

## O RATO COMO MODELO PARA O ESTUDO DAS REPERCUSSÕES DO ESTRESSE NAS DOENÇAS

### Sinopse

Cristiano Susin \*

Cassiano Kuchenbecker \*\*

### Abstract

---

### SINOPSE

O interesse pelo estudo das repercussões do estresse sobre a cavidade bucal tem aumentado consideravelmente. Os possíveis mecanismos que relacionam o estresse e as doenças periodontais ainda não estão compreendidos, e a utilização de modelos animais para a compreensão dos mecanismos biológicos desse processo é um passo fundamental. O rato é um dos modelos animais de estresse mais utilizados. Tal preferência em grande parte está relacionada com o baixo custo, fácil manuseio e obtenção da amostra. Similaridades com os processos biológicos no homem e o conhecimento pré-existente das limitações do modelo são características importantes. Nesse sentido, modelos de estresse utilizando-se de agentes agudos e crônicos, físicos e psicológicos, previsíveis e variáveis têm sido propostos dependendo de qual relação se deseja abordar. Em face disso, a discussão de possíveis modelos de estresse em ratos faz-se necessária, e, é objetivo, portanto, do presente trabalho, apresentar e discutir diferentes possíveis metodologias para o estudo das repercussões do estresse nos tecidos periodontais.

**PALAVRAS CHAVES:** doença periodontal; estresse; rato; revisão.

### ABSTRACT

The interest of studying the repercussions of stress on the oral cavity has been considerably growing. The possible mechanisms that relate stress and periodontal disease are still not well understood, and the use of animal models for the comprehension of the biological events in this process is a core step. The rat is one of the most utilized stress experimental models. This preference has a relationship to the low cost, easy handling and obtention of the sample. Similarities with the biological process in men and the pre-existing knowledge of the model limitations are important features. Thus, stress models using acute and chronic, physical and psychological, predictable and variable agents have been proposed depending on what kind of relationship is to be studied. The discussion of possible stress models

in rats is needed and is the aim of this paper to present and discuss different possible methodologies for studying the repercussions of stress in periodontal tissues.

**KEYWORDS:** periodontal disease; stress; rat; review.

## INTRODUÇÃO

As doenças periodontais afetam grande parcela da população, representando uma preocupação de saúde pública. Seu estabelecimento e progressão estão relacionados à interação entre o agente etiológico, as bactérias, e a capacidade do hospedeiro em responder a esse desafio. Dentro dessa interação, alguns fatores podem agir modificando esse processo saúde-doença <sup>22</sup>.

Nesse contexto, o estresse, que vem se tornando na sociedade contemporânea um problema de repercussões pessoais e sociais importantes, tem despertado interesse como possível fator de risco às doenças periodontais <sup>5, 23</sup>. Esse interesse está baseado em algumas associações que têm sido demonstradas entre o mesmo e diferentes patologias, entre as quais aquelas de origem infecciosa <sup>2, 7, 19</sup>.

Os fatores de risco são fatores ambientais, comportamentais ou biológicos que, quando presentes, aumentam a probabilidade da ocorrência da doença e, se ausentes ou removidos, reduzem essa probabilidade <sup>4</sup>. Para o estabelecimento de um fator de risco, um passo fundamental consiste na definição da plausibilidade biológica do que está sendo proposto. Assim, o entendimento dos processos biológicos que podem levá-lo a modificar um estado de saúde ou doença, é primordial para o avanço no conhecimento da sua etiopatogenia <sup>4</sup>. Nesse sentido, não bastam existir as associações estatísticas dos estudos em humanos, devendo existir, uma explicação consistente que ligue os fatores em questão e que forneça uma explicação plausível para essa associação.

## MODELOS ANIMAIS

Existe uma série de dificuldades para a realização de estudos em humanos que visem a constatar a plausibilidade dos possíveis processos biológicos envolvidos no processo saúde-doença. Além das dificuldades técnicas e dos custos altos, a principal razão para não se realizar esse tipo de estudo são as implicações éticas intrínsecas aos experimentos.

Assim, se pesquisas utilizando seres humanos não podem ser realizadas rotineiramente no estudo da etiopatogenia das doenças, existe a necessidade da utilização de formas alternativas para a aquisição de conhecimento. Essa necessidade tem feito crescer a procura por modelos laboratoriais e em animais, tentando mimetizar o que possivelmente ocorre no ser humano. Nesse sentido, os modelos que utilizam animais sempre tiveram grande atenção da comunidade científica. Pesa favoravelmente a esses modelos, as similaridades biológicas, que

contribuem para a utilização dos modelos animais no estudo de processos fisiológicos ou patológicos no homem. Assim, da mesma forma como é difícil extrapolar os achados dos animais para o homem, visto que como afirmava Allmon, "*man is not a giant rat*", é igualmente imprudente ignorar as muitas similaridades que os cientistas têm demonstrado. Dessa forma, os princípios biológicos fundamentais que são delineados nos estudos em animais podem ter aplicação no homem <sup>21</sup>. Além dos aspectos já abordados, a possibilidade de se modificar pontualmente uma variável e observar suas repercussões é, sem dúvida, um grande atrativo para o uso desses modelos experimentais. Embora essa abordagem seja uma simplificação muito grande do que pode estar ocorrendo na realidade, em muitos casos é a única forma de se estudar o papel de uma variável no modelo etiopatogênico proposto.

A escolha de um modelo animal passa inexoravelmente pela análise dos seus prós e contras, visto que nenhum modelo será perfeito. O rato constitui-se numa alternativa barata, de fácil obtenção e manuseio, o que propicia a utilização de grandes amostras. Adicionalmente a esse fato, existe entre esses animais e o homem uma similaridade anatômica, histológica e bioquímica dos tecidos periodontais, bem como uma similaridade histopatológica e, em parte, microbiológica no que diz respeito às doenças periodontais. As diferenças existentes entre o homem e o rato, não têm sido consideradas como um fator suficientemente importante para que esse modelo experimental seja descartado <sup>15</sup>. No estudo do estresse, os ratos têm sido o modelo animal mais utilizado. Disso decorre a existência de modelos de estresse corroborados cientificamente <sup>19, 30</sup>, bem como maior conhecimento das repercussões desse nas estruturas neuroendócrinas, e das relações entre o sistema nervoso e as respostas inflamatória e imune <sup>13</sup>.

## MODELOS DE ESTRESSE EM RATO

A interação entre os sistemas nervoso, endócrino e imunológico foi descoberta por Hans Selye nos anos 30 utilizando-se de um modelo em ratos. Ele observou que estímulos físicos, químicos, biológicos e emocionais, quando administrados nesses animais, ativavam o eixo pituitário-adrenal, o que causava uma involução no timo e nos linfonodos. Selye chamou esses estímulos de estresse. Desde então, o modelo experimental em ratos tem sido um dos mais utilizados para estudar o estresse e suas repercussões <sup>2, 21, 30</sup>.

O termo estresse geralmente refere-se a alguma mudança física ou psicológica que quebre o balanço e a homeostase do organismo. O estresse pode também ser definido baseando-se nas respostas bioquímicas, celulares e alterações teciduais que estão associadas à ativação do eixo límbico-hipotálamo-pituitário-adrenal (LHPA) <sup>2, 21, 30</sup>.

Os modelos de estresse têm demonstrado a capacidade de certos estímulos de induzir modificações nas estruturas de desencadeamento e controle dos processos

biológicos relacionados ao estresse. Esse aspecto pode ser comprovado pelo aumento relativo da glândula adrenal <sup>10</sup>, maior liberação de hormônios e neurotransmissores, diminuição de apetites específicos <sup>10</sup>, alterações comportamentais <sup>8</sup>, aumento do nível de substâncias relacionadas ao estresse <sup>18</sup>. A elevação dos níveis plasmáticos de corticosteróides é o indicador mais estudado <sup>30</sup>.

Inúmeros trabalhos têm demonstrado que o estresse pode apresentar um papel imunossupressor. Esse fato é evidenciado pela diminuição no número e atividade de células inflamatórias, pelo aumento na taxa de infecção e mortalidade <sup>2, 3, 7, 13, 14, 16, 17, 19, 21</sup>. Entretanto, alguns estudos demonstraram que animais estressados nem sempre apresentam imunossupressão, podendo, algumas vezes, apresentar aumento na resposta do hospedeiro <sup>3, 16</sup>. Inclusive uma hiporreatividade frente a um estímulo pode-se transformar em hiperreatividade ou mesmo uma resposta favorável em desfavorável <sup>5</sup>. Desse modo, as mudanças na resposta do hospedeiro parecem estar relacionadas com o tipo, intensidade e duração dos agentes estressores, sendo possível uma diminuição ou mesmo um aumento, dependendo dessas características.

Uma grande quantidade de modelos experimentais tem sido sugerida para o estudo do estresse, dependendo dos objetivos de cada estudo. Os modelos de estresse em ratos podem ser divididos em agudos ou crônicos, dependendo do tempo e dos estímulos utilizados pelo estudo. Dentre os estressores utilizados para gerar estresse agudo, estão frio, choque elétrico, imobilização, natação forçada, intervenções cirúrgicas, administração de fármacos, dentre outros. Para gerar estresse crônico, a maioria dos estudos utiliza-se desses mesmos estressores por um número repetido de vezes <sup>13, 30</sup>, muito embora essa forma de indução de estresse crônico possa ser contestada por alguns autores devido à possível adaptação dos animais experimentais ao estímulo <sup>30</sup>.

Os modelos de estresse podem variar, ainda, quanto à intensidade dos agentes utilizados, podendo ser moderados ou severos. Um agente estressor moderado pode se tornar severo pela quantidade de repetições, tempo de exposição ou intensidade de aplicação. Quanto ao tipo, pode ser psicológico (emocional, mental) ou físico. Exemplos do primeiro tipo são a exposição a novos ambientes e determinados odores, imobilização dos animais, isolamento dos demais. Já do segundo, os exemplos são o choque elétrico, exercício forçado, natação, privação de água e comida. Assim, alguns estímulos podem ser encontrados em diferentes modelos de estresse, ou podem, ainda, passar de uma categoria para outra dependendo da forma como são aplicados <sup>8, 30</sup>.

O estresse pode ser aplicado de forma previsível ou imprevisível (variável). Na primeira, os agentes estressores são repetidamente aplicados nos animais sem haver variação no protocolo. Esse tipo de estresse pode gerar, dependendo do tempo de aplicação, uma rápida adaptação dos animais ao agente, diminuindo as possíveis repercussões do estresse. No estresse variável, vários agentes

estressores são aplicados de forma aleatória, diminuindo, dessa forma, a adaptação dos animais ao estresse induzido pelo modelo experimental. Nesses protocolos, períodos sem a aplicação de nenhum agente são utilizados para evitar a previsibilidade dos eventos <sup>8, 28, 30</sup>.

O modelo animal também tem sido referido como importante. Por exemplo, os ratos Wistar podem apresentar respostas bastante diferenciadas de ratos Fischer ou Lewis. É importante ter em mente que o mais interessante é levar em consideração que os diferentes grupos experimentais de um trabalho sejam parte da mesma espécie animal, se o objetivo é compará-los. Diferentes espécies somente devem ser utilizadas, se a meta é diferenciar a resposta a estímulos semelhantes entre as espécies. Outras inferências sobre esse fato, até o presente momento, podem ser precipitadas <sup>5, 30</sup>.

Outra área de investigação do estresse está focada na possível correlação entre esse e a depressão. Isso se deve não apenas ao fato de que depressão seja estressante, mas também porque estímulos estressantes podem desencadear episódios de depressão. É importante salientar também que tanto o estresse quanto a depressão estão relacionados com o eixo LHPA, e existem evidências sugerindo as várias formas pelas quais esse eixo pode ser relacionado a estas entidades. <sup>1, 30</sup>.

## ESTUDOS SOBRE ESTRESSE E DOENÇA PERIODONTAL EM RATOS

O uso de modelos de estresse em odontologia para estudar suas relações no sistema estomatognático, não é uma prática difundida. Entretanto, começa a apresentar inserção na periodontia.

Quando uma revisão dos estudos que abordaram as várias formas do papel do estresse na destruição dos tecidos periodontais em ratos é realizada, observa-se que os resultados são dissonantes. Em dois estudos precursores não houve uma comparação quantitativa entre os grupos experimentais. No estudo de SHKLAR, GLICKMAN <sup>26</sup>, após duas semanas de exposição ao frio (zero a dois graus) por períodos de tempo variáveis, observou-se osteoporose alveolar, diminuição da atividade osteoblástica, diminuição na celularidade e alteração na aparência do colágeno. Posteriormente, SHKLAR <sup>25</sup> também observou migração apical do epitélio juncional e diminuição da altura da crista alveolar. Em outros estudos, modificações importantes nos parâmetros de saúde geral dos animais experimentais, explicitados pela morte de animais e menor ganho de peso, podem ter interferido nos resultados obtidos. Assim, a menor remodelação óssea e maior quantidade e extensão das lesões no osso alveolar encontradas no estudo de GUPTA *et al.* <sup>12</sup> e a aparente modificação na organização do tecido conjuntivo e da regeneração do tecido ósseo observada por STAHL <sup>27</sup>, devem ser analisadas com cautela, pois podem ser, em parte, explicados por essas modificações. GUPTA *et al.* <sup>12</sup> valeram-se da interrupção do sono e da exposição à luz brilhante e STAHL <sup>27</sup> utilizou-se de substâncias químicas. Recentemente, COHEN, MEYER <sup>6</sup>

demonstraram que a perda óssea alveolar dos ratos que foram estressados não foi estatisticamente maior do que o grupo que não sofreu estresse. Entretanto, há que se ressaltar que a rotação na caixa-moradia é um agente estressor brando e que a sua utilização cronicamente por dois meses pode ter permitido a adaptação dos animais ao estresse, impedindo que diferenças pudessem ter emergido.

As possíveis repercussões do estresse na destruição periodontal do ponto de vista etiopatogênico são um exercício de raciocínio bastante complicado. De acordo com o conhecimento atual, uma resposta do hospedeiro diminuída parece estar relacionada a uma maior severidade da doença como está demonstrado nos estudos onde imunossupressão foi provocada. Os trabalhos sobre animais imunocomprometidos são inconclusivos quanto ao fato de essa condição agravar a perda óssea alveolar, mas nenhum deles observou menor perda óssea nesses animais <sup>29</sup>. Esses achados demonstram que a imunossupressão pode apresentar um papel potencializador da destruição dos tecidos periodontais. Como o estresse pode causar uma diminuição na resposta do hospedeiro, pode-se pensar que sua repercussão na destruição periodontal seria análoga ao que ocorre nesses modelos experimentais. Apesar disso, os resultados desses estudos devem ser analisados com cuidado, pois o grau de imunossupressão obtido, através do emprego da radiação nuclear, substâncias imunossupressoras e ausência do timo, é provavelmente muito maior do que aquele possivelmente decorrente do estresse.

Contrariamente a essa hipótese, como a destruição periodontal parece estar relacionada também a uma resposta do hospedeiro aumentada, se o estresse diminui a qualidade e a quantidade dessa resposta, do ponto de vista de raciocínio lógico, poderia diminuir a progressão da perda óssea. Assim, uma diminuição na produção de mediadores inflamatórios e de citocinas catabólicas poderia repercutir favoravelmente na destruição dos tecidos periodontais. A plausibilidade desse raciocínio ficou demonstrada no estudo de SHAPIRA *et al.* <sup>24</sup>, no qual ratos estressados produziram menos fator de necrose tumoral, que é uma citocina relacionada à reabsorção óssea e perda do tecido periodontal, quando expostos a *P. gingivalis*, um periodontopatógeno importante. Muito embora a modulação de apenas um componente presente no processo inflamatório não possa ser entendida como a possível resposta da questão, abre-se um caminho para discussão do assunto. Adicionalmente, estudos de SUSIN <sup>29</sup> e RÖSING *et al.* <sup>22</sup> não encontraram maior perda óssea alveolar proximal em ratos submetidos a dois modelos semelhantes de estresse crônico variável de intensidade moderada, encontrando, em alguns períodos experimentais, menor perda óssea nos animais estressados. Contudo, é importante salientar que, atualmente, não se sabe realmente quais são as repercussões que podem advir dessa modificação na resposta do hospedeiro, ficando, portanto, muito difícil estabelecer esta ou aquela explicação como plausível ou mais provável.

Utilizando-se de animais com hiper ou hiporreatividade do eixo LHPA, BREIVIK e colaboradores realizaram uma série de estudos. Entre outros achados os autores demonstraram que ratos com hiperreatividade apresentavam maior destruição periodontal, enquanto animais com hiporreatividade apresentavam menor perda de

tecido periodontal <sup>5</sup>. Esses achados em conjunto reforçam o possível papel do eixo LHPA, e seus possíveis modificadores, tais como o estresse, no processo saúde-doença periodontal.

## CONSIDERAÇÕES PERTINENTES AO ESTUDO DO ESTRESSE EM RATOS

Além das características do modelo de estresse, algumas condições experimentais podem modificar as respostas neuroendócrinas dos animais experimentais. As condições de armazenagem e trato, dessa forma, podem causar alterações relevantes para os estudos de estresse. Assim, a poluição sonora representada por barulhos metálicos, sons de rádio, limpeza freqüente de caixas e gritos pode afetar os animais. A maneira como os animais estão dispostos dentro do biotério, bem como a quantidade e o sexo dos animais de uma mesma caixa-moradia ou das caixas vizinhas podem trazer modificações de alguns parâmetros relacionados ao estudo do estresse <sup>21</sup>. Entretanto, essas modificações nos parâmetros relacionados ao estresse, não necessariamente terão repercussões sobre a resposta do hospedeiro. Nesse sentido, KELLER *et al.* <sup>14</sup> demonstraram que os ratos que eram apenas manipulados não apresentavam maior supressão de linfócitos do que aqueles animais que não foram manuseados. Também não foi verificada alteração no número de monócitos, leucócitos polimorfonucleares, e na percentagem de linfócitos T. Corroborando esse achado, estudos-piloto realizados por BASSO *et al.* <sup>3</sup> indicam não haver influência do manuseio dos ratos nos seus parâmetros imunológicos. Ainda com relação a esse aspecto, KLEIN *et al.* <sup>16</sup> sugeriram que apesar de algumas situações experimentais poderem influenciar a ativação do eixo LHPA. Isso não necessariamente se traduz em evolução da doença e geração de anticorpos. Apesar de existir alguma discordância entre as alterações de parâmetros relacionados ao estresse e suas repercussões na resposta do hospedeiro, a tomada de medidas preventivas quanto a esses e outros aspectos são salutares à pesquisa da relação do estresse com as doenças periodontais.

Além da sua ação em nível de saúde geral, alguns agentes estressores como privação de água e comida podem induzir alterações metabólicas independentemente das suas propriedades intrínsecas. A privação de comida, por exemplo, pode causar um aumento na atividade adrenocortical devido à redução no metabolismo hepático dos corticóides <sup>11</sup>. A privação de água e comida pode, ainda, proporcionar um ganho diferenciado de peso, sendo essa alteração uma consequência direta desse protocolo. Suas consequências para a saúde dos animais dependem da sua intensidade.<sup>9</sup> Outro fato a ser ressaltado é a severidade do estresse, visto que alguns estudos têm apresentado modificações importantes nos parâmetros de saúde geral desses animais, explicitados pelo menor ganho de peso e pela morte de animais durante o período experimental, fatos esses que podem modificar a qualidade da resposta do hospedeiro. Além disso, esses modelos apresentam menor similaridade com o que ocorre com os seres humanos no cotidiano <sup>12, 19, 27</sup>.

Segundo RASMUNSSSEN *et al.* <sup>20</sup> a escolha dos agentes estressores deveria ser

guiada por quatro considerações, quais sejam: causar distúrbio emocional suportável; causar mínimo estresse físico; manter o nível nutricional; ser aplicável a um grande número de animais. Essas considerações devem ser observadas levando-se em conta as peculiaridades e objetivos de cada trabalho.

Sendo a progressão da periodontite geralmente lenta, mesmo nos modelos animais nos quais ela é induzida, algumas considerações devem ser feitas quando da escolha do modelo de estresse:

- 1- instituição do tempo experimental necessário para que as possíveis modificações decorrentes do estresse possam ser observadas (estresse crônico ou agudo);
- 2- tomada de decisão a respeito de se a rápida adaptação aos agentes estressores é uma ocorrência desejada ou não pelos pesquisadores (estresse previsível ou variável);
- 3- definição do que se está tentando mimetizar e quais as analogias pretendidas com o que ocorre no homem (intensidade do estresse e agentes específicos);
- 4- observação das repercussões em nível de saúde geral dos animais as quais podem influenciar os resultados do estudo (intensidade do estresse);
- 5- avaliação por parte dos pesquisadores de quais são as possibilidades materiais disponíveis para a execução do trabalho;
- 6- adoção de cuidados com a hospedagem, manuseio e manutenção dos animais para evitar possíveis alterações no modelo de estresse empregado.

Além de todos esses aspectos, não se pode esquecer que sob a denominação doença periodontal, um grande número de entidades patológicas pode ser reconhecido. Nesse sentido, o estresse pode ter importância etiopatogênica para todas elas, uma vez que reconhecidamente tem potencial de alterar a defesa do hospedeiro. Portanto, o entendimento do papel da psiconeuroimunologia é fundamental dentro da pesquisa periodontal, abrindo-se um vasto campo de trabalho para que a relação entre o estresse e essas entidades possa ser claramente estabelecida.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 AKIL, H.A.; MORANO, M.I. Stress. In: BLOOM, F.E.; KUPFER, D.J. **Psychopharmacology: The fourth generation of progress**. New York: Raven Press, New York, 1995. p.773-785.
- 2 ANISMAN, H.; BAINES, M.G.; BERCZI, I. *et al.* Neuroimmune mechanisms in

health and disease: disease. *Can. Med. Assoc. J.*, Ottawa, v.155, n.8, p.1075-1082, 1996.

3 BASSO, A.M.; DEPAOLI, M.D.; CANCELA, L. *et al.* Chronic restraint attenuates the immunosuppressive response induced by novel aversive stimuli. *Physiol. Behav.*, New York, v.55, n.6, p.1151-1155, Jun. 1994.

4 BECK, J.D. Risk revised. *Community Dent. Oral Epidemiol.*, Copenhagen, v.26, n.4, p.220-225, aug. 1998.

5 BREIVIK, T.; THRANE, P.S. Psychoneuroimmune interactions in periodontal disease. *Psychoneuroimmunology*, 3.ed. San Diego: Academic Press, 2000.

6 COHEN, M.E.; MEYER, D.M. Effect of dietary vitamin e supplementation and rotational stress on alveolar bone loss in rice rats. *Archs. Oral Biol.*, Oxford, v.38, n.7, p.601-606, Jul. 1993.

7 DANTZER, R.; KELLEY, K.W. Stress and immunity: an integrated view of relationships between the brain and the immune system. *Life Sci.*, Oxford, v.44, n.26, p.1995-2008, 1989.

8 ECHANDÍA, E.L.R.; GONZALEZ, A.S.; CABRERA, R. *et al.* A further analysis of behavioral and endocrine effects of unpredictable chronic stress. *Physiol. Behav.*, New York, v.43, n.6, p.789-795, 1988.

9 FORBES, N.F.; STEWART, C.A.; MATTHEWS, K. *et al.* Chronic mild stress and sucrose consumption: validity as a model of depression. *Physiol. Behav.*, New York, n.6, v.60, p.1481-1484, Jun. 1996.

10 GAMARO, G.D. Estresse crônico variável: estudo de parâmetros bioquímicos e comportamentais. Porto Alegre, 1998. 117p. Dissertação (Mestrado) - Instituto de Biociências, UFRGS.

11 GARCIA-MARQUEZ, C.; ARMARIO, A. Chronic stress depresses exploratory activity and behavioral performance in the forced swimming test without altering ACTH response to a novel acute stressor. *Physiol. Behav.*, New York, v.40, n.1, p.33-38, 1987.

12 GUPTA, O.P.; BLECHMAN, H.; STAHL, S.S. Effects of stress on the periodontal tissues of young adult male rats and hamsters. *J. Periodontol.*, Chicago, v.31, n.5, p.413-417, Oct. 1960.

13 HARBUZ, M.S.; LIGHTMAN, S.L. Stress and the hypothalamo-pituitary-adrenal axis: acute, chronic and immunological activation. *J. Endocrinol.*, London, v.134, n.3, p.327-339, Sept. 1992.

- 14 KELLER; S.E.; WEISS; J.M.; SCHLEIFER, S.J. *et al.* Supression of immunity by stress: effect of a graded series of stressors on lymphocyte stimulation in the rat. *Science*, Washington, v.213, n.4514, p.1347-1400, Sept. 1977.
- 15 KLAUSEN, B. Microbiological and immunological aspects of experimental periodontal disease in rats: a riview article. *J. Periodontol.*, Chicago, v.62, n.1, p.59-73, Jan. 1991.
- 16 KLEIN, F.; LEMAIRE, V.; SANDI, C. *et al.* Prolonged increase of corticosterone secretion by chronic social stress does not necessarily impair immune functions. *Life Sci.*, Oxford, v.50, n.10, p.723-731, 1992.
- 17 MONJAN; A.A.; COLLECTOR; M.I. Stress-induced modulation of the immune response. *Science*, Washington, v.196, n.4287, p.307-308, Apr. 1977.
- 18 MUIR, J.L.; PFISTER, P. Time course of the corticosterone and prolactin response following predictable and unpredictable novelty stress in *Rattus norvegicus*. *Physiol. Behav.*, New York, v.40, n.1, p.103-107, 1987.
- 19 PETERSON, P.K.; CHAO, C.C.; MOLITOR, T. *et al.* Stress and pathogenesis of infectious disease. *Rev. Infect. Dis.*, Chicago, v.13, n.4, p.710-720, Jul./Aug. 1991.
- 20 RASMUSSEN, A.F.; MARSH, J.T.; BRILL, N.Q. Increased susceptibility to herpes simplex in mice subjected to avoidance-learning stress or restraint. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, Cambridge, v.96, p.183-189, 1957.
- 21 RILEY, V. Psychoneuroendocrine influences on immunocompetence and neuplasia. *Science*, Washington, v.212, n.4499, p.1100-1109, Jun. 1981.
- 22 RÖSING, C.K.; SUSIN, C.; BASSANI, D. Estresse crônico variável e periodontite induzida por ligaduras em ratos. In: Reunião anual da Sociedade Brasileira de Pesquisa Odontológica, 16., Águas de São Pedro – SP, 1999. p.94, Res. A355.
- 23 SALVI, G.E.; LAWRENCE, H.P.; OFFENBACHER, S. *et al.* Influence of risk factors on the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol. 2000*, Copenhagen, v.14, p.173-201, Jun. 1997.
- 24 SHAPIRA, L.; HOURI-HADDAD, Y.; FROLOV, I. *et al.* The effect of stress on the inflammatory response to porphyromonas gingivalis in a mouse subcutaneous chamber model. *J. Periodontol.*, Chicago, v.70, n.3, p.289-293, Mar. 1999.
- 25 SHKLAR, G. Periodontal disease in experimental animals subjected to chronic cold stress. *J. Periodontol.*, Chicago, v.37, n.5, p.377-383, Sept./Oct. 1966.
- 26 SHKLAR, G.; GLICKMAN, I. The effect of cold as a stressor agent upon the

periodontium of albino rats. *Oral Surg. Oral Maxillof. Oral Pathol.*, St. Louis, v.12, n.11, p.1311-1320, Nov. 1959.

27 STAHL, S.S. Healing gingival injury in normal and systemically stressed young adult male rats. *J. Periodontol.*, Chicago, v. 32, n.1, p.63-73, Jan. 1961.

28 STONE, E.A.; PLATT, J.E. Brain adrenergic receptors and resistance to stress. *Brain Res.*, Amsterdam, v.237, n.2, p.405-414, Apr. 1982.

29 SUSIN,C. Estresse crônico variado e doença periodontal induzida por ligadura em ratos: análise histológica e radiográfica. Porto Alegre, 1999, 120p. Dissertação (mestrado). Faculdade de Odontologia da Universidade Luterana do Brasil.

30 WILNER, P. Animal models of stress: an overview. In: STANFORD, S.C.; SALMON, P. **Stress: from synapse to syndrome**. London: Academic Press Limited, 1993, p.145-165.

---

\* Prof. Associado Doutor da disciplina de Periodontia e Implantologia da UNISA e de Periodontia da UNICSUL.

\*\* Prof. Titular da disciplina de Periodontia e Implantologia da UNISA - Coordenador do Mestrado em odontologia da UNISA.

