



**CESPU**  
INSTITUTO UNIVERSITÁRIO  
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

# **A influência das hormonas femininas na saúde periodontal**

**Revisão integrativa**

**Laura Carla Lou JOLY**

**Dissertação conducente ao Grau de Mestre em Medicina Dentária (Ciclo Integrado)**

—

**Gandra, junho de 2023**

**Laura Carla Lou JOLY**

**Dissertação** conducente ao **Grau de Mestre em Medicina Dentária**  
**(Ciclo Integrado)**

**A influência das hormonas femininas na saúde periodontal**  
**Revisão integrativa**

Trabalho realizado sob a Orientação de  
**Maria Cristina de Paiva-Manso Trigo Cabral**

## **DECLARAÇÃO DE INTEGRIDADE**

Eu, Laura Carla Lou Joly, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste trabalho, confirmo que em todo o trabalho conducente à sua elaboração não recorri a qualquer forma de falsificação de resultados ou à prática de plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria do trabalho intelectual pertencente a outrem, na sua totalidade ou em partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores foram referenciadas ou redigidas com novas palavras, tendo neste caso colocado a citação da fonte bibliográfica.



**CESPU**  
INSTITUTO UNIVERSITÁRIO  
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

## Dedicatória

Dedico este trabalho,

Je dédie ce travail,

À mes merveilleux parents, sans qui, rien de tout cela n'aurait été possible.

Aucun mot ne suffirait à exprimer l'amour et la reconnaissance que je vous porte.

Vous, qui avez fait de mes études, une véritable priorité, cet aboutissement est le fruit de vos efforts, de vos sacrifices, de vos encouragements et de votre soutien permanent.

Merci d'avoir été là dans tous ces moments, d'avoir su m'épauler, m'orienter et me permettre de faire les bons choix. Deux pays différents, pour autant, je sais, ô combien vous avez vécu cette aventure pleinement avec moi. Je tiens d'ailleurs à évoquer notre relation, très entière et toute aussi fusionnelle, qui nous lie depuis toujours, et qui demeure encore plus forte au fil de ces années passées.

Parfois parsemés de doutes et d'inquiétudes, nous arrivons, tous les trois ensemble, à la fin de ce parcours scolaire; et plus heureuse que jamais, je vous dois tout.

À ma mère, mon modèle féminin par excellence, ma meilleure alliée dans la vie de tous les jours, merci d'avoir toujours été d'une grande écoute et de bons conseils,

À mon père, mon super héros, que je n'ai jamais cessé de regarder avec mes yeux de petite fille, merci d'avoir toujours su rebondir et solutionner les situations, quelles qu'elles aient pu être.

*Et si le ciel avait une boîte postale:*

À la mémoire de mon grand-père, pour qui cet accomplissement aurait été, sans aucun doute, sa plus grande fierté. Si seulement j'avais su, au moment de te quitter, j'aurais aimé te dire qu'un jour, on m'appellerait Docteur.

À la mémoire de mon arrière-grand-mère, pour qui, l'obtention de ce diplôme représentait une réelle source de motivation et était d'une grande importance.







## **Agradecimentos**

Sinto-me muito abençoada por ter pessoas tão importantes em minha vida, por isso, quero expressar a minha gratidão e os meus mais sinceros agradecimentos,

Je me sens très chanceuse d'avoir des personnes aussi importantes dans ma vie, pour cela je tiens à exprimer ma gratitude et mes remerciements les plus sincères,

À ma famille et à ceux qui me sont chers.

À ma grand-mère, pour son investissement et son dévouement depuis ma plus jeune enfance; tu as été d'un réel soutien tout au long de ma scolarité.

À mes grands-parents paternels, qui ont toujours pris à cœur mes études, merci pour vos encouragements qui m'ont accompagnée durant ces années.

À Yoann, mon véritable pilier au quotidien dans cette belle aventure. À ce pays, que l'on ne pourra jamais oublier et qui aura bouleversé nos vies pour toujours. À ce métier, que l'on partagera donc, bientôt, tous les deux. À cette relation unique, qui est la nôtre, si évidente tant elle est complémentaire, débordante de complicité. Merci pour ton implication dans ce projet, pour tes précieux conseils, tes lectures et relectures; pour tous nos souvenirs, nos moments, et ceux qui sont à venir. Je suis très fière de t'avoir à mes côtés et impatiente de la vie et de l'avenir qu'il nous reste à construire.

À ses parents, ainsi qu'aux membres de sa famille, pour leur gentillesse, leur générosité et pour m'avoir accueillie, si chaleureusement, parmi les leurs.

À mes amis, pour leur fidélité durant toutes ces années, à ceux qui ne m'ont pas oubliée malgré les kilomètres qui nous séparaient, ceux qui ont trouvé le temps de venir me rendre visite, ceux qui ont régulièrement pris de mes nouvelles, et à ceux que j'ai pu rencontrer ici.

Aux amis de mes parents, à mon parrain, mes tantes adoptives, si je puis dire ainsi ; ceux dont aujourd’hui je considère comme ma propre famille.

Au Dr. Marie-Laure Courtat, qui a volontiers accepté, et à plusieurs reprises, ma présence dans son cabinet ; merci pour sa pédagogie, sa bienveillance et son partage.

Aux praticiens de la Clinique du Cannet-des-Maures, Dr. Artz, Dr. Maccotta, Dr. Bertin, Dr. Dorance, ainsi qu’aux secrétaires et assistantes, pour leur intégration parmi leur équipe, leur sympathie, leur professionnalisme, leur patience, leurs conseils et leurs explications.

Au Dr. François Casals, pour nos nombreux échanges instructifs et sa philosophie de vie.

Parce que chaque expérience est enrichissante et que nulle rencontre n’arrive par hasard, merci à ceux qui auraient pu croiser mon chemin, de près ou de loin.

Esta mensagem é para reconhecer a contribuição da minha excelentíssima professora e orientadora da dissertação, Cristina Cabral, sem quem, não teríamos chegado nesse projeto. Agradeço-lhe pela sua disponibilidade, a sua simpatia e a sua ajuda.

Queria agradecer especialmente o professor Nuno Milhazes pela a sua amabilidade, o seu apoio e a sua ajuda,

Agradeço também o meu binómio pelos momentos passados juntas na clinica e com nossos pacientes.

Para concluir, obrigada ao corpo docente do curso de Medicina Dentaria.

## Resumo

**Introdução:** As hormonas esteróides sexuais femininas: o estrogénio e a progesterona, podem atuar na cavidade oral e são modificadores capaz de influenciar as doenças periodontais. O aumento dos níveis de estrogénio, durante a gravidez, pode resultar de uma predisposição ao aumento do grau da inflamação e ao aparecimento de gengivite. Por outro lado, uma diminuição ou deficiência de estrogénio, principalmente após a menopausa, traduz-se por uma diminuição da densidade óssea, incluindo uma perda óssea alveolar e uma proliferação de agentes patogénicos periodontais, aumentando a formação de osteoclastos e a reabsorção óssea.

**Objetivo:** Avaliar os efeitos das variações hormonais dos esteróides sexuais femininos nas estruturais periodontais ao longo da vida das mulheres.

**Materiais e método:** A pesquisa bibliográfica foi realizada no *Pubmed*, entre 2013 e 2023, com as palavras chave: “Gonadal Steroid Hormones”, “Estrogens”, “Progesterone”, “Periodontal diseases”, “Gingivitis” e “Periodontitis”.

**Resultados:** Em conformidade com a metodologia PICO, 26 artigos foram incluídos neste revisão integrativa.

**Discussão:** Os estrogénios podem influenciar a produção e a regulação das citocinas inflamatórias. Parecem atuar no osso, com a maturação dos osteoblastos, a inibição da atividade dos osteoclastos; mas, podem comprometer a homeostasia e a queratinização do epitélio da gengiva. A progesterona, poderia aumentar a permeabilidade vascular e alterar a produção de colagénio, reduzindo o potencial de reparação dos tecidos.

**Conclusão:** Embora que a placa bacteriana seja o fator iniciador das doenças periodontais, os níveis hormonais impactam a resposta inflamatória aos agentes patogénicos periodontais. As flutuações hormonais impactam o estado inflamatório gengival, a gravidade e a progressão das doenças periodontais.



**CESPU**  
INSTITUTO UNIVERSITÁRIO  
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

## **Abstract**

**Introduction:** The female sex steroid hormones: estrogen and progesterone, can act in the oral cavity and are modifiers capable of influencing periodontal diseases. The increase in estrogen levels during pregnancy may result from a predisposition to an increased degree of inflammation and the appearance of gingivitis. On the other hand, a decrease or deficiency of estrogen, mainly after menopause, translates into a decrease in bone density, including alveolar bone loss and proliferation of periodontal pathogens, increasing osteoclast formation and bone resorption.

**Objective:** To evaluate the effects of hormonal variations of female sex steroids on periodontal structures throughout women's lives.

**Materials and method:** The bibliographical research was carried out in *Pubmed*, between 2013 and 2023, with the keywords: “Gonadal Steroid Hormones”, “Estrogens”, “Progesterone”, “Periodontal diseases”, “Gingivitis” and “Periodontitis”.

**Results:** In accordance with the PICO methodology, 26 articles were included in this integrative review.

**Discussion:** Estrogens can influence the production and regulation of inflammatory cytokines. They seem to act on the bone, with the maturation of osteoblasts, the inhibition of osteoclast activity; however, they can compromise homeostasis and keratinization of the gingival epithelium. Progesterone could increase vascular permeability and alter collagen production, reducing tissue repair potential.

**Conclusion:** Although plaque is the initiator of periodontal disease, hormone levels impact the inflammatory response to periodontal pathogens. Hormonal fluctuations impact the gingival inflammatory status, severity and progression of periodontal diseases.



## Índice Geral

<b>I.</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	1
<b>II.</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	4
<b>III.</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	5
	1. Critérios de elegibilidade .....	5
	1.1. Método PICO .....	5
	1.2. Critérios de inclusão .....	5
	1.3. Critérios de exclusão .....	6
	2. Metodologia da pesquisa bibliográfica .....	7
	3. Fluxograma PRISMA .....	9
<b>IV.</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	10
<b>V.</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	27
	1. Saúde periodontal, ciclo menstrual e puberdade .....	27
	1.1. Generalidades .....	27
	1.2. Modificações dos parâmetros periodontais .....	28
	1.3. Mecanismo de ação das hormonas .....	28
	2. Saúde periodontal e gravidez .....	29
	2.1. Generalidades .....	29
	2.2. Alterações clínicas e periodontais na cavidade oral .....	30
	2.2.1. Manifestações clínicas .....	30
	2.2.2. No 1º trimestre da gravidez .....	30
	2.2.3. No 2º e 3º trimestre .....	31
	2.2.4. No pós-parto .....	31
	2.3. Papel das hormonas no sistema imunológico .....	31
	3. Saúde periodontal e menopausa .....	33
	3.1. Generalidades .....	33
	3.2. Importância do estrogénio .....	34
	3.3. Modificações periodontais .....	36
	3.3.1. Menopausa fisiológica .....	36
	3.3.1.1. Pré-menopausa .....	36
	3.3.1.2. Menopausa .....	36

3.3.1.3. Menopausa precoce .....	36
3.3.2. Condições da menopausa induzidas por ovariectomia .....	37
3.4. Hormonoterapia e tratamento de osteoporose .....	38
4. Saúde periodontal e distúrbios hormonais .....	39
4.1. Síndrome dos ovários policísticos (PCOS) .....	39
4.1.1. Generalidades .....	39
4.1.2. Modificações salivares e periodontais .....	39
4.2. Uso de contraceptivos hormonais .....	40
4.2.1. Generalidades .....	40
4.2.2. Ação das hormonas no organismo e tecidos gengivais ....	40
4.2.3. Modificações periodontais .....	41
4.3. Tratamento da infertilidade .....	42
4.3.1. Indução de ovulação .....	42
4.3.1.1. Generalidades .....	42
4.3.1.2. Modificações periodontais .....	42
4.3.2. Fertilização in vitro (IVF) .....	42
4.3.2.1. Generalidades .....	42
4.3.2.2. Alterações clinicas periodontais .....	43
<b>VI. CONCLUSÃO .....</b>	<b>44</b>
<b>VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>48</b>

## Índice de figuras

Figura 1: Fluxograma PRISMA de estratégia de pesquisa utilizada .....	9
---	---

## Índice de tabelas

Tabela 1: Tabela de metodologia PICO .....	5
Tabela 2: Tabela de metodologia da pesquisa avançada .....	8
Tabela 3: Tabela de resultados organizada com base dos diferentes temas .....	11



## Índice de acrónimos e abreviaturas

**ACH:** Altura da crista alveolar

**AINEs:** Anti inflamatórios não esteroides

**BMD:** Densidade mineral óssea

**BOP:** Sangramento à sondagem

**CAL:** Perda de inserção clínica

**COX2:** Ciclo oxigenase-2

**CP:** Periodontite crónica

**CXCL10:** C-X-C motivo ligante de quimiocina 10

**DMFS Index:** Decayed, Missing and Filled surface índices

**DMFT Index:** Decayed, Missing and Filled Teeth índices

**DMP1-C:** Proteína da matriz de dentina 1 C-terminal

**E2:** 17 $\beta$ -estradiol

**ER- $\beta$ :** Recetor de estrogénio  $\beta$

**FGS:** Índice de Ferriman Gallway – Medida de hirsutismo em mulheres

**FSH:** Hormona folículo-estimulante

**GBI:** Índice de sangramento gengival segundo Ainamo e Bay definido em 1975

**GCF:** Fluido crevicular gengival

**GI:** Índice gengival segundo Löe e Silness

**Gn:** Gonadotrofinas

**GnRH:** Agonistas da hormona liberadora de gonadotrofina

**hCG:** Gonadotrofina coriónica humana

**HsPCR:** Proteína C reativa de alta sensibilidade

**IgA:** Imunoglobulina A

**IL-1 $\beta$ :** Interleucina-1beta

**IL-6:** Interleucina-6

**IL-8:** Interleucina-8

**IL-17:** Interleucina-17

**IL-18:** Interleucina-18

**IMC:** Índices de massa corporal

**IVF:** Fertilização in vitro

**LH:** Hormona luteinizante

**MAPK:** Proteína quinase ativada por mitógeno

**MD:** Dia da menstruação

**mg/dia:** miligrama por dia

**MGI:** Índice gengival modificado

**MS:** *Streptococcus mutans*

**NF- $\kappa$ B:** Fator nuclear-kappa B

**ng/mL:** Nanograma por mililitro

**NLRP3:** Receptor “NOD-like protein 3”

**OD:** Dia de ovulação

**OHI-S:** Índice Simplificado de Saúde Bucal

**OPN:** Osteopontina

**OVX:** Ovariectomizada

**PCOS:** Síndrome dos ovários policísticos

**PCR:** Proteína C-reativa

**PD:** Profundidade de sondagem

**Pg:** *Porphyromonas gingivalis*

**pg/mL:** Picograma por mililitro

**PI:** Índice de placa definido pelo Løe e Silness

**PmD:** Dia da pré-menstruação

**RANK:** Recetor do fator nuclear  $\kappa$ B ligando

**RANKL:** Ativador do recetor do fator nuclear  $\kappa$ B ligando

**REC:** Recessão gengival

**ROS:** Espécies reativas do oxigénio

**TLR:** “Toll-like” recetor

**TNF- $\alpha$ :** Fator de necrose tumoral alfa

**TNF- $\beta$ :** Fator de necrose tumoral beta

**$\mu$ g:** Micrograma

## I. Introdução

A gengiva, o ligamento periodontal, o cemento e o osso alveolar constituem o periodonto (1).

A doença periodontal é uma condição inflamatória comum, induzida por bactérias, destruindo progressivamente os tecidos de suporte do dente (2, 3, 4).

A fase inicial desta patologia chama-se gengivite e afeta apenas os tecidos moles. A periodontite é a forma mais grave, causando sangramento gengival, geralmente acompanhado de mobilidade dentária e pode levar à perda das peças dentárias; afeta principalmente o osso alveolar, com perda de inserção clínica e atinge 23% das mulheres entre 23 e 54 anos (2, 5).

A placa bacteriana é o principal fator etiológico no início da doença periodontal (6).

As hormonas esteroides sexuais femininas como o estrogénio e a progesterona podem atuar na cavidade oral e são um importante fator modificador capaz de influenciar as doenças periodontais (7, 8). Embora não sejam o fator desencadeante, podem provocar uma resposta exacerbada do hospedeiro ao biofilme bacteriano (5, 9).

A partir da puberdade, a hipófise, estimulada pela GnRH, secreta LH e FSH para a circulação sanguínea, o que leva a secreção de estrogénio e progesterona pelos ovários (10).

Os estrogénios fisiológicos encontram-se em três formas, das quais o estradiol é a forma mais comum em mulheres em idade fértil. Durante os ciclos menstruais esses níveis de estradiol variam de 5 pg/ml até um pico de 200-500 pg/ml, o que vai desencadear imediatamente a ovulação (11).

Durante a gravidez, os níveis de progesterona e estrogénio aumentam consideravelmente, chegando a uma produção de 20 mg/dia de estradiol e 300 mg/dia de progesterona; conseqüentemente, as manifestações periodontais são mais frequentes com risco de aumento da inflamação e sangramento gengival (12, 13, 14).

Após a menopausa, geralmente a partir de 45 anos, os níveis de estradiol caem brutalmente abaixo de 20pg/ml, resultando frequentemente a osteoporose com reabsorção óssea excessiva (4, 15, 16).

Existem vários recetores de estrogénio e progesterona nos tecidos gengivais da cavidade oral, permitindo uma interação estreita com os tecidos do periodonto (8).

Os estrogénios são conhecidos por influenciar a proliferação, diferenciação e crescimento celular, particularmente os queratinócitos e fibroblastos gengivais e podem atuar na regulação de citocinas pró-inflamatórias, desempenhando um papel essencial na progressão da inflamação gengival (7, 12, 17, 18). A progesterona parece atuar na permeabilidade dos vasos sanguíneos e na produção de colagénio (7).

Os estudos recentes sugerem que as alterações hormonais encontradas nas mulheres ao longo da vida induzem, portanto, alterações clínicas, citológicas e microbiológicas, com impacto na saúde periodontal (2).

Um aumento dos níveis de estrogénio, durante a gravidez por exemplo, pode resultar de uma predisposição ao aumento do grau da inflamação e ao aparecimento de gengivite (15). Por outro lado, uma diminuição ou uma deficiência de estrogénio, principalmente após a menopausa, traduz-se por uma diminuição da densidade óssea, incluindo uma perda óssea alveolar e uma proliferação de agentes patogénicos periodontais, aumentando a formação de osteoclastos e a reabsorção óssea (4, 9, 15).

Essas alterações gengivais também foram observadas em mulheres sob tratamento hormonal ou sob uso de anticoncepcionais orais com aumento da inflamação (19).

Os contraceptivos orais, constituídos por estrogénio e/ou progesterona sintéticos, simulam um estado de gravidez, inibem a ovulação ao interromper a função hormonal fisiológica e constituem um fator de risco para doenças gengivais (1, 12).

Nos protocolos de fertilização *in vitro* ou na indução da ovulação, os ovários são estimulados com hormonas que parecem ter um efeito prejudicial no equilíbrio periodontal (19).

Entre os distúrbios hormonais encontrados nas mulheres, a síndrome dos ovários policísticos é caracterizada por um excesso de androgénios portanto, hormona masculina, com anovulação crónica e afeta 6% das mulheres em idade reprodutiva. Além de seu impacto na saúde em geral, parece estar intimamente relacionado aos distúrbios orais e periodontais em especial (8, 20).

## II. Objetivos

### **Objetivo principal:**

Avaliar os efeitos das variações hormonais dos esteróides sexuais femininos nas estruturais periodontais ao longo da vida das mulheres.

### **Objetivos secundários:**

- Avaliar se as modificações hormonas podem atuar nas estruturais periodontais.
- Compreender como as alterações das hormonas, tais como estrogénio ou progesterona, podem influenciar as modificações periodontais.
- Determinar quais são as alterações hormonas as quais são submetidas as mulheres e identificar os diferentes tipos de estados hormonais ao longo da vida:
  - Num estado fisiológico: na puberdade ou a partir do aparecimento do ciclo menstrual, na gravidez ou na menopausa.
  - Num estado patológico: com distúrbios de ovulação – PCOS
  - Num estado indutivo por tratamentos hormonais: sob uso de anticoncecionais orais, sob tratamento contra infertilidade, sob tratamento da osteoporose
  - Num estado indutivo *in vivo* em laboratório nos animais para reproduzir as condições hormonais que podemos encontrar nas humanas.

### III. Materiais e métodos

#### 1. Critérios de elegibilidade

##### 1.1. Método PICO

Para realizar essa revisão integrativa, a pesquisa bibliográfica foi realizada na base de dados científicos *Pubmed*, de acordo com a metodologia PICO (Patient, Interest, Comparison, Outcome).

Tabela 1: Metodologia PICO

Paciente, População ou Problema	A saúde periodontal das pacientes do sexo feminino em vários estados hormonais: fisiológicos, patológicos ou indutivos por diversos tratamentos hormonais
Intervenção ou Interesse	Avaliar como as estruturais periodontais podem ser influenciadas pela variações das hormonas esteróides sexuais
Comparação	Comparar o impacto das hormonas sexuais no periodonto das mulheres ao longo da sua vida: nos ciclos menstruais fisiológicos, sob uso de contraceptivos orais, durante uma gravidez ou na menopausa; assim como as pacientes com PCOS, sob tratamento contra infertilidade de tipo IVF ou por indução de ovulação ou sob uso de medicação para a osteoporose
Resultados	As hormonas sexuais são importantes fatores modificadores que podem influenciar o aspeto do periodonto e a patogénese da doença periodontal

##### 1.2. Critérios de inclusão

- Artigos encontrados na base de dados *Pubmed*
- Artigos encontrados na “MeSH (Medical Subject Headings) Database” no *Pubmed*
- Artigos publicados e aceites entre 2013 e 2023
- Artigos disponíveis em inglês
- Artigos disponíveis integralmente em formato digital
- Estudos relativos à saúde periodontal nas mulheres em condições hormonais diferentes



- Estudos com mulheres durante os ciclos menstruais fisiológicos ou sob uso de contraceptivos orais ou na gravidez ou na menopausa; assim como as pacientes com distúrbios hormonais, com PCOS ou sob tratamento contra infertilidade de tipo IVF ou por indução de ovulação ou sob uso de medicação por osteoporose
- Estudos com administração de hormonas femininas, tipo: estradiol, estrogénio ou progesterona, com qualquer relação com o periodonto ou com o microbioma da cavidade oral
- Estudos clínicos, longitudinais observacionais, longitudinais prospetivos, longitudinais comparativos, transversais prospetivos, transversais comparativos, relatos de casos, analíticos descritivos, ensaios randomizados controlados, estudos casos-controlos.
- Estudos experimentais nos animais, de tipo *in vivo* e de sexo feminino, com indução de condição hormonal encontrada em mulheres
- Estudos experimentais *in vitro*

### 1.3. Critérios de exclusão

- Artigos publicados e/ou aceites antes 2013
- Estudos incluindo sexo masculino, homens ou testosterona
- Pacientes com doença sistémica (lúpus eritematoso), diabéticas, obesidade, com vírus da imunodeficiência humana (VIH) , com cancro ou sob tratamento do cancro
- Pacientes sob uso de antibioterapia ou medicação que influênciam o periodonto
- Pacientes com tratamento ortodôntico
- Pacientes com antecedentes de tumores gengivais ou com épulis gravídico
- Estudos relativos aos casos de periimplantite
- Estudos relativos ao bebé, parto prematuro ou pré-eclampsia nas gestantes
- Nos resultados dessa revisão integrativa, foram excluídos todos artigos de tipo: meta-análises, revisões sistemáticas ou “Review”

## 2. Metodologia da pesquisa bibliográfica

A pesquisa bibliográfica foi realizada com o objetivo de responder à nossa problemática, ou seja: Como as variações das hormonas femininas presentes nas mulheres ao longo de uma vida, podem influenciar e manifestar-se nos tecidos periodontais ?

Por isso e segundo os critérios de elegibilidade ou seja critérios de inclusão e exclusão, uma pesquisa de vários artigos científicos foi feita na base de dados *Pubmed* através 6 palavras chave seguintes:

- Gonadal Steroid Hormones
- Estrogens
- Progesterone
- Periodontal Diseases
- Gingivitis
- Periodontitis

Em primeiro lugar, foi feita uma pesquisa que consistiu à usar a funcionalidade “MeSH Database” com palavras chave organizadas de maneira à obter todos artigos possivelmente interessantes: (“Gonadal Steroid Hormones”[Mesh]) OR (“Estrogens”[Mesh]) OR (“Progesterone”[Mesh])) AND (“Periodontal diseases”[Mesh]) OR (“Gingivitis”[Mesh]) OR (“Periodontitis”[Mesh])), dos quais 10 artigos foram selecionados. Dentre esses artigos e por leitura de 2 bibliografias de 2 artigos diferentes, 2 novos artigos foram selecionados também.

Depois, a mesma pesquisa foi feita sem “MeSH Term”: ((Gonadal steroid hormones) OR (estrogens) OR (progesterone)) AND ((Periodontal Diseases) OR (Gingivitis) OR (Periodontitis)), dos quais 11 artigos foram selecionados e 1 revisão sistemática foi selecionada a fim de avaliar e usar 3 artigos encontrados.

Tabela 2: Metodologia de pesquisa avançada

Base de dados	Método da pesquisa	Artigos encontrados dentro os 10 últimos anos	Artigos selecionados
<i>Pubmed</i> MeSH Database	((("Gonadal Steroid Hormones"[Mesh]) OR ("Estrogens"[Mesh]) OR ("Progesterone"[Mesh])) AND ((("Periodontal diseases"[Mesh]) OR ("Gingivitis"[Mesh]) OR ("Periodontitis"[Mesh])))	62	<b>10</b>
<i>Pubmed</i>	((Gonadal steroid hormones) OR (estrogens) OR (progesterone)) AND ((Periodontal Diseases) OR (Gingivitis) OR (Periodontitis))	241	<b>11</b> (+ 1 revisão sistemática)
Bibliografia de um dos artigos selecionados no <i>Pubmed</i> MeSH database	Na bibliografia do artigo: Khosravisamani M e al. "Effect of the menstrual cycle on inflammatory cytokines in the periodontium." (2014)	-	<b>1</b>
Bibliografia de um dos artigos selecionados no <i>Pubmed</i> MeSH database	Na bibliografia do artigo: Gürsoy M e al. "High salivary estrogen and risk of developing pregnancy gingivitis." (2013)	-	<b>1</b>
Bibliografia da revisão sistemática selecionada no <i>Pubmed</i>	Na bibliografia da revisão sistemática: Ali I e al. "Oral Health and Oral Contraceptive - Is it a Shadow behind Broad Day Light? A Systematic Review" (2016)	-	<b>3</b>
Total dos artigos selecionados por resultados dessa revisão integrativa			<b>26</b>

De forma a otimizar este trabalho, e para abordar mais o assunto na sua integralidade, foram encontrados 4 revisões tipo "Review" ou meta-análise com interesse para incluir na introdução e na discussão deste revisão integrativa.

### 3. Fluxograma PRISMA

A metodologia PRISMA é um conjunto mínimo de itens baseados em provas para relatórios em revisões integrativas sistemáticas e meta-análises.

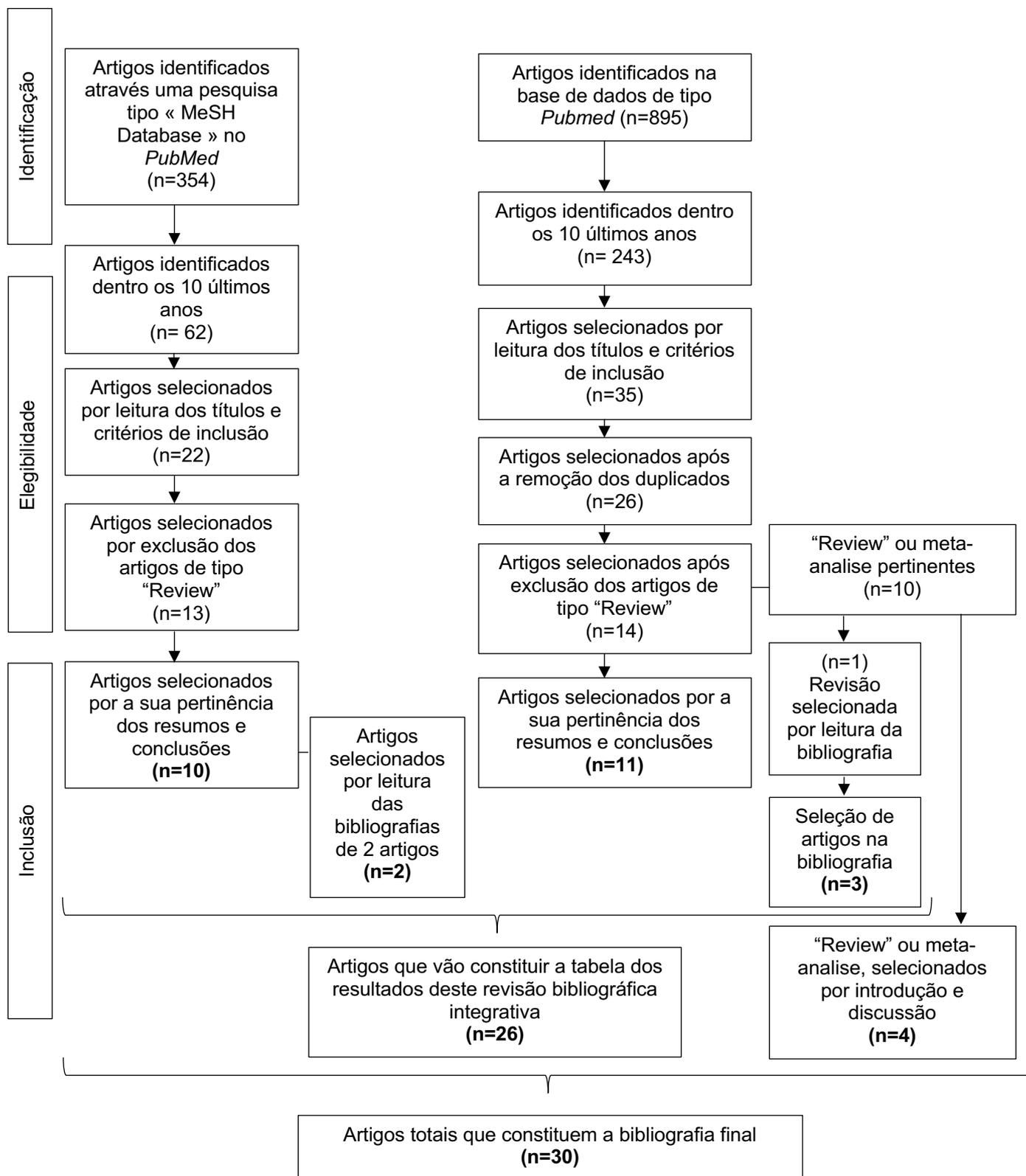


Figura 1: Fluxograma PRISMA de estratégia de pesquisa utilizada

## **IV. Resultados**

No final da pesquisa, em conformidade com os critérios de inclusão, de exclusão e por motivo da pertinência, 26 artigos foram incluídos na presente revisão bibliográfica integrativa e avaliados individualmente de acordo com os objetivos deste estudo.

Dentro esses artigos, registamos 2 artigos que abordam o ciclo menstrual regular, 8 artigos que estudam os distúrbios hormonais e de ovulação, dos quais, 2 artigos tratam-se de pacientes com PCOS, 4 estudam as mulheres sob uso de anticoncepcionais orais e 2 interessam-se as mulheres sob tratamento hormonal de infertilidade (IVF ou indução de ovulação). Este trabalho inclui, também, 6 artigos relativos à gravidez e 10 artigos relativos à menopausa, deficiência estrogénica, com osteoporose ou tratadas para osteoporose.

Relativamente aos estudos, registamos 20 artigos em humanas, 4 estudos animais *in vivo* e 2 *in vitro*.

Num objetivo de obter alguns artigos na sua integralidade, que não são disponibilizados em versão digital, foi solicitado aos autores o seu envio por e-mail.

A tabela que apresenta os resultados seguintes foi organizada com base nos diferentes temas.

Tabela 3: Tabela de resultados organizada com base dos diferentes temas

<b>Autores Ano</b>	<b>Tipo de estudos</b>	<b>Objetivo</b>	<b>População avaliada, tamanho do estudo e condição hormonal</b>	<b>Parâmetros avaliados</b>	<b>Resultados</b>	<b>Conclusões</b>
Khosravisamani M, Maliji G, Seyfi S, Azadmehr A, Abd Nikfarjam B, Madadi S, Jafari S.  2014  (10)	Estudo longitudinal observacional	Avaliar o impacto do ciclo menstrual sobre os níveis de IL-1 $\beta$ e de TNF- $\alpha$ no GCF e sobre os parâmetros clínicos periodontais, seja, GBI e MGI, em mulheres com saúde periodontal.	N=27 mulheres, Com idade entre 18 e 25 anos, não fumadoras, sem doenças sistêmicas, periodontalmente saudáveis (sem antecedentes de periodontite ou gengivite e com o GBI de Ainamo e Bay que mostra um BOP < 10% dos sítios), com ciclo menstrual regular (duração média 29,24 $\pm$ 0,98 dias), não gestante e que não amamenta, sem uso de contraceptivos hormonais ou tratamentos modificadores dos hormonas e sem uso de antibioterapia ou de AINEs durante os 3 últimos meses antes o início do estudo.	Os parâmetros clínicos foram registrados nos MD (dias 1-2 do ciclo), OD (dias 12-14) e PmD (dias 22-24). O GCF e a saliva foram coletados em cada fase do estudo para avaliar os níveis de IL-1 $\beta$ , de TNF- $\alpha$ , de estrogénio e de progesterona. Os parâmetros periodontais comparativos foram: o GBI, o MGI e o OHI-S.	As maiores concentrações de progesterona e estrogénio salivar foram observadas durante os PmD e OD e, as menores correspondem os MD. GBI e MGI aumentaram significativamente durante o ciclo menstrual e foram significativamente maiores durante os OD do que durante os MD e PmD. Os níveis de IL-1 $\beta$ e TNF- $\alpha$ aumentaram na fase de PmD e diminuíram durante os MD, mas apenas a mudança na concentração de TNF- $\alpha$ foi significativa. O OHI-S não se alterou significativamente ao longo do ciclo menstrual.	Este estudo indicou que as mudanças que ocorrem durante o ciclo menstrual influenciam o periodonto e induzem condições inflamatórias.
Sahin Aydinyurt H, Yuncu YZ, Tekin Y, Ertugrul AS.  2018  (21)	Estudo longitudinal prospetivo	Avaliar os parâmetros clínicos periodontais e os níveis de IL-6 e de TNF- $\alpha$ no GCF durante o ciclo menstrual	N=45 mulheres, Com idade entre 21 e 27 anos, não fumadoras, sem doenças sistêmicas, periodontalmente saudáveis (sem antecedentes de periodontite), com ciclo menstrual regular (duração média de 28,24 $\pm$ 0,98 dias), não gestante, sem uso de contraceptivos hormonais e sem uso de antibioterapia ou de AINEs durante os 6 últimos meses antes o início do estudo.	Os parâmetros clínicos foram registrados nos MD (dias 2-3 do ciclo), OD (dias 12-14) e PmD (dias 22-24). O GCF foi coletado para determinar as concentrações de IL-6 e TNF- $\alpha$ . As análises de sangue foram feitas para avaliar os níveis de estrogénio e de progesterona.	Os níveis séricos de estradiol e de progesterona foram significativamente diferentes entre os três períodos de tempo (MD: 43,2 $\pm$ 6,4 pg/ml < OD: 110,01 $\pm$ 12,4 pg/ml < PmD 135,6 $\pm$ 19,89 pg/ml) e (MD: 0,47 $\pm$ 0,1 ng/ml < OD: 2,35 $\pm$ 0,78 ng/ml < PmD: 8,81 $\pm$ 1,3 ng/ml) respetivamente. PI e PD não mudaram significativamente ao	Os tecidos periodontais não apresentaram alterações evidentes, mas este estudo demonstrou que o ciclo menstrual afetou o periodonto e induziu situações inflamatórias durante o ciclo menstrual.

				Os parâmetros periodontais registrados foram: PI, GI, PD, CAL e BOP.	longo do estudo. As diferenças entre os resultados GI e BOP foram significativamente mais elevados nos OD do que nos PmD. Os níveis de IL-6 e TNF- $\alpha$ foram significativamente diferentes ao longo do ciclo com concentrações maiores nos PmD e concentrações menores nos MD (PmD>OD>MD).	
Özçaka Ö, Buduneli N, Ceyhan BO, Akcali A, Hannah V, Nile C, Lappin DF.  2013  (20)	Estudo transversal comparativo	Avaliar os níveis de IL-17 locais e sistêmicos em mulheres não obesas afetadas pelo PCOS, periodontalmente saudáveis ou com gengivite e determinar se existe uma associação dessas citocinas com PCOS e uma gengivite.	N=73 mulheres não obesas (IMC<30kg/m2), sem uso de contraceptivos orais ou hormonas esteroides sendo que destes: n=30 mulheres (com idade entre 15 e 42 anos) afetadas pelo PCOS e gengivite n=31 mulheres (entre 16 e 36 anos) afetadas pelo PCOS com periodonto saudável n=12 voluntárias saudáveis (entre 24 e 42 anos), com ciclos menstruais regulares que constituem o grupo controlo.	O GCF, a saliva e o soro foram coletados e prelevados para avaliar os níveis circulantes de hormonas sexuais, cortisol, insulina e de citocinas (IL-17). Os parâmetros periodontais clínicos avaliados foram: PD, PI, BOP, registrados em 6 locais em cada dente, exceto terceiros molares. O escore de Ferriman-Gallwey (FGS) (uma medida de hirsutismo em mulheres) foi registrado.	O estudo mostrou que ambos os grupos com PCOS apresentaram maiores concentrações de IL-17A, IL-17F e IL-17A/F no soro e maiores níveis de IL-17A e IL-17F no GCF e na saliva. Ao contrário, os níveis séricos de IL-17E são mais baixos do que em mulheres sistemicamente saudáveis. Os níveis de IL-17E foram mais baixos em mulheres com PCOS e gengivite que também tiveram a FGS mais alta. Os níveis séricos de IL-17A e IL-17F foram positivamente correlacionados com FGS e PD. A IL-17E sérica mostrou uma relação inversamente proporcional e, portanto, correlacionou-se negativamente com a IL-17A.	Os níveis de IL-17 estão alterados em mulheres não obesas com PCOS e podem influenciar a inflamação gengival. Estudos adicionais são necessários para esclarecer a relação entre PCOS e gengivite.

<p>Asnani KP, Hingorani D, Kheur S, Deshmukh V, Romanos GE.</p> <p>2014</p> <p>(8)</p>	<p>Relato de caso</p>	<p>Avaliar se o PCOS pode provocar alterações do parodonte e determinar se existe uma ligação entre uma hiperplasia gengival e os recetores de estrogénio e progesterona em mulheres com PCOS.</p>	<p>N=2 pacientes</p> <p>A: Mulher de 23 anos, que apresenta gengivas inflamadas (forma de hipertrofia gengival), dores e sangramento generalizado desde mais de 2 meses, a nível da arcada mandibular completa e arcada maxilar posterior direita. Ela sofreu dos ciclos menstruais irregulares e foi diagnosticada PCOS 1 mês mais cedo. Ainda não recebeu tratamento hormonal ou outro pelo PCOS.</p> <p>B: Mulher de 24 anos, diagnosticada com PCOS desde 1 ano e sem tratamento medical, que apresenta nenhum sinal de inflamação ou hipertrofia gengival</p>	<p>Foi tomada a decisão de fazer uma pequena biópsia da gengiva e de verificar os recetores de estrogénio e progesterona.</p> <p>Na paciente A: após remoção dos fatores locais pelos uso da clorexidina 0,2%, 2 vezes por dia, destartarização e alisamento radicular, foi feita uma biópsia excisional a nível da gengiva aumentada interdentária palatina (amostra A). Para comparação, uma outra biópsia da gengiva foi feita em paciente B (amostra B).</p>	<p>Após 15 dias notou-se melhora considerável nos parâmetros clínicos do paciente A quando comparados aos valores basais. Houve uma diminuição do edema levando a gengiva mais firme, mas ainda persistiu algum aumento. No intervalo de um mês não foi observada melhora em relação aos 15 dias pós-tratamento e o alargamento da gengiva ainda persistia.</p> <p>A imuno-histoquímica revelou:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Para amostra A: uma coloração leve de núcleos para os recetores de estrogénios.</li> <li>- Para amostra B: nenhuma coloração de núcleos para esses mesmos recetores.</li> </ul> <p>A coloração nuclear para os recetores da progesterona foi negativa em ambas das amostras.</p>	<p>A inflamação pode estar presente devido à placa bacteriana, mas as hormonas esteroides sexuais também podem ter desempenhado um papel sinérgico, uma vez que não houve melhora no alargamento mesmo após reforço da higiene oral. Mais estudos são necessários para estabelecer uma ligação confirmada.</p>
<p>Abd-Ali EH, Shaker NT.</p> <p>2013</p> <p>(22)</p>	<p>Estudo transversal prospetivo</p>	<p>Avaliar se existe um impacto do uso de anticoncepcionais orais e, do seu tempo de uso, sobre as respostas inflamatórias dos tecidos gengivais, concentrações de IgA e MS na saliva</p>	<p>N=80 mulheres</p> <p>Com idade entre 16 e 40 anos, não fumadora, sem antibioterapia e sem doenças sistémicas, sendo que destes: Grupo de estudo: n=40 mulheres sob uso de contraceptivos orais durante várias durações</p>	<p>Ambos os grupos foram examinados clinicamente com DMFS Índex (usando por avaliar as caries dentarias) e GI. A saliva não estimulada foi também coletada em</p>	<p>O GI foi significativamente maior entre as usuárias de contraceptivos orais do que entre as não usuárias, e foi correlacionado com a duração do uso. A concentração de IgA foi também maior no grupo de estudo do que no grupo</p>	<p>As alterações gengivais mais importantes são observadas nos primeiros meses após o início do anticoncepcional e sua gravidade aumenta com o</p>

			Grupo controlo: n=40 mulheres sem uso de contraceptivos orais	cada mulher para quantificar a presença de MS e medir a concentração de IgA.	controlo e aumentou positivamente com o tempo do uso. Foi encontrada uma correlação positiva entre IgA e a gengivite. O Índice DMFS e o número de colônias de MS foram altamente significativos no grupo de estudo do que no controlo. As colônias de MS foi correlacionada positivamente com a duração do uso também, mas os resultados de DMFS comparado com o tempo de uso não foi revelante.	tempo. O uso de contraceptivos hormonais orais ao longo do tempo aumenta a probabilidade de inflamação gengival e está significativamente associado ao aumento do nível de IgA na saliva.
Farhad SZ, Esfahanian V, Mafi M, Farkhani N, Ghafari M, Refiei E, et al.  2014  (12)	Estudo analítico descritivo	Avaliar o efeito dos anticoncepcionais hormonais nos tecidos periodontais e nos níveis de IL-6 no GCF	N=60 mulheres Com idade entre 17 e 40 anos, não fumadora, não gestante, sem doenças sistêmicas, sem medicação/antibioterapia ou tratamento periodontal, sendo que destes: Grupo de caso: n=35 pacientes sob uso de contraceptivos orais Grupo controlo: n=25 pacientes não usuárias de anticoncepcionais orais	Posologia e duração do uso de contraceptivos foram registradas e o GCF foi prelevado em cada mulher. Os parâmetros periodontais avaliados foram: BOP, PD, PI, CAL e os níveis de IL-6 no GCF.	Foi demonstrada uma diferença estaticamente significativa na media de BOP, PD e CAL que foram maiores no grupo de estudo do que no grupo controlo. Uma diferença significativa na media dos níveis de IL-6 foi evidenciada, com valores menores no grupo caso do que no grupo controlo. Ao contrario, nenhuma diferença significativa foi encontrada entre o PI do grupo de estudo e do grupo controlo.	Parece que o uso de contraceptivos orais pode afetar o estado de saúde periodontal dos pacientes, levando a mais inflamação gengival.
Arumugam M, Seshan H, Hemanth B.  2015	Estudo transversal	Encontrar associações entre o uso de contraceptivos hormonais e vários parâmetros clínicos periodontais	N=82 mulheres com idade incluso entre 19 e 45 anos. Grupo I: n=41 pacientes sob contraceptivos hormonais orais ou injetáveis desde um	Tipo e duração do uso de contraceptivos foram registradas e uma amostra subgengival das	Não houve diferenças estatisticamente significativas de PI, GI, PD e CAL médio entre os dois grupos.	Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa nos

(6)			mínimo de 8 meses e que apresentam CP Grupo II: n=41 pacientes não usuárias de contraceptivos hormonais, sem doença sistémica, que não amamentam e que foram atingir de CP	bolsas mais profundas de cada quadrante foi obtida em cada pacientes. Os parâmetros periodontais avaliados foram: PD, CAL, PI e GI.		parâmetros clínicos periodontais em mulheres com CP entre as usuárias de anticoncepcionais hormonais e o grupo de não usuárias.
Peruga M, Piwnik J, Lis J. 2023 (23)	Estudo comparativo longitudinal	Determinar se as flutuações dos níveis do estrogénio e da progesterona, ou os seus usos sintéticos na contraceção recente, podem ter impacto na mobilidade natural do dente no seu alvéolo.	N= 60 pacientes do sexo feminino, com saúde geral, que nunca haviam gravidez. Grupo M: Mulheres com ciclos menstruais regulares (menstruações cada 28 – 30 dias) Grupo S: Mulheres sob uso de anticoncepcionais orais bifásicos/combinações (com progesterona e estrogénio)	A mobilidade dentária foi avaliada com o uso do “Periotest”. As medidas foram registradas: - Grupo M: nos MD, OD e na fase lútea do ciclo (PmD) - Grupo S: nos dias correspondentes ao ciclo menstrual - MD, OD e PmD	No grupo M: a mobilidade dentária foi similar nos MD e OD mas foi significativamente aumentada na fase lútea (PmD). No grupo S: a mobilidade registrada ficou constante. Os caninos e os molares, sejam mais estáveis do que os outros dentes, foram significativamente mais móveis na fase lútea (PmD) no grupo M do que no grupo S. A mobilidade em mulheres que tomam anticoncepcionais foi menor (grupo S) do que nos mulheres menstruadas fisiologicamente (grupo M).	O uso prolongado dos anticoncepcionais orais, poderia ter um efeito estabilizador dos dentes no alvéolo. Em ortodontia, seria interessante de determinar o momento ideal para aplicar as forças, de acordo com o momento adequado do ciclo menstrual, ou seja a fase lútea, mais favorável aos movimentos.
Pavlatou A, Tsami A, Vlahos N, Mantzavinos T, Vrotsos I. 2013 (19)	Estudo clínico	Avaliar se o tratamento de IFV pode impactar a saúde periodontal das mulheres  (+ se o estado perio. pode impactar os resultados da FIV)	N=60 mulheres de idade incluso entre 29 e 41 anos, que encontram problema de infertilidade, não fumadora, sem doença sistémica, sem medicação que pode interferir com os tecidos periodontais, sem tratamento hormonal e	Os parâmetros periodontais avaliados foram: GI, “Plaque control record índice (O’Leary)”, BOP e PD, foram registrados antes e	Após IFV: Um aumento estatisticamente significativo no GI foi observado em todas as mulheres (31,9 +/- 18,7% para 61,7 +/- 23,5%) e foi maior em mulheres com	Os parâmetros clínicos periodontais pioraram em mulheres submetidas ao tratamento de

			sem tratamento de IFV feito dentro os 6 últimos meses, incluindo: n=20 pacientes periodontalmente saudáveis n=19 pacientes com gengivite n= 21 com periodontite Cada um passará por um protocolo de IFV com hCG e progesterona: Protocolo longo: sob administração de GnRH Protocolo curto: sob administração de de Gn	após o tratamento de IFV em cada participante. Análise sanguínea foi feita antes a IFV.	gengivite (37,1 +/- 5,7% para 77,6 +/- 6,7%). As mulheres com periodontite demonstraram um aumento estatisticamente significativo no BOP (67,7 +/- 6,6% para 89,5 +/- 7,1%) e na soma das profundidades das bolsas de sondagem -ou PD- (de 243,8 +/- 56,2 mm para 250,5 +/- 58,3 mm). Nenhuma mudança significativa foi mostrada para "Plaque control record index (O'Leary)",	fertilização <i>in vitro</i> .  Por outro lado, um mau estado periodontal pré-existente parece estar associado a piores resultados do tratamento de fertilização <i>in vitro</i> .
Vasudevan S, Renuka JV, Sylvia DS, Challa R, Padmakanth M, Reddy A.  2013  (24)	Ensaio clínico randomizado controlado	Determinar o efeito dos principais indutores de ovulação (citrato de clomifeno e letrozol) em mulheres sobtratamento de infertilidade sobre o estado inflamatório gengival.	N=104 mulheres de 25 a 38 anos sem doença sistêmica ou periodontais, incluindo: Grupo A: n=26 pacientes sob tratamento de infertilidade, usando citrato de clomifeno durante 3 ciclos menstruais Grupo B: n=26 pacientes sob tratamento de infertilidade, usando citrato de clomifeno durante mais de 3 ciclos menstruais Grupo C: n=26 pacientes sob tratamento de infertilidade, usando letrozol Grupo D: n=26 – grupo controle, não usuárias de tratamentos por ovulação	Cada paciente recebeu uma destararização. Os parâmetros periodontais GI, PI e BOP foram avaliados antes e 1 mês após a destararização.	Todos os grupos teste (A,B,C) apresentaram maior quantidade de PI e GI em comparação ao grupo controle. Durante a reavaliação, 1 mês após a destararização, uma redução significativa do GI foi observada em todos os grupos de teste, bem como no grupo controle, mas as mulheres sob uso de medicação apresentaram persistência da inflamação (GI) em comparação ao controle.	Pode-se concluir do estudo que a presença de altos níveis de hormonas, devido ao efeito das medicação por o tratamento de indução da ovulação, pode ser a causa da inflamação gengival nos grupos de teste.
Jitprasertwong P, Charadram N, Kumphune S, Pongcharoen S, Sirisinha S	Estudo <i>in vitro</i>	Estudar o papel do $\beta$ -estradiol e da progesterona nas respostas imunes dos monócitos humanos e determinar se existe uma	O estudo foi feito a partir de monócitos humanos primários. As concentrações de $\beta$ -estradiol (0,1–10 ng/mL) e progesterona (1–100 ng/mL) usadas nos experimentos de	Foi avaliado os efeitos do $\beta$ -estradiol e da progesterona pela observação de monócitos, sobre: TLR 2-4, CD14, o	A progesterona e o $\beta$ -estradiol: - Não têm efeitos citotóxicos nos monócitos humanos primários.	O $\beta$ -estradiol e a progesterona podem influenciar a resposta imunológico de monócitos

<p>2016 (25)</p>		<p>ligação entre a gravidez e a doença periodontal.</p>	<p>estimulação correspondem aos níveis hormonais séricos durante a gravidez.</p>	<p>lipopolissacarídeo de Pg e a regulação do COX2, prostaglandinas E2, via de sinalização de NF-κB, MAPK.</p>	<p>- Regulam negativamente a expressão do TLR-2 de monócitos e CD14. - Reduzem a expressão de mRNA da COX2 induzida por lipopolissacarídeo de P. gingivalis e a produção de prostaglandina E2 por monócitos humanos primários - Inibem a via de sinalização NF-κB A resposta de monócitos a Pg é independente das vias de MAPK. P. gingivalis exerce a sua capacidade de induzir a ativação da sinalização MAPK e NF-κB. Essas vias de sinalização desempenham um papel importante na regulação de genes de citocinas inflamatórias e a sua ativação controla a transcrição dos mediadores inflamatórios mais comuns e genes de citocinas presentes na inflamação periodontal e na destruição tecidual, como de IL-1β, TNF-α e COX2.</p>	<p>humanos aos agentes patogénicos periodontais e isso pode ter um papel nas manifestações clínicas da doença periodontal associada à gravidez.</p>
<p>Gürsoy M, Gürsoy UK, Sorsa T, Pajukanta R, Könönen E. 2013</p>	<p>Estudo comparativo longitudinal caso controlo</p>	<p>Avaliar o impacto do estrogénio sobre a severidade da inflamação gengival durante a gravidez</p>	<p>N= 54 mulheres sem doenças sistémicas nem periodontais, com boa higiene buco-dentária dos quais: n=30 gestantes não fumadoras de idade entre 24 e 35 anos, avaliados 3 vezes ao</p>	<p>Os níveis salivares do estrogénio foram coletadas na cada avaliação. Os parâmetros periodontais foram: PI visível e BOP.</p>	<p>Os níveis de estrogénio salivar aumentaram significativamente durante o segundo e terceiro trimestres. Em ambos os grupos, os escores de BOP correlacionaram-se</p>	<p>Os resultados sugerem que, durante a gravidez, o nível de estrogénio determina o estado e a</p>

(14)			longo da gestação (cada trimestre) e 2 vezes em condição pós-parto n=24 participantes não gestantes avaliadas 1 vez cada mês durante 3 meses.		significativamente com os escores da PI, mas não com os níveis de estrogénio. Em todos os trimestres e pós-parto, os indivíduos com altos níveis de estrogénio e altos níveis de PI, apresentaram uma maior frequência de gengivite gravídica. Durante o segundo e terceiro trimestres, os níveis de estrogénio aumentados simultaneamente e os escores de PI trouxeram um risco adicional de desenvolver gengivite em comparação com um alto escore de PI sozinho.	gravidade da inflamação gengival desenvolvida contra a placa microbiana na margem gengival.
Massoni RSS, Aranha AMF, Matos FZ, Guedes OA, Borges ÁH, Miotto M, Porto AN.  2019  (26)	Estudo transversal caso-controlo	Identificar a flora subgengival em diferentes trimestres gestacionais, comparando com mulheres não grávidas e avaliar a correlação entre as características epidemiológicas e os níveis de estradiol e de progesterona.	N= 67 mulheres saudáveis entre 18 e 35 anos, dos quais há 52 gestantes, divididas em 3 grupos por trimestre de gravidez: Grupo 1: n=16 mulheres no primeiro trimestre (até o dia 98) Grupo 2: n=21 no segundo trimestre (entre os dias 99 e 196) Grupo 3: n=15 no ultimo e terceiro trimestre (a partir do dia 197) Grupo 4 ou grupo controlo: n=15 não gestantes com ciclo menstrual regular e que não estão a usar anticoncepcionais hormonais desde 3 meses antes do estudo.	Todas foram avaliadas por exame clínico periodontal, amostras microbiológicas subgengivais e recebeu uma análise sanguínea hormonal.  As medidas clínicas foram: PI, GBI, PD e CAL.	A avaliação dos parâmetros clínicos GBI, PI, PD e CAL indicou uma tendência de aumento do CAL no grupo 3 e do PI no grupo 1, mas os resultados não foram significativos e eventualmente, um tamanho de amostra maior poderia mostrar uma diferença.  Uma maior prevalência de <i>Tannerella forsythia</i> foi identificada no primeiro trimestre da gravidez e este periodontopatógeno foi correlacionado com o diagnóstico de gengivite	A presença de <i>Tannerella forsythia</i> favoreceu a ocorrência de gengivite durante a gravidez e os níveis de progesterona no primeiro trimestre potencializaram o crescimento de Pg. O diagnóstico clínico periodontal foi positivamente correlacionado com a quantificação da

					nas mulheres em grávidas. Pg mostrou uma correlação positiva com os níveis de progesterona no primeiro trimestre.	microbiota subgengival durante a gestação, sugerindo que ações preventivas poderiam prevenir uma futura deterioração de seu estado periodontal.
Raga LG, Mínguez I, Caffesse R, Llambés F.  2016  (27)	Estudo observacional longitudinal	Avaliar as alterações hormonais, inflamatórias e periodontais em mulheres grávidas e, depois, em pós-parto e determinar se existe uma correlação entre esses parâmetros	N=117 gestantes sem tratamento periodontal, com idade entre 23 e 42 anos, que foram avaliadas entre as semanas 32 e 35 da gestação e reavaliadas entre 6 a 8 semanas após o parto.	Foram determinados os níveis de progesterona e de PCR no plasma, bem como os índices periodontais incluindo: PI, BOP, PD e CAL.	A progesterona pós-parto e a PCR diminuíram acentuadamente de 90,85 – 42,51 ng/mL e 3,73 – 4,01 mg/L para 0,77 – 1,43 ng/mL e 1,43 – 1,67 mg/L, respetivamente. Houve também uma melhora significativa em todos os índices periodontais, com exceção do PI. Durante a gravidez, o BOP médio foi de 21,03 %, o PD médio de 2,62 mm e o CAL médio de 1,20 mm. Após o parto, o BOP médio foi de 13,25%, o PD médio de 2,39 mm e o CAL médio de 1,14 mm. A percentagem de bolsas entre 1 e 3mm aumentou, enquanto as bolsas de 4 a 5 mm e bolsas > 6 mm diminuíram significativamente. A redução da PCR correlacionou-se	No pós-parto, houve uma redução importante dos níveis de progesterona e de PCR, juntamente com uma melhora no BOP, PD e CAL. A diminuição da PCR foi relacionada à uma melhora do sangramento periodontal.

					significativamente com a diminuição da BOP.	
Wu M, Chen SW, Su WL, Zhu HY, Ouyang SY, Cao YT, Jiang SY.  2016  (18)	Estudo observacional longitudinal caso-control	Avaliar os efeitos das modificações hormonais durante a gravidez sobre a inflamação gengival e os níveis de IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ no GCF	N= 50 mulheres, dos quais: Grupo gestantes: n= 30 com idade entre 25 e 35 anos, periodontalmente saudáveis, avaliadas durante os primeiro (12-14 semanas), segundo (23-25 semanas) e terceiro (33-35 semanas) trimestres da gravidez.  Grupo controlo: n= 20 mulheres não gestantes, com saúde periodontal que foram avaliados duas vezes.	Amostras de soro (por avaliar os níveis de progesterona e estradiol) e GCF (por avaliar os níveis de IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) foram coletados.  Os parâmetros clínicos periodontais avaliados foram: PD, GBI, GI, CAL e PI	GBI e GI aumentaram significativamente durante a gravidez e mostraram correlação positiva significativa com os níveis séricos de hormonas durante a gravidez. Não foram observadas alterações significativas nos PI e CAL e nos níveis de IL-1 $\beta$ ou TNF- $\alpha$ no GCF. Embora os níveis de IL-1 $\beta$ , (e não dos TNF- $\alpha$ ), tenha sido maior no grupo de grávidas do que no grupo de não grávidas, mas não mostraram correlação com os níveis hormonais séricos durante a gravidez.	Este estudo sugere que o aumento de hormonas sexuais durante a gravidez pode ter um efeito sobre o estado inflamatório da gengiva, independente de IL-1 $\beta$ ou TNF- $\alpha$ no GCF.
Fteita D, Könönen E, Söderling E, Gürsoy UK.  2014  (13)	Estudo <i>in vitro</i>	Examinar o efeito do estradiol no crescimento planctônico, a coagregação, a produção de polissacarídeos e a formação do biofilme das bactérias: Preotella intermedia, Preotella nigrescens e Preotella pallens.	Avaliação <i>in vitro</i> onde, em todos os experimentos, a amostra tipo "(ATCC)" e uma amostra clínica "(AHN)" de Preotella intermedia, Preotella nigrescens e Preotella pallens foram incubadas com as varias concentrações de: 0, 30, 90 e 120 nmol/L de estradiol.	O crescimento planctônico, a coagregação, a produção de polissacarídeos e a formação do biofilme das bactérias foram avaliados.	O estradiol regula o crescimento planctônico, a coagregação, a produção de polissacarídeos e as características de formação de biofilme de Preotella intermedia, Preotella nigrescens e Preotella pallens de forma diferente.	Esses resultados podem explicar as diferenças observadas em a contribuição das bactérias de tipos Preotella, para a patogénese da gengivite relacionada à modificação dos níveis de estradiol durante a gravidez.
Passos-Soares JS, Vianna MIP, Gomes-Filho IS, Cruz SS,	Estudo comparativo transversal	Determinar uma associação entre o tratamento da osteoporose e uma periodontite grave	N= 492 mulheres pós-menopausa, dos quais: n=113 sob tratamento por osteoporose desde 6 meses	Os parâmetros clínicos e periodontais avaliados foram: PD,	As mulheres que receberam tratamento para osteoporose tiveram menos PD, menos CAL e	Os resultados sugerem que mulheres tratadas com

<p>Barreto ML, Adan LF, Rösing CK, Trindade SC, Cerqueira EMM, Scannapieco FA.</p> <p>2017</p> <p>(5)</p>		<p>em mulheres pós-menopausa.</p>	<p>no mínimo. O tratamento poderia ser: de estrogénio único por vias sistémicas ou de estrogénio combinado aos progestativos. Vários suplementos em cálcio e vitamina D poderia ser tomados também. Foram comparativos com outro grupo: n= 379 não tratadas.</p>	<p>CAL, GBI e o DMFT. A prevalência da periodontite foi avaliada e foi definida como pelo menos dois sítios interproximais de dentes com perda clínica de inserção de pelo menos 6 mm e pelo menos um sítio interproximal com profundidade de sondagem de pelo menos 5 mm.</p>	<p>menos GBI do que as mulheres que não receberam tratamento para osteoporose. Não houve uma diferença significativa entre o DMFT entre os dois grupos. A associação entre o tratamento da osteoporose e a periodontite grave foi negativa e estatisticamente significativa. A prevalência de periodontite grave foi 44% menor no grupo de tratamento da osteoporose do que no grupo sem tratamento.</p>	<p>estrogénio para osteoporose pós-menopausa têm menor prevalência de periodontite grave do que mulheres que não recebem tratamento.</p>
<p>Wang Y, LaMonte MJ, Hovey KM, Mai X, Tezal M, Millen AE, Ochs-Balcom HM, Genco RJ, Barnabei VM, Wactawski-Wende J.</p> <p>2015</p> <p>(28)</p>	<p>Estudo longitudinal e transversal observacional</p>	<p>- Avaliar as relações transversais das concentrações séricas de E2 e do uso de terapia hormonal exógena com o nível de ACH - Avaliar longitudinalmente o uso de E2 e de terapia hormonal exógena com a diminuição do ACH durante 5 anos</p>	<p>N=613 mulheres pós-menopausa com idade medio de 65,5 anos que usam terapia hormonal exogenia por osteoporose ou não. Os grupos foram divididos segundos: - os níveis de E2 (indetetáveis, entre 5 e 18, entre 18 e 46,07, e superior a 46,97 pg/mL) - o uso ou não de terapia hormonal exógena</p>	<p>Os níveis de ACH foram determinados no momento próprio (analise transversal) ou avaliados durante 5 anos (analise longitudinal)</p>	<p>Análises transversais: Nenhuma associação foi encontrada de soro E2 com ACH. No entanto, um antecedente de uso de terapia hormonal exógena foi associada à ACH e as mulheres que nunca usaram essa terapia tiveram uma perda de ACH mais importante. As que nunca usaram a terapia tiveram duas vezes mais prováveis de haver uma perda grave de ACH em comparação com as que nunca usaram. Analise longitudinal: Nenhuma associação foi observada durante os 5 anos no ACH com E2</p>	<p>Neste estudo não tenha detetado uma associação significativa entre o nível sérico de E2 e ACH, mas o uso de terapia hormonal exógena por tratamento de osteoporose foi associado a menor perda de ACH em mulheres na pós-menopausa.</p>

					sérico basal ou uso de terapia hormonal.	
Sharma N, Sharma RK, Tewari S, Chauhan M, Bhatia A.  2018  (4)	Estudo comparativo transversal	Avaliar o estado periodontal, os níveis da HsPCR, o nível de estrogénio nas mulheres com menopausa precoce e menopausa normal	N=103 participantes não fumadora, sem doença sistémica, dos quais: Grupo 1: n=53 pós-menopausa com menopausa normal (de idade medio de 50,56 ± 1, 94 anos) Grupo 2: n=50 pós-menopausa com menopausa precoce (de idade medio de 49,02 ± 2,70 anos)	Parâmetros periodontais: PI, GI, BOP, PD e CAL; parâmetros antropométricos e parâmetros metabólicos, incluindo níveis séricos de HsCRP e estrogénio, foram registrados.	Mulheres com menopausa precoce apresentaram um CAL mais importante e maiores níveis de HsCRP, juntamente com locais aumentados com o BOP em comparação com mulheres na menopausa normal. PI, IMC e CAL correlacionou-se positiva e significativamente com HsCRP e duração da menopausa e negativamente com estradiol.	CAL e HsCRP foram maiores em mulheres com menopausa precoce. CAL foi significativamente correlacionada com o período pós-menopausa e HsCRP na população estudada.
Alves RC, Félix SA, Rodriguez-Archilla A, Oliveira P, Brito J, Dos Santos JM.  2015  (29)	Estudo transversal caso-control	Avaliar o impacto possível da menopausa na severidade da doença periodontal e na perda das peças dentárias, considerando vários parâmetros, nas portuguesas.	N=102 mulheres de idade entre 35 e 80 anos, com periodontite crónica, sem tratamento periodontal, com pelo menos 6 dentes que ficam presentes na boca, dos quais: Grupo de estudo: n=68 participantes pós-menopausa Grupo controlo: n=34 participantes pré-menopausa	Todas mulheres foi estudadas por anamnese, hábitos de higiene e por exposição hormonal (o número de gestação, o número de parto, o uso de contraceptivos orais ou tratamento hormonal). Os parâmetros periodontais comparativos foram: número de dentes, PD, REC, CAL, PI, BOP, existência de cálculo	O número de dentes foi significativamente menor em mulheres na pós-menopausa, porém, após ajuste para idade, tabagismo e índice de placa, a diferença não foi mais estatisticamente significativa. REC e CAL foram ligeiramente maiores no grupo de estudo, embora a diferença não seja significativa	A menopausa não parece influenciar significativamente a gravidade da doença periodontal e perda dentária. Outros fatores podem exercer maior influência na progressão da doença periodontal do que a própria menopausa.
Al-Sherbini MM, Al-Zahrani MS, Alrefaie ZA, Amin HA, Zawawi KH.	Estudo experimental <i>in vivo</i> nos ratos	Avaliar o efeito da ovariectomia sobre a expressão do ER-β no ligamento periodontal e no osso alveolar	N= 30 ratos femininos com idade de 12 semanas, divididas em 2 grupos: n=15 ratas OVX bilateralmente (grupo de estudo)	Amostragens sanguíneas e dosagens de estrogénio e	- Os níveis de estrogénio e progesterona diminuíram significativamente em ratas OVX em	A deficiência de estrogénio resultou em uma diminuição significativa na

<p>2014 (7)</p>			<p>n = 15 ratas ficticiamente operadas – sem remoção dos ovários (grupo controlo)</p>	<p>progesterona séricos foram coletados. O septo interarticular do segundo molar, as alterações da espessura do osso alveolar, a largura e orientação do ligamento periodontal e a percentagem medio da expressão de ER-β de foram avaliados.</p>	<p>comparação ao grupo controlo. - Histologicamente, a espessura do osso alveolar e a percentagem de área foram significativamente reduzidas em ratos OVX em comparação com os controlos. - As fibras do ligamento periodontal no grupo controlo mostraram fibras bem organizadas e orientadas corretamente, enquanto no grupo OVX elas apareceram perturbadas com perda de orientação. - A expressão de ER-β em ratos OVX foi significativamente diminuída nos tecidos periodontais.</p>	<p>expressão de ER-β nos tecidos periodontais, com diminuição e perda do osso alveolar com uma desorganização do ligamento periodontal.</p>
<p>Xu XC, Chen H, Zhang X, Zhai ZJ, Liu XQ, Zheng XY, Zhang J, Qin A, Lu EY.  2015 (3)</p>	<p>Estudo experimental <i>in vivo</i> nos ratos</p>	<p>Observar os efeitos da osteoporose induzida por deficiência em estrogénio sobre o osso alveolar maxilar nos ratas atingidas de periodontite experimental.</p>	<p>N=44 ratas de 6 meses com periodontite induzida experimentalmente, repartidas em 4 grupos diferentes: n=11 grupo controlo n=11 ratas ligaduras n=11 ratas OVX n=11 ratas OVX + ligaduras</p>	<p>Ao final da experiencia, o osso maxilar e o sero sanguíneo foram coletados e avaliados.</p>	<p>Em comparação ao grupo controlo: - Nas ligaduras: a BMD e a formação óssea do osso alveolar reduziram ligeiramente, mas a valor da ACH reduziu significativamente. - Nas OVX: a BMD alveolar reduziu, a estrutura trabecular foi alterada, a formação óssea foi reduzida e os níveis séricos dos marcadores da reabsorção óssea aumentaram.</p>	<p>A ovariectomia aumentou a perda óssea alveolar e reduziu a ACH nas ratas com periodontite experimental. Assim, a osteoporose pós-menopausa nas mulheres pode influenciar negativamente a progressão da periodontite.</p>

					- Nas OVX + ligaduras: tiveram uma menor BMD alveolar, uma estrutura trabecular mais pobre, uma ACH reduzida, uma menor taxa de formação óssea e os níveis séricos mais elevados de marcadores da reabsorção óssea.	
Brasil SC, Santos RM, Fernandes A, Alves FR, Pires FR, Siqueira JF Jr, Armada L.  2017  (9)	Estudo experimental <i>in vivo</i> nos ratos	Avaliar os impactos da deficiência em estrogénio, durante um longo período, no desenvolvimento da periodontite apical em ratas.	N=24 ratas de 3 meses, com periodontite apical induzida experimentalmente, divididas em 2 grupos: Grupo OVX: n=12 Grupo controlo: n=12 ficticiamente operadas	Analises sanguíneas foram coletadas e as mandíbulas foram avaliadas radiograficamente nos dias 21 e 40 após indução das condições experimentais.	As radiografias revelaram que as lesões das periodontites apicais foram significativamente mais importantes no grupo OVX do que no grupo controlo nos dias iguais após condições induzidas. Os níveis de estrogénio foram significativamente mais baixos no grupo de OVX.	O estudo sugeriu que as alterações ósseas devidas ao longo período de deficiência de estrogénio podem influenciar a progressão da periodontite apical.
Liu Z, Liu L, Kang C, Xie Q, Zhang B, Li Y.  2015  (16)	Estudo experimental <i>in vivo</i> nos ratos	Avaliar o impacto da deficiência em estrogénio no osso alveolar e no ligamento periodontal em ratas	N= 20 ratas de 8 semanas dos quais: Grupo OVX: n=10 com remoção dos ovários bilateral Grupo controlo: n=10 ficticiamente operadas	As alterações morfológicas e histológicas do periodonto foram avaliadas. As expressões do ativador de RANKL, DMP1-C e OPN foram analisadas.	Nas ratas OVX: Foi observada uma mudança da porosidade do osso com uma estrutura óssea desorganizada. A BMD e o espaçamento dos poros foram significativamente menores e a porosidade foi significativamente maior, em comparação ao grupo controlo. Um maior número de osteoclastos foi observado no osso alveolar vestibular nas ratas OVX. A expressão de OPN e RANKL foi significativamente maior, e	A osteoporose induzida pela ovariectomia é capaz de alterar a estrutura do osso alveolar e do ligamento periodontal, o que provavelmente aumenta o risco de doença periodontal.

					a de DMP1-C foi significativamente menor, em ratos OVX em comparação com o controlo.	
Demirel KJ, Guimaraes AN, Demirel I.  2022  (15)	Estudo experimental <i>in vitro</i>	Avaliar o impacto da exposição ao estradiol sobre as características e a virulência da bactéria Pg	Cultura bacteriana e celular <i>in vitro</i> da amostra Pg W50 que cresceu com ou sem a presença de 17 $\beta$ -Estradiol. Várias amostras foram avaliadas segundo varias concentrações em 17 $\beta$ -Estradiol: - Amostra sem estimulação ao estradiol, - Amostra de referencia W50, - W50 + 1 $\mu$ g/ml de estradiol, - W50 + 2 $\mu$ g/ml, - W50 + 5 $\mu$ g/ml, - W50 + 10 $\mu$ g/ml, - W50 + 100 $\mu$ g/ml, - W50 + 300 $\mu$ g/ml, - W50 + 1000 $\mu$ g/ml	Avaliação das diferentes amostras W50 em concentrações diferentes de estradiol após 24 horas e 72 horas. Vários fatores foram avaliados, dos quais: - Os níveis e expressões de IL-1 $\beta$ , CXCL10 e TGF- $\beta$ 1, IL-18, IL-6, IL-8, gingipain, lisina, arginina, citoquinas, lactato desidrogenase. - O comportamento das amostras e das células epiteliais gengivais.	A liberação de IL-1 $\beta$ , CXCL10 e TGF- $\beta$ 1 e a expressão de IL-18, IL-6, IL-8, TGF- $\beta$ 1 das células epiteliais gengivais foi significativamente reduzida pelo W50 pré-exposto ao estradiol em comparação com o W50 sozinho. O estudo demonstrou que o estradiol: - Induz crescimento e formação de biofilme pela bactéria Pg, - Aumenta a produção de gingipain pela Pg, e a liberação de lisina e arginina nas gengivas, - Altera a liberação de citoquinas e lactato desidrogenase das células epiteliais gengivais, - Altera a expressão induzida pela Pg de genes que codificam citoquinas e proteínas associadas à inflamação, - Aumenta a colonização por Pg e a invasão das células epiteliais gengivais, dependendo do nível de estradiol.	O estradiol tem a capacidade de alterar as características, o comportamento e a virulência de Pg.

<p>Agrawal R, Ahmed H, Soorgani N, Naik L, Reddy S, Medabalmi M.</p> <p>2021  (30)</p>	<p>Estudo transversal</p>	<p>Comparar o perfil periodontal em mulheres pré e pós-menopáusicas</p>	<p>N=60 mulheres entre 40 e 60 anos, não fumadoras, sem doenças sistêmicas, dos quais: n=30 mulheres pré menopáusicas com e sem periodontite moderada crônica n=30 mulheres pós menopáusicas com e sem periodontite moderada crônica</p>	<p>Os parâmetros clínicos periodontais: GBI, GI, PI, CAL e PD, foram avaliados por sonda periodontal nos 4 sítios de cada dente.</p>	<p>Os PI, GI, PD, CAL e a quantidade do tártaro visível foram inferiores no grupo das mulheres pré menopausas do que nas mulheres pós menopausas. Essa diferença foi significativa e as mulheres na pós-menopausa são mais suscetíveis à periodontite.</p>	<p>O estudo confirma que as hormonas esteróides sexuais endógenas podem alterar suas respostas a fatores locais, como a presença de placa microbiana, e também regular as respostas dos tecidos periodontais.</p>
--	-------------------------------	---	--	--	--	---

## V. Discussão

### 1. Saúde periodontal, ciclo menstrual e puberdade

#### 1.1. Generalidades

O início dos primeiros ciclos menstruais resulta de alterações nas concentrações das hormonas sexuais na puberdade e pode ser um fator na progressão da doença periodontal (10, 21).

O ciclo menstrual dura em média 28,3 dias com fluxo menstrual entre 4 e 6 dias (10, 21). É dividido em duas fases principais que incluem: a fase folicular, ou seja, de proliferação, e a fase lútea que se inicia após a ovulação (10).

O nível de estrogénio é mais baixo no início do ciclo, aumentará gradualmente durante a menstruação e a fase folicular, até atingir um pico máximo, desencadeando a ovulação que será seguida de uma queda repentina, correspondendo à fase lútea . Um aumento menos significativo será novamente observado durante esta fase, nos dias 22 e 24 do ciclo (10).

A progesterona, por outro lado, experimentará um leve aumento durante a ovulação e atingirá seu máximo durante esta fase lútea, ou seja, durante o período pré-menstrual (10).

Uma alta incidência de gengivite foi relatada por estudos anteriores durante a puberdade (10).

De fato, a literatura científica tem mostrado que as hormonas podem afetar a cavidade oral, através dos recetores de estrogénio e progesterona presentes na superfície das células gengivais, osteoblastos ou mesmo fibroblastos encontrados no ligamento periodontal (10). Parece então que as hormonas influenciariam os tecidos periodontais, a saliva, a cicatrização de feridas na mucosa oral, a progressão da doença periodontal e a remodelação óssea (21).

Uma vez que as citocinas são importantes fatores imunológicos envolvidos na resposta inflamatória, as alterações hormonais durante o ciclo menstrual podem afetar e regular a liberação dessas citocinas pró-inflamatórias ao nível do periodonto (21).

### 1.2. Modificações dos parâmetros periodontais

Em mulheres com gengivite, o MGI, GBI e BOP mostraram alterações significativas ao longo do ciclo menstrual, com um aumento mais notável no momento da ovulação. Em relação ao BOP, também seria muito maior durante a menstruação do que durante a fase pré-menstrual. Por outro lado, em mulheres com gengivas saudáveis, nenhuma dessas alterações teria sido observada de forma significativa (10).

Segundo Khosravisamani *et al.*, foi comprovado que independente da existência de gengivite, o GBI, já aumentado nos dias correspondentes à ovulação, atinge seu valor máximo no momento da menstruação (10).

Segundo Sahin *et al.*, não foram observadas alterações significativas no PI e PD entre as 3 fases do ciclo menstrual. No entanto, o GI e a BOP foram muito maiores durante a ovulação do que nas outras fases e esse aumento seria decorrente do alto nível de estrogénios correspondente a esse momento do ciclo (21).

### 1.3. Mecanismo de ação das hormonas

A progesterona controla a estimulação e produção de marcadores inflamatórios, como TNF- $\alpha$ , e interleucinas, como IL-1 $\beta$ ; que pode ser encontrado no fluido crevicular gengival (10).

Sabemos que a progesterona é a hormona característica da fase lútea, foi relatado que os níveis de TNF principalmente, e de IL-1 $\beta$ , embora fossem menos significativos, ambos flutuavam da mesma forma que os da progesterona: aumentando ligeiramente no início do ciclo (dias menstruais), até o final do ciclo, quando os níveis de progesterona e TNF- $\alpha$  estavam no máximo (10).

Parece que o TNF- $\alpha$ , provavelmente associado à progesterona, é um marcador essencial no início da inflamação gengival, com variações significativas ao longo do ciclo (10, 21). Estaria na origem, com outras citocinas, de um aumento da permeabilidade vascular dos vasos. Esses níveis de citocinas permanecem acima da média durante a fase lútea após a ovulação, esses resultados são consistentes com os níveis conhecidos e os efeitos da progesterona no aumento da permeabilidade vascular (21).

O estrogénio, cuja concentração é máxima durante a ovulação, seria o responsável pelo aumento geral das citocinas pró-inflamatórias, induzindo então alterações gengivais, principalmente nessa fase ovulatória, que persistirão no período pré-menstrual, desta vez relacionadas à progesterona e ao TNF- $\alpha$  ativação (10).

Segundo Sahin *et al.*, em concordância com Khosravisamani *et al.*, as flutuações hormonais afetariam, portanto, temporariamente a resposta imune e inflamatória das gengivas durante os ciclos menstruais de mulheres em idade reprodutiva (10, 21).

## 2. Saúde periodontal e gravidez

### 2.1. Generalidades

A gravidez é uma condição onde as alterações hormonais produzem efeitos sistémicos multiorgânicos, influenciando os sistemas: cardiovascular, respiratório, dérmico, geniturinário, digestivo, nervoso, bem como a cavidade oral (27).

Deve ser lembrado que muitos recetores de estrogénio e progesterona estão presentes nos tecidos gengivais e periodontais, em particular no epitélio gengival (14).

Durante a gravidez, a prevalência de inflamação gengival e agravamento da doença periodontal aumenta (25).

A gengivite da gravidez é uma forma de doença periodontal que se desenvolve principalmente entre o 2º e o 8º mês de gestação. Isso poderia ser explicado por distúrbios do processo imuno-inflamatório induzido pelo desequilíbrio hormonal causado pela gravidez. Os estudos sugerem que o estradiol e a progesterona são potenciais determinantes responsáveis pelo desenvolvimento da gengivite gravídica (25).

A alteração do sistema imunológico durante a gravidez aumenta a suscetibilidade das mulheres grávidas a infeções (25).

Vários mecanismos biológicos têm sido propostos para explicar a interação entre gravidez e doença periodontal, incluindo: aumento da vascularização e fluxo vascular, alterações celulares, alterações do biofilme oral, depressão do sistema imunológico, diminuição da função de certos neutrófilos, redução na produção de citocinas, alteração da função dos linfócitos T maternos (25).

Desde a fertilização do óvulo até a implantação e o desenvolvimento da placenta, o corpo lúteo produz quantidades aumentadas de progesterona e estrogénio. Esses níveis continuarão a aumentar até o final da gravidez. Nos 2 a 3 dias seguintes ao parto, as hormonas vão diminuindo (14).

## 2.2. Alterações clínicas e periodontais na cavidade oral

### 2.2.1. Manifestações clínicas

Løe e Silness demonstraram que os primeiros sinais clínicos de gengivite apareceram, portanto, no segundo mês de gravidez e continuaram a aumentar até o oitavo mês. Esses sinais podem ser: o desenvolvimento de bolsas periodontais; edema; sangramento gengival ou o aumento de bactérias patogênicas e sua resposta imunológica (27).

Em geral e de acordo com os resultados de Raga *et al.*, o BOP e a PD pioram ao longo da gravidez, e retornam aos seus valores iniciais após o parto, sem relação aparente com placa bacteriana ou o PI (27).

Somam-se a isso os resultados do estudo de Wu *et al.*, segundo o qual, apesar de terem sido notadas alterações de citocinas, com níveis mais elevados, foi demonstrado que a inflamação gengival ocorreria independente dos níveis de IL1 e TNF- $\alpha$  em o GCF; e que estas hormonas influenciariam o estado inflamatório das gengivas, particularmente ao nível do GI e BOP, mesmo quando estas grávidas tivessem uma boa higiene oral (18).

### 2.2.2. No 1º trimestre da gravidez

Segundo Massoni *et al.*, durante o primeiro trimestre de gravidez, haveria maior prevalência de *Tannerella Forsythia*, patógeno que favorece a ocorrência de gengivite induzida pela gravidez, em gestantes. Os níveis de progesterona, correspondentes a esta fase da gestação, correlacionaram-se com o crescimento da Pg, também implicada no aumento da inflamação tecidual (26).

#### 2.2.3. No 2º e 3º trimestre

Os níveis de progesterona ao longo da gravidez atingirão níveis de concentração de até 30 vezes a fase lútea, com o maior aumento ocorrendo no último trimestre, com níveis de taxa de 250-300 mg/dia. Assim, previsivelmente, este hormona influenciaria mais o periodonto entre a 32ª e a 35ª semana de gestação (27).

No 3º trimestre de gravidez, de acordo com Raga *et al.*, 18,8% das mulheres apresentaram periodontite moderada e sangramento gengival ou gengivite foi relatado em 50% das mulheres (27).

#### 2.2.4. No pós-parto

Estudos anteriores detectaram uma redução significativa no sangramento gengival dois meses após o parto (27).

Raga *et al.*, mostraram uma diminuição dramática da progesterona entre 6 e 8 semanas após o parto, acompanhada por uma redução acentuada da inflamação periodontal. Todos os parâmetros periodontais como BOP, PD e CAL, exceto PI, apresentaram melhora geral considerável, sem ter realizado nenhum tratamento periodontal (27).

### 2.3. Papel das hormonas no sistema imunológico

Nos tecidos periodontais, e especialmente no endotélio, portadores de receptores de estrogénio, a degeneração e regeneração das células estão normalmente em equilíbrio, mas, durante a gravidez, o efeito negativo do estrogénio pode intervir e quebrar esse equilíbrio, induzindo uma perturbação na cicatrização de feridas epiteliais na gengiva, promovendo assim uma maior suscetibilidade à gengivite induzida pela gravidez (25).

Jitparsertwong *et al.* sugeriram que o estradiol, como a progesterona, influencia a resposta imune dos monócitos humanos aos patógenos periodontais e que eles podem ter um papel nas manifestações clínicas da doença periodontal associada à gravidez (25).

Vários estudos, principalmente *in vitro*, mostram que essas hormonas podem ter um efeito imunossupressor no corpo (25).

De fato, o estradiol e a progesterona foram identificados como importantes moduladores imunológicos, eles podem diminuir a resposta imune, em particular a resposta imune inata de monócitos humanos primários. Durante a gravidez, certas vias de sinalização foram reguladas negativamente e a produção de mediadores inflamatórios foi inibida. Parece, portanto, que as hormonas desempenham um papel antiinflamatório e que o controlo e a eliminação de patógenos, como a Pg no periodonto, não podem ser feitos corretamente (25).

Segundo Fteita *et al.*, o estradiol, em grandes quantidades, permitiria crescimento bacteriano, coagregação, produção de polissacarídeos resultando na formação, manutenção e virulência do biofilme (13).

O estrogénio também parece participar do aumento da bioatividade do óxido nítrico, que pode atuar como uma molécula citotóxica e iniciar a degradação desses tecidos (14).

Tem sido relatado que a progesterona, além de aumentar a permeabilidade vascular e causar alterações microbiológicas durante a gravidez, causa aumento de espécies periodontais patogênicas como Pg, *Prevotella intermedia* ou *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (27).

Embora o estrogénio esteja associado a uma função anti-inflamatória e devido aos seus níveis muito elevados durante a gravidez, pode-se pensar que as mulheres grávidas são menos propensas a inflamação e sangramento gengival, mas estudos têm mostrado um aumento significativo desses parâmetros periodontais. Isso pode ser explicado, ao contrário, por uma resposta inflamatória exagerada do hospedeiro, contra quantidades relativamente mínimas de bactérias (14).

Gürsoy *et al.*, concluíram que as alterações gengivais durante a gravidez podem ser reversíveis, indicando que a gengivite não leva necessariamente à periodontite durante a gravidez. De fato, em vista dos efeitos das hormonas, amplificando a resposta imune contra a placa bacteriana, pode-se perguntar por que a gengivite da gravidez não se transforma sistematicamente em periodontite (14).

Acontece que o início da periodontite e, portanto, da degradação óssea é mediado principalmente por citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 $\beta$ , IL-6 ou TNF- $\alpha$ , conhecidas por estimular a atividade dos osteoclastos. São suas enzimas, principalmente as metaloproteinases, que participam ativamente dessa degradação tecidual. Deve-se notar que a secreção dessas citocinas pró-inflamatórias associadas a essas enzimas são inibidas e quase inexistentes durante a gravidez, daí o fato de a gengivite gravídica ser uma das condições gengivais e periodontais mais citadas em mulheres grávidas.

Também é importante ressaltar que os estrogénios têm papel fundamental na manutenção óssea. Aumentam a expressão da osteoprotegerina, garantindo a manutenção da integridade óssea, nas células do ligamento periodontal.

Devido à inibição de citocinas e à expressão exacerbada de células protetoras da degradação óssea, o início da periodontite é, portanto, muito mais raro (14).

Segundo Wu *et al.*, não foram observadas alterações nos níveis de TNF durante a gestação. Também parece que o TNF no GCF se correlaciona com a reabsorção óssea alveolar e perda de inserção, que são parâmetros que não foram observados em mulheres grávidas neste estudo (14).

Com relação aos níveis de PCR, Raga *et al.* mostraram que eram maiores em mulheres grávidas do que em mulheres não grávidas. Eles concluíram que em 40% das mulheres, a gravidez, acompanhada de um grande aumento de progesterona, poderia impactar o sistema imunológico e, conseqüentemente, causar um aumento nos níveis de PCR, não relacionado à periodontite (27).

### 3. Saúde periodontal e menopausa

#### 3.1. Generalidades

A menopausa é definida como o período da vida de uma mulher entre as idades de 45 e 90 anos, em média, quando a menstruação cessa permanentemente devido à falta de função dos folículos ovarianos (30).

A menopausa é considerada fisiológica a partir dos 45 anos, quando ocorre entre os 40 e 45 anos, é chamada de menopausa precoce (4).

Nas mulheres pós-menopáusicas, há distúrbio do metabolismo ósseo e aumento do risco de fraturas generalizadas, efeitos da osteoporose (5).

A osteoporose é um grande problema de saúde pública, caracteriza-se por uma diminuição da massa óssea, uma deterioração da sua composição e um processo de remodelação óssea excessiva em resposta a uma diminuição do nível de estrogénio circulante no organismo (16).

Essas alterações também afetam a saúde bucal com aumento da cárie dentária e danos periodontais, incluindo um aumento da suscetibilidade à periodontite (5).

A periodontite é causada por uma resposta do hospedeiro ao biofilme presente na superfície dos dentes, causando inflamação gengival, sangramento, perda de inserção clínica, mobilidade dentária e até perda dentária (5).

### 3.2. Importância do estrogénio

Enquanto a progesterona afeta a permeabilidade dos vasos e a produção de colagénio, o estrogénio afeta a queratinização do epitélio gengival, bem como a proliferação e diferenciação celular, afeta o metabolismo ósseo e regula a função de vários tipos de células (7).

Os recetores ao estrogénio, como ER- $\alpha$  e principalmente ER- $\beta$ , bem como recetores de progesterona foram encontrados nos fibroblastos da gengiva, periósseo e ligamento periodontal (7).

O papel do estrogénio não está totalmente definido e pode ser controverso (10). Dependendo das condições e quantidades em que é estudado, parece ter ações

inflamatórias e anti-inflamatórias, com inibição e regulação de citocinas pró-inflamatórias, redução da inflamação mediada por células T, inibição de leucócitos polimorfonucleares e quimiotaxia (4, 21).

Durante a menopausa, em termos de saúde bucal, a ação anti-inflamatória do estrogênio é interrompida e o periodonto fica comprometido (30).

Vários estudos anteriores confirmaram que a deficiência do estrogênio resulta na regulação positiva de células imunes e osteoclastos que podem produzir mais citocinas de reabsorção óssea, como interleucinas IL-1 e IL-6 e fator de necrose tumoral (30).

A formação de osteoclastos ou processo de osteoclastogênese, requer a via de sinalização do NF- $\kappa$ B, em resposta a citocinas, pela ativação do receptor (RANK) do ligante NF- $\kappa$ B (RANKL) (4).

O estudo de Liu *et al.*, com os resultados já referidos, ao revelar, mais uma vez, que a diminuição do estrogênio leva ao aumento dos níveis de expressão do RANKL e da osteopontina, contribuindo para a migração dos osteoclastos e induzindo danos ao osso alveolar (16).

A IL-6 é uma importante citocina envolvida em reações imunológicas, incluindo a regulação metabólica da PCR. IL-6 e PCR também podem afetar adversamente o periodonto e a resposta inflamatória (4).

Segundo Demirel *et al.*, o estradiol, dependendo de sua dose, aumenta a colonização e modula a virulência da Pg. De fato, foi demonstrado que a Pg, exposta a um certo nível de estrogênio, poderia modificar a liberação de citocinas pelo epitélio gengival células. Assim, a Pg pode, portanto, causar uma liberação aumentada de IL-1 $\beta$ , CXCL10 e TNF, sob a influência do estradiol. O aumento da liberação de “gingipaínas” pela Pg, influenciada pelo estradiol, poderia, portanto, explicar os menores níveis encontrados dessas mesmas moléculas, marcadores de doença periodontal. As concentrações alteradas de estradiol na pré e pós-menopausa podem impactar e influenciar a virulência e gravidade da resposta inflamatória ao Pg (15).

### 3.3. Modificações periodontais

#### 3.3.1. Menopausa fisiológica

##### 3.3.1.1. Pré-menopausa

Segundo Alves *et al.*, a CAL foi ligeiramente maior em mulheres na pós-menopausa do que em mulheres na pré-menopausa, porém os resultados não foram significativos. Este estudo sugere que a menopausa não é uma causa de agravamento da doença periodontal mas sim, o conjunto de diferentes fatores, incluindo idade, tabagismo, doenças sistêmicas ou a componente hereditária; além da menopausa, que influenciam na progressão desses parâmetros nessa idade (7, 29).

##### 3.3.1.2. Menopausa

Na maioria dos casos, durante a menopausa, os níveis de estrogénio caem enquanto os níveis de interleucinas, como IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, fator de necrose tumoral, ou seja, TNF, e macrófagos aumentam, acelerando assim a remodelação óssea processo com aumento da atividade dos osteoclastos e, portanto, maior reabsorção óssea (5).

Uma diminuição repentina nos níveis de estrogénio na menopausa é a principal causa da osteoporose primária (4).

Foi relatado que mulheres na pós-menopausa com estrogénio suficiente tiveram menos inflamação gengival, apesar da presença significativa de biofilme, em comparação com uma população semelhante com deficiência hormonal (4).

O aumento da PCR após a menopausa pode ocorrer como resultado do envelhecimento, flutuações nas hormonas sexuais, incluindo deficiência de estrogénio; inflamação periodontal, duração da menopausa, IMC e outros fatores. Isso estimula a liberação de citocinas inflamatórias e, em seguida, contribui para um estado pró-inflamatório ao estimular as células fagocíticas (4).

##### 3.3.1.3. Menopausa precoce

A menopausa precoce, com deficiência prematura de estrogénio, parece levar a um maior risco de exposição à doença periodontal, com aumento de CAL e BOP ou

sangramentos; mas a evidência para esta hipótese não foi significativamente reveladora e permanece discutível. No entanto, eles sugerem que a extensão dos anos passados no estado da menopausa pode ser um fator que influencia e piora os parâmetros periodontais (4).

No estudo de Sharma *et al.*, a CAL relatada e a duração dos anos da menopausa foram fortemente associados e correlacionados com os níveis de PCR (4).

### 3.3.2. Condições da menopausa induzidas por ovariectomia

O estudo de acordo com Al-Sherbini *et al.*, reproduziu uma condição de deficiência de estrogénio por ovariectomia de ratos de laboratório. Demonstrou que a deficiência de estrogénio, em ratas ovariectomizadas, causava diminuição significativa da massa óssea alveolar, com redução do número e da espessura das trabéculas ósseas (7).

Por este motivo, ao provocar uma diminuição da expressão do ER- $\beta$  nos tecidos do periodonto, considera que esta deficiência de estrogénio é um fator de risco para doença periodontal em mulheres pós-menopausicas, com consequências na perda de volume ósseo. portanto, a progressão da periodontite (7).

Esses resultados são coincidentes com os de Xu *et al.*, onde a ovariectomia levou a uma redução dramática na BMD alveolar, alterando a estrutura trabecular, com taxas reduzidas de formação óssea e aumento dos níveis plasmáticos de marcadores de reabsorção óssea, como o TNF- $\alpha$ , ou citocinas, em particular IL-17, aumentando a expressão do ativador de RANK, um receptor para o ligante do fator nuclear  $\kappa$ B e, portanto, participando da osteoclastogênese (3).

A periodontite apical é uma doença inflamatória de etiologia microbiana, causada por uma infecção do sistema de canais radiculares do dente, inicialmente de origem endodôntica que evoluiu para atingir o osso (9).

As radiografias do estudo de Brasil *et al.* revelaram que as lesões periodontais, indicativas de periodontite apical, eram muito mais importantes, e apareceram apenas 40 dias após a indução artificial da deficiência de estrogénio (9).

Assim, alterações ósseas e periodontais decorrentes de longos períodos de deficiência hormonal influenciam na progressão da periodontite apical (9).

#### 3.4. Hormonoterapia e tratamento de osteoporose

Para contrair os efeitos da deficiência de estrogénio e cálcio, e assim permitir uma redução dos sintomas associados a esta menopausa, tratamentos como a terapia hormonal, constituída por substitutos de estrogénio e/ou progesteronas artificiais; foram implementados bisfosfonatos e suplementos alimentares à base de cálcio ou vitamina D (5).

Alguns estudos mostraram que mulheres em terapia de reposição hormonal tiveram menos destruição periodontal; de fato, outros autores sugeriram que esses tratamentos para a osteoporose melhorariam a saúde bucal e reduziriam a perda de osso alveolar (4, 5).

Segundo Passos-Soares *et al.*, as mulheres em terapia hormonal apresentaram valores de PD aceitáveis, com menor CAL, menor sangramento gengival e, portanto, melhor saúde periodontal do que mulheres que não utilizaram esse tratamento (5).

Este tipo de tratamento é até agora conhecido na literatura científica como protector periodontal, diminuindo a osteoclastogénese, prevenindo a progressão da doença periodontal e a potencial perda de dentes (5).

Segundo Wang *et al.*, não foram encontrados resultados significativos entre o nível de estrogénio, em particular, o nível sérico de E2 e a altura do rebordo alveolar (ACH). Por outro lado, a terapia hormonal mais uma vez mostrou resultados mais positivos na manutenção da ACH e, portanto, uma perda de ACH menor em comparação com mulheres na pós-menopausa que não usam esse tratamento (28).

Apesar da ação significativa dos estrógenos na manutenção da integridade óssea, a hormonioterapia parece apresentar efeitos adversos, como o aumento da prevalência do cancro da mama (5).

A terapia de reposição hormonal e a conscientização sobre os cuidados com a saúde oral podem prevenir esses problemas. De referir que é importante manter um estilo de vida saudável, com uma alimentação equilibrada, evitar tabaco e álcool, realizar exames dentários regulares, com higienizações profissionais para eliminar o biofilme. Recomendamos a escovação duas vezes ao dia, com escovas de dentes, que os últimos estudos recomendam trocar a cada 3 a 4 meses e com limpeza interdental, por fio ou escovilhão (30).

#### 4. Saúde periodontal e distúrbios hormonais

##### 4.1. Síndrome dos ovários policísticos (PCOS)

###### 4.1.1. Generalidades

A PCOS é uma doença endócrina de etiologia desconhecida caracterizada por hiperandrogenismo e anovulação crónica. Está associada a inflamação sistémica persistente acompanhada, muitas vezes, de resistência à insulina, ou seja, frequentemente associada a diabetes (20). Seus níveis de estrogénio podem variar muito, sendo baixos, normais ou bastante altos (8).

Mulheres com PCOS têm marcadores aumentados de citocinas inflamatórias, PCR, linfócitos, monócitos sanguíneos; acompanhada de ROS, causando stress oxidativo sistémico e desempenhando um papel crucial na progressão da doença periodontal e no aparecimento de dano tecidual, ao interromper a sinalização celular (8, 20).

###### 4.1.2. Modificações salivares e periodontais

A literatura atual demonstrou que as mulheres com PCOS têm maior suscetibilidade ao desenvolver gengivite e, portanto, mais potencial de desenvolvimento futuro de periodontite (8).

Foi demonstrado que a PCOS e a inflamação gengival provavelmente atuam sinergicamente nas citocinas, em particular nos receptores de IL-6, e na expressão de TNF- $\alpha$  (8). Essas moléculas pró-inflamatórias foram encontradas em maior quantidade em mulheres com PCOS em comparação com o grupo saudável (20).

Segundo Ozçaka *et al.*, o equilíbrio entre as citocinas pró-inflamatórias, em particular, IL-17A, IL-17F, IL-17A/F e IL-17E, é perturbado na PCOS. De fato, foi relatado que mulheres com PCOS e gengivite têm, às vezes, concentrações séricas salivares mais altas de IL-17A, IL-17F e heterodímero IL-17A/F em comparação com mulheres com doença periodontal, indivíduos saudáveis com PCOS e indivíduos saudáveis do grupo controle. Assim, as concentrações séricas de IL-17E foram maiores em pessoas saudáveis do que naquelas com PCOS ou PCOS e gengivite.

Esses resultados mais elevados de IL-17A e IL-17F encontrados em mulheres com PCOS e, em mulheres com PCOS + gengivite em particular, sugerem que eles podem desempenhar um papel maior em outras condições inflamatórias crônicas associadas à doença periodontal. O papel da IL17E, por outro lado, encontrado de forma mais fraca em mulheres com PCOS + gengivite, ainda precisa ser determinado (20).

Nesse mesmo grupo também foi detectado maior grau de hirsutismo; esse achado sugere que a inflamação gengival pode influenciar na FGS, sendo um índice clinicamente relevante na PCOS (20).

No entanto, mais estudos são necessários para esclarecer a relação entre doença periodontal inflamatória, PCOS, as ligações entre essas condições e outras possíveis doenças inflamatórias (20).

## 4.2. Uso de contraceptivos hormonais

### 4.2.1. Generalidades

O anticoncepcional oral pode ser combinado, ou seja, contendo progesterona e estrógenos sintéticos ou pode ser apenas progestágeno (1).

Existem vários outros meios de contracepção, como a medroxiprogesterona administrada por injeção (6).

### 4.2.2. Ação das hormonas no organismo e tecidos gengivais

Um aumento na progesterona aumenta o fluxo sanguíneo para o tecido da gengiva e torna as gengivas mais sensíveis e vulneráveis à irritação e inchaço. A vasodilatação e o aumento da permeabilidade capilar são ainda causados pelo efeito aditivo do estrogénio

e da progesterona, que resulta no aumento da migração de fluídos e glóbulos brancos para fora dos vasos sanguíneos e, portanto, para os tecidos.

A mudança nos níveis de progesterona e estrogénio afeta o sistema imunológico, bem como a produção de colagénio no tecido gengival, reduzindo a capacidade do corpo de reparar e manter o tecido gengival.

Também participariam do aumento do número de leucócitos polimorfonucleares e da produção de mediadores locais como a prostaglandina E2 (1).

Devido aos níveis mais altos de estrogénio e progesterona induzidos pelo controlo da natalidade, as mulheres que fazem estes tipos de suplementos hormonais, experimentam condições semelhantes às observadas em mulheres grávidas (1).

#### 4.2.3. Modificações periodontais

Parece que a maioria dos autores observou alterações periodontais após um longo período de exposição as hormonas anticoncepcionais, incluindo aumento de GI e PI, apesar da adequada higiene oral.

Embora existam discrepâncias entre os estudos, muitas vezes foi observado que o uso de contraceptivos orais aumenta o risco de gengivite e periodontite, e que haveria uma maior prevalência de microrganismos locais, como Pg, com aumento de espécies de *Candida Albicans*, modificando a resposta do hospedeiro (1).

Abd-Ali *et al.* demonstraram que a inflamação gengival se correlacionou com a duração da ingestão do anticoncepcional e o aumento do nível de IgA (22). Esses resultados estão de acordo com o estudo de Farhad *et al.*, para os quais PD, CAL e BOP foram significativamente aumentados em mulheres em uso de anticoncepcionais orais; segundo ele, esse fenómeno estaria associado à diminuição da IL-6 no GCF (12).

Aderindo à hipótese de que o início das alterações periodontais seria proporcional ao tempo de exposição aos anticoncepcionais, Arumugam *et al.*, não mostraram diferença nos parâmetros clínicos, 10 dias, 20 dias e 3 dias após o início do uso do anticoncepcional oral. Nenhuma associação significativa foi encontrada entre o uso de um anticoncepcional injetável e qualquer doença periodontal (6).

Surpreendentemente e ao contrário da maioria desses resultados, um estudo recente feito em 2023 por Peruga *et al.*, mencionou que o uso prolongado de uma pílula hormonal teria um efeito estabilizador na inserção dos dentes no alvéolo e até impediria mobilidade dentária (23). Essa descoberta pode ser explicada pelo fato de que as antigas pílulas anticoncepcionais tinham concentrações hormonais muito maiores do que as usadas hoje; de fato, os contraceptivos orais atuais consistem em baixas doses com 0,05 mg/dia de estrogénio e com 0,05 mg/dia e 1,5 mg/dia de progesterona, contra as fórmulas iniciais, associaram-se a uma maior prevalência de doença periodontal, que eram 20-50 µg estrogénio e 0,15-4 mg de progesterona (1).

#### 4.3. Tratamento da infertilidade

##### 4.3.1. Indução de ovulação

###### 4.3.1.1. Generalidades

O tratamento da infertilidade pode ser feito induzindo a ovulação, fazendo com que o corpo aumente os níveis séricos de hormonas, incluindo estrogénio e progesterona, enviando sinais ao hipotálamo para liberar gonadotrofinas, o que ajudará no desenvolvimento dos folículos e, portanto, a ovulação.

Os 2 principais medicamentos conhecidos na terapia de indução da ovulação são o citrato de clomifeno e o letrozol (24).

###### 4.3.1.2. Modificações periodontais

Os resultados do estudo de Vasudevan *et al.*, mostraram que as mulheres com esse tipo de tratamento hormonal tiveram uma quantidade muito maior de PI com exacerbação da inflamação gengival, sangramento e volume GCF, em comparação com aquelas que nunca usaram esse tipo de tratamento. Desde que administrado o tratamento por mais de 3 ciclos menstruais, as gengivas revelavam muito rapidamente alterações periodontais e o agravamento das lesões dependeria da duração prolongada desse tratamento (24).

##### 4.3.2. Fertilização in vitro (IVF)

###### 4.3.2.1. Generalidades

A IVF é um procedimento para superar a infertilidade e conseguir alcançar a gravidez.

Os ovários são estimulados com uma combinação de medicamentos para aumentar a indução da ovulação e controlar esse momento para que o óvulo possa ser recuperado e utilizado na IVF (19).

#### 4.3.2.2. Alterações clínicas periodontais

Pavlatou *et al.* encontraram aumento estatisticamente significativo do GI em todas as mulheres submetidas a esse tratamento.

Além disso, após a IVF, e independentemente do PI para o qual não houve alteração, os BOP e PD aumentaram significativamente no grupo de mulheres que inicialmente apresentavam gengivite ou periodontite, apresentando assim pior resultados dos parâmetros clínicos periodontais.

Assim, esses resultados mostram que o tratamento de fertilização *in vitro* pode ter um efeito negativo sobre o estado periodontal preexistente das mulheres (19).

## **VI. Conclusão**

As variações nos níveis hormonais parecem impactar e modular as condições periodontais ao longo da vida da mulher. Principalmente, as hormonas esteróides sexuais revelaram efeitos prejudiciais no aparecimento ou agravamento de doenças periodontais. De fato, uma nova classificação das doenças gengivais foi realizada, associando sangramento gengival e condições hormonais. Foi descrito: gengivite associada à puberdade, gengivite associada ao ciclo menstrual e gengivite da gravidez.

Foi demonstrado que o estrogénio e a progesterona podem aumentar a suscetibilidade à inflamação gengival, influenciando direta e indiretamente a proliferação celular, diferenciação, crescimento e reparo tecidual, bem como a produção de queratinócitos e fibroblastos dentro da gengiva.

Embora o papel do estrogénio no sistema inflamatório e na atividade das células imunes na mucosa seja controverso e ainda precisa ser definido com mais precisão. Parece que esta hormona, depende da sua quantidade, regula e permite a manutenção da integridade óssea. No entanto, também poderia comprometer a homeostasia, bem como a eficácia do epitélio como barreira protetora do tecido gengival contra bactérias. Já a progesterona, dependendo de sua quantidade, poderia aumentar a permeabilidade dos vasos sanguíneos nos tecidos-alvo do periodonto, modificando e reduzindo a produção de colagénio, diminuindo assim o potencial de reparo e renovação desses mesmos tecidos periodontais.

Durante a puberdade, as flutuações hormonais encontradas durante o ciclo menstrual podem afetar temporariamente os níveis de citocinas pró-inflamatórias. Em mulheres jovens, um leve aumento na inflamação gengival ou sangramento gengival foi observado no momento da ovulação, com condições inflamatórias encontradas logo após esse pico hormonal de estrogénio.

Esses ciclos menstruais também podem ser um fator na progressão da doença periodontal.

Durante a gravidez, os níveis aumentados de estrogénio e progesterona foram associados à gravidade da inflamação gengival, possivelmente devido à produção local alterada de citocinas. Segundo estudos, foram registradas condições de sangramento gengival e gengivite, principalmente durante o 2º e 3º trimestre de gestação, correspondendo aos níveis hormonais plasmáticos mais elevados. Concluiu-se que estas gengivites da gravidez eram na maioria dos casos um fenómeno reversível e que não estavam necessariamente associadas à periodontite. Já foram observadas bolsas ou pseudo-bolsas periodontais, com sondagem um pouco maior que o normal, mas isso estaria simplesmente relacionado à inflamação do tecido gengival. Pareceria também que estes parâmetros melhorariam por si só após o parto, e isto, recorrendo a um tratamento periodontal específico.

Outros estudos levantaram a hipótese de que a inflamação gengival é um fator de risco para gravidez. Eles sugerem uma relação bidirecional entre a doença periodontal e os resultados da gravidez, incluindo implantação bem-sucedida do feto no útero, risco de parto prematuro e bebé com baixo peso ao nascimento.

Na menopausa, a deficiência de estrogénio fisiologicamente em mulheres a partir dos 45 anos, causaria lesões periodontais, principalmente ao nível do osso alveolar, com aceleração do processo de periodontite apical, diminuição da densidade óssea e redução da altura do rebordo alveolar.

Parece que a PCOS pode interagir com o periodonto e que o periodonto pode afetar o nível de expressão da PCOS; no entanto, outros estudos ainda são necessários para estabelecer uma ligação confirmada entre essas duas patologias.

Na literatura anterior, vários estudos demonstraram um efeito nocivo dos contraceptivos hormonais no periodonto; e que o uso prolongado desses meios de contraceção aumentaria a probabilidade de aparecimento e piora da gengivite, podendo inclusive induzir a periodontite devido ao aumento de microorganismos locais, como a Pg, que isso induziria.

Ao contrário de todas as expectativas, os estudos mais recentes não têm apoiado esta teoria, segundo a qual os contraceptivos hormonais estão associados a estas doenças

periodontais; e que o uso prolongado teria, ao contrário, um efeito estabilizador na mobilidade dos dentes no alvéolo. Isso pode ser explicado pelas baixas doses encontradas atualmente nas pílulas modernas, em comparação com as doses maiores que eram comercializadas há alguns anos.

Devido às altas concentrações de estrogénio e progesterona encontradas nos procedimentos de tratamento da infertilidade, parece que a indução da ovulação exacerba a inflamação gengival, o sangramento e a quantidade de fluido crevicular e que o IVF tem um efeito negativo no estado periodontal pré-existente em mulheres. Além disso, parece que os patógenos periodontais podem até interferir no sucesso ou não da IVF.

Os estudos concordam em mostrar que a hormonoterapia, por tratar a osteoporose, principalmente durante a menopausa, teria um efeito benéfico e protetor na manutenção do osso alveolar e, portanto, que mulheres tratadas para osteoporose teriam melhor saúde periodontal em comparação àquelas que não faziam reposição hormonal compensador. Por outro lado, esses tipos de tratamento com hormonas sintéticas parecem estar relacionados a outros efeitos adversos, como maior risco de desenvolver cancro de mama.

Os estudos *in vivo*, tendo reproduzido condições semelhantes à menopausa, por ovariectomia, também demonstraram que a falta de estrogénio causa considerável redução e desorganização da massa óssea alveolar.

As precauções profiláticas podem mostrar os resultados promissores na manutenção de uma boa saúde oral. A prevenção de doenças periodontais é feita principalmente por raspagem e alisamento radicular, que permanecem como métodos tradicionais de controle da microflora subgengival.

Mais pesquisas são necessárias para compreender o papel exato das hormonas sexuais, especialmente o mecanismo do estrogénio no sistema inflamatório, que permanece

controverso de acordo com os estudos. Várias outras investigações devem ser feitas para definir o impacto das hormonas na saúde periodontal; determinar a relação entre a PCOS e os danos inflamatórios no periodonto; determinar as propriedades dos microorganismos encontrados nos tecidos periodontais e associados à gravidez ou como prevenir essas doenças e perdas dentárias.

## VII. Referencias bibliografias

1. Ali I, Patthi B, Singla A, Gupta R, Dhama K, Niraj LK, Kumar JK, Prasad M. Oral Health and Oral Contraceptive - Is it a Shadow behind Broad Day Light? A Systematic Review. *J Clin Diagn Res.* 2016 Nov;10(11):ZE01-ZE06. doi: 10.7860/JCDR/2016/19439.8790. Epub 2016 Nov 1. PMID: 28050520; PMCID: PMC5198473.
2. Ortiz-Sánchez BJ, Legorreta-Herrera M, Rodriguez-Sosa M. Influence of Gestational Hormones on the Bacteria-Induced Cytokine Response in Periodontitis. *Mediators Inflamm.* 2021 Oct 18;2021:5834608. doi: 10.1155/2021/5834608. PMID: 34707462; PMCID: PMC8545568.
3. Xu XC, Chen H, Zhang X, Zhai ZJ, Liu XQ, Zheng XY, Zhang J, Qin A, Lu EY. Effects of oestrogen deficiency on the alveolar bone of rats with experimental periodontitis. *Mol Med Rep.* 2015 Sep;12(3):3494-3502. doi: 10.3892/mmr.2015.3875. Epub 2015 Jun 2. PMID: 26035209; PMCID: PMC4526094.
4. Sharma N, Sharma RK, Tewari S, Chauhan M, Bhatia A. Association of periodontal inflammation, systemic inflammation, and duration of menopausal years in postmenopausal women. *Quintessence Int.* 2018;49(2):123-131. doi: 10.3290/j.qi.a39512. PMID: 29234743.
5. Passos-Soares JS, Vianna MIP, Gomes-Filho IS, Cruz SS, Barreto ML, Adan LF, Rösing CK, Trindade SC, Cerqueira EMM, Scannapieco FA. Association between osteoporosis treatment and severe periodontitis in postmenopausal women. *Menopause.* 2017 Jul;24(7):789-795. doi: 10.1097/GME.0000000000000830. PMID: 28225430.
6. Arumugam M, Seshan H, Hemanth B. A comparative evaluation of subgingival occurrence of *Candida* species in periodontal pockets of female patients using hormonal contraceptives and non-users—A clinical and microbiological study. *Oral Health Dent Manag.* 2015;14(4):206–11

7. Al-Sherbini MM, Al-Zahrani MS, Alrefaie ZA, Amin HA, Zawawi KH. Estrogen deficiency reduces the expression of estrogen receptor-beta in Wistar rats` periodontal tissues. *Saudi Med J.* 2014 Mar;35(3):242-7. PMID: 24623203.
8. Asnani KP, Hingorani D, Kheur S, Deshmukh V, Romanos GE. Expression of nuclear receptors of gingiva in polycystic ovarian syndrome: a preliminary case study. *Aust Dent J.* 2014 Jun;59(2):252-7. doi: 10.1111/adj.12176. PMID: 24861403.
9. Brasil SC, Santos RM, Fernandes A, Alves FR, Pires FR, Siqueira JF Jr, Armada L. Influence of oestrogen deficiency on the development of apical periodontitis. *Int Endod J.* 2017 Feb;50(2):161-166. doi: 10.1111/iej.12612. Epub 2016 Feb 17. PMID: 26821330.
10. Khosravisamani M, Maliji G, Seyfi S, Azadmehr A, Abd Nikfarjam B, Madadi S, Jafari S. Effect of the menstrual cycle on inflammatory cytokines in the periodontium. *J Periodontal Res.* 2014 Dec;49(6):770-6. doi: 10.1111/jre.12161. Epub 2014 Feb 12. PMID: 24673464.
11. Robinson JL, Johnson PM, Kister K, Yin MT, Chen J, Wadhwa S. Estrogen signaling impacts temporomandibular joint and periodontal disease pathology. *Odontology.* 2020 Apr;108(2):153-165. doi: 10.1007/s10266-019-00439-1. Epub 2019 Jul 3. PMID: 31270648; PMCID: PMC7192637.
12. Farhad SZ, Esfahanian V, Mafi M, Farkhani N, Ghafari M, Refiei E, et al. Association between oral contraceptive use and interleukin-6 levels and periodontal health. *J Periodontol & Implant Dent.* 2014;6(1)13.
13. Fteita D, Könönen E, Söderling E, Gürsoy UK. Effect of estradiol on planktonic growth, coaggregation, and biofilm formation of the *Prevotella intermedia* group bacteria. *Anaerobe.* 2014 Jun;27:7-13. doi: 10.1016/j.anaerobe.2014.02.003. Epub 2014 Mar 1. PMID: 24594108.

14. Gürsoy M, Gürsoy UK, Sorsa T, Pajukanta R, Könönen E. High salivary estrogen and risk of developing pregnancy gingivitis. *J Periodontol.* 2013 Sep;84(9):1281-9. doi: 10.1902/jop.2012.120512. Epub 2012 Dec 13. PMID: 23237582.
  
15. Demirel KJ, Guimaraes AN, Demirel I. Effects of estradiol on the virulence traits of *Porphyromonas gingivalis*. *Sci Rep.* 2022 Aug 16;12(1):13881. doi: 10.1038/s41598-022-17019-z. PMID: 35974048; PMCID: PMC9381592.
  
16. Liu Z, Liu L, Kang C, Xie Q, Zhang B, Li Y. Effects of estrogen deficiency on microstructural changes in rat alveolar bone proper and periodontal ligament. *Mol Med Rep.* 2015 Sep;12(3):3508-3514. doi: 10.3892/mmr.2015.3891. Epub 2015 Jun 4. PMID: 26044123.
  
17. Rossetti BR, Lemos AF, Só BB, Weissheimer T, Martins MD, Só MVR. Effects of estrogen deficiency on the progression of apical periodontitis. A systematic review of preclinical studies. *Arch Oral Biol.* 2022 Oct; 142:105496. doi: 10.1016/j.archoralbio.2022.105496. Epub 2022 Jul 4. PMID: 35810710.
  
18. Wu M, Chen SW, Su WL, Zhu HY, Ouyang SY, Cao YT, Jiang SY. Sex Hormones Enhance Gingival Inflammation without Affecting IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  in Periodontally Healthy Women during Pregnancy. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:4897890. doi: 10.1155/2016/4897890. Epub 2016 Mar 1. PMID: 27034591; PMCID: PMC4791509.
  
19. Pavlatou A, Tsami A, Vlahos N, Mantzavinos T, Vrotsos I. The effect of in vitro fertilization on gingival inflammation according to women's periodontal status: clinical data. *J Int Acad Periodontol.* 2013 Apr;15(2):36-42. PMID: 23705534.
  
20. Özçaka Ö, Buduneli N, Ceyhan BO, Akcali A, Hannah V, Nile C, Lappin DF. Is interleukin-17 involved in the interaction between polycystic ovary syndrome and gingival inflammation? *J Periodontol.* 2013 Dec;84(12):1827-37. doi: 10.1902/jop.2013.120483. Epub 2013 Jan 17. PMID: 23327719.

21. Sahin Aydinyurt H, Yuncu YZ, Tekin Y, Ertugrul AS. IL-6, TNF- $\alpha$  levels and periodontal status changes during the menstrual cycle. *Oral Dis.* 2018 Nov;24(8):1599-1605. doi: 10.1111/odi.12917. Epub 2018 Jul 6. PMID: 29908096.
22. Abd-Ali EH, Shaker NT. The effect of oral contraceptive on the oral health with the evaluation of Salivary IgA and Streptococcus mutans in some Iraqi women. *Marietta Daily J.* 2013;10(1):52-63.
23. Peruga M, Piwnik J, Lis J. The Impact of Progesterone and Estrogen on the Tooth Mobility. *Medicina (Kaunas).* 2023 Jan 29;59(2):258. doi: 10.3390/medicina59020258. PMID: 36837459; PMCID: PMC9965278.
24. Vasudevan S, Renuka JV, Sylvia DS, Challa R, Padmakanth M, Reddy A. Evaluation of gingival inflammation in patients using ovulation induction drugs before and after scaling. *J Contemp Dent Pract.* 2013 Nov 1;14(6):1165-8. doi: 10.5005/jp-journals-10024-1469. PMID: 24858769.
25. Jitprasertwong P, Charadram N, Kumphune S, Pongcharoen S, Sirisinha S. Female sex hormones modulate Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide-induced Toll-like receptor signaling in primary human monocytes. *J Periodontal Res.* 2016 Jun;51(3):395-406. doi: 10.1111/jre.12320. Epub 2015 Sep 14. PMID: 26364725.
26. Massoni RSS, Aranha AMF, Matos FZ, Guedes OA, Borges ÁH, Miotto M, Porto AN. Correlation of periodontal and microbiological evaluations, with serum levels of estradiol and progesterone, during different trimesters of gestation. *Sci Rep.* 2019 Aug 13;9(1):11762. doi: 10.1038/s41598-019-48288-w. PMID: 31409865; PMCID: PMC6692383.
27. Raga LG, Mínguez I, Caffesse R, Llambés F. Changes in Periodontal Parameters and C-Reactive Protein After Pregnancy. *J Periodontol.* 2016 Dec;87(12):1388-1395. doi: 10.1902/jop.2016.160093. Epub 2016 Jul 1. PMID: 27367423.

28. Wang Y, LaMonte MJ, Hovey KM, Mai X, Tezal M, Millen AE, Ochs-Balcom HM, Genco RJ, Barnabei VM, Wactawski-Wende J. Association of serum 17 $\beta$ -estradiol concentration, hormone therapy, and alveolar crest height in postmenopausal women. *J Periodontol.* 2015 Apr;86(4):595-605. doi: 10.1902/jop.2015.140533. Epub 2015 Jan 16. PMID: 25594424; PMCID: PMC4469131.

29. Alves RC, Félix SA, Rodriguez-Archilla A, Oliveira P, Brito J, Dos Santos JM. Relationship between menopause and periodontal disease: a cross-sectional study in a Portuguese population. *Int J Clin Exp Med.* 2015 Jul 15;8(7):11412-9. PMID: 26379957; PMCID: PMC4565340.

30. Agrawal R, Ahmed H, Soorgani N, Naik L, Reddy S, Medabalmi M. Assessment of Periodontal Status in Pre- and Postmenopausal Women with Chronic Periodontitis: A Cross-Sectional Study. *J Pharm Bioallied Sci.* 2021 Nov;13(Suppl 2):S997-S999. doi: 10.4103/jpbs.jpbs\_145\_21. Epub 2021 Nov 10. PMID: 35017915; PMCID: PMC8686970.