

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**

**ESTRESSE, CORTISOL E PERIODONTITE. ACHADOS CLÍNICOS E
BIOLÓGICOS NUMA POPULAÇÃO COM 50 ANOS OU MAIS.**

Dissertação de Mestrado

Juliana Balbinot Hilgert

Porto Alegre
2004

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**

**ESTRESSE, CORTISOL E PERIODONTITE. ACHADOS CLÍNICOS E
BIOLÓGICOS NUMA POPULAÇÃO COM 50 ANOS OU MAIS.**

Orientadora: Prof^{fa} Dr^a Mary Clarisse Bozzetti

Porto Alegre
2004

Aos meus pais, pelas grandes oportunidades
que me proporcionam.

Ao Fernando pela força e apoio indispensáveis.

Agradecimentos

Ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia pela oportunidade.

À Professora Doutora Mary Clarisse Bozzetti por ter acreditado em mim, pelo apoio indispensável, por ter sido minha grande professora e amiga nesta caminhada, pelo carinho e dedicação com que sempre me ouviu e ensinou.

À Professora Doutora Denise Bandeira pela co-orientação, por ter me ensinado a trabalhar num campo totalmente novo para mim e por ter aceitado trabalhar nele; pela disponibilidade de suas bolsistas para colaborarem neste estudo.

Aos meus pais, Juarez e Janete pelo total apoio, pelo amor e pelo carinho. Além de tudo, ao meu pai, que também é meu 'colega' de consultório e organizou tudo para mim nestes dois anos.

À minha irmã Josiane, pelo carinho e exemplo de dedicação, e, por juntamente com o Rogério passar finais de semana me ajudando na organização dos kits.

Ao Fernando, pelo amor e pelo apoio durante todos os nossos anos juntos. Pela sempre bem vinda crítica e pela participação desde a fase de projeto até a finalização deste estudo.

Ao Gilberto e à Cristina Hugo por me receberam sempre em sua casa com muito carinho. À Cristina em me ajudar. Preciso também agradecer por ter me apresentando às pessoas do Instituto de Psicologia da UFRGS.

Ao Laboratório de Envelhecimento Celular do Instituto de Pesquisas Biomédicas-PUCRS, em especial ao Professor Doutor Emílio Antônio Jeckel Neto e à Raquel Mattos de Oliveira pela colaboração indispensável;

À Carmem, Rodrigo e Gabriela por todas as 'quebradas de galho urgentes' e por toda a dedicação ao Programa de Pós-Graduação.

Ao CNPq pela bolsa de estudos.

Aos bolsistas Samuel Corso, Josiane Pawlowski e Tonantzin Ribeiro por colaborarem com muito empenho, dedicação e carinho na realização do estudo.

Ao José Miguel Amenábar pela ajuda no início da coleta de dados e pela amizade.

À disciplina de Odontogeriatrics da Faculdade de Odontologia da UFRGS por me disponibilizar semanalmente o Ambulatório para a coleta de dados. Em especial, à Professora Doutora Dalva Maria Pereira Padilha pelo apoio e pelo 'empréstimo' do seu bolsista Samuel.

Ao Professor Doutor Moisés Evandro Bauer e à Clarice Luz pela colaboração indispensável para realização das análises do cortisol.

Aos coordenadores dos grupos, Iara, Maria Cristina, Jandyra, Rita, Antenor, Eliane, Patrícia, Professora Diná e Professora Odair.

Aos meus colegas e amigos Aurélio Salaverry, Stavros Georgiadis e Ralf Simch por permitirem o uso dos seus consultórios para os exames finais. E à Dênia pela ajuda durante este período.

À Cristina Maria Moriguchi Jeckel pela parceria e amizade;

À Casa do Psicólogo pela doação de todos os questionários utilizados.

A todos os voluntários um agradecimento especial.

À imprensa do HCPA e do Instituto de Psicologia pela divulgação do estudo.

A todos os professores do PPG em Epidemiologia pelo ensinamento que me proporcionaram nestes dois anos, em especial ao Professor Bruce Duncan, à Professora Maria Inês Schmidt, Professora Mary Clarisse Bozzetti, Professor Sotero Mengue e ao Professor Mario Wagner.

A todos os meus colegas pela amizade.

Aos familiares pela torcida.

A todos que de uma maneira ou de outra colaboraram na realização deste estudo.

Sumário

Lista de Abreviaturas

Lista de Tabelas

Relação de Figura

Revisão de Literatura

1. Doenças Periodontais.....	12
1.1 Marginal (Gengivite).....	12
1.2 Destrutiva Crônica (Periodontite Crônica).....	14
1.3 Estudos com Populações acima de 50 anos	19
2. Fatores Modificadores.....	21
2.1 Ansiedade e Depressão.....	22
2.2 Estresse.....	24
2.3 Estresse Crônico em Cuidadores de Alzheimer...	24
3. Psiconeuroimunologia	26
4. Estresse Crônico e Alterações Imunes	28
5. Periodontite e Estresse	28
6. Objetivos	35
7. Referências Bibliográficas	36

Artigo

Resumo	48
Abstract	49
Introdução	50
Método	51
Resultados	58
Discussão	60
Referências Bibliográficas	64

Anexos

- I. Termo de Consentimento Informado
- II. Atividades Instrumentais da Vida Diária
- III. Ficha de Anamnese
- IV. Instruções para Coleta da Saliva para Análise do Cortisol
- V. Ficha de Coleta de Dados (Exame Clínico)
- VI. Tabela 1: Reprodutibilidade inter e intra-examinador pré e trans experimental pelo coeficiente de correlação Kappa.
- VII. Tabela 2: Reprodutibilidade inter e intra-examinador pré e trans experimental pelo método de Bland & Altman.
- VIII. Projeto de Pesquisa

Lista de Abreviaturas

Abreviatura	Significado
ACTH	Corticotropina
ASC	Área sob a curva
HB	Higiene bucal
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HPA	Hipotálamo-pituitária-adrenal
IC95%	Intervalo de Confiança de 95%
IL	Interleucina
IL-1	Interleucina 1
IL-10	Interleucina 10
IL-12	Interleucina 12
IPV	Índice de placa visível
ISG	Índice de sangramento gengival
ISSL	Inventário de sintomas de estresse de Lipp
LPS	Lipopolissacáride
m±dp	Média ± desvio-padrão
ml	Mililitro
mm	Milímetro
NIC	Nível de inserção clínica
nmol/l	Nanomol por litro
OR	Odds ratio
OR _a	Odds Ratio ajustado
OR _b	Odds Ratio bruto
PS	Profundidade à sondagem
Ref.	Categoria de referência
SS	Sangramento à sondagem
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Lista de Tabelas

a) Tabelas do Artigo

Tabela 1 - Características da amostra estudada. 67

Tabela 2 - Correlação de Spearman entre as fases e escores de estresse (ISSL) e área sob a curva do cortisol salivar.....68

Tabela 3 - Frequência de variáveis clínicas para indivíduos que apresentaram hipercortisolemia..... 69

Tabela 4 - *Odds Ratios* ajustados e IC95% das variáveis estudadas em relação aos desfechos média de NIC ≥ 4 mm , alta porcentagem de sítios com NIC ≥ 5 mm (30%) e alta porcentagem de sítios com PS ≥ 4 mm (26%). 70

Figura

a) Figura da Revisão de Literatura

Figura 1 – Etiopatogenia da periodontite17

Revisão de Literatura

1. Doenças Periodontais

1.1 Marginal (Gengivite)

O estudo sobre gengivite experimental em humanos¹ estabeleceu a relação entre acúmulo de placa bacteriana supragengival e o desenvolvimento de gengivite. A placa bacteriana pode ser definida como agregados bacterianos que ocorrem sobre os dentes ou outras estruturas bucais sólidas². A gengivite caracteriza-se por vermelhidão, tumefação gengival e tendência aumentada de sangramento dos tecidos moles da margem da gengiva pela sondagem delicada². Recentemente foi estabelecido que a placa bacteriana forma biofilmes, matrizes que contém populações microbianas aderidas entre si ou em outras superfícies e que formam microcolônias compostas por diferentes espécies bacterianas³. A formação do biofilme inicia acima da margem gengival, logo que cessam os procedimentos de higiene bucal. Não há dúvida que bactérias são essenciais na produção de inflamação da margem gengival variando, porém, o tempo de aparecimento da doença para cada indivíduo entre 10 e 21 dias¹.

Em um estudo experimental de gengivite em indivíduos idosos e jovens foi demonstrado que o acúmulo de placa e o desenvolvimento de gengivite durante o período de ausência de higiene bucal foi mais rápido e mais severo em idosos. Porém, quando retomados os procedimentos de higiene bucal, a saúde gengival se restituiu no mesmo período em ambos os

grupos. Os achados deste estudo sugerem que com o envelhecimento há uma resposta alterada do hospedeiro aos microorganismos da placa⁴.

Foi analisado o impacto do estresse psicológico e da gengivite experimental nos níveis de IL-1 β , e se havia diferença entre sexo nas respostas à gengivite experimental e ao estresse psicológico. O acúmulo de placa foi similar em todos os grupos (teste e controle) avaliados. Mulheres mostraram uma quantidade reduzida nos níveis de IL-1 β sob condições de repouso (controle) e aumentada sob condições de estresse. Resultados similares foram encontrados em relação ao sangramento à sondagem. Os resultados indicam que o estresse pode afetar a saúde periodontal quando a higiene bucal não é mantida⁵.

A prevalência da gengivite tem sido mostrada em vários estudos epidemiológicos. Em populações adultas, a prevalência de gengivite variou entre 44%⁶, 74%⁷ a até 100%^{8, 9, 10, 11}. Os estudos em populações idosas têm mostrado que a prevalência de gengivite é similar a dos adultos, variando entre 43%¹² e 85%^{13, 14}.

A gengivite provavelmente sempre precede a periodontite. Os achados de que a gravidade de doença periodontal pode ser bastante similar em populações com diferentes tradições de higiene bucal e acesso a facilidades de cuidados de saúde indicam que a pobre higiene bucal não é suficiente para explicar a maioria da doença periodontal destrutiva. Sem

dúvida, a pobre higiene bucal resulta em gengivite crônica, porém a gengivite não progride invariavelmente para periodontite¹⁵.

1.2 Destrutiva Crônica (Periodontite Crônica)

A periodontite é uma doença infecciosa crônica, com característica inflamatória, em que microorganismos anaeróbios e anaeróbios facultativos específicos como *Treponema denticola*, *Porphyromonas gingivalis* e *Bacteroides forsythus* desempenham papel fundamental no estabelecimento e progressão da doença¹⁶. O acúmulo de placa bacteriana sobre o sulco gengival leva ao início da inflamação gengival, porém, em um certo estágio, há uma destruição tecidual, caracterizada por degradação de fibras conjuntivas, seguidas por migração apical do epitélio juncional, e por reabsorção óssea. Este estágio pode ser considerado como o limite entre a gengivite e a periodontite¹⁷. A inflamação gengival está mais provavelmente associada à instalação da gengivite, enquanto que a profundidade à sondagem e o nível de inserção clínica estão mais associados com a progressão da periodontite¹⁸.

Embora as bactérias sejam essenciais para o início da periodontite, sua quantidade e tipos não têm sido suficientes para explicar as diferenças na gravidade de doença¹⁹. A ação de bactérias, porém, não pode ser considerada como causa para suscetibilidade de certos indivíduos para desenvolver periodontite em sua forma grave. A ação bacteriana é

necessária, mas não suficiente para causar a doença²⁰; as bactérias são os agentes desencadeantes, porém os mecanismos de defesa dos tecidos gengivais/periodontais parecem ser os responsáveis pela maioria dos danos teciduais e pelo resultado da progressão de doenças²¹.

Princípios básicos da epidemiologia de doenças infecciosas indicam que a expressão de doença é uma combinação de agente microbiano, do hospedeiro e de fatores ambientais. A combinação destes três fatores determinará a expressão final da doença. Porém, a ênfase na resposta do hospedeiro na patogênese se dá devido a alguns fatores como: 1) estudos fundamentais de inflamação que têm demonstrado uma ampla variação na magnitude da resposta inflamatória de um indivíduo para outro; 2) estudos epidemiológicos que mostram que os parâmetros microbiológicos podem explicar somente uma quantidade relativamente pequena de incidência e prevalência de doença²⁰.

As bactérias induzem a destruição tecidual indiretamente pela ativação das células de defesa do hospedeiro, as quais produzem e liberam mediadores que estimulam os efeitos do colapso do tecido conjuntivo. Os componentes da placa microbiana têm a capacidade de induzir o infiltrado inicial de células inflamatórias incluindo linfócitos, macrófagos e neutrófilos. Os componentes microbianos, especialmente lipopolissacáride (LPS), têm a capacidade de ativar macrófagos para sintetizar e secretar uma ampla

ordem de moléculas incluindo citocinas IL-1 e fator de necrose tumoral- α (TNF- α), prostaglandinas, especialmente PGE₂, e enzimas hidrolíticas²².

As substâncias bacterianas, como o LPS, ativam os macrófagos que produzem IL-1 (que é depois de ativada autoestimulada) e linfotóxina (molécula com propriedades similares ao TNF- α). Estas citocinas manifestam potentes atividades pró-inflamatórias e catabólicas e desempenham papéis-chave no colapso de tecido periodontal. Elas induzem fibroblastos e macrófagos a produzirem metaloproteinases que degradam os componentes da matriz extracelular. Vários mecanismos de supressão e amplificação estão envolvidos no processo. A progressão e extensão da degradação tecidual é determinada provavelmente na maior parte por concentrações relativas de meia-vida de IL-1, TNF- α , e citocinas relacionadas, moléculas competentes como IL-1 e moléculas supressoras como PGE₂²².

Estudos sobre aspectos de resposta imune celular e humoral indicam que há uma mudança de uma lesão de células T predominantemente para lesão de células B na progressão de saúde para gengivite e periodontite. É interessante especular que a mudança de imunidade mediada por célula (T_H1) para imunidade humoral (T_H2) ocorre durante o desenvolvimento da doença periodontal. As características de histopatologia periodontal são aquelas de resposta imune sistêmica, apesar da resposta imune da mucosa estar presente, que podem representar uma desregulação da resposta

devido ao assoberbante processo de doença. Esta hipótese sugere, através da resposta imune humoral, que a habilidade de um indivíduo em ajustar uma resposta específica do anticorpo aos organismos periodontopatogênicos poderia indicar sua suscetibilidade à doença e sua resposta ao tratamento²³.

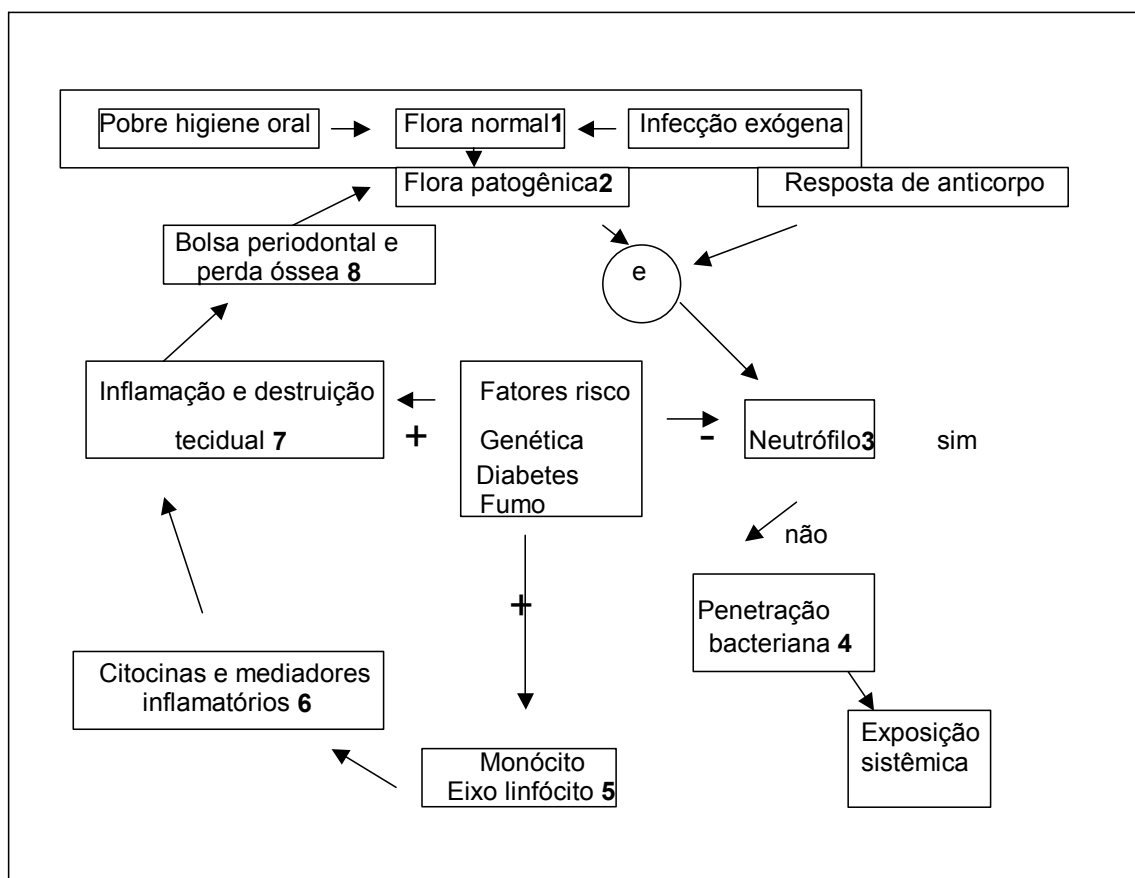


Figura 1: Etiopatogenia da periodontite (Offenbacher, 1998).

Um dos estudos epidemiológicos que verificou que a prevalência de periodontite não era universal e que havia padrões diferentes de progressão de doença foi realizado⁸ em uma população sem acesso a tratamento odontológico, onde se verificou que todas as pessoas tinham inflamação da

gengiva marginal, porém 11% não tinham periodontite, 81% periodontite moderada, e 8%, periodontite grave, apresentando, portanto, três padrões de progressão de doença. Estudos epidemiológicos em populações adultas indicam um padrão de distribuição de doença que varia, levando-se em conta gravidade de doença, entre 9,5% e 14,4%¹⁰ e 17%²⁴.

Para qualquer estudo epidemiológico é necessária uma definição acurada da doença que está sendo investigada e, infelizmente, na pesquisa periodontal isto não foi estabelecido. Portanto, essa incoerência nas definições inevitavelmente afeta a descrição de distribuição de doença na população¹⁵. Estudos têm examinado todos os dentes, todos os dentes em um quadrante, o pior dente em cada quadrante e dentes pré-definidos pelos índices periodontais. Diferentes medidas têm sido realizadas em seis, quatro, dois ou um sítio por dente²⁵. Entre as medidas clínicas, o nível de inserção clínica tem assumido o papel chave indiscutível em estudos epidemiológicos desde 1970. No entanto, as bolsas periodontais são os melhores indicadores de inflamação gengival (atividade de doença) bem como perda de suporte periodontal¹⁵.

Os critérios freqüência/prevalência e extensão de doença são os mais comumente utilizados nas investigações epidemiológicas sobre periodontite. Freqüência de periodontite descreve a porcentagem de sítios com perda de inserção ou profundidade compatível com presença de periodontite. Os critérios que estabelecem presença ou não de periodontite variam de modo

significativo entre estudos. Extensão de periodontite descreve a média do NIC dos sítios avaliados afetados ¹⁴.

Vários estudos contribuíram para gerar novos conceitos de epidemiologia de doença periodontal destrutiva pelo estabelecimento de características das doenças¹⁵:

A maioria dos adultos apresenta algum nível de perda de inserção ou perda de suporte ósseo;

A distribuição de perda de inserção em qualquer grupo de idade não é normal, tanto que somente um pequeno grupo de pessoas exibe periodontite generalizada e grave;

A prevalência e gravidade da perda de inserção aumentam com a idade;

O maior surto de doença acontece numa pequena fração da população;

A gravidade da doença periodontal varia sistematicamente em sítios e dentes na boca, certos tipos de dente, por exemplo, incisivos centrais inferiores e primeiros molares superiores, sendo mais afetados que outros dentes;

Todas as características são válidas para população com ou sem acesso a serviços dentários¹⁵.

1.3 Estudos com Populações acima de 50 anos

A prevalência²⁶ e gravidade de doença periodontal aumentam com a idade⁹. Estudos epidemiológicos mostram que a idade é um fator fortemente associado à perda de inserção. Estudos transversais indicam forte associação entre idade e maior perda de inserção periodontal²⁶ e mostram condições mais graves em populações mais velhas²⁵. No entanto, não é claro se o envelhecimento está relacionado a uma maior perda de inserção (pelo fato de se ter dentes por um período maior de tempo) ou se um status periodontal ruim está relacionado às conseqüências do envelhecimento²⁷.

Em estudo transversal Papapanou e colaboradores verificaram se mudanças relacionadas à idade e manifestadas como perda de inserção e profundidade de sondagem ocorriam em humanos. Foram selecionados indivíduos com idades entre 20 a 64 anos, cujo status periodontal indicava pouca experiência de doença destrutiva. Como resultado foi encontrado que a perda de inserção aumenta com idade, porém uma alta proporção de superfícies dentárias continuava sem perda de inserção em todos os indivíduos entre a idade de 20 e 64 anos. Isto em parte pode demonstrar que o aumento na prevalência e gravidade de doença periodontal com a idade deve ser o resultado de uma exposição prolongada dos tecidos periodontais à placa mais do que uma conseqüência da idade²⁸.

Estudos epidemiológicos em indivíduos acima de 50 anos indicam que bolsas periodontais graves foram encontradas em 21% dos indivíduos

com mais de 70 anos¹⁴, em 15% acima de 60 anos²⁹ e 23% em indivíduos entre 50-59 anos¹¹. Já em estudos que utilizaram perda de inserção como parâmetro, 20% dos indivíduos apresentavam perda de inserção grave entre 65-74 anos, 39% aqueles com mais de 75 anos³⁰, e até 100% de perda de inserção entre indivíduos de 50-59 anos¹¹.

Os significados clínicos dos achados de estudos epidemiológicos em idosos devem ser bem avaliados já que 1) longevidade requer uma exposição prolongada do periodonto à placa bacteriana; 2) estudos que relacionam vida longa e humanos livre de placa e gengivite não são possíveis; e 3) nenhuma tentativa foi feita para elucidar se a perda de inserção pode ocorrer simplesmente como consequência da idade³¹.

2. Fatores Modificadores

Está claro que a doença periodontal é o resultado de uma relação complexa entre microflora subgengival e fatores não bacterianos. A interação entre a flora microbiana e estes fatores apresentam uma área de investigação para a completa compreensão da complexidade da doença periodontal em adultos³².

Doenças crônicas não têm causas únicas. Elas são consequência de interação de longo prazo de fatores, geralmente sutis, que podem não ser prontamente demonstrados, mas que podem ser deduzidos. A periodontite

se enquadra como doença crônica multifatorial em que a diminuição da resposta do hospedeiro resulta em perda óssea alveolar³³. Nos últimos anos se tornou evidente que para muitas doenças crônicas, há fatores modificadores que não causam a doença, mas amplificam alguns mecanismos de defesa para deixar a condição clínica mais grave¹⁹. Há dados que sugerem que alguns fatores que amplificam o processo inflamatório tornem pessoas suscetíveis a uma periodontite grave.

Os eventos partilhados pelas doenças periodontais são marcadamente influenciados por fatores modificadores, tanto genéticos como ambientais ou adquiridos, os quais podem diferir de uma forma o estágio de uma doença para outra, representando assim diferentes desafios à expressão clínica da doença periodontal que esteja sendo modificada³⁴. Dentre os fatores modificadores podemos citar o diabetes, o fumo e os fatores psicossociais.

2.1 Ansiedade e Depressão

Idosos com condições crônicas possuem mais sintomas de ansiedade, assim como idosos com mais fatores psicossociais, como eventos de vida negativos também aumentam a probabilidade de ocorrerem sintomas de ansiedade. Esses sintomas são comuns em idosos independentemente de sintomatologia depressiva³⁵.

A depressão pode ser entendida como um contínuo que varia desde uma resposta adaptativa até a incapacitação e ideação suicida. Sentimentos depressivos podem ser considerados respostas normais a situações estressantes, sendo psicopatológicos apenas quando se estendem demasiadamente ou quando são desproporcionais ao evento causador³⁶.

O impacto da depressão em um indivíduo não é trivial nem limitado aos efeitos sobre o bem-estar emocional ou funcionamento social. A ocorrência de depressão, mesmo num patamar abaixo dos limites dos sintomas depressivos produz uma piora no funcionamento físico, na dor e na saúde geral, juntamente com decréscimos na saúde emocional. As limitações de funcionamento físico em pessoas deprimidas entre os domínios físicos são iguais ou maiores do que aquelas encontradas entre os portadores da maioria das doenças crônicas. De fato, sintomas depressivos e inabilidade física podem iniciar um declínio espiral na saúde física e psicológica³⁷.

Se o acúmulo de placa bacteriana supragengival é relacionado a agravantes sistêmicos pode-se verificar associação entre maiores quantidades de placa e depressão³⁸, e maiores quantidades de placa e eventos de vida negativos³⁹. Quando gengivite é relacionada com agravantes sistêmicos pode-se verificar associação entre maiores níveis de gengivite e ansiedade³⁸.

2.2 Estresse

O estresse psicológico é reconhecido como um aspecto inevitável de nossas vidas, podendo ser conceituado como uma relação entre a pessoa e o ambiente. O estresse tem sido definido como estímulo e resposta. A definição de estímulo foca em eventos ambientais, que avalia situações normalmente estressantes, mas não avalia diferenças individuais na avaliação dos eventos. A definição de resposta, que tem sido prevalente na biologia e na medicina se refere ao status de estresse, ou seja, como a pessoa reage a estes eventos. Podem ser citados quatro tipos de eventos estressores: agudo; seqüenciais; crônicos intermitentes; e crônicos, que são representados por eventos que persistem continuamente por um longo período⁴⁰.

O estresse tem sido fortemente implicado na desregulação endócrina de níveis hormonais de glicocorticóides. Estresse é um termo que inclui o estímulo ou evento externo ao organismo (estressor), a percepção e avaliação de uma experiência ou situação como estressora e as respostas endócrinas/psicológicas elicítadas por esta experiência⁴¹.

2.3 Estresse Crônico em Cuidadores de Alzheimer

A doença de Alzheimer é uma doença degenerativa progressiva⁴² começando, em geral, no meio da vida adulta e progredindo, rapidamente,

até graus extremos de perda da capacidade mental, como é visto geralmente em pessoas com idade bastante avançada. Esses pacientes exigem, em geral, assistência contínua dentro de poucos anos após o início da doença⁴³. Proporcionar cuidado a um cônjuge com Alzheimer ou outras demências progressivas está associado a muito sofrimento. O curso da doença é imprevisível, como é a rapidez do declínio; a única certeza é sua morte (o tempo de sobrevivência depois da instalação da doença varia entre 8 e 20 anos)⁴⁴.

Apesar de o cuidador do portador de Alzheimer não ser o paciente primário⁴², deve-se atentar para as suas necessidades. Como já demonstrado em diversos estudos, os cuidadores são mais suscetíveis a infecções⁴⁵, são mais deprimidos^{42, 46, 47} mais ansiosos e mais estressados^{45, 47} do que controles pareados. Ser cuidador é um fator de risco independente para hipertensão⁴⁸ e para mortalidade⁴⁹ em idosos.

O ato de cuidar de um doente crônico está associado com aumento de estresse, depressão e a uma função imune reduzida⁵⁰. Por essas razões, os cuidadores idosos de familiares de pacientes dementes têm sido estudados por vários pesquisadores como modelo para explorar o impacto do estresse crônico na função imune e endócrina⁴⁷. Porém, em cuidadores jovens esta associação não esteve presente ou pela ausência de imunosenescência, ou pela ausência relativa de morbidade psicológica⁵¹.

Cuidadores de familiares com demência progressiva, quando comparados com controles pareados não cuidadores, apresentam uma incidência de 30% de desordens depressivas durante os primeiros anos em que proporcionam cuidado em comparação a 1% dos controles. Assim, o esforço crônico de cuidar parece estar ligado ao início de desordens depressivas em idosos⁴⁴. O esforço crônico de cuidar também parece estar ligado ao início de desordens de ansiedade e/ou depressiva em adultos, com nenhuma evidência de vulnerabilidade⁵².

3.Psiconeuroimunologia

As funções do organismo são reguladas por dois grandes sistemas de controle: o sistema nervoso e o sistema endócrino, os quais estão inter-relacionados. Pelo menos duas glândulas secretam seus hormônios quase exclusivamente em resposta a estímulos neurais apropriados: a supra-renal e a hipófise. Sabe-se que dois caminhos ligam o cérebro e o sistema imune: o eixo HPA e as conexões fibrosas neurais diretas do sistema nervoso autonômico. Ambos os caminhos produzem importantes mediadores biológicos capazes de interagir com células do sistema imune⁴³.

O hipotálamo controla a secreção de corticotropina (ACTH) do lobo anterior da hipófise (adeno-hipófise), o qual, estimula a secreção pelo córtex da adrenal de hormônios glicocorticóides, principalmente cortisol, em humanos. A circulação de corticotropina é a chave reguladora da secreção

de glicocorticóides pelo córtex da adrenal. Os glicocorticóides são os efetores finais do eixo HPA e participam no controle de toda a homeostase corporal e a resposta do organismo ao estresse⁵³. O cortisol é um dos principais modulares do sistema de estresse⁵⁴. O cortisol salivar representa o componente livre de cortisol plasmático^{47, 55, 56}, a parte ativa biológica do cortisol⁵⁷.

Estresse está associado com ativação do eixo HPA e parece também que citocinas e mediadores humorais de inflamação são ativadores potentes da resposta central ao estresse. Três citocinas inflamatórias, TNF- α , IL-1 β e IL-6 (principalmente em estresse crônico) podem estimular o eixo HPA sozinhas, ou em sinergismo com cada uma⁵³.

Em uma revisão realizada por Rozlog, células como linfócitos, monócitos/macrófagos e granulócitos possuem receptores para neurotransmissores, capazes de regulação imune. Há evidências indicando que glicocorticóides sintéticos produzem efeito inibitório na produção de IL-12 em monócitos, mas não produzem efeito em IL-10. Como a IL-12 regula a diferenciação de células T-helper em células T_{H1} e IL-10 induz o desenvolvimento de células T_{H2}, sugere-se que o estresse possa suprimir a função T_{H1} e causar uma mudança para um padrão Th2 (citocinas), aumentando a suscetibilidade ao hospedeiro a patógenos infecciosos que requerem uma resposta celular⁵⁶.

4. Estresse Crônico e Alterações Imunes

A imunossupressão associada ao estresse pode ter um maior impacto para a saúde em indivíduos cuja função imune já está reduzida, como adultos mais velhos submetidos a estresse crônico⁵⁶.

Indivíduos idosos cuidadores de familiares dementes apresentam níveis elevados de ansiedade, depressão⁴⁴ e estresse quando comparados com controles pareados. A elevação destes níveis está associada a níveis elevados de cortisol salivar, indicando ativação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA)⁵⁸, e tendo como consequência, a imunidade celular reduzida^{45, 47}. Este dado sugere que o estresse crônico está associado com mudanças globais na imunidade celular e função neuroendócrina reduzida⁴⁷.

A ativação do eixo HPA tem efeitos inibitórios profundos na resposta inflamatória/imune, pois virtualmente todos os componentes da resposta imune são inibidos pelo cortisol. Alterações no tráfego e função de leucócitos, diminuição na produção de citocinas e mediadores da inflamação, e inibição dos efeitos posteriores em tecidos alvos estão entre os efeitos imunossupressores dos glicocorticóides⁵³.

5. Periodontite e Estresse

O papel dos fatores psicossociais na etiologia das doenças inflamatórias periodontais ainda não é clara. Os mecanismos propostos que podem mediar a relação entre condições psicossociais e doenças inflamatórias periodontais parecem ser explicados pela psiconeuroimunologia que demonstra uma diminuição na resistência do hospedeiro. Embora estudos disponíveis não suportem definitivamente uma relação causal, eles sugerem que os fatores psicossociais podem estar envolvidos na etiologia das doenças periodontais inflamatórias⁵⁹, e bem como com higiene bucal serem importantes determinantes da periodontite³⁹.

A distribuição de bactérias periodontopatogênicas é muito maior do que a distribuição de periodontite, indicando que a associação entre bactéria e periodontite é fraca. Há a proposta de um paradigma para a etiologia de periodontite generalizada em que os fatores do hospedeiro não são somente desencadeados por bactérias (o agente), mas são também aqueles fatores individuais que influenciam o desfecho da relação hospedeiro/agente. Os fatores individuais que reduzem a eficiência de defesa do hospedeiro podem incluir estresse psicossocial³³.

Há evidência que o estresse psicológico afeta o sistema imune celular⁵⁰. Os fatores psicossociais têm relação clinicamente significativa com desfechos relacionados a diversas doenças incluindo doenças infecciosas⁶⁰. Acredita-se que o estresse tem um papel importante na determinação das respostas do hospedeiro, suprimindo a função T_H1 e causando uma

mudança no padrão das citocinas do eixo T_H2^{61} , o que pode aumentar a suscetibilidade do hospedeiro a patógenos infecciosos, como os da periodontite, e com isso, aumentando significativamente a destruição tecidual típica desta doença⁶².

A resposta inflamatória imune pode ser desencadeada em uma variedade de formas, incluindo infecção. A inflamação é uma consequência importante e construtiva de infecção; citocinas inflamatórias atraem células imunes para o sítio da infecção e as preparam para se tornarem ativas para a resposta. Apesar de os mecanismos associados com inflamação serem críticos para resolverem infecções e repararem tecidos doentes, infecções crônicas podem provocar mudanças patológicas, como por exemplo, doença periodontal.

A comunicação entre o eixo HPA e as funções do sistema imune inflamatório agem como um feedback que regula os componentes imunes da resposta inflamatória. Como exemplo, um feedback negativo com a ativação do sistema imune associado com os aumentos de citocinas circulantes (IL-1 e IL-6), aumenta a atividade do hormônio liberador da corticotropina, ativando o eixo HPA e, com isso, aumentando os níveis de hormônio adrenocorticotrópico circulante e cortisol. Quando o processo infeccioso se torna crônico, ocorre inflamação clínica evidente, gerando altos níveis de citocinas e outros mediadores da inflamação associado com inflamação do sistema estressor. Se a ação inflamatória é prolongada e profunda o

suficiente, manifestações sistêmicas de doença podem também se tornar evidentes, como poderia ocorrer com a artrite reumatóide e certas formas de doença periodontal⁵⁴.

Uma citocina, IL-1, desempenha o papel significativo em muitos sistemas diferentes no corpo e tem sido fortemente implicada na progressão e gravidade de periodontite de adulto. IL-1 liberada de células imunes/inflamatórias estimula o hipotálamo a produzir mais hormônio de liberação de corticotropina, o qual desencadeia a liberação de ‘hormônios do estresse’, a corticotropina da hipófise e o cortisol do córtex adrenal. Estes ‘hormônios do estresse’ podem regular respostas imunes. Por isso, estressores físicos e psicológicos podem ativar o sistema nervoso central e o eixo HPA para liberar catecolaminas e glicocorticóides que alteram estes mecanismos de feedback e rompem a homeostase¹⁹.

Vários estudos foram realizados para verificar se havia associação entre fatores psicossociais, tais como ansiedade, depressão e estresse e doença periodontal inflamatória crônica.

Medidas psicossociais de estresse associadas à depressão são significantes indicadores de risco para aumento da gravidade de doença periodontal em adultos após ajuste para idade, gênero (masculino), fumo, diabetes, presença de *Bacteroides forsythus* e *Porphyromonas gingivalis*⁶³. Situação negativa caracterizada por dificuldades financeiras⁶⁴, bem como

estratégias inadequadas para lidar com o estresse (*coping*), também foram associadas com maior gravidade de perda óssea alveolar⁶⁵.

Participantes nas batalhas da Guerra da Croácia com sintomas relatados de desordem de estresse pós-traumáticos foram examinados e diagnosticados com periodontite progressiva. Eles apresentaram uma concentração aumentada de IL-6 em comparação aos grupos controles, indicando hiperatividade inflamatória⁶².

Três estudos de caso-controle foram realizados tendo como desfecho depressão⁶⁶, eventos de vida negativos³⁹ e estresse e ansiedade⁶⁷. Indivíduos com altos escores de depressão estão associados com doença periodontal mais extensa⁶⁶. Fatores psicossociais (impacto de eventos de vida, emprego e status marital) bem como placa dental e fumo estão relacionados com periodontite, sugerindo que estes fatores podem ser determinantes importantes de periodontite³⁹. Sugere-se também que indivíduos com traço de ansiedade são mais propensos a doença periodontal⁶⁷.

Quando se avalia associação entre estresse ocupacional e progressão de periodontite, observa-se, que há um aumento da perda de inserção periodontal com o aumento da idade e com o baixo status sócio-econômico num intervalo de cinco anos e meio⁶⁸. Sugere-se também que

experiências negativas de vida, manifestadas como depressão, podem aumentar o risco à progressão de doença periodontal⁶⁹.

Acredita-se que as estratégias de enfrentamento aos estressores psicológicos influenciam o estabelecimento e a progressão de periodontite. Por causa da ineficiência de estratégias de enfrentamento ao estresse distúrbios psicológicos podem levar a níveis aumentados das formas mais comuns de periodontite⁵⁴.

Em pacientes periodontalmente doentes foram medidos IL-1 β , IL-6 e níveis de cortisol sanguíneo para verificar interações com estresse psicossocial. Não houve diferença significativa entre pacientes doentes comparados aos não doentes em relação ao cortisol. A IL-6 foi detectada em todos os pacientes, enquanto que a IL-1 β foi detectada somente em pacientes com periodontite agressiva generalizada⁷⁰.

Os fatores de risco sistêmicos importantes à periodontite recentemente identificados por grandes estudos epidemiológicos são diabetes com pobre controle metabólico e fumo. Estes dois fatores de risco afetam o início e progressão da periodontite⁷¹. O hábito de fumar e perda de inserção grave podem ser considerados fatores de risco para perda de inserção posterior em idosos saudáveis⁷². Estudos recentes apontam o estresse como indicador de risco para doença periodontal^{66, 73}. Dados de estudo avaliando estresse, fumo e parâmetros clínicos periodontais

relacionaram níveis de citocinas no fluido crevicular gengival de indivíduos saudáveis periodontalmente e doentes, sugerindo que a produção acentuada de citocinas inflamatórias na presença de fumo e estresse pode ter conseqüências clínicas⁷⁴.

6. Objetivos

O objetivo do estudo foi avaliar a frequência e extensão de periodontite crônica e sua associação com os níveis de cortisol e os escores obtidos com um Inventário para avaliação de sintomas de estresse em uma população de indivíduos acima de 50 anos.

7. Referências Bibliográficas

1. Løe H, Theilade E, Jensen SB. Experimental gingivitis in man. *J Periodontol* 1965; 36: 177-187.
2. Lindhe J. Tratado de Periodontologia Clínica. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1989.
3. Costerton JW. Biofilms, the customized microniche. *J Bacteriol* 1994; 176: 2137-2142.
4. Holm-Pedersen P, Agerbaek N, Theilade E. Experimental gingivitis in young and elderly individuals. *J Clin Periodontol* 1975; 2: 14-24.
5. Waschul B, Herforth A, Stiller-Winkler R, Idel H, Granrath N, Deizer R. Effects of plaque, psychological stress and gender on crevicular IL-1 β and IL-1ra secretion. *J Clin Periodontol* 2003; 30: 238-248.
6. Brown LJ, Oliver RC, Løe H. Evaluation periodontal status of US employed adults. *J Am Dent Assoc* 1990; 121: 226-232.
7. Abbeg C. Hábitos de higiene bucal de adultos porto-alegrenses. *Rev Saude Publica* 1997; 31(6): 586-593.
8. Løe H, Anerud A, Boysen H, Morrison E. Natural history of periodontal disease in man. Rapid, moderate and no loss of attachment in Sri Lanka laborers 14 to 46 years of age. *J Clin Periodontol* 1986; 13: 431-440.
9. Baelum V, Chen X, Manji F, Luan W-M, Fejerskov O. Profiles of destructive periodontal disease in different populations. *J Periodontal Res* 1996; 31: 17-26.

10. Anagnu-Vareltzides A, Diamanti-Kipioti A, Afentoulidis N, Moraitaki-Tsami A, Lindhe J, Mitsis F, Papapanou PN. A clinical survey of periodontal conditions in Greece. *J Clin Periodontol* 1996; 23: 758-763.
11. Baelum V, Pisuithanakan S, Teanpaisan R, Pithpornchaiyakul W, Pongpaisal S, Papapanou PN, Dahlén G, Fejerskov O. Periodontal conditions among adults in Southern Thailand. *J Periodontol Res* 2003; 38: 156-163.
12. Kiyak HA, Grayston MN, Crinean CL. Oral health problems and needs of nursing home residents. *Community Dent Oral Epidemiol* 1993; 21: 49-52.
13. Douglass CW, Jette AM, Fox CH. Oral health status of the elderly in New England. *J Gerontol* 1993; 48: 1412-1422.
14. Fox CH, Jette AM, McGuire SM, Feldman HA, Douglass CW. Periodontal disease among New England elders. *J Periodontol* 1994; 65: 676-684.
15. Baelum V. The epidemiology of destructive periodontal disease. Causes, paradigms, problems, methods and empirical evidence [tese]. Aarhus: Royal Dental College; University of Aarhus; 1998.
16. Haffajee AD, Cugini MA, Dibart S, Smith C, Kent Jr. RL, Socransky SS. The effect of SRP on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 1997; 24: 324-334.
17. Figueiredo CM, Ribeiro MM. Aspectos imunológicos e genéticos no diagnóstico periodontal. In: Opperman RV, Rösing, CK, organizadores.

Periodontia ciência e clínica. São Paulo: Artes Médicas; 2001. v.1. p.57-71.

18. Suda R, Cao C, Hasegawa K, Yang S, Sasa R, Suzuki M. 2-Year observation of attachment loss in a rural Chinese population. *J Periodontol* 2000; 71: 1067-1072.

19. Kornman KS, Di Giovanni FS. Genetic variations in cytokine expression: a risk factor for severity of adult periodontitis. *Ann Periodontol* 1998; 3(1): 327-338.

20. Offenbacher S. Periodontal diseases: pathogenesis. *Ann Periodontol* 1996; 1(1): 821-878.

21. Breivik T, Thrane PS, Murison R, Gjermo P. Emotional stress effects on immunity, gingivitis, periodontitis. *Eur J Oral Sci* 1996; 104: 327-334.

22. Page R. The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontal Res* 1991; 26: 230-242.

23. Kinane DF, Lappin DF. Immune processes in periodontal disease: a review. *Ann Periodontol* 2002; 7: 62-71.

24. Locker D, Leake JL. Risk indicators and risk markers for periodontal disease experience in older adults living independently in Ontario, Canada. *J Dent Res* 1993; 72: 9-17.

25. Burt BA. Periodontitis and Aging: Reviewing recent evidence. *J Am Dent Assoc* 1994; 125: 273-279.

26. Grossi SG, Zambon JJ, Ho AW, Koch G, Dunford RG, Machtei EE, Norderyd OM, Genco RJ. Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. *J Periodontol* 1994; 65: 260-267.
27. Matthews DC. Periodontal medicine: a new paradigm. *J Canad Dent Ass* 2000; 66: 488-491.
28. Papapanou PN, Lindhe J, Sterrett JD, Eneroth L. Considerations on the contribution of ageing to loss of periodontal tissue support. *J Clin Periodontol* 1991; 18: 611-615.
29. Baelum V, Luan W-M, Fejerskov O, Xia C. Tooth mortality and periodontal conditions in 60-80-year-old Chinese. *Scand J Dent Res* 1998b; 96: 99-107.
30. Locker D, Leake JL. Periodontal attachment loss in independently living older adults in Ontario. *J Public Health Dent* 1993; 53: 6-11.
31. Van der Velden U. Effect of age on the periodontium. *J Clin Periodontol* 1984; 11: 281-294.
32. Beck JD, Koch, GG, Zambon JJ, Genco R, Tudor GE. Evaluation of oral bacteria as risk indicators for periodontitis in older adults. *J Periodontol* 1992; 63: 93-99.
33. Clarke NG, Hirsch RS. Personal risk factors for generalized periodontitis. *J Clin Periodontol* 1995; 22: 136-145.
34. Sallum AW, De Toledo S, Rocha N Filho G. Parâmetros clínicos e radiográficos no diagnóstico periodontal. In: Opperman RV, Rösing, CK,

organizadores. Periodontia ciência e clínica. São Paulo: Artes Médicas; 2001. v.1. p.221-231.

35. Mehta KL, Simonsick EM, Penninx BWJH, Schulz R, Rubin SM, Satterfield S, Yaffe K. Prevalence and correlates of anxiety symptoms in well-functioning older adults: findings from the Health Aging and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 499-504.

36. Heim C, Nemeroff CB. The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: Preclinical and clinical studies. *Biol Psychiatry* 2001; 49: 1023-1039.

37. Irwin M. Psychoneuroimmunology of depression: Clinical implications. *Brain Behav Immun* 2002; 16: 1-16.

38. Kurer JRB, Watts TLP, Weinman J, Gower DB. Psychological mood of regular attenders in relation to oral hygiene behavior and gingival health. *J Clin Periodontol* 1995; 22: 52-55.

39. Croucher R, Marcenes WS, Torres MCMB, Hughes WS, Sheiham A. The relationship between life-events and periodontitis: a case-control study. *J Clin Periodontol* 1997; 24: 39-43.

40. Lazarus RS, Folkman S. Stress, Appraisal and Coping. New York: Springer Publishing Company, Inc.1984.

41. Campeau S, Heidi EWD, Helmreich DL, Kollack-Walker S, Watson SJ. Principles of psychoneuroendocrinology, The Psychiatric Clinics of North America 1998 Jun; 21(2): 259-276.

42. Snyder L. Care of patients with Alzheimer's disease and their families. *Clin Geriatr Med* 2001 May; 17(2): 319-335.
43. Guyton AC. Tratado de Fisiologia Médica. 8^a ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1992.
44. Dura JR, Stukenberg KW, Kiecolt-Glaser JK. Chronic stress and depressive disorders in older adults. *J Abnorm Psychol* 1990; 99(3): 284-290.
45. Vedhara K, Cox NKM, Wilcock GK, Perks P, Hunt M, Anderson S, Lightman SL, Shanks NM. Chronic stress in elderly carers of dementia patients and antibody response to influenza vaccination. *Lancet* 1999; 353: 627-631.
46. Kiecolt-Glaser JK, Dura Jr, Speicher CE, Trask J, Glaser R. Spousal caregivers of dementia victims: Longitudinal changes in immunity and health. *Psychosom Med* 1991; 53: 345-362.
47. Bauer ME, Vedhara K, Perks P, Wilcock GK, Lightman SL, Shanks N. Chronic stress in caregivers of dementia patients is associated with reduced lymphocyte sensitivity to glucocorticoids. *J Neuroimmunol* 2000; 103: 84-92.
48. Shaw WS, Patterson TL, Semple SJ, Dimsdale JE, Ziegler MG, Grant I. Emotional expressiveness, hostility and blood pressure in a longitudinal cohort of Alzheimer caregivers. *J Psychosom Res* 2003; 54: 293-302.
49. Schulz R, Beach SR. Caregiving as a risk factor for mortality (The Caregiver Health Effects Study). *JAMA* 1999; 282(23): 2215-2219.

50. Kiecolt-Glaser JK, Marucha PT, Malarkey WB, Mercado AM, Glaser R. Slowing of wound healing by psychological stress. *Lancet* 1995; 346(4): 1194-1196.
51. Vedhara K, McDermott MP, Evans TG, Treanor JJ, Plummer S, Tallon D, Cruttende KA, Schifitto G. Chronic stress in nonelderly caregivers. Psychological, endocrine and immune implications. *J Psychosom Res* 2002; 53: 1153-1161.
52. Bodnar JC, Kiecolt-Glaser JK. Caregiver depression after bereavement: Chronic stress isn't over when it's over. *Psychol Aging* 1994; 9(3): 372-380.
53. Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal-axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res* 2002; 53: 865-871.
54. LeResche L, Dworkin SF. The role of stress in inflammatory disease, including periodontal disease: Review of concepts and current findings. *Periodontology 2000* 2002; 30: 91-103.
55. Gröschl M, Wagner R, Rauh M, Dörr HG. Stability of salivary steroids: the influences of storage, food and dental care. *Steroids* 2001; 66: 737-741.
56. Rozlog LA, Kiecolt-Glaser JK, Marucha PT, Sheridan JF, Glaser R. Stress and immunity: implications for viral disease and wound healing. *J Periodontol* 1999; 70: 786-792.
57. Kirschbaum C, Hellhammer DH. Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research: recent developments and applications. *Psychoneuroendocrinology* 1994; 19(4): 313-333.

58. Da Roza Davis JM, Cowen PJ. Biochemical stress of caring (Brief communication). *Psychol Med* 2001; 31(8): 1475-1478.
59. Monteiro da Silva AM, Newman HN, Oakley DA. Psychosocial factors in inflammatory periodontal disease. A review. *J Clin Periodontol* 1995; 22: 516-526.
60. Kiecolt-Glaser JK, Mcguire L, Robles TF, Glaser R. Psychoneuroimmunology: Psychological influences on immune function and health. *J Consult Clin Psychol* 2002; 70(3): 537-547.
61. Glaser R, Maccallum RC, Laskowski BF, Malarkey WB, Sheridan JF, Kiecolt-Glaser JK. Evidence for a shift in the Th-1 to Th-2 cytokine response associated with chronic stress and aging. *J Gerontol Med Sci* 2001; 56A(8): M477-M482.
62. Aurer A, Aurer-Kozelj J, Stavljenic-Rukavina A, Kalenic S, Ivic-Kardum M, Haban V. Inflammatory mediators in saliva of patients with rapidly progressive periodontitis during war stress induced incidence increase. *Coll Antropol* 1999; 23(1): 117-124.
63. Genco RJ, Jo AW, Grossi SG, Dunford RG, Tedesco LA. Relationship of stress, distress, and inadequate coping behaviors to periodontal disease. *J Periodontol* 1999; 70: 711-723.
64. Norderyd O, Hugoson A. Risk for severe periodontal disease in a Swedish adult population. A cross-sectional study. *J Clin Periodontol* 1998; 28: 1022-1028.

65. Wimmer G, Janda M, Wieselmann-Penkner K, Jakse N, Polansky R, Pertl C. Coping with stress: Its influence on Periodontal Disease. *J Periodontol* 2002; 73: 1343-1351.
66. Moss ME, Beck JD, Kaplan BH, Offenbacher S, Weintraub JA, Koch GG, Genco RJ, Machtei EE, Tedesco LA. Exploratory case-control analysis of psychosocial factors and adult periodontitis. *J Periodontol* 1996; 67: 1060-1069.
67. Vettore MV, Leão ATT, Monteiro Da Silva AM, Quintanilha RS, Lamarca GA. The relationship of stress and anxiety with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2003; 30: 394-402.
68. Linden GJ, Mullally BH, Freeman R. Stress and the progression of periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1996; 23: 675-680.
69. Hugoson A, Ljungquist B, Breivik T. The relationship of some negative events and psychological factors to periodontal disease in an adult Swedish population 50 to 80 years of age. *J Clin Periodontol* 2002; 29: 247-253.
70. Mengel R, Bacher M, Flores-De-Jacoby L. Interactions between stress, interleukin-1 β , interleukin-6 and cortisol in periodontally diseased patients. *J Clin Periodontol* 2002; 29: 1012-1022.
71. Genco RJ. Current view of risk factors for periodontal diseases. *J Periodontol* 1996; 67: 1041-9.
72. Ogawa H, Yoshihara A, Hirotsu T, Ando Y, Miyasaki H. Risk factors for periodontal disease progression among elderly people. *J Clin Periodontol* 2002; 29: 592-597.

73. Hildebrand HC, Epstein J, Larjava H. The influence of psychological stress on periodontal disease. *J West Soc Periodontol Abstr* 2000; 48(3): 69-77.

74. Giannopoulou C, Kamma JJ, Mombelli A. Effect of inflammation, smoking and stress on gingival crevicular fluid cytokine level. *J Clin Periodontol* 2003; 30: 145-153.

Artigo

ESTRESSE, CORTISOL E PERIODONTITE. ACHADOS CLÍNICOS E BIOLÓGICOS NUMA POPULAÇÃO COM 50 ANOS OU MAIS.

Juliana Balbinot Hilgert e colaboradores
Porto Alegre – Rio Grande do Sul, Brasil.

Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS – Brasil; Departamento de Medicina Social, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS – Brasil.

Correspondência para autor: Juliana Balbinot Hilgert, Rua Egydio Michaelsen, 425, cidade Porto Alegre-RS. CEP 91751-140 - Brasil - Phone: +55 51 32469646, Fax: +55 51 33165621; e-mail: julianahilgert@terra.com.br

Manuscrito a ser encaminhado ao Journal of Dental Research.

Resumo

Objetivo: avaliar a frequência e extensão de periodontite crônica e sua associação com os níveis de cortisol e o escore obtido com um Inventário para avaliação de sintomas de estresse em uma população de indivíduos com 50 anos ou mais.

Método: Foram avaliados neste estudo transversal 235 indivíduos. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Os voluntários foram entrevistados (Questionário e Inventário de Sintomas de Estresse para Adultos de Lipp, ISSL), realizaram três coletas de saliva para análise do cortisol e foram examinados por dois dentistas treinados independentemente para avaliação de higiene bucal (IPV e ISG) e periodontite (PS, SS e NIC). Os resultados foram modelados por meio da análise de regressão logística multivariada, tendo como desfecho periodontite grave.

Resultados: Níveis elevados de cortisol mostraram-se associados com os desfechos média de $NIC \geq 4\text{mm}$ ($OR=5,1$ ($IC95\%=1,2-20,7$)) após ajuste para as variáveis idade, SS, sexo, ser cuidador e última consulta ao dentista; 30% dos sítios com $NIC \geq 5\text{mm}$ ($OR=6,9$ ($IC95\%=1,7-27,1$)) após ajuste para idade, SS, sexo, e instrumento de higiene bucal; e 26% dos sítios com $PS \geq 4\text{mm}$ ($OR=10,7$ ($IC95\%=1,9-54,1$)), após ajuste para idade, SS e ISG.

Conclusão: Os resultados sugerem que níveis elevados de cortisol estiveram associados com maior extensão e frequência de periodontite crônica em uma população de adultos acima de 50 anos.

Palavras-chave: estresse, periodontite, glicocorticóides.

Abstract

Objective: To evaluate the frequency and severity of chronic periodontitis and its association with the levels of salivary cortisol and the scores obtained with a stress questionnaire in a population aged 50 and over.

Methods: 235 individuals were studied in a cross-sectional survey. They answered the Lipp's Inventory of Stress Symptoms for Adults, were instructed to collect three saliva samples to allow cortisol analysis and were examined to evaluate oral hygiene scores and periodontitis. Logistic regression, with severe periodontitis as outcome variable, was performed.

Results: High cortisol levels were associated to the following outcomes: mean NIC \geq 4mm (OR=5.1 (CI95%=1.2-20.7)); 30% of sites with NIC \geq 5mm (OR=6.9 (CI95%=1.7-27.1)); and 26% of sites with PS \geq 4mm (OR=10.7 (CI95%=1.9-54.1)) after adjusting for confounding variables.

Conclusion: The results suggest that elevated levels of cortisol were associated with larger extension and severity of periodontitis in an adult population aged 50 years and over.

Key words: stress, periodontitis, glucocorticoids.

Introdução

Estresse é um termo que inclui o estímulo ou evento externo ao organismo (estressor), a percepção e avaliação de uma experiência ou situação como estressora e as respostas endócrinas/psicológicas elicitadas por esta experiência¹.

As funções do organismo são reguladas por dois grandes sistemas de controle: nervoso e o endócrino, que estão inter-relacionados. Sabe-se que dois caminhos ligam o cérebro e o sistema imune, dentre eles o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (eixo HPA)².

A comunicação entre o eixo HPA e o sistema imune age como um *feedback* que regula os componentes imunes da resposta inflamatória. Um feedback negativo com a ativação do sistema imune associado aos aumentos de citocinas circulantes (IL-1 e IL-6) aumenta a atividade do hormônio liberador da corticotropina, ativando o eixo HPA e, com isso, aumentando os níveis de cortisol, que é um dos principais moduladores do sistema de estresse. Se a ação inflamatória é prolongada e profunda o suficiente, manifestações sistêmicas de doença podem se tornar evidentes, como poderia ocorrer com a periodontite³.

O papel dos fatores psicossociais na etiologia das doenças periodontais não é claro. Embora estudos disponíveis não apóiem

definitivamente uma relação causal, sugerem que fatores psicossociais podem estar envolvidos na etiologia destas doenças⁴.

Apesar de diversos pesquisadores terem trabalhado tanto com o impacto da resposta imune quanto com o impacto de componentes psicossociais na prevalência/incidência e gravidade de doença, poucos estudos avaliaram o impacto de alterações nos dois compartimentos na periodontite.

Foi, portanto, objetivo do estudo avaliar a frequência e a extensão de periodontite crônica e sua associação com os níveis de cortisol e os escores de um Inventário de sintomas de estresse em uma população de indivíduos com 50 anos ou mais.

Método

População e Amostra:

Foi realizado um estudo transversal com 235 indivíduos selecionados em grupos de cuidadores de demenciados e grupos de convivência de Porto Alegre, Brasil. Também foi realizada divulgação na imprensa local falada e escrita.

A inclusão de cuidadores se deu por estes representarem um modelo para explorar do impacto do estresse crônico na função endócrina e imune⁵. A amostragem foi por conveniência.

Foram incluídos indivíduos com no mínimo seis dentes, excluindo-se os terceiros molares; com 50 ou mais anos de idade e que fossem independentes quanto às atividades da vida diária. Os voluntários que faziam uso crônico de corticosteróides e/ou drogas imunossupressoras e os com doenças imunossupressoras foram excluídos. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA.

Medidas

Os indivíduos que preencheram os critérios de inclusão foram convidados a participar e assinaram o termo de consentimento informado. Após, preencheram uma ficha de anamnese onde havia perguntas sobre variáveis demográficas e nível sócio-econômico, exposição ao fumo, histórico de saúde e questões específicas sobre o cuidado do paciente (para os cuidadores).

Foram contatadas 427 pessoas, das quais 153 não preencheram os critérios de inclusão e 14 se recusaram a participar. Iniciaram o estudo 260 indivíduos e 235 completaram o protocolo e foram analisados.

Avaliação psicológica:

O instrumento de avaliação psicológica Inventário de Sintomas de Estresse para Adultos de Lipp (ISSL)⁶, desenvolvido e validado para uso no Brasil, foi aplicado por estudantes de psicologia sob orientação de Psicóloga. Após o preenchimento do instrumento os voluntários receberam o material para coleta de saliva e o dia do exame clínico foi marcado.

Exames clínicos:

Os 235 exames clínicos foram realizados por dois examinadores independentes. Inicialmente foram avaliados o Índice de placa visível (IPV)⁷ e o Índice de sangramento gengival (ISG)⁷. Ambos são índices dicotômicos em que se aplica escore 0 para ausência e escore 1 para presença da condição.

Os exames clínicos realizados para avaliar periodontite foram: profundidade de sondagem periodontal (PS)⁸, nível de inserção clínica (NIC)⁸ e sangramento à sondagem (SS). A PS correspondeu à distância entre a margem da gengiva e o final da bolsa periodontal. O SS correspondeu à presença ou ausência de sangramento após sondagem periodontal. O NIC correspondeu à distância da junção cimento-esmalte ao final da bolsa periodontal.

Foram utilizados nos exames, odontoscópio e espelho bucal nº5 (SSWhite, Rio de Janeiro, Brasil), e sonda periodontal milimetrada tipo Willians (Premier, Pensilvânia, EUA) com diâmetro de 0,6mm.

Seis faces (vestibular, méso-vestibular, disto-vestibular, palatina ou lingual, palatino-mesial e palatino-distal) de todos os dentes foram examinadas e a sonda periodontal foi introduzida no sulco/bolsa periodontal paralela ao longo eixo do dente.

Os reexames para avaliar a reprodutibilidade trans-experimental foram realizados duas horas após o término do primeiro exame⁹ em 6,5% do total da amostra.

O critério para extensão de periodontite foi média de todos os sítios com $NIC \geq 4\text{mm}$ (doença grave)¹⁰ e os critérios para frequência foram: 30% dos sítios com $NIC \geq 5\text{mm}$ (percentil 80) e 26% dos sítios com $PS \geq 4\text{mm}$ (percentil 90).

Análise do cortisol:

A saliva foi coletada usando rolos de algodão esterilizados. Os indivíduos foram instruídos a colocar o algodão na boca e deixá-lo até que ficasse saturado com saliva (3 minutos). A saliva foi armazenada em eppendorfs de 1.500 μL identificados. As coletas foram realizadas um dia antes do exame clínico entre 8 e 10 da manhã (antes do café da manhã), entre 11.00 e 13.00 (antes do almoço) e entre 20.00 e 21.00 (antes do

jantar), e os Eppendorf armazenados em geladeira e entregues no dia do exame clínico.

O cortisol salivar nas amostras foi verificado por meio de radioimunoensaio (kit Coat-A-Coat, DPC, Califórnia, EUA) para a determinação *in vitro* quantitativa do cortisol na saliva.

O cortisol permanece estável na saliva e tem sido usado para investigar desordens no eixo HPA. A coleta da saliva é um procedimento simples, não invasivo e livre de estresse⁵. Os três pontos de avaliação de cortisol (manhã, meio-dia e noite) foram utilizados para investigar a variação do ritmo diurno do cortisol⁵.

Todas as amostras foram armazenadas em freezer a -20°C até a data do procedimento. Após o descongelamento as amostras foram centrifugadas por 5 minutos a 1500g. As análises foram realizadas em duplicata em baterias seriadas. Os coeficientes de variação interensaio e intra-ensaio variaram de 5,1 a 7,9%. Todas as contagens, médias e posterior resultados foram checadas por tripla conferência. Os níveis de cortisol salivar para o intervalo no qual foram realizadas as coletas de saliva foram estimados por meio do cálculo das áreas sob a curva (ASC) de cada indivíduo.

Todos os indivíduos cujo valor da ASC do cortisol foi superior ao percentil 90 (área sob a curva $\geq 34,94$ nmol/l/h) foram classificados como os

indivíduos com hipercortisolemia. A escolha deste como ponto de corte se deve ao fato de representar, nesta amostra, os indivíduos cujos níveis de cortisol eram os mais elevados.

Análise estatística

Para variáveis dicotômicas foi realizado o teste do χ^2 e para variáveis contínuas foi realizado o teste t de Student. O valor para rejeição da hipótese nula foi $p \leq 0,05$.

Os valores da ASC para os radioimunoensaios de cortisol (valores da manhã, tarde e noite) foram obtidos, utilizando-se a regra trapezoidal, com o Software GraphPad Prism 4.00 (GraphPad Software, Califórnia, EUA).

A reprodutibilidade intra e inter examinador pré e trans experimental das variáveis dicotômicas foi calculada através do coeficiente de correlação Kappa¹¹. A reprodutibilidade das variáveis contínuas foi realizada por meio do método descrito por Bland & Altman¹². A confiabilidade do ISSL foi realizada por meio do Coeficiente Alfa de Cronbach⁶.

Para verificar associação entre o ISSL e os valores do cortisol salivar foi realizado o teste de correlação de Spearman. Diferenças nos valores de cortisol ao longo do dia e diferenças nos valores de cortisol entre cuidadores

e não cuidadores foram verificadas através do teste ANOVA para medidas repetidas.

As associações foram ajustadas para os potenciais confundidores demográficos e sócio-econômicos, bem como para diabetes, fumo, hábitos de higiene bucal (HB), tempo desde a última visita ao dentista, tratamento periodontal anterior, IPV, ISG, SS, ISSL (fases e escores do estresse) e grupo a que pertencia (cuidador e não cuidador). por meio da análise de regressão logística multivariada. As análises foram realizadas no software para análise estatística SPSS 11.0 (SPSS inc, Illinois, EUA). Para tanto, foi realizada inicialmente uma análise univariada com cada variável independente para cada desfecho. As variáveis independentes que apresentaram associação com $p < 0,25$ e aquelas com relevância clínico-epidemiológica, conforme dados da literatura, foram candidatas ao modelo multivariável¹³. As variáveis que não contribuíram para o modelo foram eliminadas e um novo modelo foi calculado. O novo modelo sempre foi comparado ao anterior, usando o teste de razão de likelihood. As *Odds Ratios* (OR) ajustadas são apresentadas com os intervalos de confiança de 95% (IC95%).

Resultados

As características da amostra estudada estão representadas na Tabela 1. Houve uma porcentagem maior de indivíduos do sexo feminino. A

idade variou entre 50 e 86 anos e a renda média foi superior a 2000 reais. Houve um número significativamente maior de não cuidadores com hipercortisolemia ($p=0,04$). Entre os cuidadores todos eram primários, a doença de Alzheimer foi diagnosticada em 95% dos familiares e a média de anos em que a demência havia sido diagnosticada foi de 4,9 ($\pm 3,4$). A média de anos de cuidado foi de 4,5 ($\pm 3,2$) e o tempo dedicado ao doente foi de 15,3 ($\pm 7,5$) horas diárias. Quanto ao laço familiar com o doente, 51% eram filhos e 37% eram cônjuges.

A reprodutibilidade intra e inter examinador pré e trans observacional das variáveis dicotômicas variou entre 0,70 a 0,84 para a variável IPV. Já para as variáveis ISG e SS os valores ficaram em torno de 0,50. As médias das diferenças das variáveis PS e NIC situaram-se entre 0,35 e 0,22 mm e os desvios-padrão ficaram abaixo de 1 para a maioria das variáveis. Os valores e os limites de concordância das variáveis contínuas são representados na tabela 2. O valor Alpha de Cronbach para avaliação da confiabilidade do ISSL foi 0,89.

A diferença entre os níveis de cortisol ao longo do dia entre cuidadores e não cuidadores foi verificada através do teste ANOVA para medidas repetidas. A média e o desvio-padrão do cortisol salivar coletado às 8.00h foi de 13,4 ($\pm 15,3$), às 12.00h de 6,4 ($\pm 7,8$) e às 20.00h de 2,8 ($\pm 5,1$) para os cuidadores. Para o grupo de não cuidadores a média e o

desvio-padrão do cortisol salivar coletado às 8.00 h foi de 25,1 ($\pm 34,4$), 13,0 ($\pm 19,9$) às 12.00h e 7,8 ($\pm 15,8$) às 20.00h. Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos com $p < 0,001$ e entre os diferentes horários com $p < 0,001$ em cada grupo.

Na tabela 2 estão apresentados os valores da correlação de Spearman entre as diferentes fases e escores do ISSL e a ASC das medidas de cortisol salivar. Não houve associação entre nenhum dos itens avaliados.

As freqüências dos desfechos clínicos em relação à hipercortisolemia estão na Tabela 3. Observou-se uma maior freqüência de desfechos entre indivíduos com hipercortisolemia.

Os resultados das análises de regressão logística estão apresentados na Tabela 4. ORs são mostradas juntamente com os IC95% correspondentes. Não entraram no modelo final ($p > 0,25$) as variáveis: escolaridade, renda, IPV, exposição ao fumo, diabetes e fases e escores do ISSL.

Na tabela 4, as variáveis cortisol salivar, apresentar SS em 60% ou mais dos sítios avaliados, ser do sexo masculino, e ter visitado o dentista há mais de um ano mostraram-se independentemente associadas ao desfecho média de $NIC \geq 4\text{mm}$. Já para o desfecho 30% dos sítios com $NIC \geq 5\text{mm}$ pode-se observar que as variáveis cortisol, ter 60 ou mais anos de idade,

apresentar SS em 60% ou mais dos sítios e ser do sexo masculino se mostraram independentemente associadas ao desfecho. O uso de instrumento interdental com escova dental apresentou efeito protetor para o desfecho. Houve tendência linear positiva e significativa entre idade e o desfecho sugerindo maior chance de extensão de doença quanto maior a idade. As variáveis cortisol, ter idade superior a 70 anos, SS em proporção igual ou superior a 60% dos sítios e ISG em 40% ou mais dos sítios avaliados foram independente associadas ao desfecho 26% dos sítios com $PS \geq 4$ mm. Observa-se uma tendência linear significativa relacionada a todos os desfechos com a variável SS, sugerindo maior chance de extensão de doença quanto maior a porcentagem de sítios com SS.

Discussão

Os resultados deste estudo transversal sugerem que níveis elevados de cortisol estiveram associados com maior extensão e gravidade de periodontite, mesmo após ajuste para diversas variáveis importantes como idade, sexo, higiene bucal, SS, fumo, diabetes, fases e escores do ISSL em uma população de adultos acima de 50 anos.

Os valores da reprodutibilidade das medidas de NIC e PS foram considerados bons¹⁴. A reprodutibilidade das medidas do IPV intra-examinadores foram considerados excelentes e os valores de IPV interexaminador e ISG intra e interexaminador bons¹¹. O valor do coeficiente

alfa foi=0,89 para o ISSL, o que significa uma boa confiabilidade do instrumento.

A faixa etária escolhida para avaliação neste estudo foi a de adultos com idade superior a 50 anos de idade, pois estudos epidemiológicos indicam que a gravidade^{15, 16} e a freqüência¹⁷ de periodontite crônica é maior nos indivíduos desta faixa etária.

Neste estudo, o nível de cortisol não esteve associado com os índices das fases de estresse psicossocial (ISSL). Esta ausência de associação é compatível com os resultados de Mengel e colaboradores¹⁸ e Vedhara e colaboradores¹⁹, que não encontraram associação entre cortisol e estresse psicológico. Esta ausência de associação pode ser resultado do enfrentamento do estresse realizado pelos indivíduos. Estes achados estão de acordo com evidências que indicam que diferentes estratégias de enfrentamento (*coping*) têm como reflexo uma grande variação individual na resposta do eixo HPA (cortisol) ao estresse. De acordo com Bohlen e colaboradores²⁰ há uma correlação negativa entre *coping* e resposta individual do cortisol ao estresse.

O cortisol esteve associado com os três desfechos estudados, mesmo após ajuste para diversas variáveis. Estes dados sugerem que a ativação do eixo HPA pode estar associada à destruição periodontal observada. Dois estudos na literatura verificaram associação entre cortisol e

doença periodontal. O primeiro deles verificou em uma subamostra de indivíduos com e sem periodontite²¹, onde a média de cortisol salivar foi maior no grupo de indivíduos com doença. No outro estudo, foi medido cortisol plasmático em pacientes com periodontite para verificar interações com estresse psicossocial. Não houve diferença entre pacientes doentes em relação ao cortisol¹⁸, o que poderia ser explicado pelas deficiências metodológicas do estudo.

Os mecanismos pelos quais a hiperativação do eixo HPA podem aumentar a suscetibilidade à doença periodontal parecem, em parte, serem mediados pela inibição das respostas imunes mediadas pelas células T por glicocorticóides. Isto leva a uma mudança em direção à imunidade mediada por anticorpos, que pode subsequenteamente levar a um crescimento exagerado de microrganismos patogênicos. A imunidade mediada por anticorpos resulta num grande recrutamento de polimorfonucleares. O preço a ser pago para sustentar a ativação desta resposta é a destruição tecidual local observada durante a doença periodontal ativa²².

Este é um dos primeiros estudos a avaliar o importante papel da hiperativação do eixo HPA, medido por meio dos níveis salivares de cortisol, na frequência e na extensão de periodontite crônica. Entretanto, outros estudos, principalmente longitudinais, são necessários para confirmar esta hipótese. É importante também que novos estudos avaliem o papel do suporte social e das estratégias de *coping*, juntamente com estresse

psicossocial/fisiológico, no estabelecimento e progressão de doenças infecciosas/inflamatórias crônicas como a periodontite. Nossos resultados sugerem que níveis elevados de cortisol estão associados à periodontite crônica em uma população de adultos acima de 50 anos.

Referência bibliográfica

1. Campeau S, Heidi EWD, Helmreich DL, Kollack-Walker S, Watson SJ. Principles of psychoneuroendocrinology, *The Psychiatric Clinics of North America* 1998 Jun; 21(2): 259-276.
2. Guyton AC. *Tratado de Fisiologia Médica*. 8ª ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1992.
3. LeResche L, Dworkin SF. The role of stress in inflammatory disease, including periodontal disease: Review of concepts and current findings. *Periodontology 2000* 2002; 30: 91-103.
4. Monteiro da Silva AM, Newman HN, Oakley DA. Psychosocial factors in inflammatory periodontal disease. A review. *J Clin Periodontol* 1995; 22: 516-526.
5. Bauer ME, Vedhara K, Perks P, Wilcok GK, Lightman SL, Shanks N. Chronic stress in caregivers of dementia patients is associated with reduced lymphocyte sensitivity to glucocorticoids. *J Neuroimmunol* 2000; 103: 84-92.
6. Lipp MN. *Inventário de Sintomas de Estresse para Adultos de Lipp*. São Paulo. Casa do Psicólogo, 2000.
7. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J* 1976; 25: 229-235.
8. Glavind L, Løe H. Errors in the clinical assessment of periodontal destruction. *J Periodontal Res* 1967; 2: 180-184.

9. Van der Weijden GA, Timmermann MF, Saxton CA, Russel JI, Huntington E, Van Der Velden U. Intra-/inter-examiner reproducibility study of gingival bleeding. *J Periodontol* 1994; 29: 236-241.
10. Genco RJ, Ho AW, Grossi SG, Dunford RG, Tedesco LA. Relationship of stress, distress, and inadequate coping behaviors to periodontal disease. *J Periodontol* 1999; 70: 711-723.
11. Fleiss JL, Chilton NW. The measurement of interexaminer agreement on periodontal disease. *J Periodontal Res* 1983; 18: 601-606.
12. Bland JM, Altman DG. Measuring agreement in method comparison studies. *Stat Methods Med Res* 1998; 8: 135-160.
13. Hosmer DW, Lemeshow S. Applied Logistic Regression. 1^a ed. Estados Unidos da América: A Wiley-Interscience Publication, 1989.
14. López R, Retamales C, Contrearas C, Montes JL, Marin A, Vaeth M, Baelum V. Reliability of clinical attachment level recordings: effects on prevalence, extent, and severity estimates. *J Periodontol* 2003; 74: 512-520.
15. Norderyd O, Hugoson A. Risk for severe periodontal disease in a Swedish adult population. A cross-sectional study. *J Clin Periodontol* 1998; 28: 1022-1028.
16. Wimmer G, Janda M, Wieselmann-Penkner K, Jakse N, Polansky R, Pertl C. Coping with stress: Its influence on Periodontal Disease. *J Periodontol* 2002; 73: 1343-1351.

17. Heitz-Mayfield LJA, Schätzle M, Loe H, Bürgin W, Anerud A, Boysen H, Lang NP: Clinical course of chronic periodontitis. II. Incidence, characteristics and time of occurrence of the initial periodontal lesion. *J Clin Periodontol* 2003; 30: 902-908.
18. Mengel R, Bacher M, Flores-de-Jacoby L. Interactions between stress, interleukin-1 β , interleukin-6 and cortisol in periodontally diseased patients. *J Clin Periodontol* 2002; 29: 1012-1022.
19. Vedhara K, Miles J, Bennett P, Plummer S, Tallon D, Brooks E, Gale L, Munnoch K, Schreiber-Kounine C, Fowler C, Lightman S, Sammon A, Rayter Z, Farndon J. An investigation into the relationship between salivary cortisol, stress, anxiety and depression. *Biol Psychiatry* 2003; 62: 89-96.
20. Bohnen N, Nicolson N, Sulon J, Jolles J. Coping style, trait anxiety and cortisol reactivity during mental stress. *J Psychosom Res.* 1991; 35: 141-7.
21. Genco RJH, Ho AW, Kopman J, Grossi SG, Dunford RG, Tedesco LA. Models to evaluate the role of stress in periodontal disease. *Ann Periodontol* 1998; 3: 288-302.
22. Breivik T, Thrane PS. Psychoneuroimmune Interaction in Periodontal Disease. In: Ader R, Fellen DL, Cohen N. Psychoneuroimmunology. 3^a ed. San Diego, Academic Press, 2001.

Tabela 1: Características da amostra estudada (N=235).*

Características	Indivíduos com hipercortisolemia (N=24)	Indivíduos sem hipercortisolemia (N=214)	P
Grupo (%) cuidadores	30,4%	53,8%	0,04
Sexo (%) feminino	92,4%	82,5%	0,12
Escolaridade (%) ensino fundamental	30,4%	34,0%	0,49
ensino médio	21,7%	33,0%	
ensino superior	47,8%	32,5%	
Idade (m±dp)	61,4±7,2	61,6±8,3	0,92
Renda mensal (reais) (m±dp)	2719,2 ± 1951,6	2297,2 ± 2075,9	0,36
Fumo (%) Sim	13,0%	9,0%	0,53
Diabetes Sim	0,0%	8,0%	0,32
Número de dentes (m±dp)	17,8± 6,8	19,9 ± 6,8	0,16

O valor de p foi avaliado através do teste de qui-quadrado para variáveis dicotômicas e teste t de Student para variáveis contínuas; m±dp= média ± desvio-padrão

Tabela 2: Correlação de Spearman entre as fases e escores de estresse (ISSL) e área sob a curva do cortisol salivar.

	Coefficiente de correlação	P
Estresse de alerta	-0,043	0,52
Estresse de resistência	-0,039	0,55
Estresse de quase exaustão	-0,03	0,65
Estresse de exaustão	0,005	0,94
Estresse 24 horas	-0,037	0,58
Estresse uma semana	-0,086	0,19
Estresse um mês	-0,042	0,53

Tabela 3: Frequência de variáveis clínicas para indivíduos que apresentaram hipercortisolemia.

Nível do Cortisol	Extensão de doença		Frequência de doença			
	média NIC \geq 4		30% dos sítios com NIC \geq 5		26% dos sítios PS \geq 5	
	N	%	N	%	N	%
\geq percentil 90	34	14,5	39	16,6	23	9,8
< percentil 90	201	85,5	196	83,4	212	90,2
	P<0,01		P<0,01		P<0,01	

PS: Profundidade à sondagem; NIC: Nível de inserção clínica.

Tabela 4: *Odds Ratios* (OR) ajustados e intervalo de confiança de 95% (IC95%) das variáveis estudadas em relação aos desfechos média de nível de inserção clínica (NIC) $\geq 4\text{mm}$, alta porcentagem de sítios com NIC $\geq 5\text{mm}$ (30%) e alta porcentagem de sítios com profundidade à sondagem (PS) $\geq 4\text{mm}$ (26%).

Variável	Média de NIC $\geq 4\text{mm}$ OR (IC95%)*	30% dos sítios com NIC $\geq 5\text{mm}$ OR (IC95%)**	26% dos sítios com PS $\geq 4\text{mm}$ OR (IC95%)***
Cortisol	5,1 (1,2 a 20,7)	6,9 (1,7 a 27,1)	10,7 (1,9 a 54,1)
Idade (em anos)			
50 a 60 anos (ref.)	1,0	1,0	1,0
61 a 70 anos	3,1 (1,1 a 8,8)	2,8 (1,0 a 8,0)	2,3 (0,7 a 8,2)
71 a 80 anos	1,8 (0,6 a 6,2)	4,0 (1,3 a 12,9)	5,2 (1,3 a 18,1)
P/ χ^2 de tendência linear	P=0,3	P<0,01	P=0,06
Sangramento à sondagem****			
25% dos sítios (ref.)	1,0	1,0	1,0
60% dos sítios	7,9 (1,5 a 40,0)	2,4 (0,6 a 11,4)	5,3 (0,9 a 30,5)
75% dos sítios	22,9 (8,4 a 98,0)	9,8 (1,7 a 55,5)	20,9 (5,1 a 60,9)
P/ χ^2 de tendência linear	P<0,01	P<0,01	P<0,01
Sexo			-
feminino (ref.)	1,0	1,0	
masculino	4,4 (2,3 a 13,3)	4,3 (1,5 a 12,4)	
Grupo		-	-
não cuidador (ref.)	1,0		
cuidador	2,1(0,9 a 5,4)		
Última consulta ao dentista		-	-
menos de um ano (ref.)	1,0		
mais de um ano	2,7 (1,0 a 7,1)		
Instrumento usado para higiene bucal			-
escova dental (ref.)	-	1,0	
escova dental e interproximal		0,4 (0,2 a 1)	
ISG	1,3 (0,6 a 5,6) ^{&}	2,1 (0,8 a 6,8) [#]	5,1 (1,1 a 24,9) [#]

* -2log likelihood=133,04;** -2log likelihood = 134,13.;***-2log likelihood = 90,62.;**** 25% dos sítios com sangramento à sondagem periodontal correspondem ao percentil 30, 60% dos sítios com sangramento à sondagem periodontal correspondem ao percentil 80 e 75% dos sítios com sangramento à sondagem periodontal correspondem ao percentil 90.

[&] ISG = índice de sangramento gengival (70% dos sítios com sangramento gengival); [#] ISG = índice de sangramento gengival (40% dos sítios com sangramento gengival).

Nas caselas sem números, não houve análise devido ao fato de estas variáveis para tais desfechos não terem sido significativas no modelo univariado.

ANEXO I

CONSENTIMENTO INFORMADO

I – Justificativa e os objetivos da pesquisa: Os pesquisadores têm como objetivo estudar a relação entre estresse, ansiedade e depressão com higiene oral e saúde/doença de gengiva em dois grupos: cuidadores de portadores de Doença de Alzheimer e um grupo de idosos independentes.

II – Procedimentos que serão utilizados e seu propósito: Serão aplicados questionários para avaliar atividade de vida diária, ansiedade, depressão e estresse. Será coletada saliva para medir o estresse através da quantidade uma substância chamada 'cortisol' que está presente na saliva. Exames clínicos odontológicos serão realizados para verificarmos saúde ou doença da gengiva. Estes exames são realizados com material esterilizado seguindo as normas de segurança para exames odontológicos.

III – Riscos ou desconfortos potenciais: os riscos pertinentes a qualquer exame odontológico como: sangramento da gengiva e dor discreta ao exame.

IV – Benefícios esperados: contribuir para conhecer a relação entre estresse crônico e doença de gengiva (indireto). Identificação da presença de doença na gengiva e conhecimento do grau de adequação de higiene bucal (direto).

VI – Formas de acompanhamento e assistência, com seus respectivos responsáveis:

Pelo presente Consentimento Informado, declaro que fui esclarecido, de forma clara e detalhada, livre de qualquer forma de constrangimento e coerção, dos objetivos, da justificativa, dos procedimentos que serei submetido, dos riscos, desconfortos e benefícios do presente Projeto de Pesquisa, assim como dos procedimentos alternativos aos quais poderia ser submetidos, todos acima listados.

Fui igualmente, informado:

Da garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida a cerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados com a pesquisa;

Da liberdade de retirar meu consentimento, a qualquer momento, e deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuação do meu cuidado e tratamento;

Da segurança que não serei identificado e que se manterá o caráter confidencial das informações relacionadas com a minha privacidade;

Do compromisso de proporcionar informação atualizada obtida durante o estudo, ainda que esta possa afetar a minha vontade em continuar participando;

Da disponibilidade de tratamento médico e a indenização, conforme estabelece a legislação, caso existam danos a minha saúde, diretamente causados por esta pesquisa;

De que se existirem gastos adicionais, estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

A Pesquisadora Responsável por este Projeto de Pesquisa é Mary Clarisse Bozzetti, (fone – 0xx51 – 3333-8779), tendo este documento sido revisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFRGS em ___/___/___.

Data ___/___/___

Nome e assinatura do Voluntário.

ANEXO II

ATIVIDADES INSTRUMENTAIS DA VIDA DIÁRIA

Quando o paciente não souber informar, favor anotar que a informação não foi dada por ele.

As alternativas devem ser escolhidas em relação aos últimos 30 dias

1. Telefone:

(I) capaz de olhar os números, discar, receber e fazer chamadas sem ajuda.

(A) É capaz de receber chamadas ou ligar para a telefonista em uma emergência, mas necessita de um telefone especial ou ajuda para pegar o número ou discar.

(D) É incapaz de usar o telefone.

2. Locomoção fora de casa:

(I) É capaz de dirigir seu próprio carro ou andar em um ônibus ou de táxi sozinho.

(A) É capaz de se locomover fora de casa, mas não sozinho.

(D) É incapaz de se locomover fora de casa.

3. Compras:

(I) É capaz de tomar conta de todas as compras, desde que o transporte seja providenciado.

(A) É capaz de fazer compras, mas não sozinho.

(D) É incapaz de fazer compras.

4. Preparar a comida:

(I) É capaz de planejar e preparar uma refeição completa.

(A) É capaz de preparar pratos simples, mas incapaz de cozinhar uma refeição completa sozinho.

(D) Incapaz de preparar qualquer comida. (Se o paciente nunca foi responsável por preparar uma refeição, pergunte algo como fazer sanduíche, pegar uma fruta para comer, etc. Verificar se essas atividades diminuíram e marcar da mesma forma.)

5. Trabalho doméstico:

(I) é capaz de fazer o trabalho doméstico pesado (exemplo: limpar o chão).

(A) É capaz de fazer o trabalho doméstico leve, mas precisa de ajuda nas tarefas pesadas.

(D) É incapaz de fazer qualquer trabalho doméstico.

6. Medicação:

(I) É capaz de tomar as medicações na dose e hora certa.

(A) É capaz de tomar as medicações, mas precisa ser lembrado ou alguém precisa preparar a medicação.

(D) É incapaz de tomar sozinho suas medicações.

7. Dinheiro:

(I) É capaz de fazer as compras de coisas necessárias, preencher cheques e pagar contas.

(A) É capaz de fazer as compras de uso diário, mas necessita de ajuda com o talão de cheques e para pagar as contas.

(D) É incapaz de lidar com dinheiro.

Abreviações: I = independente, A = assistência, D = dependente.

ANEXO III
FICHA DE ANAMNESE

Q1. Id:

Q2. Nome:

Q3. Endereço:

Q4. Telefone:

Q5. Data de nascimento:

Q6. Data:

Q7. Sexo:

Masculino	1
Feminino	2

Q8. Qual o curso mais elevado que freqüentou, no qual concluiu pelo menos uma série?

Alfabetização de adultos	1
Antigo primário	2
Antigo ginásio	3
Antigo clássico/científico	4
Ensino fundamental ou 1º grau	5
Ensino médio ou 2º grau	6
Superior/graduação	7
Mestrado ou doutorado	8
Nenhum	9

Q9. Qual a renda mensal de sua família, em reais?

Q10. Parte desta renda é devido à aposentadoria/pensão?

Sim	1
Não	2

Q11. Qual seu estado marital?

Solteiro	1
Casado	2
Divorciado	3
Viúvo	4
Vivendo com um companheiro (a) há mais de seis meses	5
Outros	6

Q12. História médica: qual das doenças abaixo o senhor (a) tem ou teve?

	Sim	Não
A. Doença do coração	1	2
Doença sexualmente transmissível	1	2
Aids	1	2
Febre reumática	1	2
Artrite	1	2
Câncer	1	2
Diabete	1	2
Hipertensão (pressão alta)	1	2
Hepatite	1	2
Alergia	1	2
Osteoporose	1	2

Q13. O senhor (a) toma remédios diariamente?

Sim	1
Não	2

Q14. Se sim, quais?

Q15. O senhor (a) fuma?

Sim	1
Não	2

Q16. Se sim, há quantos anos?

Q17. Se sim, quantos cigarros fuma por dia?

Q18. É ex-fumante?

Sim	1
Não	2

Q19. Se sim, há quanto tempo parou de fumar?

Q20. Se sim, quantos cigarros fumava por dia?

Q21. Se do sexo feminino, toma hormônios?

Sim	1
Não	2

Q22. Se sim, há quantos anos?

Q23. Quantas vezes por dia o senhor (a) limpa seus dentes?

Nenhuma	0
Uma vez	1
Duas vezes	2
Três vezes	3
Quatro ou mais vezes	4

Q24. O que usa para limpar sua boca?

Escova de dentes	1
Fio dental	2
Escova interdental	3
Palito de dentes	4
Pasta de dentes	5
Bochecho	6
Outros	7

Q25. Qual a dureza das cerdas da sua escova de dentes?

Macia/extra-macia	1
Média	2
Dura	3

Q26. Quando foi a última vez que o senhor (a) foi a um dentista?

Q27. Se o senhor (a) já perdeu algum dente, sabe por que os dentes foram extraídos?

Cárie/dor	1
Dentes frouxos	2
Acidente	3
Não sei	4

Q28. O senhor (a) nota sangramento da gengiva quando escova os dentes?

Sim	1
Não	2

Q29. O senhor (a) fez tratamento da gengiva alguma vez?

Sim	1
Não	2

Questões para o grupo de familiares cuidadores de Alzheimer

Q30. Que laço familiar o senhor (a) tem com o paciente com doença de Alzheimer?

Cônjuge (marido ou esposa)	1
Filho (a)	2
Sobrinho (a)	3
Pai/mãe	4
Neto (a)	5
Outro	6

Q31. Há quantos anos a pessoa que o senhor(a) cuida está doente?

Q32. Em que estágio de doença o paciente se encontra?

Inicial	1
Moderado	2
Avançado	3

Q33. Há quanto tempo o senhor (a) está cuidando desta pessoa?

Q34. O paciente está em casa ou em clínica especializada?

Q35. Quantas horas por dia o senhor (a) dedica ao cuidado do paciente?

Q36. Quantas horas por dia o senhor (a) dedica a si próprio (a)?

Questões para o grupo de não cuidadores

Q37. O senhor(a) toma conta/cuida de alguém durante o dia/noite?

Sim	1
Não	2

Q38. Se sim, que laço familiar o senhor (a) tem com esta pessoa?

Cônjuge (marido ou esposa)	1
Filho (a)	2
Sobrinho (a)	3
Pai/mãe	4
Neto (a)	5
Outro	6

Q39. Se sim, que tipo de problema a pessoa que você cuida tem?

Q40. Quantas horas por dia dedica a si próprio (a)?

ANEXO IV INSTRUÇÕES PARA COLETA DA SALIVA PARA ANÁLISE DO CORTISOL

Posicionar o rolo de algodão embaixo da língua;
Cronometrar três minutos;
Retirar o rolo de algodão da boca e colocar dentro da seringa sem êmbolo;
Recolocar o êmbolo na seringa;
Pressionar o êmbolo da seringa, apertando o algodão;
Coletar a saliva da seringa no frasco plástico identificado com o horário;
Observar a retirada de saliva do algodão, completando até a marca do frasco (0,5 ml) e colocando-o na geladeira;
As coletas devem ser realizadas três vezes por dia:
Manhã: antes do café da manhã ($\pm 8:00$ horas);
Meio-dia: antes do almoço ($\pm 12:00$ horas);
Noite: antes de dormir ($\pm 21:00$ horas).

ANEXO VI

Tabela 1: Reprodutibilidade inter e intra-examinador pré e trans observacional pelo coeficiente de correlação Kappa.

	Intraexaminador ₁			Intraexaminador ₂			Interexaminador		
	IPV ₁	ISG ₁	SS ₁	IPV ₂	ISG ₂	SS ₂	IPV	ISG	SS
Pré-experimental	0,82	0,43	0,52	0,84	0,40	0,55	0,69	0,40	0,47
Trans-experimental	0,77	0,44	0,46	0,81	0,43	0,40	0,73	0,46	0,41

IPV: Índice de placa visível; ISG: Índice de sangramento gengival; SS: Sangramento à sondagem. ₁ (examinador 1), ₂ (examinador 2).

ANEXO VII

Tabela 2: Reprodutibilidade inter e intra-examinador, pré e trans observacional pelo método de Bland & Altman.

	Intraexaminador ₁		Intraexaminador ₂		Interexaminador	
	PS ₁	NIC ₁	PS ₂	NIC ₂	PS	NIC
Pré-experimental	0,01 (-0,96 a 0,98)	0,10 (-1,61 a 1,81)	0,05 (-1,11 a 1,2)	0,15 (1,41 a 1,81)	0,11 (-1,56 a 1,77)	-0,01 (-2,04 a 2,03)
Trans-experimental	-0,02 (-1,41 a 0,98)	0,04 (-1,48 a 1,56)	-0,03 (-1,40 a 0,81)	-0,08 (-1,26 a 1,10)	-0,35 (-1,46 a 0,76)	0,22 (-1,41 a 1,85)

PS: Profundidade à sondagem; NIC: Nível de inserção clínica. ₁ (examinador 1), ₂ (examinador 2).

Projeto

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia

Curso de Mestrado

Estresse Crônico e Periodontite. Achados Clínicos, Biológicos e Comportamentais em uma População de Indivíduos com 50 anos ou mais.

Juliana Balbinot Hilgert

Prof. Dra. Mary Clarisse Bozzetti

Porto Alegre, agosto de 2003.

INTRODUÇÃO

A periodontite é uma doença infecciosa crônica, com característica inflamatória, em que microorganismos anaeróbios e anaeróbios facultativos específicos como *Treponema denticola*, *Porphyromonas gingivalis* e *Bacteroides forsythus* desempenham papel fundamental no estabelecimento e progressão da doença¹. O acúmulo de placa bacteriana sobre o sulco gengival leva ao início da inflamação gengival, porém, em um certo estágio, há uma destruição tecidual, caracterizada por degradação de fibras conjuntivas, seguidas por migração apical do epitélio juncional, e por reabsorção óssea. Este estágio pode ser considerado como o limite entre a gengivite e a periodontite². Embora as bactérias sejam essenciais para o início da periodontite, sua quantidade e tipos não têm sido suficientes para explicar as diferenças na gravidade de doença³.

A maioria dos estudos realizados em humanos encontrou associações significativas entre fatores psicossociais, como estresse e depressão, e doença periodontal inflamatória crônica⁴. Entre eles aumento na presença⁵, na gravidade^{6,7}, na progressão⁸ e na prevalência de periodontite⁹, bem como um efeito negativo na resposta ao tratamento periodontal¹⁰.

Os cuidadores de portadores de doença de Alzheimer representam uma população de indivíduos expostos ao estresse psicológico crônico. Sintomas de depressão são comuns tanto em pacientes com doença de Alzheimer como em seus cuidadores¹¹. O ato de cuidar de um doente

crônico está associado com aumento de estresse, depressão e uma função imune reduzida¹². Por essas razões, os cuidadores de familiares de pacientes dementes têm sido estudados por vários pesquisadores como modelo para explorar o impacto do estresse crônico na função imune e endócrina¹³.

REFERENCIAL TEÓRICO

Doenças Periodontais

Marginal (Gengivite)

O estudo clássico sobre gengivite experimental em humanos¹⁴ estabeleceu a relação entre acúmulo de placa bacteriana supragengival e o desenvolvimento de gengivite. A placa bacteriana pode ser definida como agregados bacterianos que ocorrem sobre os dentes ou outras estruturas bucais sólidas¹⁵. Recentemente foi estabelecido que placa bacteriana forma biofilmes, matrizes que contém populações microbianas aderidas entre si ou em outras superfícies e que formam microcolônias compostas por diferentes espécies bacterianas¹⁶. A formação do biofilme inicia acima da margem gengival, logo que cessam os procedimentos de higiene oral. Não há dúvida que bactérias são essenciais na produção de inflamação gengival variando, porém, o tempo de aparecimento da doença para cada indivíduo entre 10 e 21 dias¹⁴.

Em estudo experimental de gengivite em indivíduos idosos e jovens foi mostrado que o acúmulo de placa e o desenvolvimento de gengivite durante o período de ausência de higiene oral foi mais rápido e mais severo em idosos, porém quando retomados os procedimentos de higiene oral, a saúde gengival se restituiu no mesmo período em ambos os grupos.

Concluiu-se, com este estudo, que há uma resposta alterada do hospedeiro em indivíduos idosos aos microorganismos da placa¹⁷.

A gengivite é a doença bucal mais prevalente na população. Esta alta prevalência tem sido evidenciada em vários estudos epidemiológicos. Em populações adultas a prevalência de gengivite variou entre 44%¹⁸, 74%¹⁹ a até 100%^{20, 21, 22}. Os estudos em populações idosas têm mostrado que a prevalência de gengivite é similar a dos adultos, variando entre 43%²³ e 85%^{24,25}.

A gengivite provavelmente sempre precede a periodontite. Os achados que a gravidade de doença periodontal pode ser bastante similar em população com diferentes tradições de higiene oral e acesso a facilidades de cuidados de saúde indicam que a pobre higiene oral não é suficiente para explicar a maioria da doença periodontal destrutiva. Sem dúvida, a pobre higiene oral resulta em gengivite crônica, porém a gengivite não progride invariavelmente para periodontite²⁶.

Doença Destrutiva Crônica (Periodontite Crônica)

Todas as doenças periodontais são essencialmente doenças infecciosas. A presença de determinadas espécies bacterianas, dentre centenas do ambiente subgengival, parece estar associada a condições de doença periodontal destrutiva. *Bacteroides forsythus*, *Porphyromonas*

gingivalis e *Treponema denticola* estão fortemente relacionadas com aumento da profundidade de bolsa e sangramento à sondagem periodontal. Estes três microorganismos são hoje reconhecidos como os principais agentes etiológicos da periodontite de adulto^{1,27}. A ação de bactérias, porém, não pode ser considerada como causa para suscetibilidade de certos indivíduos para desenvolver periodontite em sua forma grave. A ação bacteriana é necessária, mas não suficiente para causar a doença²⁸; as bactérias são os agentes desencadeantes, porém os mecanismos de defesa dos tecidos gengivais/periodontais parecem ser os responsáveis pela maioria dos danos teciduais e pelo resultado da progressão de doenças²⁹.

A inflamação gengival está mais provavelmente associada à instalação da periodontite, enquanto que a profundidade à sondagem e nível de inserção clínica estão mais associadas com progressão de periodontite³⁰.

O primeiro estudo epidemiológico que verificou que a prevalência de periodontite não era universal e que havia padrões diferentes de progressão de doença foi realizado²⁰ em uma população sem acesso a tratamento odontológico, onde se verificou que todas as pessoas tinham inflamação da gengiva marginal, porém 11% não tinham periodontite, 81% periodontite moderada, e 8%, periodontite avançada, apresentando, portanto, três padrões de progressão de doença. Estudos epidemiológicos em populações adultas indicam um padrão de distribuição de doença que varia, levando-se em conta gravidade de doença, entre 9,5% e 14,4%²² e 17%³¹.

Para qualquer estudo epidemiológico é necessária uma definição acurada da doença que está sendo investigada e, infelizmente, na pesquisa periodontal isto não foi estabelecido. Portanto, essa incoerência nas definições inevitavelmente afeta na descrição de distribuição de doença na população. Entre as medidas clínicas, o nível de inserção clínica tem assumido o papel chave indiscutível em estudos epidemiológicos desde 1970. No entanto, as bolsas periodontais são os melhores indicadores de inflamação gengival bem como perda de suporte periodontal²⁶.

Estudos Com População acima de 50 anos

A prevalência³² e gravidade de doença periodontal aumenta com a idade²⁶. Estudos epidemiológicos mostram que a idade é um fator fortemente associado à perda de inserção. Estudos transversais indicam forte associação entre indivíduos idosos e maior perda de inserção periodontal³². No entanto, não é claro se o envelhecimento está relacionado a uma maior perda de inserção (pelo fato de se ter dentes por um período maior de tempo) ou se um status periodontal ruim está relacionado às conseqüências do envelhecimento³³.

Estudos epidemiológicos em indivíduos idosos indicam que bolsas periodontais graves foram encontradas em 21% daqueles com idade acima de 70 anos²⁵, em 15% com doença periodontal > 4mm, acima de 60 anos³⁴, 16% com doença periodontal >6mm com idades entre 50 e +75 anos³⁵, 20%

dos indivíduos com perda de inserção grave entre 65-74 anos, e acima de 75 anos, 39%³¹.

Em estudo transversal Papapanou e colaboradores verificaram se mudanças relacionadas à idade e manifestadas como perda de inserção e profundidade de sondagem ocorriam em humanos. Foram selecionados indivíduos com idades entre 20 a 64 anos, cujo status periodontal indicava pouca experiência de doença destrutiva. Como resultado foi encontrado que perda de inserção aumentou com idade, porém uma alta proporção de superfícies dentárias continuava sem perda de inserção entre 20 e 64 anos. Isto em parte pode demonstrar que o aumento na prevalência e gravidade de doença periodontal com a idade deve ser o resultado de uma exposição prolongada dos tecidos periodontais à placa mais do que uma consequência da idade³⁶.

Em estudo de coorte, os dentes com doença periodontal grave no exame inicial tiveram maior probabilidade de serem perdidos durante os cinco anos seguintes. Entretanto, mais do que perda de inserção, as características de cada indivíduo estão associadas com perda dentária. Ou seja, indivíduos com resposta imune comprometida estão em maior risco para doença periodontal³⁷.

Vários estudos contribuíram para gerar novos conceitos de epidemiologia de doença periodontal destrutiva pelo estabelecimento de características das doenças²⁶:

A maioria dos adultos apresenta algum nível de perda de inserção ou perda de suporte ósseo;

A distribuição de perda de inserção em qualquer grupo de idade não é normal, tanto que somente um pequeno grupo de pessoas exibe periodontite generalizada e grave;

A prevalência e gravidade da perda de inserção aumentam com a idade;

O maior surto de doença acontece numa pequena fração da população;

A gravidade da doença periodontal varia sistematicamente em sítios e dentes na boca, certos tipos de dente, por exemplo, incisivos centrais inferiores e primeiro molar superior, sendo mais afetados que outros dentes;

Todas as características são válidas para população com ou sem acesso a serviços dentários.

Fatores Modificadores

Doenças crônicas não têm causas únicas. Elas são conseqüência de interação de longo prazo de fatores, geralmente sutis, que podem não ser prontamente demonstrados, mas que podem ser deduzidos. A periodontite

se enquadra como doença crônica multifatorial em que a diminuição da resposta do hospedeiro resulta em perda óssea alveolar³⁸. Nos últimos anos se tornou evidente que para muitas doenças crônicas, há fatores modificadores que não causam a doença, mas amplificam alguns mecanismos de defesa para deixar a condição clínica mais grave³. Há dados que sugerem que alguns fatores que amplificam o processo inflamatório tornam pessoas suscetíveis a uma periodontite grave.

Ansiedade

Quando gengivite é relacionada com agravantes sistêmicos pode-se verificar associação entre maiores níveis de gengivite e ansiedade³⁹.

Depressão

Se o acúmulo de placa bacteriana supragengival é relacionado a agravantes sistêmicos pode-se verificar associação entre maiores quantidades de placa e depressão³⁹, e maiores quantidades de placa e eventos de vida negativos⁵.

Estresse

O estresse psicológico é reconhecido como um aspecto inevitável de nossas vidas, podendo ser conceituado como uma relação entre a pessoa e o ambiente. O estresse tem sido definido como estímulo e resposta. A definição de estímulo foca em eventos ambientais, que avalia situações normalmente estressantes, mas não avalia diferenças individuais na

avaliação dos eventos. A definição de resposta, que tem sido prevalente na biologia e na medicina se refere ao status de estresse, ou seja, como a pessoa reage a estes eventos. Pode-se citar quatro tipos de eventos estressores: agudo; seqüenciais; crônicos intermitentes; e crônicos, que são representados por eventos que persistem continuamente por um longo período⁴⁰.

Estresse Crônico em Cuidadores de Alzheimer

A doença de Alzheimer é definida como o envelhecimento prematuro do cérebro, começando, em geral, no meio da vida adulta e progredindo, rapidamente, até graus extremos de perda da capacidade mental, como é visto geralmente em pessoas com idade bastante avançada. Esses pacientes exigem, em geral, assistência contínua dentro de poucos anos após o início da doença⁴¹. Proporcionar cuidado a um cônjuge com Alzheimer ou outras demências progressivas está associado a muito sofrimento. O curso da doença é imprevisível, como é a rapidez do declínio; a única certeza é sua morte (o tempo de sobrevivência depois da instalação da doença varia entre 8 e 20 anos)⁴².

Cuidadores de familiares com demência progressiva, quando comparados com controles pareados não cuidadores, apresentam uma incidência de 30% de desordens depressivas durante os primeiros anos em que proporcionam cuidado em comparação a 1% dos controles. Assim, o

esforço crônico de cuidar parece estar ligado ao início de desordens depressivas em idosos⁴².

Apesar de o cuidador do portador de Alzheimer não ser o paciente primário¹¹, deve-se atentar para as suas necessidades. Como já foi demonstrado em diversos estudos, os cuidadores são mais suscetíveis a infecções e mais deprimidos do que controles pareados^{12,11}]. Uma frase exemplifica adequadamente a questão¹¹: “Eu me sinto como se minha perna tivesse sido amputada, mas é meu marido quem está sendo preparado para recebê-la”.

O ato de cuidar de um doente crônico está associado com aumento de estresse, depressão e a uma função imune reduzida¹². Por essas razões, os cuidadores idosos de familiares de pacientes dementes têm sido estudados por vários pesquisadores como modelo para explorar o impacto do estresse crônico na função imune e endócrina¹³.

Estresse Crônico e Alterações Imunes

Indivíduos idosos cuidadores de familiares dementes apresentam níveis elevados de ansiedade, depressão⁴² e estresse quando comparados com controles pareados. A elevação destes níveis está associada a níveis elevados de cortisol salivar, indicando ativação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), e tendo como consequência, a imunidade celular

reduzida^{13,43}. Este dado sugere que o estresse crônico está associado com mudanças globais na imunidade celular e função neuroendócrina reduzida¹³.

O estresse, que é desencadeado por experiências emocionais negativas, tem sido fortemente implicado na desregulação endócrina de níveis hormonais de glicocorticóides. Estresse é um termo que inclui o estímulo ou evento externo ao organismo (estressor), a percepção e avaliação de uma experiência ou situação como estressora e as respostas endócrinas/psicológicas elicítadas por esta experiência⁴⁴.

Os fatores psicobiológicos fundamentais dos efeitos do estresse crônico sobre o sistema imune ainda não estão totalmente entendidos. Um potencial mecanismo pode, no entanto, ser a ativação relacionada ao estresse do eixo HPA e sistemas simpáticos. A ativação desses sistemas durante episódios de estresse tem sido associado com uma circulação aumentada de glicocorticóides e catecolaminas. Ambos os sistemas implicam em alterações induzidas por estresse na imunidade, embora o foco de muitos dos recentes trabalhos seja sobre glicocorticóide (do qual o cortisol é o principal componente em humanos). A inibição induzida por esteróide da atividade imune se dá devido, parcialmente, aos efeitos supressores dos glicocorticóides na inibição da síntese de citocinas por leucócitos¹³.

O cortisol salivar representa o componente livre de cortisol plasmático^{13,45,46}. Ele permanece estável na saliva e tem sido usado para investigar desordens no eixo HPA. A coleta da saliva é um procedimento simples, não invasivo e livre de estresse¹³.

Periodontite e Estresse

Há evidência que o estresse psicológico afeta o sistema imune celular¹². Acredita-se que o estresse tem um papel importante em determinar as respostas do hospedeiro, suprimindo a função Th1 e causando uma mudança no padrão das citocinas do eixo Th2, o que pode aumentar a suscetibilidade do hospedeiro a patógenos infecciosos, como os da periodontite⁴⁷ e com isso, aumentando significativamente a destruição tecidual típica desta doença⁴⁸.

O papel dos fatores psicossociais na etiologia das doenças inflamatórias periodontais ainda não é clara. Os mecanismos propostos que podem mediar essa relação ainda devem ser testados. No entanto, estudos em psiconeuroimunologia mostram uma diminuição na resistência do hospedeiro um modelo interessante como um possível mecanismo. Embora estudos disponíveis não suportem definitivamente uma relação causal, eles sugerem que os fatores psicossociais podem estar envolvidos na etiologia das doenças periodontais inflamatórias⁴, e bem como com higiene oral serem importantes determinantes da periodontite⁵.

Medidas psicossociais de estresse associadas à depressão são significantes indicadores de risco para aumento da gravidade de doença periodontal em adultos após ajuste para idade, gênero (masculino), fumo, diabetes mérito, presença de *Bacteroides forsythus* e *Porphyromonas gingivalis*^{6,7}. Situação negativa caracterizada por dificuldades financeiras também foi associada com maior gravidade de perda óssea alveolar⁴⁹.

Quando se avalia associação entre estresse ocupacional e progressão de periodontite, observa-se, que há um aumento da perda de inserção periodontal com o aumento da idade e com o baixo status sócio-econômico num intervalo de cinco anos e meio⁸. Sugere-se também que experiências negativas de vida, manifestadas como depressão, podem aumentar o risco à progressão de doença periodontal⁵⁰.

Os fatores de risco sistêmicos importantes recentemente identificados por grandes estudos epidemiológicos são diabetes mérito com pobre controle metabólico e fumo. Estes dois fatores de risco afetam o início e progressão da periodontite⁵¹. Estudos recentes apontam o estresse como indicador de risco para doença periodontal^{7,52}.

OBJETIVOS

Objetivo Geral

Verificar a frequência e a gravidade de periodontite crônica, os níveis de cortisol e os escores obtidos nos índices de estresse, ansiedade, depressão e higiene oral em uma população de cuidadores adultos >50 anos de portadores de Doença de Alzheimer e em uma população de adultos >50 anos independentes.

Objetivos Específicos

Verificar a associação entre placa bacteriana e sangramento da gengiva marginal (índices de higiene oral), e estresse, ansiedade e depressão nas duas populações;

Verificar a associação entre a frequência e gravidade de periodontite crônica com estresse, ansiedade e depressão nas populações avaliadas neste estudo;

Verificar se existe associação entre os níveis salivares de cortisol com os escores de estresse, depressão e ansiedade nos dois grupos avaliados nesse experimento;

Verificar se existe associação entre gravidade de doença e níveis salivares mais elevados de cortisol.

MÉTODOS

Delineamento do estudo

Estudo transversal.

População e Amostra

Serão avaliados neste estudo 266 indivíduos divididos em 133 cuidadores de portadores de Alzheimer, do Grupo de Familiares e Amigos de Portadores de Alzheimer do Hospital de Clínicas de Porto Alegre; e 133 indivíduos de um grupo idosos independentes da Universidade para a Terceira Idade da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. A amostragem se dará por conveniência e haverá o controle para idade e sexo. Para estimação do número de voluntários em cada grupo do estudo foi realizado um cálculo do tamanho de amostra.

a) Hipótese nula: A gravidade de periodontite é a mesma em população estressada e não estressada. Hipótese alternativa: A gravidade de periodontite é maior na população estressada que na não estressada.

$$N = \frac{[\sqrt{Z_{\alpha} P(1-P)(1/q_1+1/q_2)} + Z_{\beta} \sqrt{P_1(1-P_1)(1/q_1)+P_2(1-P_2)(1/q_2)}]^2}{(P_1-P_2)^2}$$

b) P_2 (gravidade de periodontite em idosos não estressados³⁵)=0,16;

P_1 (gravidade de periodontite em idosos estressados – foi utilizado OR=2,20 (situação negativa relacionado com gravidade de periodontite^{49,7}), já que não existem estudos relacionando gravidade de doença com idosos estressados)= 0,35. O menor desses valores é 0,16, e a diferença entre eles (P_1-P_2) é 0,19.

c) α bidirecional= 0,05 β = 0,10 = 174

α bidirecional= 0,05 β = 0,20 = 133

α bidirecional= 0,10 β = 0,20 = 108

Serão incluídos no estudo voluntários com no mínimo seis dentes naturais, excluindo-se os terceiros molares; e com 50 ou mais anos de idade.

Os voluntários que fizerem uso crônico de corticosteróides e/ou drogas imunossupressoras serão excluídos do estudo, bem como indivíduos com doenças imunossupressoras.

Variáveis principais

Fator:

Teste psicométrico

Cortisol

Desfecho

Higiene oral

Periodontite crônica (análise indivíduo)

Outras variáveis: idade, sexo, raça, nível de escolaridade, renda mensal, estado marital, doenças atuais e pregressas, uso de medicamentos, hábitos de higiene, história odontológica, fumo.

Doenças Periodontais

Gengivite Marginal

Placa visível – Para avaliá-la será usado o Índice de placa visível (IPV) (ANEXO I), que é um índice dicotômico de placa, em que se aplica escore 0 para ausência e escore 1 para presença de placa visível, em cada face de todos os dentes⁵³.

Os dentes serão secos com jatos de ar e isolados com rodetes de algodão para que visualmente se examinem as faces (vestibular (V), mesial (M), distal (D) e lingual/palatino (L/P)) que apresentarem placa visível.

Gengivite – Para avaliá-la será usado o índice de sangramento gengival (ISG), que é um índice dicotômico do Índice gengival⁵³, em que o

escore 0 é aplicado para ausência e escore 1 para presença de sangramento da margem gengival em cada face de todos os dentes (V, M, D, L/P)

O exame será realizado com sonda periodontal Willians de ponta romba, para sondagem da margem da gengiva, posicionada paralelamente ao longo eixo do dente.

Periodontite Crônica

Profundidade de sondagem (PS): É a distância da margem da gengiva ao final da bolsa periodontal⁵⁴.

Sangramento à sondagem periodontal (SS): Presença ou ausência de sangramento após sondagem periodontal²².

Nível de Inserção Clínica (NIC): É a distância da junção cimento-esmalte ao final da bolsa periodontal⁵⁴.

Seis faces (V, M-V, D-V, P/L, P/L-M, P/L-D) de todos os dentes presentes serão examinadas com uma sonda periodontal de ponta romba Willians. A sonda será introduzida no sulco/bolsa periodontal paralela ao longo eixo do dente, nas seis faces citadas⁵⁵. A anotação será realizada em milímetros em ficha clínica própria.

Os dados (IPV, ISG, PS, SS e NIC) serão ditados por dois examinadores pela ordem da ficha clínica (ANEXO I) e anotados por um anotador previamente treinado. Os reexames para avaliar a reprodutibilidade trans-experimental inter e intra-examinador (IPV e ISG, PS, SS e NIC) serão realizados duas horas após o término do primeiro exame de cada indivíduo⁵⁶ em 10% do total da amostra.

Os critérios (modificados) para prevalência e extensão de bolsa periodontal e perda de inserção serão os seguintes²⁵:

prevalência de bolsa periodontal: 0-3mm, 4-6mm e >6mm;

extensão de bolsa periodontal: média de todos os sítios com 0-3mm, 4-6mm e >6mm.

prevalência de perda de inserção: maior perda de inserção: 0-3mm, 4-6mm, >6mm

extensão de perda de inserção: média de todos os sítios com 0-3mm, 4-6mm, >6mm.

Estresse, Ansiedade e Depressão Psicossociais

Será aplicada uma escala para avaliar atividades de vida diária⁵⁷ (ANEXO II), e serão aplicados os seguintes instrumentos psicométricos para avaliação de ansiedade, depressão e estresse: Inventário de Ansiedade de

Beck (BAI), Inventário de Depressão de Beck (BDI), Escala de Desesperança de Beck e Inventário de Estresse de Lipp⁵⁸.

Estresse Biológico, Níveis salivares de Cortisol

Cortisol - O cortisol salivar nas amostras será verificado por meio de radioimunoensaio. Amostras de concentração conhecida de cortisol serão criadas a partir de diluições em solução salina tamponada, com concentrações finais variando entre 50 e 0,012 ng/ml. Anticorpo específico e [¹²⁵I] cortisol serão adicionados as amostras de concentração conhecida ou não de cortisol. Após, as amostras serão incubadas a 21°C durante 21 horas. Completada esta fase será adicionado charcoal as amostras, que serão então centrifugadas a 3000 rpm por 15 minutos. A contagem do cortisol nas amostras será realizada por meio da colocação das mesmas em “non-cross talk plates” com igual volume de líquido cintilante em um contador de cintilação líquida. Os resultados das amostras serão expressos em nmol por litro¹³.

PLANEJAMENTO

Os voluntários desse estudo pertencem a dois grupos: Grupo de Apoio aos Familiares e Amigos de Doença de Alzheimer e ao Grupo da Universidade para a Terceira Idade da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e deverão se enquadrar nos critérios de inclusão e exclusão definidos

acima. Com o projeto tendo sido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, e tendo sido selecionados os voluntários, seguir-se-ão as seguintes etapas:

Estudo piloto para treinamento intra e interexaminador pré-experimental.

2) Os indivíduos serão esclarecidos a respeito dos objetivos do estudo e do modo como ele será realizado. Concordando com os termos, assinarão o termo de consentimento informado, preencherão o questionário com a escala de atividades de vida diária e a ficha de anamnese.

3) Os instrumentos Inventário de Ansiedade de Beck, Escala de Depressão de Beck, Inventário de Desesperança de Beck e Inventário de Estresse de Lipp serão aplicados nos voluntários do Grupo de Apoio aos Familiares e Amigos de Doença de Alzheimer do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, e nos voluntários da Universidade da Terceira Idade da UFRGS por duas estudantes sob orientação de uma Professora do Instituto de Psicologia da UFRGS. Após o término do preenchimento dos instrumentos, os voluntários receberão o kit para coleta de saliva e será marcado o dia do exame clínico.

4) Coleta de saliva: a saliva será coletada usando salivetes, que contém uma peça de gaze absorvente (os resultados de radioimunoensaio

de cortisol salivar não são influenciados pelo uso de algodão como material absorvente de saliva⁵⁹). Os indivíduos serão instruídos a colocar esta gaze na boca e deixá-la até que fique saturada. A gaze, então será colocada de volta no salivete. Esta coleta única será realizada no dia do exame clínico, entre 8 e 10 da manhã (antes do café da manhã).

5) Os voluntários entregarão o salivete e serão submetidos aos exames clínicos que serão realizados por dois examinadores previamente treinados (estudo piloto) e calibrados⁶⁰. Será utilizado o coeficiente de correlação Kappa para avaliar a calibração intra e interexaminador⁶¹, pré e trans-experimental. O instrumental utilizado será esterilizado em autoclave. Os exames serão realizados na Faculdade de Odontologia da UFRGS.

Exames para avaliar higiene oral ou gengivite marginal:

Os exames serão realizados em um único dia, na seguinte ordem: índice de placa visível e índice de sangramento gengival.

Exames para avaliar periodontite crônica:

Os exames para avaliar periodontite serão realizados logo após os exames supragengivais: nesta ordem: profundidade sondagem periodontal, nível de inserção clínica e sangramento à sondagem.

Para avaliação dos parâmetros acima citados, será usada sonda periodontal milimetrada de ponta romba tipo Willians, que é um dos métodos

mais comuns usados no diagnóstico de doença periodontal. O grau de penetração da sonda depende de fatores tais como diâmetro da ponta da sonda, da força de sondagem e do grau de inflamação dos tecidos. A quantidade de pressão (50 N/ cm²) aplicada à ponta da sonda parece estar relacionada ao seu formato e diâmetro⁶².

Análise Estatística

As variáveis IPV, ISG e SS são variáveis dicotômicas e serão realizadas médias dos percentuais para cada variável analisada. Os valores para os diferentes grupos serão comparados ou por meio do teste t de Student ou pelo teste correspondente não paramétrico (Mann-Whitney) se os dados não apresentarem distribuição normal.

As variáveis PS e NIC são variáveis contínuas e serão analisadas pelo Teste t de Student, ou, se os dados não apresentarem distribuição normal, ou pelo teste correspondente não paramétrico (Mann-Whitney) se os dados não apresentarem distribuição normal.

Para análise dos instrumentos psicométricos será usado o teste de ANOVA, ou o teste de Kruskal-Wallis, se os dados não apresentarem distribuição normal.

CRONOGRAMA

	Mar/ Abr 02	Mai/ Jun 02	Jul/ Ago 02	Set/ Out 02	Nov/ Dez 02	Jan/ Fev 03	Mar/ Abr 03	Mai/ Jun 03	Jul/ Ago 03	Set/ Out 03	Nov/ Dez 03	Jan/ Fev 04	Mar 04
A	X	X											
B		X	X										
C			X										
D				X	X	X	X	X					
E									X				
F										X	X		
G												X	X

A – Delimitação do problema, revisão inicial da bibliografia e formulação dos objetivos, de março a junho de 2002.

B – Caracterização dos métodos, montagem do projeto de pesquisa, de maio a julho de 2002.

C – Encaminhamento para Comissão de Pesquisa e Comitê de Ética em Saúde, em julho de 2002.

D – Aplicação dos questionários, exames clínicos e laboratoriais de setembro de 2002 a junho de 2003.

E – Avaliação dos resultados obtidos de julho a agosto de 2003.

F – Discussão dos resultados de setembro a dezembro de 2003.

G – Redação final da dissertação e defesa de dezembro de 2003 a março de 2004.

ORÇAMENTO

+Material permanente	
20 pinças de algodão	R\$ 330,00
20 sondas periodontais tipo Willians	R\$ 600,00
20 odontoscópios	R\$ 320,00
1 caderno de questionário Beck	R\$ 70,00
Material de consumo	
9 pacotes de gaze	R\$ 96,00
Rolo de papel para esterilização 50m	R\$ 39,00
Reagentes para medição de cortisol e material de laboratório	R\$ 5500,00
19 caixas de luvas descartáveis	R\$ 180,00
4 pacotes de sugador descartável	R\$ 10,00
9 rolos de filme de plástico	R\$ 10,00
35 pacotes de rodetes de algodão	R\$ 20,00
4 caixas de máscaras descartáveis	R\$ 33,00
350 folhas de respostas	R\$ 35,00
Material de escritório	R\$ 100,00
Xerox	
Impressos	R\$ 260,00
Total	R\$ 90,00
	R\$ 7693,00

Resultados e Impactos esperados

Espera-se encontrar associação significativa entre placa bacteriana e sangramento da gengiva marginal (índices de higiene oral) com estresse, ansiedade e depressão na população de cuidadores;

Espera-se encontrar associação significativa entre frequência e gravidade de periodontite crônica com estresse, ansiedade e depressão no grupo de cuidadores;

Espera-se encontrar associação significativa entre os níveis de cortisol com os escores de estresse, depressão e ansiedade;

Espera-se encontrar associação significativa entre gravidade de periodontite e níveis salivares mais elevados de cortisol.

ÉTICA

Este projeto de pesquisa deverá ser aprovado pela Comissão de Pesquisa e Comitê de Ética da UFRGS. O Termo de Consentimento Informado encontra-se em anexo. Cada voluntário o assinará em duas vias, uma ficando em posse do mesmo e a outra com o pesquisador responsável.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Haffajee AD, Socransky SS. The effect of SRP on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 1997; 24: 324-334.
- 2) Figueiredo CM, Ribeiro MM. Aspectos imunológicos e genéticos no diagnóstico periodontal. In: Opperman RV, Rösing, CK, organizadores. *Periodontia ciência e clínica*. São Paulo: Artes Médicas; 2001. v.1. p.57-71.
- 3) Kornman KS, Di Giovanni FS. Genetic variations in cytokine expression: a risk factor for severity of adult periodontitis. *Ann Periodontol* 1998; 3(1): 327-338.
- 4) Monteiro Da Silva AM, Newman HN, Oakley DA. Psychosocial factors in inflammatory periodontal disease. A review. *J Clin Periodontol* 1995; 22: 516-526.
- 5) Croucher R, Marcenes WS, Torres MC, Hughes F, Sheiham A. The relationship between life-events and periodontitis: a case-control study. *J Clin Periodontol* 1997; 24: 39-43.
- 6) Freeman R, Goss S. Stress measure as predictors of periodontal disease – a preliminary communication. *Community Dent Oral Epidemiol* 1993; 21: 176-177.
- 7) Genco RJ, Jo AW, Grossi SG, Dunford RG, Tedesco LA. Relationship of stress, distress, and inadequate coping behaviors to periodontal disease. *J Periodontol* 1999; 70: 711-723.
- 8) Linden GJ, Mullally BH, Freeman R. Stress and the progression of periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1996; 23: 675-680.

9) Moss ME, Beck JD, Kaplan BH, Offenbacher S, Weintraub JA, Koch GG, Genco RJ, Machtei EE, Tedesco LA. Exploratory case-control analysis of psychosocial factors and adult periodontitis. *J Periodontol* 1996; 67: 1060-1069.

10) Elter JR, White BA, Gaynes BN, Bader JD. Relationship of Clinical Depression to Periodontal Treatment Outcome. *J Periodontol* 2002; 73: 441-449.

11) Snyder L. Care of patients with Alzheimer's disease and their families. *Clin Geriatric Med* 2001 May; 17(2): 319-335.

12) Kiecolt-Glaser JK, Marucha PT, Malarkey WB, Mercado AM, Glaser R. Slowing of wound healing by psychological stress. *Lancet* 1995 Nov; 346(4): 1194-1196.

13) Bauer ME, Vedhara K, Perks P, Wilcok GK, Lightman SL, Shanks N. Chronic stress in caregivers of dementia patients is associated with reduced lymphocyte sensitivity to glucocorticoids. *J Neuroimmunol* 2000; 103: 84-92.

14) Löe H, Theilade E, Jense SB. Experimental gingivitis in man. *J Periodontol* 1965; 36: 177-187.

15) Lindhe J. Tratado de Periodontologia Clínica. 2^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1989.

16) Costerton JW. Biofilms, the customized microniche. *J Bacteriol* 1994; 176: 2137-2142.

17) Holm-Pedersen P, Agerbaek N, Theilade E. Experimental gingivitis in young and elderly individuals. *J Clin Periodontol* 1975; 2:14-24.

18) Brown LJ, Oliver RC, Løe H. Evaluation periodontal status of US employed adults. *J Am Dent Assoc* 1990; 121: 226-232.

19) Abbeg C. Hábitos de higiene bucal de adultos porto-alegrenses. *Rev. de Saúde Pública* 1997; 31: 586-593.

20) Løe H, Anerud A, Boysen H, Morrison E. Natural history of periodontal disease in man. Rapid, moderate and no loss of attachment in Sri Lanka laborers 14 to 46 years of age. *J Clin Periodontol* 1986; 13: 431-440.

21) Baelum V, Chen X, Manji F, Luan W-M, Fejerskov O. Profiles of destructive periodontal disease in different populations. *J Periodont Res* 1996; 31: 17-26.

22) Anagnu-Vareltzides A, Diamanti-Kipiotti A, Afentoulidis N, Moraitaki-Tsami A, Lindhe J, Mitsis F, Papapanou PN. A clinical survey of periodontal conditions in Greece. *J Clin Periodontol* 1996; 23: 758-763.

23) Kiyak HA, Grayston MN, Crinean CL. Oral health problems and needs of nursing home residents. *Community Dent Oral Epidemiol* 1993; 21: 49-52.

24) Douglass CW, Jette AM, Fox CH. Oral health status of the elderly in New England. *J Gerontol* 1993; 48: 1412-1422.

25) Fox CH, Jette AM, Mcguire SM, Feldman HA, Douglass CW. Periodontal disease among New England elders. *J Periodontol* 1994; 65: 676-684.

26) Baelum V. The epidemiology of destructive periodontal disease. Causes, paradigms, problems, methods and empirical evidence [tese]. Aarhus: Royal Dental College; University of Aarhus; 1998.

- 27) Socranski SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent Jr RL. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol* 1998; 25: 134-144.
- 28) Offenbacher, S. Periodontal diseases: pathogenesis. *Ann Periodontol* 1996; 1(1): 821-878.
- 29) Breivik T, Thrane PS, Murison R, Gjermo P. Emotional stress effects on immunity, gingivitis, periodontitis. *Eur J Oral Science* 1996; 104: 327-334.
- 30) Suda R, Cao C, Hasegawa K, Yang S, Sasa R, Suzuki M. 2-Year observation of attachment loss in a rural Chinese population. *J Periodontol* 2000; 71: 1067-1072.
- 31) Locker D, Leake JL. Risk indicators and risk markers for periodontal disease experience in older adults living independently in Ontario, Canada. *J Dent Research* 1993; 72: 9-17.
- 32) Grossi SG, Zambon JJ, Ho AW, Koch G, Dunford RG, Machtei EE, Norderyd OM, Genco RJ. Assessment of Risk for Periodontal Disease. I. Risk Indicators for Attachment Loss. *J Periodont* 1994; 65: 260-267.
- 33) Matthews DC. Periodontal medicine: a new paradigm. *J Canad Dent Ass* 2000; 66: 488-491.
- 34) Baelum V, Luan W-M, Fejerskov O, Xia C. Tooth mortality and periodontal conditions in 60-80-year-old Chinese. *Scand J Dent Res* 1998b; 96:99-107.
- 35) Locker D, Leake JL. Periodontal attachment loss in independently living older adults in Ontario. *J Public Health Dent* 1993; 53: 6-11.

- 36) Papapanou PN, Lindhe J, Sterrett JD, Eneroth L. Considerations on the contribution of ageing to loss of periodontal tissue support. *J Clin Periodontol* 1991; 18: 611-615.
- 37) Beck JD, Sharp T, Koch GG, Offenbacher S. A 5-year study of attachment loss and tooth loss in community-dwelling older adults. *J Periodont Research* 1997; 32: 516-523.
- 38) Clarke NG, Hirsch RS. Personal risk factors for generalized periodontitis. *J Clin Periodontol* 1995; 22: 136-145.
- 39) Kurer JRB, Watts TLP, Weinman J, Gower DB. Psychological mood of regular attenders in relation to oral hygiene behavior and gingival health. *J Clin Periodontol* 1995; 22: 52-55.
- 40) Lazarus RS, Folkman S. Stress, Appraisal and Coping. New York: Springer Publishing Company, Inc.1984.
- 41) Guyton AC. Tratado de Fisiologia Médica. 8^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992.
- 42) Dura JR, Stukenberg KW, Kiecolt-Glaser JK. Chronic stress and depressive disorders in older adults. *J Abnormal Psychol* 1990; 99(3): 284-290.
- 43) Vedhara K, Cox NK, Wilcock GK, Perks P, Hunt M, Anderson S, Lightman SL, Shanks NM. Chronic stress in elderly carers of dementia patients and antibody response to influenza vaccination. Comment In: *Lancet* 1999 Jun 5; 353 (9168): 1969-1970.

44) Campeau S, Heidi EWD, Helmreich DL, Kollack-Walker S, Watson S. Principles of psychoneuroendocrinology, *The Psychiatric Clinics of North America* 1998 Jun; 21(2): 259-276.

45) Gröschl M, Wagner R, Rauh M, Dörr HG. Stability of salivary steroids: the influences of storage, food and dental care. *Steroids* 2001; 66: 737-741.

46) Castro M, Elis PCL, Martinelli Jr CE, Antonini SRR, Santiago L, Moreira AC. Salivary cortisol as a tool for physiological studies and diagnostic strategies. *Braz J Med Biol Research* 2000; 33: 1171-1175.

47) Rozlog LA, Kiecolt-Glaser JK, Marucha PT, Sheridan JF, Glaser R. Stress and immunity: implications for viral disease and wound healing. *J Periodontol* 1999 July; 70(7): 786-792.

48) Aurer A, Aurer-Kozelj J, Stavljenic-Rukavina A, Kalenic S, Ivic-Kardum M, Haban V. Inflammatory mediators in saliva of patients with rapidly progressive periodontitis during war stress induced incidence increase. *Coll Antropol* 1999; 23(1): 117-124.

49) Norderyd O, Hugoson A. Risk for severe periodontal disease in a Swedish adult population. A cross-sectional study. *J Clin Periodontol* 1998; 28: 1022-1028.

50) Hugoson A, Ljungquist B, Breivik T. The relationship of some negative events and psychological factors to periodontal disease in an adult Swedish population 50 to 80 years of age. *J Clin Periodontol* 2002; 29: 247-253.

51) Genco RJ. Current view of risk factors for periodontal diseases. *J Periodont* 1996 Oct; 67 (10 Suppl): 1041-9.

- 52) Hildebrand HC, Epstein J, Larjava H. The influence of psychological stress on periodontal disease. *J West Soc Periodontol Abstr* 2000; 48(3): 69-77.
- 53) Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J* 1976; 25: 229-235.
- 54) Glavind L, Løe H. Errors in the clinical assessment of periodontal destruction. *J Periodont Research* 1967; 2: 180-184.
- 55) Nilvéus ABR, Egelberg J. Reproducibility of probing attachment level measurement. *J Clin Periodontol* 1984; 11: 475-485.
- 56) Van der Weijden GA, Timmermann MF, Saxton CA, Russel JI, Huntington E, Van Der Velden U. Intra-/inter-examiner reproducibility study of gingival bleeding. *J Periodontol* 1994; 29: 236-241.
- 57) Gallo JJ, Reichel W, Andersen LM. *Handbook of Geriatric Assessment* 2. ed. Aspen Publishers, Gaithersburg, Maryland, 1995. Available from: [http://www.hcnet.usp.br/ipq/revista/r262/artigo\(78\).htm](http://www.hcnet.usp.br/ipq/revista/r262/artigo(78).htm).
- 58) Lipp M. Pesquisas sobre estresse no Brasil. Campinas: Papyrus Ed, 1996.
- 59) Schirtcliff EA, Granger DA, Schwartz E, Curran MJ. Use of salivary biomarkers in biobehavioral research: cotton-based sample collection methods can interfere with salivary immunoassay results. *Psychoneuroendocrinology* 2001; 26: 165-173.
- 60) Fleiss JL, Mann J, Paik M, Goultschin NW. A study of inter- and intra-examiner reliability of pocket depth and attachment level. *J Periodont Research* 1991; 26:122-128.

61) Fleiss JL, Chilton NW. The measurement of interexaminer agreement on periodontal disease. *J Periodont Research* 1983; 18: 601-606.

62) Garnick JJ, Silverstein L. Periodontal probing: probe tip diameter. *J Periodontol* 2000; 71(1): 96-103.

