



Revista Clínica de Periodoncia, Implantología y Rehabilitación Oral

www.elsevier.es/piro



REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Enfermedad periodontal y disfunción eréctil



Emil Correa^{a,*}, Diego Alonso Kurt Espinoza^a, Daniel Alonso Espinoza^a,
Tania Ariza^b y Marco Alarcón^b

^a Maestrando en Estomatología, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú

^b Docente de Maestría en Estomatología, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú

Disponible en Internet el 11 de abril de 2015

PALABRAS CLAVE

Disfunción eréctil,
Enfermedad
periodontal,
Indicador de riesgo

Resumen La enfermedad periodontal es una enfermedad inflamatoria destructiva crónica que afecta a los tejidos de soporte del diente y es una de las infecciones crónicas más prevalentes en los humanos con la capacidad de inducir la producción de citocinas proinflamatorias, interviniendo en la regulación de las respuestas inflamatorias que aumentan los niveles de IL-6 y PCR, que da como resultado la activación de las células inflamatorias y endoteliales, pudiendo dar lugar a disfunción endotelial. La disfunción eréctil se define como la incapacidad persistente de lograr y mantener una erección suficiente para permitir una relación sexual satisfactoria y puede ser una manifestación temprana de la arteria coronaria y de la enfermedad vascular periférica, por lo que debe considerarse también como una señal de peligro potencial de la enfermedad cardiovascular. El enlace entre enfermedad periodontal y disfunción eréctil aún está en investigación y la información es muy limitada. Existen factores de riesgo (tabaco, diabetes mellitus y enfermedades cardíacas) compartidos por la disfunción eréctil y la periodontitis crónica que contribuyen a la disfunción endotelial. El objetivo de la presente revisión es dar a conocer la posible relación entre la enfermedad periodontal y la disfunción eréctil y las variables confundentes entre esta relación mediante una revisión de la literatura.

© 2013 Sociedad de Periodoncia de Chile, Sociedad de Implantología Oral de Chile y Sociedad de Prótesis y Rehabilitación Oral de Chile. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Erectile dysfunction;
Periodontal disease;
Risk indicator

Periodontal disease and erectile dysfunction

Abstract Periodontal disease is a chronic inflammatory destructive disease that affects the tissue supporting the teeth, and is one of the most prevalent chronic infections in humans. It can induce the production of pro-inflammatory cytokines, intervening in the regulation of inflammatory responses affecting the IL-6 and C-reactive protein, and finally activates inflammatory cells and endothelial cells. This can lead to endothelial dysfunction.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: emilcorrea@hotmail.com (E. Correa).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.piro.2015.02.009>

0718-5391/© 2013 Sociedad de Periodoncia de Chile, Sociedad de Implantología Oral de Chile y Sociedad de Prótesis y Rehabilitación Oral de Chile. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Erectile dysfunction is defined as the persistent inability to achieve and maintain an erection sufficient to permit satisfactory sexual intercourse and can be an early manifestation of coronary artery and peripheral vascular disease, and should therefore be considered also as a potential warning sign for cardiovascular disease. The link between periodontal disease and erectile dysfunction is still under investigation and the information is very limited. There are risk factors (smoking, diabetes mellitus, and heart disease) shared by erectile dysfunction and chronic periodontitis that contribute to endothelial dysfunction. The aim of this review is to provide plausibility between periodontal disease and erectile dysfunction and confounding variables between this relationship through a literature review.

© 2013 Sociedad de Periodoncia de Chile, Sociedad de Implantología Oral de Chile y Sociedad de Prótesis y Rehabilitación Oral de Chile. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La enfermedad periodontal es una enfermedad inflamatoria destructiva crónica que afecta a los tejidos de soporte del diente y es una de las infecciones crónicas más prevalentes en los humanos¹⁻⁴. La enfermedad es causada por la placa dental, un biofilm en el que los microorganismos anaerobios gramnegativos dominan. La enfermedad periodontal se puede dividir en gingivitis y periodontitis. La gingivitis se refiere a un estado inflamatorio de las encías, sin pérdida de fibras de inserción periodontal o del hueso alveolar¹. En la periodontitis, se produce la destrucción progresiva de las fibras de colágeno y de las estructuras óseas de soporte. La enfermedad periodontal es iniciada por microorganismos orales, pero se cree que la gravedad de la rotura periodontal está vinculada con la respuesta inflamatoria del huésped (Offenbacher et al., 2008)³. La respuesta inflamatoria no puede limitarse a la atención periodontal. Se ha propuesto que los episodios diarios de bacteriemia o la diseminación de endotoxinas originarias desde el foco periodontal pueden inducir la activación sistémica de la respuesta inflamatoria¹. Las bacterias o endotoxinas bacterianas en la circulación sistémica pueden inducir la producción de citocinas proinflamatorias. Estas citocinas activan aún más las respuestas inflamatorias, lo que resulta en una baja calidad sistémica de la regulación de las respuestas inflamatorias crónicas que implican a la interleucina (IL) 6 y la proteína C reactiva, así como también incluye la activación de las células inflamatorias y las endoteliales, que pueden resultar en la disfunción endotelial^{1,5-7}.

La disfunción eréctil (DE) se define como la incapacidad persistente de lograr y mantener una erección suficiente para permitir una relación sexual satisfactoria. Aunque la DE es un trastorno benigno, puede afectar a la salud física y psicosocial, pudiendo tener un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes y sus parejas^{8,9}. Se estima que, en la actualidad, el 5-20% de los varones adultos a través de todo el mundo experimentan una moderada o completa DE¹⁰. Se espera que esta proporción aumente con el envejecimiento de la población, y que se duplique para el año 2025¹¹. La DE se produce a partir de mecanismos

multifacéticos, complejos, que pueden implicar alteraciones en la señalización nerviosa, vascular y hormonal. Los principales problemas de salud tales como la aterosclerosis, la hiperlipidemia, la hipertensión, la diabetes y el síndrome metabólico están relacionados con la DE³⁵.

El diagnóstico de la DE puede ser realizado por la prueba de tumescencia y rigidez peneana nocturna, y se debe realizar durante al menos 2 noches. Un mecanismo eréctil funcional implica una erección con al menos un 60% de rigidez registrada en el extremo del pene y que dura 10 min o más¹². La prueba con inyección intracavernosa proporciona información limitada sobre el estado vascular. No obstante, la ecografía doppler es una forma sencilla de evaluar el estado vascular. Si el resultado de la ecografía es anormal, se debe realizar una arteriografía y una prueba de cavernosografía/cavernosometría con infusión dinámica únicamente en los pacientes que son posibles candidatos para una cirugía vascular reconstructiva^{9,13}. También existen otros instrumentos de tipo encuesta para la valoración de la DE como el International Index of Erectile Function (IIEF)¹⁴ y el Sexual Health Inventory for Men (SHIM)¹⁵.

Existen factores de riesgo mutuos (tabaco¹⁶, diabetes mellitus¹⁷, enfermedades cardíacas¹⁸⁻²¹ y obesidad²²⁻²⁴) compartidos por la DE y la periodontitis crónica²⁰.

Se piensa que la periodontitis crónica causa DE vía la disfunción endotelial²⁰.

Oğuz et al., en 2013²⁰, propusieron 3 mecanismos para explicar esta relación. Primer mecanismo, la inflamación crónica en la disfunción endotelial se asocia con un aumento de especies reactivas de oxígeno^{20,25-27}. El exceso de producción de especies reactivas de oxígeno conduce a un aumento en el óxido nítrico. La inactivación y el daño al sistema antioxidante pueden contribuir a la disfunción endotelial en pacientes con periodontitis²⁸. Segundo mecanismo, los altos niveles de mediadores inflamatorios tales como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), IL-6, IL-8 e IL-18 pueden estar asociados con un riesgo elevado de disfunción endotelial²⁹⁻³¹, teniendo en cuenta que los niveles de los marcadores inflamatorios se encuentran también aumentados en sujetos con periodontitis crónica³². Tercer mecanismo, los patógenos periodontales o sus productos

Tabla 1 Artículos seleccionados e incluidos en la revisión según autor, instrumento, diseño de estudio y población

Autor	Instrumento para la medición de disfunción eréctil	Diseño de estudio	Población
Eltas et al. (2013)	IIEF	Ensayo clínico	120 (60 grupo experimental y 60 grupo control)
Oğuz et al. (2013)	IIEF	Ensayo clínico	162 (80 con disfunción eréctil y 82 sin disfunción eréctil)
Keller et al. (2012)	IIEF	Casos y controles	24.294 (8.825 casos y 15.469 controles)
Matsumoto et al. (2013)	IIEF-5	Transversal	300
Zadick et al. (2009)	SHIM	Transversal	305
Sharma et al. 2011	Ultrasonido doppler a color + SHIM	Transversal	70
Zuo et al. (2011)	ICP	Preclínico	10 (5 grupo experimental y 5 grupo control)

ICP: Assessment of Intracavernosal Pressure; IIEF-5: Five-item version of the International Index of Erectile Function; IIEF: Internacional Index of Erectile Dysfunction; SHIM: The Sexual Health Inventory for Men.

Tabla 2 Resumen analítico sobre las conclusiones presentadas en los artículos seleccionados

Autor	Título	Conclusiones
Zadick et al.	Erectil dysfunction might be associated with chronic periodontal disease 2 ends of the cardiovascular spectrum	La disfunción eréctil podría estar asociada con enfermedad periodontal crónica en los hombres jóvenes. Estos hallazgos preliminares pueden alentar a los investigadores a estudiar estos factores de riesgo menos apreciados del aspecto cardiovascular; a los médicos generales a preguntar a sus pacientes acerca de su vida sexual y la higiene oral ³⁸
Sharma et al.	Association between chronic periodontitis and vasculogenic erectile dysfunction	La interrelación vasculogénica entre periodontitis crónica y la enfermedad cardíaca coronaria puede ser compleja. Los estudios con mediciones más apropiadas de la carga de la inflamación periodontal y la disfunción endotelial periodontal son altamente justificados para aclarar los resultados actuales ⁶
Zuo et al.	Effect of periodontitis on erectile function and its possible mechanism	Este estudio indica que la disfunción endotelial es un importante contribuyente a la disfunción eréctil debido a la periodontitis. La inhibición de la actividad óxido nítrico sintasa y la reducción de la concentración de guanosa monofosfato cíclico (GMPc) en el tejido cavernoso puede ser un mecanismo importante de la disfunción eréctil causada por la periodontitis ³⁴
Keller et al.	A nationwide population-based study on the association between chronic periodontitis and erectile dysfunction	Este estudio demostró una asociación entre la disfunción eréctil y haber sido diagnosticado con periodontitis crónica. Las probabilidades de periodontitis crónica fueron 3,25 veces mayores para los casos que en los controles después de ajustar las características sociodemográficas de los pacientes. Tras el análisis de la asociación entre la disfunción eréctil y la periodontitis crónica entre los pacientes que recibieron gingivectomía o cirugía de colgajo periodontal, se demostró que el OR fue 1,29 en comparación con los controles ³⁷
Eltas A et al.	The effect of periodontal treatment in improving erectile dysfunction a randomized controlled trial	Los resultados de este estudio proporcionan pruebas de que el tratamiento periodontal puede ayudar a reducir la disfunción eréctil. Además, los hallazgos de los estudios anteriores son consistentes: se encontró que la disfunción eréctil se asocia con bajo grado de inflamación causada por la enfermedad periodontal ³⁶
Oğuz et al.	Is there a relationship between chronic periodontitis and erectile dysfunction?	Los resultados del presente estudio apoyan la hipótesis de que la periodontitis crónica identificada por la presencia de PD > 4 mm y CAL > 4 mm y el aumento de los porcentajes de los sitios con BOP estuvo asociado con el riesgo para la disfunción eréctil. Los hombres con periodontitis crónica grave tuvieron 3,29 veces más probabilidades de presentar disfunción eréctil que los hombres sanos periodontales ²⁰
Matsumoto et al.	Association of ED with chronic periodontal disease	No hubo correlación estadísticamente significativa entre la puntuación de enfermedad periodontal crónica y la severidad de la disfunción eréctil (p = 0,1114). Sin embargo, se observó una correlación estadísticamente significativa entre la puntuación de la enfermedad periodontal crónica y la presencia de la disfunción eréctil (p = 0,0415) ²¹

podrían afectar directamente la función endotelial³³. En un modelo preclínico (rata), Zuo et al.³⁴ han informado que existe una disminución de la expresión de óxido nítrico sintasa endotelial y de la actividad de óxido nítrico sintasa en el tejido cavernoso del pene, causadas por un leve estado inflamatorio, como ocurre durante un estado inflamatorio crónico del tejido periodontal.

Materiales y métodos

Como estrategia de búsqueda primaria se utilizó una combinación de vocabulario controlado y términos de texto libre basado en la estrategia de búsqueda en MEDLINE a través de PubMed, utilizando el PubMed Advanced Search Builder el 1 de octubre del 2013.

- (I) «erectile» or «erectile dysfunction» or «erectile function» or «erectile dysfunction treatment» or «treatment erectile dysfunction» or «therapy erectile dysfunction» or «testosterone erectile dysfunction» or «erectile dysfunction diabetes» or «erectile dysfunction cardiovascular» or «erectile dysfunction risk» or «erectile dysfunction risk factors»
- (II) «Periodontal» or «periodontal treatment» or «periodontal disease» or «periodontal disease treatment» or «periodontal disease risk» or «periodontal disease systemic» or «treatment periodontal disease» or «periodontal bacteria»
- (III) I AND II

El resultado de (I AND II) fue:

((«erectile» or «erectile dysfunction» or «erectile function» or «erectile dysfunction treatment» or «treatment erectile dysfunction» or «therapy erectile dysfunction» or «testosterone erectile dysfunction» or «erectile dysfunction diabetes» or «erectile dysfunction cardiovascular» or «erectile dysfunction risk» or «erectile dysfunction risk factors»)) AND («Periodontal» or «periodontal treatment» or «periodontal disease» or «periodontal disease treatment» or «periodontal disease risk» or «periodontal disease systemic» or «treatment periodontal disease» or «periodontal bacteria») (tablas 1-2).

Como estrategia de búsqueda secundaria, se revisaron las referencias contenidas en los artículos seleccionados. El resultado de la búsqueda fueron 12 referencias, de las cuales se consideraron 7 para formar parte de la revisión.

Conclusión

La DE, en general, apunta a los sistemas nervioso, vascular y al sistema endocrino, provocando el drenaje venoso de los senos del pene y dando lugar a la flacidez del pene³⁹. El riesgo de la DE se relaciona con muchos factores, incluyendo la edad, el tabaquismo, la diabetes, enfermedades del corazón, la depresión y la hipertensión^{20,37}. La relación entre DE y enfermedad periodontal es posible. Sin embargo, las disfunciones eréctiles son también de naturaleza psicológica⁴⁰. El estrés, a su vez, también es un indicador de riesgo de enfermedad periodontal^{41,42}. Evaluar el efecto de posibles variables confundentes como diabetes, obesidad, estrés crónico y tabaquismo y ajustarlas con modelo de regresión

logística multinivel es necesario para aclarar la asociación, así como también estudios longitudinales mediante ensayos clínicos aleatorizados controlados, para evaluar el efecto de la terapia periodontal en el manejo de la DE.

Bibliografía

- Kunnen A, van Doormaal JJ, Abbas F, Aarnoudse JG, van Pampus MG, Faas MM. Periodontal disease and pre-eclampsia: A systematic review. *J Clin Periodontol.* 2010;37(12):1075-87.
- Rylev M, Kilian M. Prevalence and distribution of principal periodontal pathogens worldwide. *J Clin Periodontol.* 2008;35 8 Suppl:346-61.
- Offenbacher S, Barros SP, Beck JD. Rethinking periodontal inflammation. *J Periodontol.* 2008;79 8 Suppl:1577-84; Darveau RP. Periodontitis: a polymicrobial disruption of host homeostasis. *Nat Rev Microbiol.* 2010;8:481-90.
- Kornman KS. Mapping the pathogenesis of periodontitis: A new look. *J Periodontol.* 2008;79 8 Suppl:1560-8.
- Oppermann RV, Weidlich P, Musskopf ML. Periodontal disease and systemic complications. *Braz Oral Res.* 2012;26 Suppl 1:39-47.
- Sharma A, Pradeep AR, Raju PA. Association between chronic periodontitis and vasculogenic erectile dysfunction. *J Periodontol.* 2011;82(12):1665-9.
- Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, et al. Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med.* 2007;356(9):911-20.
- Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: Results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol.* 1994;151(1):54-61.
- Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Montorsi F, et al. European Association of Urology. Guidelines on male sexual dysfunction: Erectile dysfunction and premature ejaculation. *Eur Urol.* 2010;57(5):804-14.
- Kubin M, Wagner G, Fugl-Meyer AR. Epidemiology of erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 2003;15:63-71.
- Kimoto Y, Nagao K, Sasaki H, Marumo K, Takahashi Y, Nishi S, et al. Japanese Society for Sexual Medicine JSSM Guidelines for erectile dysfunction. *Int J Urol.* 2008;15(7):564-76.
- Hatzichristou DG, Hatzimouratidis K, Ioannides E, Yannakoyorgos K, Dimitriadis G, Kalinderis A. Nocturnal penile tumescence and rigidity monitoring in young potent volunteers: Reproducibility, evaluation criteria and the effect of sexual intercourse. *J Urol.* 1998;159:1921-6.
- Lobo JR, Nehra A. Clinical evaluation of erectile dysfunction in the era of PDE-5 inhibitors. *Urol Clin North Am.* 2005;32:447-55, vi.
- Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): A multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology.* 1997;49(6):822-30.
- McMahon CG. Screening for erectile dysfunction in men with lifelong premature ejaculation-Is the Sexual Health Inventory for Men (SHIM) reliable? *J Sex Med.* 2009;6(2):567-73.
- Cao S, Yin X, Wang Y, Zhou H, Song F, Lu Z. Smoking and risk of erectile dysfunction: Systematic review of observational studies with meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(4), e60443. doi: 10.1371/journal.pone.0060443. Epub 2013 Apr 3.
- Shabsigh R, Kaufman J, Magee M, Creanga D, Russell D, Budhwani M. Lack of awareness of erectile dysfunction in many men with risk factors for erectile dysfunction. *BMC Urol.* 2010;10(18), <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2490-10-18>.

18. Schenkein HA, Loos BG. Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. *J Periodontol.* 2013;84 4 Suppl:S51–69, <http://dx.doi.org/10.1902/jop.2013.134006>.
19. Dong JY, Zhang YH, Qin LQ. Erectile dysfunction and risk of cardiovascular disease: Meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(13):1378–85, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2011.06.024>.
20. Oğuz F, Eltas A, Beytur A, Akdemir E, Uslu MÖ, Güneş A. Is there a relationship between chronic periodontitis and erectile dysfunction? *J Sex Med.* 2013;10(3):838–43.
21. Matsumoto S, Matsuda M, Takekawa M, Okada M, Hashizume K, Wada N, et al. Association of ED with chronic periodontal disease. *Int J Impot Res.* 2013.
22. Nascimento GG, Seerig LM, Vargas-Ferreira F, Correa FO, Leite FR, Demarco FF. Are obesity and overweight associated with gingivitis occurrence in Brazilian schoolchildren? *J Clin Periodontol.* 2013;40(12):1072–8.
23. Scorzetti L, Marcattili D, Pasini M, Mattei A, Marchetti E, Mar G. Association between obesity and periodontal disease in children. *Eur J Paediatr Dent.* 2013;14(3):181–4.
24. Grant P, Jackson G, Baig I, Quin J. Erectile dysfunction in general medicine. *Clin Med.* 2013;13(2):136–40.
25. Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K, Matsuura H, Oshima T, Chayama K. Endothelial function and oxidative stress in renovascular hypertension. *N Engl J Med.* 2002;346:1954–62.
26. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: The role of oxidant stress. *Circ Res.* 2000;87:840–4.
27. Dijkhorst-Oei LT, Stores ES, Koomans HA, Rabelink TJ. Acute simultaneous stimulation of nitric oxide and oxygen radicals by angiotensin II in humans in vivo. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1999;33:420–4.
28. Higashi Y, Goto C, Jitsuiki D, Umemura T, Nishioka K, Hidaka T, et al. Periodontal infection is associated with endothelial dysfunction in healthy subjects and hypertensive patients. *Hypertension.* 2008;51:446–53.
29. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Ioakeimidis N, Rokkas K, Vasiliadou C, Alexopoulos N, et al. Unfavourable endothelial and inflammatory state in erectile dysfunction patients with or without coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2006;27:2640–8.
30. Giugliano F, Esposito K, di Palo C, Ciotola M, Giugliano G, Marfella R, et al. Erectile dysfunction associates with endothelial dysfunction and raised proinflammatory cytokine levels in obese men. *J Endocrinol Invest.* 2004;27:665–9.
31. Eaton CB, Liu YL, Mittleman MA, Miner M, Glasser DB, Rimm EB. A retrospective study of the relationship between biomarkers of atherosclerosis and erectile dysfunction in 988 men. *Int J Impot Res.* 2007;19:218–25.
32. Ali J, Pramod K, Tahir MA, Ansari SH. Autoimmune responses in periodontal diseases. *Autoimmun Rev.* 2011;10:426–31.
33. Forner L, Larsen T, Kilian M, Holmstrup P. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *J Clin Periodontol.* 2006;33:401–7.
34. Zuo Z, Jiang J, Jiang R, Chen F, Liu J, Yang H, et al. Effect of periodontitis on erectile function and its possible mechanism. *J Sex Med.* 2011;8:2598–605.
35. Gratzke C, Angulo J, Chitaley K, Dai YT, Kim NN, Paick JS, et al. Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2010;7 1 Pt 2:445–75.
36. Eltas A, Oğuz F, Uslu MO, Akdemir E. The effect of periodontal treatment in improving erectile dysfunction: A randomized controlled trial. *J Clin Periodontol.* 2013;40(2):148–54.
37. Keller JJ, Chung SD, Lin HC. A nationwide population-based study on the association between chronic periodontitis and erectile dysfunction. *J Clin Periodontol.* 2012;39(6):507–12.
38. Zadik Y, Bechor R, Galor S, Justo D, Heruti RJ. Erectile dysfunction might be associated with chronic periodontal disease: 2 ends of the cardiovascular spectrum. *J Sex Med.* 2009;6(4):1111–6.
39. Peng S, Zhang DX. Chronic periodontal disease may be a sign for erectile dysfunction in men. *Med Hypotheses.* 2009;73(5):859–60.
40. McCabe MP, Althof SE. A systematic review of the psychosocial outcomes associated with erectile dysfunction: Does the impact of erectile dysfunction extend beyond a man's inability to have sex? *J Sex Med.* 2013, <http://dx.doi.org/10.1111/jsm.12374>.
41. Refulio Z, Rocafuerte M, de la Rosa M, Mendoza G, Chambrone L. Association among stress, salivary cortisol levels, and chronic periodontitis. *J Periodontal Implant Sci.* 2013;43(2):96–100.
42. Semenov TA, Rosa A Jr, Borges ÁH, Porto AN, Caporossi C, Semenov A 2.nd. Effect of chronic stress in newborn rats on the progression of ligature-induced-periodontitis in adulthood. *Acta Cir Bras.* 2013;28(9):652–6.