviews in Pharmacy*, 11(11), 5.
- Jepsen, S., Caton, J. G., Albandar, J. M., Bissada, N. F., Bouchard, P., Cortellini, P., Demirel, K., de Sanctis, M., Ercoli, C., Fan, J., Geurs, N. C., Hughes, F. J., Jin, L., Kantarci, A., Lalla, E., Madianos, P. N., Matthews, D., McGuire, M. K., Mills, M. (2018). Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions: Classification and case definitions for periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions. *Journal of Periodontology*, 89, S237–S248. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0733>
- Jentsch, H. F. R., März, D., & Krüger, M. (2013). The effects of stress hormones on growth of selected periodontitis related bacteria. *Anaerobe*, 24, 49–54. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2013.09.001>
- Jin, L., Lamster, I., Greenspan, J., Pitts, N., Scully, C., & Warnakulasuriya, S. (2016). Global burden of oral diseases: Emerging concepts, management and interplay with systemic health. *Oral Diseases*, 22(7), 609–619. <https://doi.org/10.1111/odi.12428>
- Júnior, A. B., Andrade, P. F., Macedo, G. d., Rosa R., A. M., & Castellanos T., A. (2009). Diabetes mellitus - Inter-relação da doença periodontal e diabetes mellitus. *Odontologia baseada em Evidências*.
- Kinane, D. F., Stathopoulou, P. G., & Papapanou, P. N. (2017). Periodontal diseases. *Nature Reviews Disease Primers*, 3(1), 17038. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.38>
- Knight, E. T., Liu, J., Seymour, G. J., Faggion, C. M., & Cullinan, M. P. (2016). Risk factors that may modify the innate and adaptive immune responses in periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 71(1), 22–51. <https://doi.org/10.1111/prd.12110>
- Lai, J., Ma, S., Wang, Y., Cai, Z., Hu, J., Wei, N., Wu, J., Du, H., Chen, T., Li, R., Tan, H., Kang, L., Yao, L., Huang, M., Wang, H., Wang, G., Liu, Z., & Hu, S. (2020). Factors Associated With Mental Health Outcomes Among Health Care Workers Exposed to Coronavirus Disease 2019. *JAMA Network Open*, 3(3), e203976. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.3976>
- 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>

- Li, X., Hu, L., Ma, L., Chang, S., Wang, W., Feng, Y., Xu, Y., Hu, J., Zhang, C., & Wang, S. (2019). Severe periodontitis may influence cementum and dental pulp through inflammation, oxidative stress, and apoptosis. *Journal of Periodontology*, *90*(11), 1297–1306. <https://doi.org/10.1002/JPER.18-0604>
- Lindhe, J., Lang, N. P., & Karring, T. (2009). *Periodontología Clínica e Implantologia Odontológica*. Editorial Medica Panamericana.
- Lucassen, E. A., & Cizza, G. (2012). The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis, Obesity, and Chronic Stress Exposure: Sleep and the HPA Axis in Obesity. *Current Obesity Reports*, *1*(4), 208–215. <https://doi.org/10.1007/s13679-012-0028-5>
- Mahanonda, R., Champaiboon, C., Subbalekha, K., Sa-Ard-Iam, N., Rattanathammatada, W., Thawanaphong, S., Rerkyen, P., Yoshimura, F., Nagano, K., Lang, N. P., & Pichyangkul, S. (2016). Human Memory B Cells in Healthy Gingiva, Gingivitis, and Periodontitis. *The Journal of Immunology*, *197*(3), 715–725. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1600540>
- Malagris, L. E. N., & Fiorito, A. C. C. (2006). Avaliação do nível de stress de técnicos da área de saúde. *Estudos de Psicologia (Campinas)*, *23*(4), 391–398. <https://doi.org/10.1590/S0103-166X2006000400007>
- Marques, K. R., & Machado, A. S. (2010). Doença periodontal e asma: revisão da literatura. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, pp. 263-269.
- Mehta, A. (2015). *Risk factors associated with periodontal diseases and their clinical considerations*. 5.
- Mira, A., Simon-Soro, A., & Curtis, M. A. (2017). Role of microbial communities in the pathogenesis of periodontal diseases and caries. *Journal of Clinical Periodontology*, *44*, S23–S38. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12671>
- Monsarrat, P., Blaizot, A., Kémoun, P., Ravaud, P., Nabet, C., Sixou, M., & Vergnes, J.-N. (2016). Clinical research activity in periodontal medicine: A systematic mapping of trial registers. *Journal of Clinical Periodontology*, *43*(5), 390–400. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12534>
- Murakami, S., Mealey, B. L., Mariotti, A., & Chapple, I. L. C. (2018). Dental plaque-induced gingival conditions. *Journal of Periodontology*, *89*, S17–S27. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0095>
- Nascimento, G. G., Leite, F. R. M., Do, L. G., Peres, K. G., Correa, M. B., Demarco, F. F., &

- Peres, M. A. (2015). Is weight gain associated with the incidence of periodontitis? A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, 42(6), 495–505. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12417>
- Negrato, C. A., Tarzia, O., Jovanović, L., & Chinellato, L. E. M. (2013). Periodontal disease and diabetes mellitus. *Journal of Applied Oral Science*, 21(1), 1–12. <https://doi.org/10.1590/1678-7757201302106>
- Newman, M. G., Takei, H. H., Klokkevold, P. R., & Carranza, F. A. (2012). *Carranza - Periodontia Clinica*. elsevier editora .
- Nunn, K., & Isaacs, D. (2019). Burnout. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 55(1), 5–6. <https://doi.org/10.1111/jpc.14331>
- Obulareddy, V., Chava, V., & Nagarakanti, S. (2018). Association of stress, salivary cortisol, and chronic periodontitis: A clinico-biochemical study. *Contemporary Clinical Dentistry*, 9(6), 299. [https://doi.org/10.4103/ccd.ccd\\_289\\_18](https://doi.org/10.4103/ccd.ccd_289_18)
- Oliveira, E. A. (2006). *Delimitando o conceito de stress*. 8.
- Page, R. C., & Eke, P. I. (2007). Case Definitions for Use in Population-Based Surveillance of Periodontitis. *Journal of Periodontology*, 78(7s), 1387–1399. <https://doi.org/10.1902/jop.2007.060264>
- Petersen, P. E., Bourgeois, D., Ogawa, H., Estupinan-Day, S., & Ndiaye, C. (2005). The global burden of oral diseases and risks to oral health. *Bulletin of the World Health Organization*, 9.
- Pihlstrom, B. L., Michalowicz, B. S., & Johnson, N. W. (2005). Periodontal diseases. *The Lancet*, 366(9499), 1809–1820. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67728-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67728-8)
- Preshaw, P. M. (2009). Definitions of periodontal disease in research. *Journal of Clinical Periodontology*, 36(1), 1–2. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01320.x>
- Rai, B., Kaur, J., & Anand, S. C. (2012). Possible relationship between periodontitis and dementia in a North Indian old age population: A pilot study: Relationship between periodontitis and dementia. *Gerodontology*, 29(2), e200–e205. <https://doi.org/10.1111/j.1741-2358.2010.00441.x>
- Rasperini, G., Pellegrini, G., Sugai, J., Mauro, C., Fiocchi, S., Corvi Mora, P., & Dellavia, C. (2019). Effects of food supplements on periodontal status and local and systemic inflammation after nonoperative periodontal treatment. *Journal of Oral Science*, 61(2), 213–220. <https://doi.org/10.2334/josnusd.18-0048>
- Rostami, N., Shields, R. C., Yassin, S. A., Hawkins, A. R., Bowen, L., Luo, T. L., Rickard, A. H., Holliday, R., Preshaw, P. M., & Jakubovics, N. S. (2017). A Critical Role for

- Extracellular DNA in Dental Plaque Formation. *Journal of Dental Research*, 96(2), 208–216. <https://doi.org/10.1177/0022034516675849>
- 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>
- Vieira, C. S. (sem data). Análise do microbioma subgengival na periodontite. 88.
- Santos, F. C., & Junior, R. d. (2019). Correlação entre doença periodontal e doença respiratória. *Electronic Journal Collection Health*.
- Silva, L. R. B., Seguro, C. S., de Oliveira, C. G. A., Santos, P. O. S., de Oliveira, J. C. M., de Souza Filho, L. F. M., de Paula Júnior, C. A., Gentil, P., & Rebelo, A. C. S. (2020). Physical Inactivity Is Associated With Increased Levels of Anxiety, Depression, and Stress in Brazilians During the COVID-19 Pandemic: A Cross-Sectional Study. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 565291. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.565291>
- Soini HA, Z. F. (2015). A Potential Biofilm Metabolite Signature for Caries Activity—A Pilot Clinical Study. *Journal of Postgenomics Drug & Biomarker Development*, 05(01). <https://doi.org/10.4172/2153-0769.1000140>
- Sousa, M. G. C., Maximiano, M. R., Costa, R. A., Rezende, T. M. B., & Franco, O. L. (2020). Nanofibers as drug-delivery systems for infection control in dentistry. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 17(7), 919–930. <https://doi.org/10.1080/17425247.2020.1762564>
- Steffens, J. P., & Marcantonio, R. A. C. (2018). Classificação das Doenças e Condições Periodontais e Peri-implantares 2018: Guia Prático e Pontos-Chave. *Revista de Odontologia da UNESP*, 47(4), 189–197. <https://doi.org/10.1590/1807-2577.04704>
- Steutde, S., Kirschbaum, C., Gao, W., Alexander, N., Schönfeld, S., Hoyer, J., & Stalder, T. (2013). Hair Cortisol as a Biomarker of Traumatization in Healthy Individuals and Posttraumatic Stress Disorder Patients. *Biological Psychiatry*, 74(9), 639–646. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.03.011>
- Tonetti, M. S., Eickholz, P., Loos, B. G., Papapanou, P., van der Velden, U., Armitage, G., Bouchard, P., Deinzer, R., Dietrich, T., Hughes, F., Kocher, T., Lang, N. P., Lopez, R., Needleman, I., Newton, T., Nibali, L., Pretzl, B., Ramseier, C., Sanz-Sanchez, I., ... Suvan, J. E. (2015). Principles in prevention of periodontal diseases: Consensus report of group 1 of the 11<sup>th</sup> European Workshop on Periodontology on effective prevention of periodontal and peri-implant diseases. *Journal of Clinical Periodontology*, 42, S5–S11. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12368>

- Tonetti, M. S., Greenwell, H., & Kornman, K. S. (2018). Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of Periodontology*, *89*, S159–S172. <https://doi.org/10.1002/JPER.18-0006>
- Tsukasaki, M. (2021). RANKL and osteoimmunology in periodontitis. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, *39*(1), 82–90. <https://doi.org/10.1007/s00774-020-01165-3>
- Valentine, J., Saladyanant, T., Ramsey, K., Blake, J., Morelli, T., Southerland, J., Quinlivan, E., Phillips, C., Nelson, J., DeParis, K., & Webster-Cyriaque, J. (2016). Impact of periodontal intervention on local inflammation, periodontitis, and HIV outcomes. *Oral Diseases*, *22*, 87–97. <https://doi.org/10.1111/odi.12419>
- Van Dyke, T. E. (2014). Commentary: Periodontitis Is Characterized by an Immuno-Inflammatory Host-Mediated Destruction of Bone and Connective Tissues That Support the Teeth. *Journal of Periodontology*, *85*(4), 509–511. <https://doi.org/10.1902/jop.2014.130701>
- Wester, V. L., Lamberts, S. W. J., & van Rossum, E. F. C. (2014). Advances in the assessment of cortisol exposure and sensitivity. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity*, *21*(4), 306–311. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000077>
- Yang, H., Xiao, L., Zhang, L., Deepal, S., Ye, G., & Zhang, X. (2017). Epidemic trend of periodontal disease in elderly Chinese population, 1987–2015: A systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, *7*(1), 45000. <https://doi.org/10.1038/srep45000>
- Zaura, E., & ten Cate, J. M. (2015). Towards Understanding Oral Health. *Caries Research*, *49*(Suppl. 1), 55–61. <https://doi.org/10.1159/000377733>
- Žekonis, G., Žekonis, J., Gleiznys, A., Noreikienė, V., Balnytė, I., Šadzevičienė, R., & Narbutaitė, J. (2016). Effect of Supragingival Irrigation with Aerosolized 0.5% Hydrogen Peroxide on Clinical Periodontal Parameters, Markers of Systemic Inflammation, and Morphology of Gingival Tissues in Patients with Periodontitis. *Medical Science Monitor*, *22*, 3713–3721. <https://doi.org/10.12659/MSM.900338>
- Zhao, Y.-J., Li, Q., Cheng, B.-X., Zhang, M., & Chen, Y.-J. (2012). Psychological Stress Delays Periodontitis Healing in Rats: The Involvement of Basic Fibroblast Growth Factor. *Mediators of Inflammation*, *2012*, 1–13. <https://doi.org/10.1155/2012/732902>