

EFEITO DO ENVELHECIMENTO E DO ESTRESSE CRÔNICO SOBRE A REAÇÃO DO TECIDO CONJUNTIVO SUBCUTÂNEO: ESTUDO HISTOLÓGICO EM RATOS

EFFECT OF AGING AND CHRONIC STRESS ON THE REACTION OF SUBCUTANEOUS CONNECTIVE TISSUE: HISTOLOGICAL STUDY IN RATS

Maria Cristina Rosifini **ALVES-REZENDE**¹

Ricardo **KUSUDA**²

Márcio Leandro Von Dreiffus **MARINHO**³

Renata Callestini **FELLIPINI**¹

Roberta **OKAMOTO**¹

Tetuo **OKAMOTO**¹

Luís Guilherme Rosifini **ALVES-REZENDE**⁴

Tales Cândido **GARCIA-DA-SILVA**⁵

Ana Paula Rosifini **ALVES-CLARO**¹

RESUMO

As funções fisiológicas sofrem um retardo gradual que se inicia por volta de 25-30 anos e se estende até a morte. Além disso, esta alteração afeta mais gravemente as atividades mais complexas e as respostas mais intrincadas às tensões ou estresse. O propósito deste trabalho foi estudar histologicamente em ratos idosos o efeito do estresse crônico sobre a reação do tecido conjuntivo subcutâneo. Para tanto, 60 ratos, divididos em quatro grupos (GI (controle), GII (estressado), GIII (idoso) e GIV (Idoso/Estressado) receberam implante subcutâneo, bilateral e dorsal, de tubos de polietileno contendo soro fisiológico. Em grupos de cinco, os animais foram sacrificados aos 7, 14 e 28 dias pós-operatórios. Os resultados obtidos permitiram observar reação inflamatória mais intensa e organização do tecido conjuntivo mais tardia nos animais idosos submetidos ao estresse.

UNITERMOS: Cicatrização de feridas, Idoso, Sistema hipotálamo-hipofisário, Sistema hipófise-supra-renal.

INTRODUÇÃO

O aumento de indivíduos idosos no mundo tem estimulado inúmeras pesquisas que abrangem significativamente diversas áreas do conhecimento. Indubitavelmente, a modificação da proporção de indivíduos que atingem a terceira idade em todo o mundo gera preocupações de aspecto social, psicológico e médico-odontológico que suscitam investigações de cunho, não raro, multidisciplinar¹⁹.

O processo de envelhecimento populacional no Brasil, de maneira semelhante aos demais países da América Latina, é, na atualidade, rápido e intenso. Os maiores de 60 anos, marco etário da terceira idade nos países em desenvolvimento, somavam, em 1950, 2 milhões. Em 1975, esta cifra subiu para 6 milhões, atingindo 14 milhões no ano 2000, o que corresponde a 9% da população. Outros 650 mil atingem esta marca a cada 12 meses. No ano de 2050 a população brasileira terá 65 milhões de idosos, cerca de 24% da população prevista, ocupando o patamar de 6ª população idosa do mundo¹.

Cançado⁹ atenta sobre as várias características do paciente idoso, especialmente no que se refere a aspectos cerebrais. Descreve a importância de se reconhecer a presença de vertigens, *delirium*, depressão, especialmente aquela decorrente de acidente vascular cerebral e doença de Parkinson.

Uma consideração importante é feita por Lakatta¹⁴. Para ele, a detecção de todas estas doenças de base é fundamental, tanto pela significação que elas assumem por si só, quanto pela possibilidade de, em estando ocultas, exagerar o declínio funcional atribuído ao envelhecimento, o que pode nos dar uma perspectiva errônea do efeito da idade.

Logo, o diagnóstico e o tratamento das enfermidades bucais em pacientes idosos são frequentemente prejudicados pelas respostas alteradas, em virtude do estresse de doenças sistêmicas e dos problemas médicos e ambientais coexistentes¹⁷.

¹Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Unesp

²Programa de Pós Graduação em Fisiologia/ Faculdade de Medicina/ Universidade de São Paulo

³Programa de Pós-Graduação em Odontologia/ Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Unesp

⁴Curso de Medicina – Universidade de Ribeirão Preto, São Paulo

⁵Curso de Odontologia – Faculdade de Odontologia de Araçatuba - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Unesp

O envelhecimento exerce efeitos diversos sobre os vários sistemas do organismo num mesmo indivíduo; ou seja: os diferentes órgãos do corpo não envelhecem no mesmo ritmo. Entretanto, comum a todos, parece ser o fato de que as funções fisiológicas sofrem um retardo gradual que se inicia por volta de 25-30 anos e se estende até a morte. Além disso, esta alteração afeta mais gravemente as atividades mais complexas e as respostas mais intrincadas às tensões ou estresse⁶.

O crescimento da tecnologia e da própria civilização moderna vem trazendo inúmeras vantagens para o homem. Porém, ao mesmo tempo, este crescimento traz a reboque a violência e agitação das grandes cidades, as incertezas da economia e a disputa no mercado de trabalho, culminando com o estresse no cotidiano⁴.

Para Berger⁵ o estresse do cotidiano implica necessariamente em tensão mental e ansiedade. Segundo Selye²² o estresse produzido pela ansiedade é o total das respostas do organismo a um estímulo que tende a alterar o equilíbrio existente. Desta forma, o estresse é o denominador comum de todas as reações de adaptação do corpo, isto é, o estado manifestado por todas as alterações inespecíficas produzidas em um sistema biológico.

Fundamentalmente, o estresse atua graças ao eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, o qual se encontra organizado funcionalmente na forma de arco reflexo neuroendócrino, com centro nos núcleos paraventriculares e vias aferentes de estimulação positiva e negativa. Acredita-se que todas estas aferências convirjam para o sistema nervoso central no nível de hipotálamo médio basal, onde ocorre um verdadeiro processamento de informações, culminando com a secreção pelos capilares primários da eminência média de uma série de peptídeos (CRFs), particularmente o CRH₄₁, que possuem a capacidade de estimular a liberação de corticotrofina. Na sequência, via comunicação sanguínea portal, estes CRFs alcançam as células corticotróficas adenohipofisárias, desencadeando a ativação de um complexo processo enzimático que promove a síntese e a secreção do hormônio adenocorticotrófico (ACTH) e de outros derivados da proopiomelanocortina, representados pela beta-lipotrofina, beta-endorfina e alfa-MSH¹¹.

Imediatamente após sua liberação na corrente sanguínea, o hormônio adenocorticotrófico (ACTH) inicia seus efeitos sobre as camadas corticais das adrenais, estimulando principalmente a secreção de hormônios esteróides (glico e mineralocorticóides) que agem periféricamente exercendo importantes efeitos na regulação do metabolismo glicídico, equilíbrio hidrossalino e nos processos inflamatórios e imunológicos, respondendo ainda pela retroalimentação negativa a nível hipofisário e hipotalâmico¹¹.

Tem sido sugerido que o estresse provoca aumento da fibrinólise, graças à ação das catecolaminas sobre as células endoteliais, estimulando a liberação dos ativadores de plasminogênio⁸.

O equilíbrio dos mecanismos de hemostasia e fibrinólise joga um papel fundamental no curso natural da reparação dos tecidos. Durante a coagulação sanguínea, graças a um intrincado mecanismo enzimático em cascata, fatores ou proteínas plasmáticas, fatores plaquetários e fatores teciduais se combinam para converter, na presença de íons cálcio, a protrobina em trombina, a qual por sua vez converte o fibrinogênio em fibrina²⁵.

Por outro lado, atuando antagônica e harmonicamente ao mecanismo de coagulação sanguínea, o sistema enzimático fibrinolítico representa um processo dinâmico na dissolução do coágulo sanguíneo pelo organismo. O sistema fibrinolítico pode ser descrito como um mecanismo formado por ativadores (ativadores do plasminogênio) que atuam sobre o plasminogênio, uma enzima proteolítica relativamente inativa, resultando na ativação da plasmina, enzima proteolítica ativa. Regulados por inibidores que ocorrem naturalmente no plasma (os antiativadores), os ativadores do plasminogênio são encontrados em todos os fluidos corporais, incluindo urina, fluido gengival e saliva^{16,18}. Em contrapartida, a atividade plasmínica está sob controle de um grupo de alfa-globulinas presentes no plasma circulante: as antiplasminas²³.

Quando na coagulação sanguínea a fibrina é formada, o ativador do plasminogênio e a plasmina são adsorvidos ao coágulo de modo sequencial e ordenado. A fibrina aumenta essencialmente a concentração local de plasminogênio por criar uma interação adicional entre o ativador de plasminogênio e seu substrato. Na presença de fibrina, a afinidade entre o ativador de plasminogênio e o plasminogênio é bastante elevada, indicando que uma eficiente ativação pode ocorrer²³.

A cicatrização de uma ferida é um mecanismo primário de sobrevivência, perfeitamente ajustada ao coágulo de fibrina inicialmente formado. O reparo de cavidades ósseas pode ser morfológicamente dividido em três fases: exsudativa (caracterizada pela formação do coágulo de fibrina, proliferativa (marcada pela proliferação fibroblástica e capilar) e reparadora (com síntese de colágeno e ossificação)^{2,3,4}.

Alves-Rezende e Okamoto² destacam que o aumento da fibrinólise no estresse estaria diretamente relacionado ao aumento maciço dos níveis dos ativadores do plasminogênio, os quais, incorporados ao coágulo sanguíneo, explicariam sua dissolução e/ou desorganização.

Stringheto e Caruso²⁴ salientam que o estresse vem se tornando problema de saúde pública, já que acomete grande parte da população e sobrecarrega o

sistema de atendimento médico por conta das complicações que provoca, comprometendo o cotidiano dos pacientes, incluindo pacientes idosos.

Considerando-se a influência que o estresse pode ter sobre um organismo e a susceptibilidade da população idosa em desenvolvê-lo, o propósito deste trabalho foi estudar histologicamente em ratos idosos o efeito do estresse crônico sobre a reação do tecido conjuntivo subcutâneo.

MATERIAL E MÉTODO

Foram utilizados 60 ratos machos (*Rattus norvegicus*, variedade Wistar), sendo 40 com 8 meses de idade, o que corresponde à sua faixa senil, visto que eles vivem cerca de 1 a 1 ano e 6 meses, para comporem os grupos idoso e idoso-estressado e os demais 40 ratos com as mesmas condições, mas com idade por volta dos 3 meses para comporem os grupos controle e estressado. Durante todo o período experimental os animais foram alimentados com ração granulada Produtor (Anderson Clayton S.A.) e água à vontade, e mantidos em caixas plásticas de 40x32x17 cm, em condições controladas de iluminação (12 horas de luz/12 horas de escuro) e temperatura (21 a 25°C). Os animais foram divididos em 4 grupos que receberam os seguintes tratamentos:

Grupo 1: ratos controle submetidos ao implante subcutâneo com tubos de polietileno contendo soro fisiológico nos lados direito e esquerdo;

Grupo 2: ratos estressados submetidos ao implante subcutâneo com tubos de polietileno contendo soro fisiológico nos lados direito e esquerdo;

Grupo 3: ratos idosos submetidos ao implante subcutâneo com tubos de polietileno contendo soro fisiológico nos lados direito e esquerdo;

Grupo 4: ratos idosos estressados submetidos ao implante subcutâneo com tubos de polietileno contendo soro fisiológico nos lados direito e esquerdo.

Os animais dos grupos 2 e 4 receberam estímulo estressor durante 2 horas diárias no período da manhã pela imobilização em tubos de PVC confeccionados para este fim, conforme metodologia proposta por Alves-Rezende e Okamoto^{2,3}. O estresse foi aplicado nos quarenta dias pré-operatórios e em todos os dias pós-operatórios até o sacrifício.

Para os procedimentos cirúrgicos os animais foram pesados, sedados e anestesiados com solução composta de 1,0ml de cloridrato de tiazina – Rompum Bayer S.A. (0,02 g do sal) e 0,5ml de Ketamina – Dopalen – Agribands do Brasil Ltda (0,05g do sal), administrados lentamente via intramuscular, com seringa descartável, na dosagem de 0,1 ml para cada 100g de massa corpórea. Após tricotomia, na região dorsal dos animais foi realizada incisão com 1.0 cm de extensão sobre a linha média, equidistante da inserção da cauda e da cabeça do animal, e o tecido subcutâneo divulsionado lateralmente, à direita e à esquerda, com o auxílio de tesoura de ponta romba, formando duas lojas cirúrgicas, uma a cada lado da incisão, com

aproximadamente 2,5cm de profundidade. Completadas as lojas cirúrgicas, dois tubos de polietileno estéreis com 10 mm de comprimento e 1mm de diâmetro interno, foram implantados nos animais, à direita e à esquerda e as bordas das feridas suturadas de modo convencional com fio mononylon 4-0.

Em grupos de cinco, os animais foram sacrificados aos 7, 14 e 28 dias pós-operatórios. Após o sacrifício, ambas as tíbias foram seccionadas com tesoura de ponta romba e, após a remoção dos excessos de tecidos duros e moles, foram fixadas em formalina a 10%. A seguir, foram descalcificadas em solução de citrato de sódio e ácido fórmico em partes iguais, e incluídas em parafina para possibilitar a microtomia. Os cortes semi-seriados com 6 micrometros de espessura foram corados com hematoxilina-eosina para estudo histológico.

RESULTADOS

7 DIAS

No Grupo controle observa-se razoável formação de tecido de granulação imaturo altamente celularizado. Uma abundante neoformação vascular com diminutos capilares e início de produção colagênica pelos fibroblastos jovens são as características marcantes deste grupo, além do intenso infiltrado inflamatório predominantemente mononuclear (Figura 1). Nos espécimes examinados, foi comum o achado de fibrina com polimorfonucleares neutrófilos na região correspondente ao interior do tubo preenchido por soro fisiológico, (o que talvez indique a permanência de coágulo na região e conseqüente lentidão na maturação do processo instalado nas bordas do modelo de análise.) No grupo II (Estressado) observa-se grande formação de tecido de granulação com pouca maturidade e grande celularidade, o que sugere um retardo do processo de reparação em relação ao grupo controle. Houve dificuldade na reabsorção do coágulo sanguíneo, caracterizado por atraso tanto na fase de organização quanto de maturação do tecido de granulação (Figura 2). No grupo III (Idoso) ficou evidente certo grau de dificuldade de reparação com pequena extensão de produção de tecido de granulação, além de retardo na reabsorção do coágulo e organização tecidual, pouca celularidade e moderado infiltrado inflamatório mononuclear (Figura 3) No grupo idosos/estressado, intenso processo inflamatório misto com exsudação superficial foi característico com a mesma dificuldade de produção tecidual em relação aos animais dos Grupos II e III. Observou-se ainda quase ausência de formação capilar, colaborando com a indicação de retardo do processo reparatório (Figura 4).

14 DIAS

O processo de maturação da grande formação de tecido de granulação visto no grupo controle de 7 dias é acompanhado nesta fase pela grande produção de colágeno, mas ainda com significativa população celular apesar da redução no número de capilares. A presença de fibrina na superfície analisada corrobora

para os achados de invasão de coágulo pelos tubos preenchidos por líquido e justifica os achados acima descritos (Figura 5). No grupo estressado além de exacerbada produção de tecido de granulação observamos resposta inflamatória intensa de polimorfonucleares neutrófilos em coleção localizada na superfície do tubo introduzido com atraso na maturação do tecido conjuntivo neoformado que possui inúmeros vasos sanguíneos congestos (Figura 6). No grupo Idoso a pouca formação de tecido cicatricial ainda é evidente com permanência de exsudato fibrinoso, mas com certa aceleração do processo quando comparado com o grupo de 7 dias, caracterizada por maior formação vascular e diminuição do processo inflamatório reacional (Figura 7). No grupo Idosos/Estressado, corroborando com os achados microscópicos dos grupos experimentais submetidos ao estresse crônico, houve exacerbação do processo inflamatório com coleção de polimorfonucleares em infiltrado superficial e mononucleares no tecido neoformado em franco atraso de maturação, somados aos achados de pouca produção colagênica e alta população celular (Figura 8).

28 DIAS

No Grupo Controle o processo de reparo sofre maturação com aumento considerável de fibras colágenas, diminuição do infiltrado inflamatório e número de vasos capilares, mas permanece a exsudação superficial de fibrina (Figura 9). No Grupo Estressado houve retração e maturação do tecido conjuntivo neoformado, além de fibrose intensa substituindo o tecido anteriormente produzido, podendo ser observada sob superfície de fibrina contendo polimorfonucleares neutrófilos (Figura 10). No Grupo Idoso um quadro de fibrose intensa pode ser observado nos espécimes analisados indicando completa maturação do processo de reparo com pequena exsudação de fibrina superficial livre de infiltrado inflamatório (Figura 11). No Grupo Idoso/Estressado, apesar de relativa maturação do tecido conjuntivo neoformado com produção colagênica e diminuição da população celular, houve infiltração de polimorfonucleares junto a fibrina superficial e em quase todos os espécimes analisados coleções de extensão variável de hemossiderina foram observadas (Figura 12).

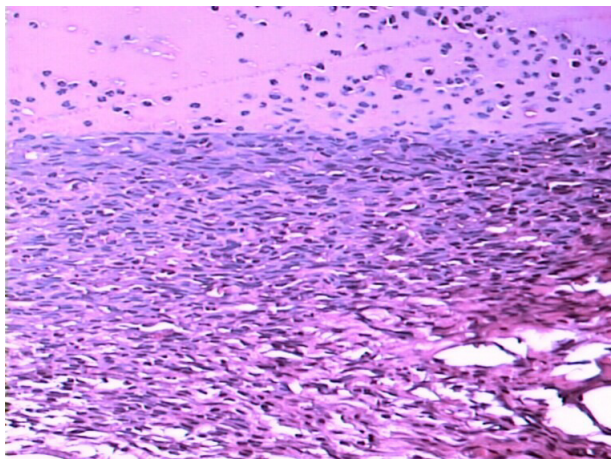


Figura 1 - Grupo Controle - 7 dias

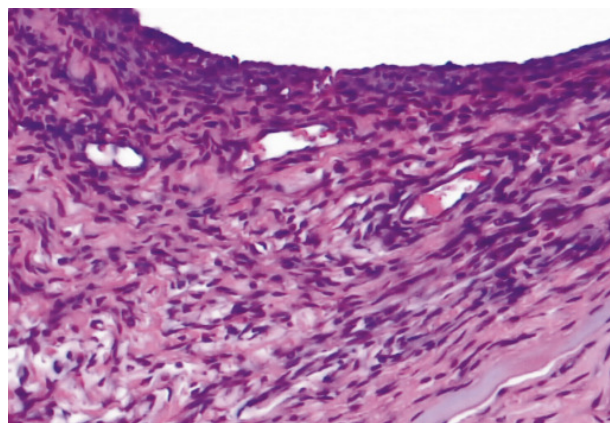


Figura 2 - Grupo Estresse - 7 dias

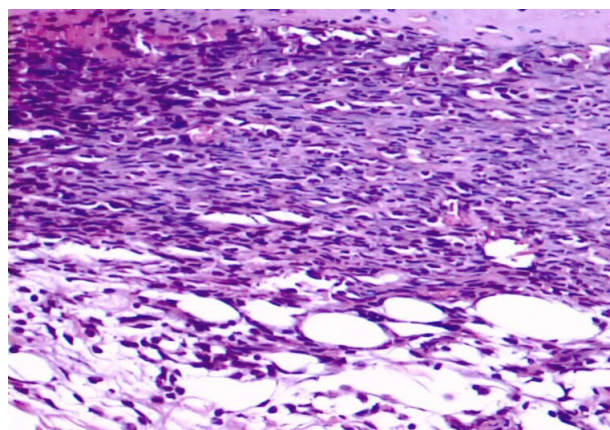


Figura 3 - Grupo Idoso - 7 dias

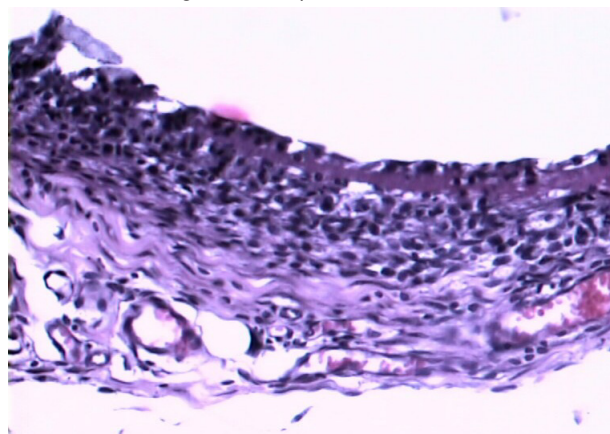


Figura 4- Grupo Idoso/Estressado - 7 dias

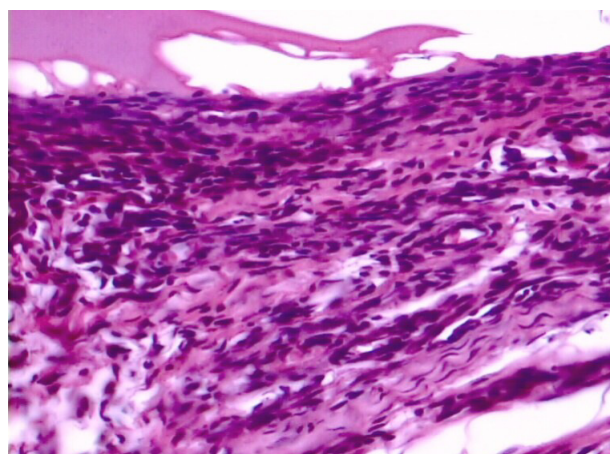


Figura 5 - Grupo Controle - 14 dias

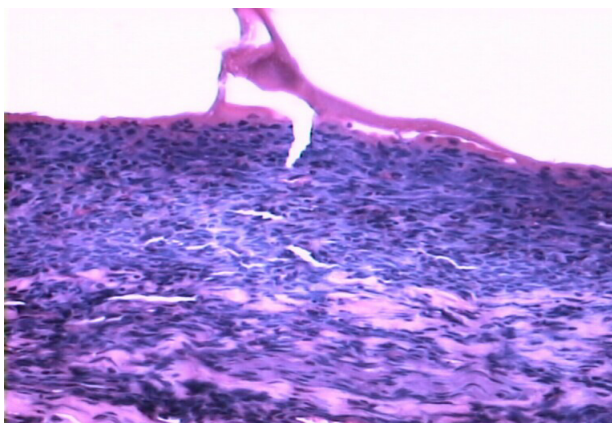


Figura 6 - Grupo Estresse - 14 dias

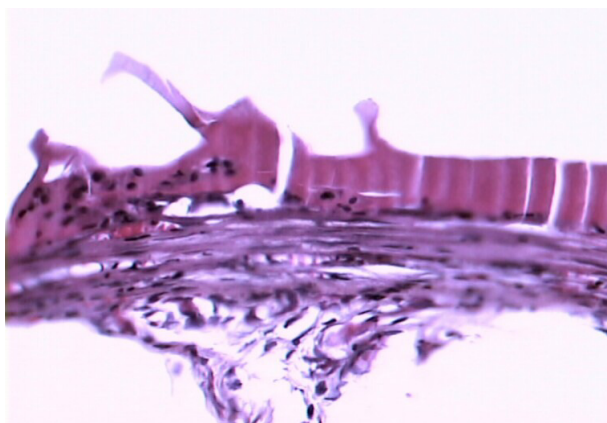


Figura 10 - Grupo Estresse - 28 dias

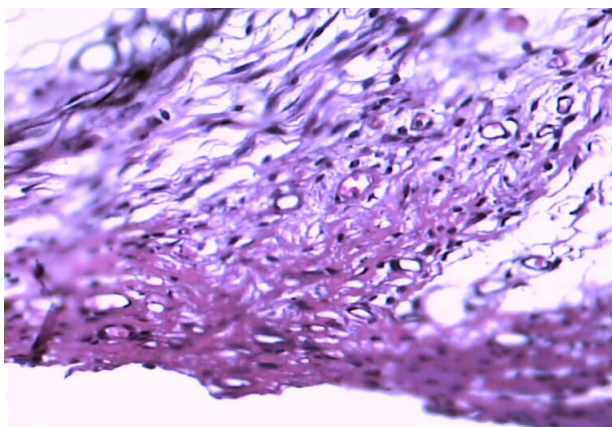


Figura 7 - Grupo Idoso - 14 dias

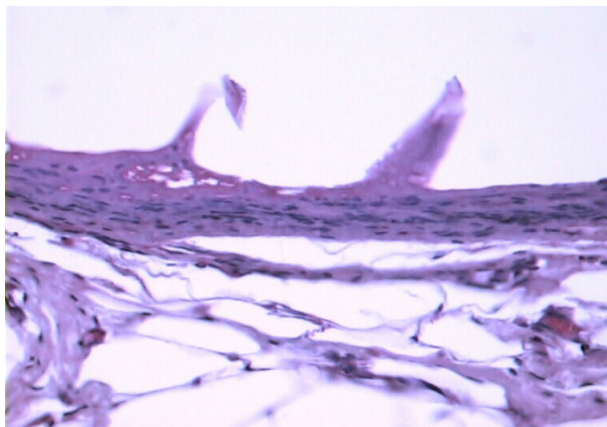


Figura 11 - Grupo Idoso - 28 dias

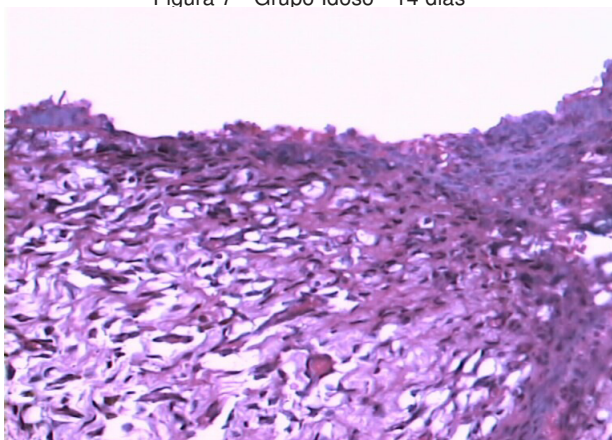


Figura 8 - Grupo Idoso/Estressado - 14 dias

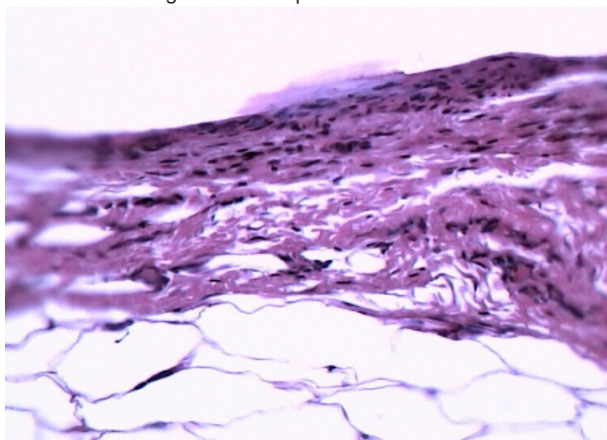


Figura 12 - Grupo Idoso/Estressado - 28 dias

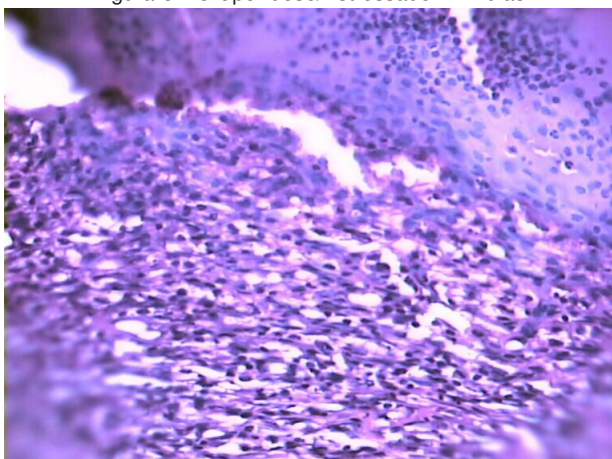


Figura 9 - Grupo Controle - 28 dias

DISCUSSÃO

A resposta neuroendócrina ao estresse físico e psicológico inclui a liberação de adrenocorticotrofina (ACTH) pela hipófise anterior, de corticóides (glico e mineralocorticóides) pelo córtex da adrenal, de epinefrina pela medula da adrenal e de norepinefrina pelas terminações nervosas simpáticas¹³.

Os corticosteróides inibem não só os fenômenos iniciais do processo inflamatório (edema, deposição de fibrina, dilatação capilar e migração de leucócitos), mas também suas manifestações mais tardias (proliferação de capilares e fibroblastos, deposição de colágeno e posteriormente, cicatrização). Saito et al.²¹ verificaram que o cortisol liberado no 3º e 7º dia pós-operatórios inibiu o

crescimento de fibroblastos *in vitro*, sugerindo dificuldades na formação de tecido de granulação. Esta inibição de proliferação dos fibroblastos pelo cortisol também foi anteriormente observada por Lee e Bols¹⁵.

Os resultados obtidos no presente experimento apontam para um atraso na reabsorção do coágulo sanguíneo nos grupos estresse e idoso-estresse quando comparados ao grupo controle. Dados semelhantes ao grupo estressado foram encontrados por Alves-Rezende e Okamoto^{2,3} e Alves-Rezende et al.⁴. Este achado estaria relacionado não só a fibrinólise sistêmica disparada pelos altos níveis de ativadores do plasminogênio, liberados pelas células endoteliais em resposta ao aumento das catecolaminas pelo estresse, como também à fibrinólise local, desencadeada pelos ativadores de plasminogênio presentes na saliva, fluido gengival ou liberados pelas células lesadas no ato cirúrgico. Graessler et al.¹⁰ acrescentam que o estresse por imobilização resulta em resposta potencializada das catecolaminas e inibição da resposta do ACTH à hemorragia, sugerindo portanto aumento da susceptibilidade à hemorragia frente ao estresse.

Por outro lado, observou-se neste mesmo grupo diminuição na taxas de formação do tecido conjuntivo; o decréscimo na fibrinogênese é atribuído por Alves-Rezende e Okamoto^{2,3} e Bombonato⁷ não somente ao atraso na organização do coágulo sanguíneo, como também à inibição do crescimento fibroblástico, com alteração na formação do tecido de granulação.

O profundo atraso no grupo idoso-estresse, traduzido por quase ausência de formação vascular e presença de infiltrado inflamatório até o período final de observação, poderia ser explicado, segundo Kawano et al.¹², pelo aumento na excreção basal de corticosterona, característico do envelhecimento, o qual sugere alteração no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.

Com base nos resultados encontrados é possível destacar também que o grupo Idoso mostrou durante o período de observação cone capsular mais discreto junto à abertura tubular, quando comparado ao grupo controle. Isto mostrou-se evidente pelo discreto aumento da degradação de colágeno e necrose de contato neste grupo. Para Rasik e Shukla²⁰, baixos níveis de antioxidantes (catalase), glutatona (GSH), ácido ascórbico (AA) e vitamina E) jogam um papel importantíssimo no retardo de cicatrização de feridas em ratos idosos.

Certamente, o grau de formação de tecido de granulação e a extensão da fibrose são indicadores da capacidade de resposta do organismo, já que a substituição do tecido inflamatório por um complexo de fibras colágenas representa a resolução da resposta inflamatória inicial. A avaliação comparativa da fibrose encontrada em nossos achados histológicos pode ser considerada um parâmetro para a verificação da menor capacidade de resposta dos grupos idoso-estresse e estresse.

CONCLUSÃO

Com base na metodologia empregada e nos resultados obtidos podemos concluir que:

a) o estresse crônico atrasou a reparação do tecido conjuntivo subcutâneo no grupo estressado quando comparado ao grupo controle;

b) o estresse crônico atrasou a reparação do tecido conjuntivo subcutâneo no grupo Idoso/estressado quando comparado ao grupo controle;

ABSTRACT

Physiological functions undergo a gradual retardation that begins around 25-30 years and extends to the death. Moreover, this change affects most severely the activities more complex and more intricate responses to tensions or stress. The purpose of this study was to evaluate histologically in aged rats the effect of chronic stress on the reaction of subcutaneous connective tissue. The purpose of this study was to evaluate histologically in aged rats the effect of chronic stress on the reaction of subcutaneous connective tissue. For this purpose, 60 rats were divided into four groups (GI (control), GII (stressed), GIII (elderly) and GIV (aged / stressed) received dorsal subcutaneous implants of polyethylene tubes containing saline solution. In groups of four animals were sacrificed at 7, 14 and 28 days postoperatively. The results allowed to observe more intense inflammatory reaction and tissue organization later in the aged animals subjected to stress.

UNITERMS: Wound healing; Aged, Hypothalamo-hypophyseal system, Pituitary-adrenal system.

REFERÊNCIAS

1. Alves-Rezende MCR, Bispo ACO. Contribuição ao estudo do perfil do egresso de odontologia frente ao atendimento odontológico do paciente idoso. Rev Assoc Paul Cir Dent. 2001; 22: 1-6.
2. Alves-Rezende MCR, Okamoto T. Effects of fibrin adhesive material (Tissucol) on alveolar healing in rats under stress. Braz Dental J. 1997; 8:13-9.
3. Alves-Rezende MCR, Okamoto T. Influência do estresse no processo de reparo em feridas de extração dental: estudo histológico em ratos. Rev Odontol Unesp. 1989; 18:119-30.
4. Alves-Rezende MCR, Kusuda RK, Alves LMN, Okamoto T, Okamoto R, Alves-Rezende LGR, Alves-Claro APR. Efeito do estresse crônico de contenção sobre o reparo de cavidades ósseas: estudo histológico em tíbias de ratos. Rev Odontol Araçatuba. 2009; 30: 71-6.
5. Berger FM. Effect of antianxiety drugs on fear and stress. Behav Sci. 1980; 25: 315-21.
6. Betts NJ, Barber HD. The pathophysiology of aging. In: Fonseca RJ, Davis WH. Reconstructive preprosthetic oral and maxillofacial surgery. Philadelphia: Saunders; 1995: 3-18.

7. Bombonato KF. Estudo histométrico do efeito do estresse e do tratamento com diazepam no reparo alveolar de ratos. [Dissertação]. Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. 1998.
8. Bumpy RL, Kolodny SC. Fibrinolysis: a possible factor in the control of postoperative hemorrhage in the patient with hemophilia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1973; 36:195-200.
9. Cançado FA. Noções práticas de geriatria. Belo Horizonte: Coopmed; 1994. 419p.
10. Graessler J, Kvetnansky R, Jezova D, Dobrakokova M, Van Loon GP. Prior immobilization stress alters adrenal hormone responses to hemorrhage in rats. *Am J Physiol.* 1989; 257:661-7.
11. Jimenez MAL. Efeito da hemidecorticação sobre o controle neuro-endócrino do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. [Tese]. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. 1990.
12. Kawano S, Ohmori S, Kanda K, Ito T, Murata Y, Seo H. Adrenocortical response to tail suspension in young and old rats. *Environ Med.* 1994; 38: 7-12.
13. Komesaroff PA, Funder JW. Differential glucocorticoid effects on catecholamine response to stress. *Endocrinol Metab.* 1994; 29:118-28.
14. Lakatta EG. Alterações normais do envelhecimento. In: Abrams WB, Berkow R. Manual Merck de geriatria. São Paulo: Rocca; 1994. 330-46.
15. Lee LE, Bols NC. Action of cortisol on the proliferation of rainbow trout fibroblasts. *Cell Tissue Kinet.* 1989; 22: 291-301.
16. Lucas ON, Fujita D, Bremner F. Plasminogen activator in the normal gingiva of dog. *J Period Res.* 1975; 10: 203-10.
17. Merli GJ, Weitz HH. Emergências geriátricas. In: Abrams WB, Berkow R. Manual Merck de Geriatria. São Paulo: Rocca, 1994: 14-25.
18. Moody GH. Plasminogen in human saliva. *Int J Oral Surg.* 1982; 11: 110-3.
19. Padilha DMP. A saúde bucal de pacientes idosos: aspectos clínicos de um grupo de idosos ingleses e clínico-radiográficos de um grupo de idosos brasileiros. [Tese] – Faculdade de Odontologia, Pontifícia Universidade Católica. Porto Alegre; 1997.
20. Rasik AM, Shukla A. Antioxidant status in delayed healing type wounds. *Int J Exp Pathol.* 2000; 81:257-63.
21. Saito T, Tazawa K, Yokoyama Y, Saito M. Surgical stress inhibits the growth of fibroblasts through the elevation of plasma catecholamine and cortisol concentrations. *Surg Today.* 1997; 27: 627-31.
22. Selye H. The general adaptation syndrome and the disease of adaptation. *J Clin Endocrinol.* 1946; 6: 117-52.
23. Sherry S. Fibrinolysis. *Ann Rev Med.* 1968; 19: 247-59.
24. Stringheto K, Caruso M. No limite. Isto é. 1999: 15: 47-54.
25. Wedgwood D. The fibrinolytic system with special reference to its relevance to oral surgery. *Br J Oral Surg.* 1970; 8: 82-92.

Endereço para correspondência

Maria Cristina Rosifini Alves Rezende

Departamento de Materiais Odontológicos e Prótese
Faculdade de Odontologia de Araçatuba (Unesp)
rezende@foa.unesp.br