

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE BAURU

Anabel Martínez Guerra

OS HORMONIOS SEXUAIS, A MULHER E O PERIODONTO.

BAURU
2018

Anabel Martínez Guerra

OS HORMONIOS SEXUAIS, A MULHER E O PERIODONTO.

Monografia apresentada na Faculdade de Odontologia de Bauru, da Universidade de São Paulo, como parte dos requisitos para conclusão do curso de Especialização em Periodontia.

Orientador: Profa. Dra. Adriana Campos Passanezi Sant Ana

BAURU

2018

Anabel Martínez Guerra

OS HORMONIOS SEXUAIS, A MULHER E O PERIODONTO - UMA REVISÃO DE
LITERATURA. Anabel Martínez Guerra

40 p.: il.; 30 cm. Bauru, 2018.

Monografia. (Especialização em Periodontia) -- Faculdade de Odontologia de Bauru.
Universidade de São Paulo.

Orientador: Profa. Dra. Adriana Campos Passanezi Sant Ana

FOLHA DE APROVAÇÃO

Anabel Martínez Guerra

OS HORMONIOS SEXUAIS, A MULHER E O PERIODONTO.

Monografia apresentada na Faculdade de Odontologia de Bauru, da Universidade de São Paulo, como parte dos requisitos para conclusão do curso de Especialização em Periodontia.

Aprovada em: ____/____/____

Banca Examinadora

1) Prof. (a). Dr. (a): _____

Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

2) Prof. (a). Dr. (a): _____

Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

3) Prof. (a). Dr. (a): _____

Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

RESUMO

As hormonas são moléculas reguladoras muito específicas que regem a reprodução, o crescimento e o desenvolvimento, a manutenção do ambiente interno, bem como a produção, utilização e armazenamento de energia. Devido a essas demandas globais dentro do organismo, é previsível que as ações dos hormônios sejam complexas e de natureza diversa. O objetivo desta revisão da literatura é descrever os mecanismos de ação dos hormônios sexuais nos tecidos periodontais em todas as fases da vida da mulher: puberdade, ciclo reprodutivo (menstruação e gravidez) e menopausa, também analisar criticamente todas as variáveis que interagem com os hormônios durante cada estágio, também como é influenciada a microbiota devido à presença de tais hormônios na gengiva e fornecer orientações de tratamento para a doença periodontal em cada estágio. No periodonto, os efeitos dos hormônios esteróides sexuais são evidentes no endotélio, epitélio gengival e células do tecido conjuntivo encontradas na gengiva, ligamento periodontal, osso e cemento, bem como nas células do sistema imunológico. Geralmente, em momentos de flutuações hormonais significativas, essas células periodontais tornam-se reativas. Os androgênios, estrogênios e progestágenos são importantes para a homeostase, bem como para processos inflamatórios em todo o corpo. No periodonto, evidências epidemiológicas, bioquímicas e imunológicas implicaram hormônios esteróides sexuais na etiologia de doenças inflamatórias gengivais devido aos níveis de esteróides flutuantes em diferentes momentos do ciclo de vida. A puberdade, o ciclo menstrual, a gravidez e a perimenopausa são períodos de surtos hormonais significativos, enquanto uma diminuição dramática ocorre após a menopausa. Um aumento na inflamação gengival tem sido associado a estes períodos de níveis hormonais aumentados, e se pensa que os esteróides sexuais desempenham um papel etiológico alterando a microanatomia gengival e a comunidade bacteriana subgengival. Os hormônios sexuais femininos desempenham papéis significativos na modulação das respostas do tecido periodontal e podem alterar as respostas do tecido periodontal à placa microbiana e, portanto, diretamente podem contribuir para a doença periodontal, sua progressão e processo de cicatrização de feridas. Os hormônios sexuais femininos não são nem necessários nem suficientes para produzir mudanças gengivais por si só. A manutenção rigorosa da higiene bucal é de primordial importância para o paciente porque é a placa dentária que leva à incidência e prevalência da doença enquanto o nível de hormônio modifica a resposta, bem como as terapias de reposição hormonal.

ABSTRACT

Hormones are very specific regulatory molecules that govern reproduction, growth and development, maintenance of the internal environment, as well as energy production, utilization and storage. Because of these global demands within the organism, it is predictable that the actions of hormones are complex and diverse in nature. The aim of this literature review is to describe the mechanisms of action of sex hormones on the periodontal tissues at every stage of the woman's life: puberty, reproductive cycle (menstruation and pregnancy) and menopause, also critically analyze all the variables that interact with these hormones during each stage, also how it is influenced the microbiota due to the presence of such hormones in the gingiva, and give treatment's guidance for periodontal disease in each stage. In the periodontium, the effects of sex steroid hormones are manifest in the endothelium, gingival epithelium and connective tissue cells found in the gingiva, periodontal ligament, bone, and cementum, as well as in cells from the immune system. Generally, at times of significant hormone fluctuations, these periodontal cells become reactive. Androgens, estrogens and progestins are important for homeostasis as well as for inflammatory processes throughout the body. In the periodontium, epidemiological, biochemical, and immunological evidence have implicated sex steroid hormones in the etiology of inflammatory gingival diseases because of the fluctuating steroid levels during different times of the life cycle. Puberty, the menstrual cycle, pregnancy, and the perimenopause are periods of significant hormonal surges, while a dramatic decrease occurs after menopause. An increase in gingival inflammation has been associated with these periods of increased hormonal levels, and it was thought that sex steroids play an etiological role by altering the gingival microanatomy as well as the subgingival bacterial community. The female sex hormones play significant roles in modulating the periodontal tissue responses and may alter periodontal tissue responses to microbial plaque, and thus directly may contribute to periodontal disease, its progression, and wound healing process. Female sex hormones are neither necessary nor sufficient to produce gingival changes by themselves. Strict oral hygiene maintenance is of prime importance for the patient because it is the dental plaque that leads to incidence and prevalence of disease while the level of hormone modifies the response, as well as with hormone replacement therapies.

SUMARIO

1	INTRODUÇÃO	07
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	10
2.1	Os hormônios sexuais, a mulher e o periodonto	10
2.1.1	Andrógenos (Testosterona).....	11
2.1.2	Estrógeno e Progesterona.....	12
2.1.3	Receptores dos hormônios esteroides sexuais	13
2.1.4	Metabolismo dos hormônios esteroides sexuais	15
2.1.5	Puberdade	15
2.1.6	Ciclo menstrual.....	17
2.1.7	Gravidez	20
2.1.8	Menopausa.....	26
3	DISCUSSÃO	31
4	CONCLUSÕES	35
	REFERENCIAS.....	37

1 INTRODUÇÃO

Os dentistas pesam intuitivamente os riscos do paciente para desenvolver doenças e usam essa informação para tomar decisões e recomendações de tratamento. A periodontite, por exemplo, é uma doença oral com fatores de risco documentados, incluindo tabagismo, bactérias específicas da placa e diabetes mellitus. Embora este vínculo entre doença sistêmica e periodontite tenha sido pensado para ser unidirecional, evidências crescentes na última década sugerem que a relação pode ser bidirecional. Estudos transversais e de controle de casos indicam que a periodontite pode conferir duas e sete elevações no risco de doença cardiovascular e baixo peso pré-natal prematuro, respectivamente. Embora esses primeiros estudos indiquem associações potenciais entre a saúde bucal e sistêmica, eles apoiam a hipótese central de que a periodontite desencadeia respostas inflamatórias locais e sistêmicas do hospedeiro. A partir desta evidência, surgiu uma nova disciplina odontológica chamada "medicina periodontal" que busca definir essas relações e potencialmente implementar esse conhecimento em estratégias de intervenção do paciente. (PAQUETTE et al, 1999)

Analisando esse tema mais profundamente, encontramos um grande campo de estudo chamado "endocrinologia periodontal", que envolve as ações e interações do sistema endócrino nos tecidos periodontais e, potencialmente, os efeitos recíprocos do periodonto no sistema endócrino. A vida é dependente de um sistema endócrino funcional cujo papel é manter o meio interno de um organismo multicelular usando mensageiros químicos específicos que reconhecem macromoléculas especializadas em células sensíveis para transduzir um sinal em uma resposta distinta. O foco central da endocrinologia gira em torno de moléculas reguladoras específicas (ou seja, hormônios) que governam reprodução, crescimento e desenvolvimento, manutenção do ambiente interno, bem como produção, uso e armazenamento de energia. Devido a essas demandas globais dentro do organismo, é previsível que as ações dos hormônios sejam complexas e de natureza diversa. (MARIOTTI, 2013)

A paciente do sexo feminino apresenta desafios terapêuticos únicos que variam ao longo da vida. As influências hormonais podem aparecer nos tecidos orais antes que outras manifestações sistêmicas sejam evidentes. Os tecidos periodontais podem

refletir a necessidade de alterar a terapia convencional. Portanto, é responsabilidade do clínico reconhecer, personalizar e variar a terapia periodontal com base na mulher como indivíduo e o estágio de seu ciclo de vida. (OTOMO-CORGEL, 2013)

A mulher experimenta aumentos periódicos nos níveis de esteróides sexuais durante sua vida reprodutiva, que começa na menarca e termina com a menopausa. Tanto os hormônios endógenos quanto os esteróides administrados exogenamente podem contribuir para essas flutuações. A inflamação gengival tem sido amplamente relatada em associação com surtos hormonais femininos elevados, e os mecanismos biológicos subjacentes a esta condição inflamatória foram examinados há mais de um século. (KUMAR, 2013)

Sabe-se que a gengiva contém receptores de hormônios ovarianos, tornando-se um alvo para as ações de estrogênio e progesterona. A inflamação gengival observada durante a gravidez e a puberdade, por exemplo, é mediada pelas ações desses hormônios nos receptores gengivais. O modelo atualmente aceito de doença periodontal durante os surtos hormonais é que a inflamação ocorre devido ao efeito dos hormônios nos tecidos gengivais, bem como no ecossistema subgingival. (MARIOTTI et al, 2013)

Evidências que implicam a gengiva como tecido alvo para hormônios esteróides sexuais basearam-se em manifestações clínicas de respostas morfológicas e inflamatórias durante períodos de flutuação hormonal. Tais observações confirmaram uma prevalência aumentada de doenças gengivais com níveis de hormônio esteróide sexual variável, mesmo quando a higiene bucal permaneceu inalterada. Em grande parte, as alterações periodontais foram caracterizadas em mulheres pré-menopáusicas porque têm ciclos definitivos de secreção de hormônio esteróide sexual. No entanto, existe uma crescente evidência de que os homens também têm mudanças no periodonto quando os níveis de andrógenos flutuam. (GUNCU et al, 2005)

O objetivo desta revisão da literatura é descrever os mecanismos de ação dos hormônios sexuais nos tecidos periodontais em todas as fases da vida da mulher: puberdade, ciclo reprodutivo (menstruação e gravidez) e menopausa, também analisar criticamente todas as variáveis que interagem com esses hormônios durante

cada estágio, também como é influenciada a microbiota devido à presença de tais hormônios na gengiva e fornecer orientações de tratamento para a doença periodontal em cada estágio.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 OS HORMONIOS SEXUAIS, A MULHER E O PERIODONTO.

A homeostase do periodonto envolve relações multifatoriais complexas, em que o sistema endócrino desempenha um papel muito importante. Os hormônios são moléculas reguladoras específicas que modulam a reprodução, crescimento, desenvolvimento e a manutenção dos ambientes internos, bem como a produção, utilização e armazenamento de energia. As hormonas podem ser classificadas em quatro grupos com base na sua estrutura química, incluindo esteróides, glicoproteínas, polipeptídios e aminas. A classificação de doença periodontal atualmente aceita a influência dos hormônios sexuais produzidos endogenamente no periodonto. Sob a ampla categoria de doenças gengivais induzidas por placas dentárias que são modificadas por fatores sistêmicos, as associadas ao sistema endócrino são classificadas como puberdade, ciclo menstrual e gengivite associada à gravidez. Os pesquisadores mostraram que as mudanças nas condições periodontais podem estar associadas a variações nos hormônios sexuais. (GUNCU, 2005)

No periodonto, os efeitos dos hormônios esteróides sexuais são evidentes no endotélio, epitélio gengival e células do tecido conjuntivo encontradas na gengiva, no ligamento periodontal, no osso e no cemento, bem como nas células do sistema imunológico. Geralmente, em momentos de flutuações hormonais significativas, essas células periodontais tornam-se reativas. Assim, durante a puberdade ou a gravidez, a natureza protetora dos hormônios esteróides sexuais é expressa como um processo inflamatório agudo. Mais especificamente, durante esses tempos de possível vulnerabilidade do indivíduo, a resposta inflamatória intensificada no periodonto é necessária para proteger tanto os ambientes locais (ou seja, a aderência periodontal) quanto o sistêmico (por exemplo, sépsis tóxica) destruindo, diluindo ou sufocando os organismos invasores. É somente quando a resposta inflamatória se torna crônica na natureza, que os níveis elevados de hormônios esteróides sexuais podem ser prejudiciais ao periodonto e ao indivíduo. (MARIOTTI et al, 2013)

2.1.1 Andrógenos (Testosterona)

Os andrógenos estão relacionados com a espermatogênese normal e são responsáveis pelo desenvolvimento das características sexuais secundárias na puberdade masculina. Existem dois tipos de andrógenos: andrógenos gonadais, dihidrotestosterona (DHT) e andrógeno adrenal, desidroepiandrosterona. O primeiro é a forma mais ativa. O andrógeno adrenal, androstenediona, é convertido em testosterona e em estrogênios na circulação e representa uma importante fonte de estrogênios em homens e mulheres pós-menopáusicas. (GUNCU, 2005; MARKOU et al, 2009; ANAND et al 2011; MASCARENHAS et al, 2003; MARIOTTI et al, 2013)

Os andrógenos podem desempenhar um papel significativo na manutenção da massa óssea e inibem a função osteoclástica, inibem a síntese de prostaglandinas e reduzem a produção de interleucina-6 (IL-6) durante a inflamação. Além disso, a testosterona estimula a proliferação e diferenciação de células ósseas e, portanto, tem um efeito positivo no metabolismo ósseo. (GUNCU, 2005; MARKOU et al, 2009; ANAND et al 2011; MASCARENHAS et al, 2003; MARIOTTI et al, 2013)

Os receptores de testosterona são encontrados nos tecidos periodontais e o número de receptores nos fibroblastos tende a aumentar em gengivas inflamadas ou crescidas, onde a testosterona tem efeito sobre os tecidos periodontais, aumentando a síntese da matriz. Também é claro que a testosterona tem efeitos inibitórios na via da ciclo-oxigenase do metabolismo do ácido araquidônico na gengiva, inibindo a secreção de prostaglandina, mostrando que a testosterona pode ter efeitos anti-inflamatórios no periodonto. (GUNCU, 2005; MARKOU et al, 2009; ANAND et al 2011; MASCARENHAS et al, 2003; MARIOTTI et al, 2013)

A osteoprotegerina (OPG) é um dos marcadores bioquímicos da remodelação óssea. É um membro segregado da superfamília do receptor do fator de necrose tumoral, tem sido implicado na patogênese da osteoporose pós-menopausa e outras doenças ósseas metabólicas. (GUNCU, 2005; MARKOU et al, 2009; ANAND et al 2011; MASCARENHAS et al, 2003; MARIOTTI et al, 2013)

2.1.2 Estrógeno e progesterona

As mulheres mudam fisicamente através da produção de hormônios sexuais na puberdade. Isso começa com a secreção pela pituitária anterior de hormônios gonadotrópicos (hormônio folículo-estimulante e hormônio luteinizante), o que faz com que os ovários iniciem a produção cíclica e a secreção de hormônios sexuais femininos (estrogênio e progesterona). O estradiol é o principal estrogênio pré-menopausa e é produzido pelas gônadas femininas, o ovário. Estradiol é adicionalmente secretado pela placenta e certos tecidos periféricos. Os estrogênios desempenham um papel crucial em muitas atividades vitais, incluindo o desenvolvimento e manutenção de características sexuais secundárias, crescimento uterino, liberação pulsátil de hormônio luteinizante da glândula pituitária anterior e desenvolvimento de esqueleto periférico e axial. (GUNCU, 2005; MARKOU et al, 2009; ANAND et al 2011; MASCARENHAS et al, 2003; MARIOTTI et al, 2013)

Outro hormônio crítico para as fêmeas é a progesterona, secretada pelo corpo lúteo, a placenta e o córtex adrenal, e é ativa no metabolismo ósseo e tem efeito significativo no acoplamento da reabsorção óssea e da formação óssea, envolvendo diretamente os receptores osteoblásticos. (GUNCU, 2005; MARKOU et al, 2009; ANAND et al 2011; MASCARENHAS et al, 2003; MARIOTTI et al, 2013)

O estrogênio e a progesterona possuem ações biológicas significativas que podem afetar outros sistemas de órgãos, incluindo a cavidade bucal. Os receptores de estrogênio e progesterona foram encontrados na gengiva, em que a gengiva pode ser considerada um órgão alvo para progesterona e estrogênio. Os receptores de estrogênio também são encontrados em fibroblastos periostais, fibroblastos dispersos da lâmina própria e também fibroblastos e osteoblastos do ligamento periodontal. (GUNCU, 2005; MARKOU et al, 2009; ANAND et al 2011; MASCARENHAS et al, 2003; MARIOTTI et al, 2013)

Os efeitos do estrogênio incluem:

- Diminui a queratinização enquanto aumenta o glicogênio epitelial que resulta na diminuição da eficácia da barreira epitelial.
- Aumenta a proliferação celular nos vasos sanguíneos.
- Estimula a fagocitose de leucócitos polimorfonucleares (PMNL).

- Inibe a quimiotaxia dos PMNL.
- Suprimir a produção de leucócitos da medula óssea.
- Inibe citosinas pró-inflamatórias liberadas por células de medula humanas.
- Reduz a inflamação mediada por células T.
- Estimula a proliferação dos fibroblastos gengivais.
- Estimula a síntese e a maturação dos tecidos conjuntivos gengivais.
- Aumenta a quantidade de inflamação gengival sem aumento de placa. (GUNCU, 2005; MARKOU et al, 2009; ANAND et al 2011; MASCARENHAS et al, 2003; MARIOTTI et al, 2013)

Os efeitos da progesterona incluem:

- Aumenta a dilatação vascular, assim aumenta a permeabilidade.
- Aumenta a produção de prostaglandinas.
- Aumenta os PMNL e prostaglandina E2 no fluido crevicular gengival (GCF).
- Reduz o efeito antiinflamatório de glicocorticóides.
- Inibe a síntese de colágeno e não colágeno nos fibroblastos do ligamento periodontal.
- Inibe a proliferação da proliferação de fibroblastos gengivais humanos.
- Altera a taxa e o padrão de produção de colágeno na gengiva, resultando em redução do potencial de reparação e manutenção.
- Aumenta a degradação metabólica do folato que é necessário para manutenção e reparo de tecidos. (GUNCU, 2005; MARKOU et al, 2009; ANAND et al 2011; MASCARENHAS et al, 2003; MARIOTTI et al, 2013)

2.1.3 Receptores dos hormônios esteróides sexuais

A especificidade da resposta hormonal depende da presença de proteínas intracelulares, chamadas receptores, que reconhecem e se ligam seletivamente ao hormônio e atuam em conjunto com o ligando hormonal para regular a expressão gênica. (MARIOTTI et al, 2013)

A ação do hormônio esteróide sexual começa com a secreção dos hormônios na corrente sanguínea, onde circulam, principalmente ligados (aproximadamente 98%) às proteínas plasmáticas. Na circulação, o hormônio não ligado ou livre pode

entrar na célula por difusão e se liga a macromoléculas chamadas receptores. Estes grandes receptores de proteínas intracelulares estão localizados tanto no citoplasma quanto no núcleo da célula. Dependendo do tipo de hormônio esteróide, a localização intracelular do receptor irá variar. (MARIOTTI et al, 2013)

Quando o hormônio esteróide é ligado ao receptor, ele transforma o receptor em uma configuração ativa e o complexo do hormônio esteróide-receptor ativado se liga com alta afinidade a locais nucleares específicos (por exemplo, seqüências de ADN discretas, a matriz nuclear, proteínas não-hepáticas e a membrana nuclear). O passo de ativação deste processo pode ocorrer no citoplasma ou no núcleo. Uma vez que o complexo receptor-hormônio está ligado a elementos reguladores nucleares, ocorre a ativação de genes e a transcrição de mRNA. Após a interação nuclear, o complexo receptor-hormônio se desassocia, deixando um receptor desocupado e o hormônio esteróide. (MARIOTTI et al, 2013)

Para os tecidos periodontais, as proteínas de ligação intracelular foram parcialmente caracterizadas por estrogênios, andrógenos e progesterona. O receptor do citosol gengival humano para o estrogênio é uma alta afinidade ($K_d \approx 340 \text{ fM}$), baixa capacidade ($\approx 4,5 \text{ } \mu\text{mol} / \text{mg}$ de proteína), calor e proteolítico proteína sensível a enzimas que exibe especificidade esteróide de ligação a estradiol, mas não a cortisol, progesterona ou testosterona. Durante períodos de inflamação gengival, o número de estrofilos gengivais é elevado em aproximadamente 10 vezes. Uma classificação adicional mostrou que o receptor de estrogênio-b é o receptor de estrogênio predominante encontrado na gengiva. No ligamento periodontal, demonstrou-se que os fibroblastos expressam tanto os receptores de estrogênio-a quanto os subtipos de receptores de estrogênio-b. A gengiva humana também contém um receptor de citosol de andrógenos que se liga com alta afinidade ($K_d \approx 2.2 \text{ gM}$) e baixa capacidade ($\approx 190 \text{ } \mu\text{mol} / \text{mg}$ de proteína) a uma proteína sensível ao calor que exibe afinidade preferencial pela dihidrotestosterona (ou seja, o principal mediador da ação androgênica em tecidos adultos), mas não a progesterona, dexametasona, cortisol, androstenediona ou estradiol. Técnicas adicionais usando detecção imuno-histoquímica identificaram receptores de andrógenos nos núcleos de células epiteliais gengivais basais e fibroblastos gengivais. (MARIOTTI et al, 2013)

Pouco se sabe sobre o receptor de progesterona na gengiva humana, exceto que a progesterona reconhece uma proteína citosólica; A especificidade e a afinidade

da proteína permanecem por descrever. Em um estudo imuno-histoquímico, baixos níveis de receptores de progesterona nuclear foram detectados em seis diferentes estirpes de fibroblastos humanos. (MARIOTTI et al, 2013)

2.1.4 Metabolismo dos hormônios esteróides sexuais

O metabolismo dos hormônios esteróides sexuais nos tecidos alvo irá degradar e inativar o hormônio ou alterar o hormônio e aumentar a potência. O periodonto do seres humanos e animais mostrou conter a maquinaria enzimática necessária para metabolizar todos os hormônios esteróides sexuais por via metabólica comum. Para resumir, o metabolismo de estrogênios, androgênios e progestágenos tem sido observado em tecidos gengivais, e o metabolismo tem aumentado nos tecidos periodontais inflamados. (MARIOTTI et al, 2013)

A mulher tem períodos distintivos de surtos em hormonas sexuais endógenas, começando na menarca e terminando com a menopausa. Portanto, a maioria dos dados são derivados de populações femininas de idade reprodutiva. (KUMAR, 2013)

Ao longo dos ciclos hormonais das mulheres (puberdade, menstruação, gravidez e menopausa), as alterações nos tecidos periodontais podem ser facilmente observadas. O biofilme de placa bacteriana em combinação com hormônios esteróides produzirá respostas gengivais exageradas que se desenvolverão em doenças gengivais complexas, que podem facilmente avançar para a periodontite se não forem tratadas adequadamente e / ou a tempo. (MARCUSCHAMER et al, 2009)

2.1.5 Puberdade

A puberdade marca o início de mudanças desde a maturação até a idade adulta. Está associado a um aumento importante nas secreções dos hormônios esteróides sexuais: testosterona em homens e estradiol em mulheres. Vários estudos transversais e longitudinais demonstraram um aumento da inflamação gengival sem acompanhar o aumento dos níveis de placa durante a puberdade. Este aumento da inflamação gengival correlacionou-se positivamente com o aumento do estradiol sérico e da progesterona e não foi acompanhada por uma alteração significativa no índice médio da placa. (JAFRI et al, 2015)

Uma resposta exagerada do tecido periodontal aos fatores de risco periodontais pode ocorrer durante a puberdade em indivíduos do sexo masculino e em indivíduos do sexo feminino. Na paciente feminina puberal, os tecidos são susceptíveis de apresentar respostas inflamatórias como resultado de níveis elevados de hormônios esteróides sexuais, que são irregulares até que os hormônios pós-puberais se estabilizem. Pode ocorrer um alargamento da gengiva nas áreas onde os resíduos de alimentos, matéria alba, placa e cálculo são depositados. Os tecidos inflamados podem se tornar eritematosos, lobulados e retráteis. O sangramento pode ocorrer facilmente após debridamento mecânico dos tecidos gengivais, especialmente interproximalmente. (OTOMO-CORGEL, 2013)

Dados epidemiológicos mostraram que a gengivite em crianças é uma condição ubíqua. A hipótese é que a incidência e a gravidade da gengivite na infância são influenciadas por níveis de placa, cáries dentárias, respiração bucal, apinhamento dos dentes, erupção dentária e puberdade. De fato, acreditava-se que o aumento dramático dos níveis de hormônios esteróides durante a puberdade em ambos sexos tinha um efeito transitório sobre o estado inflamatório da gengiva. Vários estudos iniciais demonstraram um aumento na inflamação gengival na puberdade em indivíduos de ambos os sexos, mas nos dados desses estudos não estavam disponíveis no estado de puberdade do indivíduo. Em um estudo transversal que examinou 7.380 crianças, a inflamação gengival aumentou aos 11 anos de idade em ambos os sexos, enquanto os níveis de placa permaneceram constantes em todas as faixas etárias. Outro estudo examinou 127 crianças em idade escolar em um estudo longitudinal de 6 anos e encontrou um aumento abrupto e transitório da incidência de gengivite sem alteração nos níveis de placa. A idade média na qual meninas e meninos alcançou sua experiência máxima de gengivite foi de 12 anos e 10 meses e 13 anos e 7 meses, respectivamente. (MARIOTTI et al, 2013; MARCUSCHAMER et al, 2009)

O clínico também deve reconhecer que a incidência de asma e / ou respiração bucal pode ser maior em indivíduos puberais femininos e masculinos. Isso pode causar o aumento gengival, especialmente na área anterior da dentição, possivelmente como resultado da desidratação superficial. A aplicação tópica de uma barreira oclusiva (lubrificante) sobre a gengiva inflamada após procedimentos de

cuidados domiciliários e imediatamente antes da hora de dormir pode auxiliar na redução do edema de tecidos moles. (OTOMO-CORGEL, 2013)

Há uma maior incidência de *Bacteroides pigmentados de preto* e populações mais altas de outras hastes gram-negativas na microflora subgingival em comparação com sulcos saudáveis na puberdade. Especialmente, há uma prevalência aumentada de certas espécies bacterianas, como *Prevotella intermedia* e *Capnocytophaga*. Tanto o estradiol como a progesterona demonstraram se acumular seletivamente por *P. Intermedia* como um substituto da vitamina K, e assim postulado como sendo um fator de crescimento para este microorganismo. As espécies de *Capnocytophaga* também foram observadas para aumentar o número, bem como a proporção no meio subgingival durante a puberdade, e mostraram-se correlacionadas com uma maior tendência hemorrágica. (GUNCU et al, 2005)

A remoção de fatores locais pelas técnicas de higiene bucal foi a chave para o manejo da gengivite relacionada aos hormônios. No entanto, outros estudos não confirmaram essas relações. Em um estudo longitudinal, não foi possível detectar alterações na microbiota oral durante a puberdade e não encontrou correlação entre os níveis plasmáticos de estradiol e os níveis de bactérias anaeróbicas pigmentadas pretas. (MARKOU et al, 2009)

Durante a puberdade, a educação do pai ou cuidador é parte fundamental da terapia periodontal bem-sucedida. O cuidado preventivo, incluindo a implementação de higiene bucal vigorosa, é vital para a manutenção da saúde periodontal. Casos mais leves de gengivite na puberdade respondem bem à raspagem e alisamento radicular, juntamente com o reforço frequente de higiene bucal. Casos graves deste tipo de gengivite podem exigir cultura microbiana, lavados bucais antimicrobianos e administração local de um anti-séptico. As consultas de manutenção periodontal podem ser mais frequentes quando existe um risco aparente de progressão da doença periodontal. (MARCUSCHAMER et al, 2009; OTOMO-CORGEL, 2013)

2.1.6 Ciclo Menstrual

O ciclo menstrual é controlado pela secreção de hormônios sexuais durante um período de 25 a 30 dias e é responsável pela ovulação contínua até a menopausa. Nos seres humanos, o ciclo menstrual pode ser dividido em duas fases: uma fase

folicular ou proliferativa e uma fase lútea ou secretora. Durante a primeira fase, há um aumento nos níveis de estrogênio. Ao mesmo tempo, o hormônio luteinizante estimula a secreção de progesterona e a ovulação. Após a ovulação, a fase lútea é caracterizada por um aumento na secreção de progesterona e estrogênio. No final desta fase, e se a fertilização não ocorreu, os níveis plasmáticos de progesterona e estradiol diminuem devido a morte do corpo lúteo. (MASCARENHAS et al, 2003; MARIOTTI et al, 2013)

Geralmente, o periodonto não exibe mudanças evidentes durante o ciclo menstrual. No entanto, dois achados clínicos diferentes foram observados na cavidade oral: sangramento gengival e aumento da produção de exsudato gengival. Além disso, ulcerações da mucosa oral e lesões vesiculares também foram observadas na fase lútea do ciclo menstrual, embora a incidência seja baixa. No entanto, o mecanismo específico de como os hormônios sexuais esteróides influenciam a formação de vesículas / ulcerações continua a ser determinado. (MASCARENHAS et al, 2003; MARIOTTI et al, 2013)

A progesterona tem sido associada ao aumento da permeabilidade da microvasculatura, alterando a taxa e o padrão de produção de colágeno na gengiva, aumenta o metabolismo do folato, estimula a produção de prostaglandinas e melhora a quimiotaxia dos leucócitos polimorfonucleares (PMNL). Como resultado, mudanças inflamatórias gengivais significativas foram documentadas em associação com o ciclo menstrual, e a inflamação gengival parece ser agravada por um desequilíbrio e / ou aumento nos hormônios sexuais. (GUNCU, 2005)

Durante o ciclo menstrual, há um pequeno aumento na inflamação gengival que foi observado em estudos de pesquisa clínica. Esta inflamação subclínica é, a todos os efeitos, assintomática. Em relação às úlceras aftosas, não há dados consistentes para sugerir que sua ocorrência seja influenciada por alterações hormonais durante o ciclo menstrual. No entanto, relatos anedóticos de indivíduos com formação de úlcera aftosa ou inflamação gengival excessiva durante o ciclo menstrual sugerem que há uma população muito pequena e única de mulheres cuja mucosa oral exibe sensibilidade às mudanças hormonais cíclicas. (MARIOTTI et al, 2013)

As mulheres que apresentam aumento da inflamação periodontal e sensibilidade devem receber terapia de manutenção periodontal a cada 3-4 meses.

Durante a fase lútea, também foi relatada uma incidência aumentada de úlceras aftosas recorrentes intra-orais, mas provavelmente é independente dos níveis hormonais. São observadas outras lesões orais, além da gengivite associada ao ciclo menstrual, como lesões de herpes labial e infecções com *Candida Albicans*. (MARCUSCHAMER et al, 2009)

Durante a fase lútea, o esfíncter esofágico inferior pode relaxar e, portanto, o reflexo do vômito pode ser aumentado mais do que em outras ocasiões durante o ciclo menstrual normal. Como resultado, os procedimentos intra-bucais normais podem tornar-se mais difíceis. O esfíncter esofágico relaxado também pode tornar as mulheres mais suscetíveis à doença de refluxo gastro-esofágico, com acidez, regurgitação e dor torácica, e alguns pacientes com refluxo grave podem desenvolver tosse inexplicável, rouquidão, dor de garganta, gengivite e asma. (OTOMO-CORGEL, 2013)

A síndrome pré-menstrual consiste em sintomas físicos e emocionais associados ao ciclo menstrual. O diagnóstico da síndrome pré-menstrual é limitado aos sintomas que se desenvolvem durante a fase lútea do ciclo menstrual e os sintomas podem ser graves o suficiente para impedir alguns aspectos da vida. O paciente com síndrome pré-menstrual pode ser difícil de tratar devido à sensibilidade emocional e fisiológica. O dentista deve tratar suavemente os tecidos gengivais e a mucosa oral. As gazes ou os rolos de algodão devem ser umedecidos com um lubrificante, enxaguamento de clorhexidina ou água antes de colocá-los no paciente com "propensão a úlcera aftosa". É necessária uma retração cuidadosa da mucosa oral, bochechas e lábios, especialmente em pacientes propensos a lesões aftosas ou herpéticas. Como o limiar de hipoglicemia é elevado, o clínico deve avisar o paciente para fazer um lanche leve antes do horário de atendimento. (OTOMO-CORGEL, 2013)

É geralmente aceito que o aumento dos hormônios sexuais durante o ciclo menstrual modula o desenvolvimento de inflamação gengival localizada, embora isso não tenha sido totalmente comprovado experimentalmente. (MARKOU et al, 2009)

As alterações nos hormônios esteróides sexuais durante os ciclos menstruais podem ter um efeito transitório limitado sobre a inflamação gengival. Por outro lado, observaram-se aumentos nos sinais clínicos de inflamação periodontal durante a menstruação e as fases de ovulação do ciclo menstrual na presença de inflamação

gingival. Essas mudanças devem ser consideradas ao analisar dados de estudos epidemiológicos e de tratamento em mulheres pré-menopáusicas, onde os escores gengivais são utilizados como variáveis de resultados primários ou secundários. (MACHTEI et al 2004; BECERIK, et al, 2010)

A escassa evidência na literatura não suporta a hipótese de que as flutuações hormonais durante o ciclo menstrual afetem a gengiva ou o biofilme subgengival. No entanto, a adequação do ciclo menstrual como modelo para examinar os efeitos das alterações hormonais nas bactérias subgengivais deve ser examinada de forma cuidadosa e crítica, uma vez que estas flutuações hormonais são rápidas, ocorrem em um espaço de tempo relativamente curto (algumas vezes apenas algumas horas), e são repetidos em ciclos periódicos. Deve ser questionado se essas flutuações cíclicas repetidas têm um efeito a longo prazo em uma comunidade relativamente estável e bem estabelecida e se os estudos podem ser projetados para examinar efetivamente qualquer possível efeito na comunidade bacteriana ao longo desses pequenos intervalos de tempo. (FOLIGNO et al, 2010; KUMAR, 2013)

2.1.7 Gravidez

A gravidez é definida como um estado que inclui fertilização, implantação e crescimento embrionário e fetal que termina com o nascimento de um bebê após 280 dias ou 40 semanas. (LAFURIE, 2011)

A habilidade de uma mulher para levar uma gravidez depende de grandes mudanças hormonais no corpo e em todos os sistemas envolvidos. (BATES & BOWLING, 2013)

No decorrer de uma gravidez normal, ocorrem uma série de mudanças fisiológicas profundas e dinâmicas tanto na mãe quanto no desenvolvimento do bebê. Algumas das modificações imunológicas induzidas pela gravidez na mãe aumentam sua susceptibilidade a várias infecções, incluindo a doença periodontal. Essas infecções periodontais, pelo menos em algumas populações, podem aumentar o risco de resultados adversos da gravidez, como parto pré-termo, pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, entrega de um bebê pequeno para idade gestacional, mesmo perda fetal. (ARMITAGE, 2013)

A mudança hormonal mais notável durante a gravidez é o aumento da produção de estrogênios e progesterona, que é regularizado aproximadamente um mês antes da entrega. Naquele tempo, os níveis sanguíneos de estrogênio aumentaram mais do que 100 vezes. Além disso, o tipo de secreção de estrogênio muda de estradiol para o estriol menos potente. Esses hormônios são produzidos principalmente pela placenta, e os níveis reverterem para níveis pré-gravidez dentro de alguns dias após o parto. Um aumento da prevalência e gravidade da inflamação gengival foi relatado em mulheres grávidas. Essas mudanças parecem ser independentes das mudanças na quantidade de placa e são reversíveis. (DENTINO et al, 2013; FIGUERO et al, 2010; MARCUSCHAMER, et al 2009)

Um estudo *in vitro* mostrou que a progesterona pode controlar e reduzir a produção local de metaloproteinases da matriz e, assim, explicar por que a gengivite da gravidez não é necessariamente caracterizada por progressão na periodontite. No entanto, em alguns indivíduos, especialmente aqueles que têm periodontite crônica antes de engravidar, a progressão da periodontite pode e vai ocorrer. Na verdade, durante a gravidez, há muitas mudanças nas interações da microbiota periodontal com o hospedeiro que pode ser favorável ao dano periodontal. (MARKOU et al., 2009, ARMITAGE, 2013)

As mulheres grávidas apresentam mais inflamação e sangramento gengival do que a população em geral e esse efeito está relacionado ao biofilme dental, à flora microbiana e aos níveis hormonais. A susceptibilidade a infecções, como a infecção periodontal, aumenta durante a gestação precoce devido a alterações no sistema imunológico e pode ser explicada pelas alterações hormonais observadas durante a gravidez: supressão da atividade das células T, diminuição da quimiotaxia dos neutrófilos e fagocitose, resposta dos linfócitos alterados e a deprimida produção de anticorpos e até mesmo estresse materno crônico. (MARKOU et al., 2009; MASCARENHAS et al., 2003; ARMITAGE, 2013; FIGUERO et al, 2009)

Um estudo longitudinal de corte aberto foi desenhado por Figuero et al. em 2009 para confirmar relatos de inflamação gengival exacerbada em mulheres grávidas e para determinar se essa reação está associada a alterações nos níveis de IL-1b e progesterona (PG) 2 do fluido crevicular gengival (GCF) e / ou aumento dos níveis de hormônio sexual salivar. Os resultados obtidos mostraram que a inflamação gengival aumentou significativamente durante a gravidez, apesar dos escores da placa

permanecerem baixos ou mesmo decrescentes. No entanto, as concentrações de GCF IL-1b e PGE2 não alteraram durante a gravidez e a maior inflamação gengival não foi significativamente correlacionada com os níveis mais elevados de hormônio salivar. Só pode especular-se que os hormônios sexuais podem não ter efeito direto sobre a IL-1b in vivo, mas sim afetar o ambiente local, aumentar o edema e a hipertrofia tecidual e criar um ambiente favorável para o crescimento excessivo de microorganismos responsáveis pelo desencadeamento de uma reação imuno-inflamatória. A exacerbação da inflamação gengival durante a gravidez é especialmente marcada nos dentes anteriores. Esta exacerbação não pode estar associada ao aumento das concentrações salivares de progesterona ou estradiol ou com alterações nos níveis de PGE2 ou IL-1b. (FIGUERO et al, 2009)

A gengivite na gravidez é extremamente comum e afeta 30 a 100% de todas as mulheres grávidas. Pinard descreveu pela primeira vez esta situação em 1877, caracterizada por eritema, edema, hiperplasia e aumento do sangramento. Os casos variam de inflamação leve a hiperplasia grave, dor e sangramento. Aumento das profundidades de sondagem gengival, aumento da inflamação gengival, aumento do fluxo de fluido crevicular gengival, aumento do sangramento após sondagem e aumento da mobilidade dentária são as manifestações clínicas periodontais que foram descritas durante a gravidez. A região anterior da boca é mais comumente afetada e os locais interproximais tendem a ser as áreas mais envolvidas.

As alterações inflamatórias gengivais na gravidez geralmente começam durante o segundo mês e a gravidade da doença aumenta ao longo dos oito meses, após o que ocorre uma diminuição abrupta relacionada a uma redução concomitante na secreção de hormônio esteróide sexual. Além disso, confirmou-se que, durante a gravidez, a gravidade da inflamação gengival está correlacionada com elevações de hormônios esteróides sexuais e é reduzida após o parto e a queda concomitante na produção hormonal. (GUNCU et al, 2005; MARCUSCHAMER, et al 2009; ARMITAGE, 2013; CARRILLO-DE-ALBORNOZ et al, 2010)

Vários estudos microbiológicos culturais padrão mostraram que as alterações de estrogênio e progesterona associadas à gravidez influenciam a composição da microbiota subgingival. Alguns dos patógenos periodontais que aparentemente florescem sob a pressão seletiva de esteróides associados à gravidez são *Prevotella intermedia*, espécies de *Bacteroides pigmentadas a preto* e *Campylobacter rectus*. Em

contraste, outros pesquisadores não encontraram níveis subgingivais elevados de *P. intermedia* em indivíduos grávidas versus não grávidas. Curiosamente, uma das estratégias de evasão do hospedeiro utilizadas por alguns agentes patogênicos periodontais, como *P. gingivalis*, é invadir células do periodonto e se reproduzir intracelularmente. Como as alterações imunológicas associadas à gravidez incluem uma susceptibilidade aumentada aos patógenos intracelulares, não é surpreendente que a sobrevivência de bactérias localmente invasivas, como *P. intermedia* e *A. actinomycetemcomitans*, seja aumentada durante a gravidez. (ARMITAGE, 2013; KUMAR, 2013; CARRILLO-DE-ALBORNOZ et al, 2010)

Foram propostas vias etiopatogênicas diretas e indiretas. *Prevotella intermedia* e *Porphyromonas gingivalis* (em menor grau) podem substituir progesterona ou estradiol com vitamina K, um fator de crescimento essencial para essas bactérias. Na via indireta, a maior exposição aos hormônios esteróides sexuais transformaria a gengiva em um ambiente mais suscetível devido a maiores profundidades de sondagem gengival, uma maior taxa de fluxo crevicular gengival, menor queratinização do epitélio gengival marginal e redução da resposta imunológica, o que favoreceria em conjunto a entrada de bactérias mais patogênicas no biofilme subgingival. Conseqüentemente, a presença do patógeno seria a consequência e não a causa da condição. (CARRILLO-DE-ALBORNOZ et al, 2010; MARKOU et al, 2009)

Durante a gravidez, não foram encontradas alterações no perfil microbiológico subgingival, embora tenham sido encontradas diferenças significativas para todos os patógenos periodontais após o parto. Isso implica uma modificação qualitativa do biofilme subgingival do estado de gravidez para pós-parto. Um agravamento dos parâmetros clínicos também foi associado à presença de *P. gingivalis* e *P. intermedia*, que foram positivamente correlacionados com os níveis de hormônio salivar. (CARRILLO-DE-ALBORNOZ et al, 2010)

Diferenças significativas surgiram na visita pós-parto, onde foi estabelecida uma redução generalizada da carga bacteriana patogênica. Uma flora subgingival mais patogênica foi associada a um aumento da inflamação gengival durante a gravidez. Após o parto, a microflora sofreu uma mudança qualitativa, e a frequência de detecção, contagem e porcentagem de patógenos declinou acentuadamente. (CARRILLO-DE-ALBORNOZ et al, 2010)

A inflamação gengival significativamente maior nas mulheres que foram positivas para certos patógenos, sugere que podem ocorrer sinais graves de inflamação gengival em mulheres grávidas que abrigam patógenos específicos. *P. gingivalis* foi associado a um aumento significativo no índice gengival independentemente da quantidade de placa, enquanto o aumento da inflamação observada em mulheres positivas para *P. intermedia* foi concomitante com o aumento dos níveis de placa. (CARRILLO-DE-ALBORNOZ et al, 2010)

Além das mudanças gengivais observadas durante a gravidez, 0,5 a 9,6% das mulheres grávidas também experimentaram aumento gengival localizado consistente com granulomas piogênicos. O granuloma piogênico associado à gravidez, o tumor da gravidez, a epulis angiomatosa, o epulis telangiectaticular, o hemangioma capilar lobular, o granuloma gravídico ou a doença de Crocker-Hartzell, não é uma neoplasia, é frequentemente descrito como uma massa localizada, discreta e semelhante a um tumor de aumento gengival e clinicamente e histologicamente não pode ser distinguido dos granulomas piogênicos que ocorrem em mulheres que não estão grávidas. Estas lesões foram descritas como uma massa indolora e exofítica que tem uma base séssil ou pedunculada que se estende da margem gengival ou dos tecidos interproximais na região anterior maxilar predominantemente. Parece mais comum durante o segundo ou terceiro mês de gravidez. A gengiva é o sítio mais comum envolvido (70 por cento) seguido de língua, lábios, mucosa bucal e palato. O tumor da gravidez se desenvolve devido a uma resposta inflamatória exagerada a uma irritação (muitas vezes cálculo), aumenta rapidamente, sangra facilmente e pode variar em cor de vermelho purpúreo a azul profundo, embora a maioria seja de cor vermelha com pequenos pontos de fibrina. Raramente atinge mais de 2 cm de tamanho e tende a se repetir se não for completamente removido após a gravidez. (GUNCU et al, 2005; JAFRI et al, 2015; MARKOU et al, 2009; MARCUSCHAMER et al, 2009; OTOMO-CORGEL, 2013; ARMITAGE, 2013)

Embora os desencadeantes etiológicos do granuloma piogênico sejam desconhecidos, a maioria das lesões estão associadas à presença de irritantes ou traumatismos locais. Não há evidências de outros fatores etiológicos propostos, como infecção com papilomavírus ou espécies de *Bartonella*. A patogênese da lesão foi associada a hormonas sexuais femininas, que estimulam o aumento da síntese local

de fatores angiogênicos, como o fator de crescimento endotelial vascular e a angiopoietina-2. (ARMITAGE, 2013)

Com as várias alterações inflamatórias que ocorrem no periodonto durante a gravidez, tem havido preocupação quanto ao manejo periodontal adequado desses pacientes com necessidades especiais. Estudos têm demonstrado que o tratamento periodontal durante a gravidez é um método seguro e eficaz para reduzir a inflamação periodontal, ao mesmo tempo em que melhora a saúde periodontal. (MARIOTTI et al, 2013)

A importância de fornecer cuidados de saúde bucal para mulheres grávidas é indiscutível. Prevenir e reduzir a inflamação periodontal em mulheres grávidas é seguro e reduz a carga bacteriana. Uma história médica completa é um componente imperativo do exame periodontal, especialmente na mulher grávida. Devido a alterações imunológicas, aumento do volume sanguíneo, considerações cardíacas e interações fetais, o clínico deve monitorar de forma diligente e consistente o estado médico e periodontal do paciente. O diálogo sobre história médica deve incluir complicações anteriores da gravidez, abortos espontâneos anteriores e qualquer história recente de cólicas, manchas ou vômitos perniciosos. O obstetra do paciente deve ser contatado para discutir o estado médico do paciente, as necessidades periodontais ou dentárias e o tratamento proposto. Estabelecer um ambiente bucal saudável e manter níveis ótimos de higiene bucal são objetivos primários na mulher grávida. (OTOMO-CORGEL, 2013)

Um programa periodontal preventivo consistindo em aconselhamento nutricional e medidas rigorosas de controle de placa deve ser reforçado. A crescente tendência para a inflamação gengival durante a gravidez deve ser claramente explicada ao paciente para que técnicas aceitáveis de higiene bucal possam ser ensinadas, reforçadas e monitoradas durante a gravidez. Com cuidados domiciliares adequados e intervenção periodontal, a inflamação pode se resolver após o parto. As raspagens e os alisamentos radiculares podem ser realizados, sempre que necessário, durante a gravidez. (OTOMO-CORGEL, 2013)

A gravidez também é uma oportunidade para educar os pais sobre o cuidado preventivo para a sua prole. Fornecer aconselhamento às mulheres em idade fértil em relação à necessidade de saúde periodontal deve ser oferecido, especialmente para

indivíduos que estão planejando engravidar. (OTOMO-CORGEL, 2013; STEINBERG et al, 2013)

2.1.8 Menopausa

A menopausa é um processo natural que ocorre na vida das mulheres como parte do envelhecimento normal. Muitas mulheres passam pela transição da menopausa com poucos ou nenhum sintoma, enquanto alguns têm sintomas significativos ou até incapacitantes. A menopausa é definida pela Organização Mundial de Saúde e pelo Workshop sobre as Etapas do Envelhecimento Reprodutivo como a cessação permanente dos períodos menstruais que ocorre naturalmente ou é induzida por cirurgia, quimioterapia ou radiação. A menopausa natural é reconhecida após 12 meses consecutivos sem períodos menstruais que não estão associados a uma causa fisiológica (por exemplo, lactação) ou patológica. A transição da menopausa geralmente começa com variações no comprimento do ciclo menstrual. As mudanças hormonais durante a transição da menopausa podem durar vários anos. (EDWARDS et al, 2013; BHARDWAJ et al, 2012)

A menopausa geralmente começa entre 45 e 55 anos de idade, a menos que seja acelerada por histerectomia e / ou ovariectomia. Os níveis de estrogênio começam a cair principalmente durante a fase folicular e lútea tardia do ciclo menstrual quando as mulheres abordam a menopausa. Foi sugerido que a conversão periférica de andrógenos em estrogênios pode ser o principal fator para a proteção do osso, pois os estrogênios têm efeitos inibitórios nas funções osteoclasticas. Outros estudos sugeriram que a deficiência de estrogênio leva a um aumento da função imune. A baixa produção de estrogênio após a menopausa está associada ao aumento da produção de Interleucina (IL) 1, 6, 8, 10, fator de necrose tumoral (TNF) α , fator estimulante das colônias de granulócitos, uma vez que o estrogênio inibe a expressão de citosinas inflamatórias importantes na reabsorção óssea e pode contribuir para inflamação gengival mais intensa durante a periodontite e subsequente perda óssea oral, resultando em perda de inserção clínica e perda de dente. A redução da queratinização epitelial e a formação de colágeno no tecido conjuntivo resultam em desbaste da mucosa oral. (GUNCU et al, 2005; JAFRI et al, 2015; MARKOU et al, 2009; MASCARENHAS et al, 2003; ABRAHAM et al, 2015)

Durante a menopausa, a concentração de estrogênio circulante diminui enquanto as concentrações de hormônio folículo estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH) aumentam. Conseqüentemente, os efeitos do estrogênio são reduzidos, comprometendo assim o efeito antiinflamatório desse hormônio no periodonto. O estrogênio desempenha um papel importante no crescimento e na maturação dos ossos, bem como na regulação do turnover ósseo no osso adulto. (MASCARENHAS et al, 2003; ABRAHAM et al, 2015; BHARDWAJ et al, 2012)

O mecanismo pelo qual a deficiência de estrogênio causa perda óssea continua a ser amplamente desconhecida. A deficiência de estrogênio leva a um aumento da função imune, que culmina em uma produção aumentada de TNF por células T ativadas. O TNF aumenta a formação de osteoclastos e a reabsorção óssea diretamente e aumentando a sensibilidade dos osteoclastos em maturação ao fator osteoclastogênico principal RANKL. O aumento da produção de células T de TNF é induzido por deficiência de estrogênio através de um mecanismo complexo mediado por células apresentadoras de antígenos e envolvendo as citosinas IFN γ , IL7 e TGF β . Evidências experimentais sugerem que o estrogênio evita a perda óssea, regulando a função das células T e as interações dos ossos das células imunes. (BHARDWAJ et al, 2012; MARKOU et al, 2009)

A progesterona é outro hormônio sexual que pode desempenhar um papel importante no metabolismo ósseo durante a pré e pós-menopausa. Acredita-se que a deficiência de ovário e as alterações associadas, mas não o envelhecimento, são as causas predominantes de perda de osso durante as duas primeiras décadas após a menopausa. As pesquisas mostraram que a progesterona pode competir com os glucocorticóides para um receptor de osteoblasto e inibir a osteoporose induzida por glucocorticóides. Portanto, a redução da densidade óssea pós-menopausa pode ser o resultado de uma combinação da inibição da regulação negativa dos osteoclastos por redução do estrogênio e pelo aumento da inibição do cortisol dos osteoblastos através da redução da competição com a progesterona. (MASCARENHAS et al, 2003; ABRAHAM et al, 2015)

O problema mais significativo que se desenvolve durante a menopausa é a osteoporose. A osteoporose é uma doença mundial caracterizada por baixa massa óssea e fragilidade e um conseqüente aumento no risco de fratura. A osteoporose também é responsável por menos osso alveolar crestal por unidade de volume, uma

condição que pode promover uma perda óssea mais rápida quando encontrada com infecções, como infecções periodontais. Além disso, as mulheres osteoporóticas / osteopênicas exibiram uma maior frequência de perda de altura óssea alveolar, bem como perda de densidade crestal e subcrestal em comparação com mulheres com densidade óssea normal. A incidência de periodontite também se correlaciona com sinais de osteoporose generalizada. Também foi relatado que a densidade mineral óssea esquelética está relacionada à perda óssea alveolar interproximal e, em menor grau, à perda de inserção clínica. Todos esses estudos especularam que a osteopenia é um fator de risco para a doença periodontal em mulheres na pós-menopausa. (EDWARDS et al, 2013; GUNCU et al, 2005; MARKOU et al, 2009; MASCARENHAS et al, 2003; ABRAHAM et al, 2015)

Nas mulheres, ocorrem dois estágios de perda óssea primária. O primeiro estágio é a perda óssea trabecular rápida causada pela deficiência de estrogênio; é iniciado com o início da menopausa e continua por aproximadamente 4 a 8 anos. Este estágio exibe alta reabsorção óssea e redução da formação óssea. Há um segundo estágio que ocorre em homens e mulheres, em que ocorre perda de osso trabecular e cortical mais lenta devido à diminuição da formação óssea. (OTOMO-CORGEL, 2013)

Os efeitos de níveis reduzidos de estrogênio na queratinização epitelial juntamente com a diminuição do fluxo de glândulas salivares podem ter outros efeitos significativos no periodonto. As mulheres podem demonstrar gengivostomatite da menopausa e os sinais clínicos desta doença são a secagem dos tecidos orais, palidez anormal dos tecidos gengivais, vermelhidão e sangramento à sondagem e à escovação. O desconforto oral também é comumente relatado por mulheres pós-menopáusicas com sensação de queimação, xerostomia e mau gosto. (GUNCU et al., 2005; ARYEH et al, 1995; JAFRI et ai, 2015; MARCUSCHAMER et al, 2009; MEURMAN et al, 2009)

Apesar da ligação entre menopausa e doença periodontal, a menopausa pode afetar a gravidade da doença presente. No entanto, para mulheres com saúde periodontal, a menopausa não é um fator de risco. (GUNCU et al, 2005; MASCARENHAS et al, 2003)

As mulheres na menopausa e pós-menopausa devem ser aconselhadas a procurar regularmente cuidados dentais e ter suas cavidades bucais clinicamente examinadas. O histórico médico do paciente durante a menopausa requer uma revisão contínua e as mudanças no estado médico e oral devem ser registradas regularmente e atualizadas. Alterações hormonais alteram o sistema sistêmico, bem como o bem-estar psicológico. O estágio para osteopenia / osteoporose é definido na perimenopausa. Se recomenda que o paciente seja questionado quando ocorreu o último ciclo menstrual. Se o paciente tiver uma histerectomia, a data da cirurgia e o período de terapia de reposição hormonal pós-operatória (se prescrito) permitirão ao clínico observar o início da privação de estrogênio. (MEURMAN et al, 2009; OTOMO-CORGEL, 2013)

Há uma infinidade de terapias de reposição hormonal / substituição de estrogênio disponíveis, desde prescrições até abordagens holísticas, que precisam ser avaliadas. Muitos medicamentos podem alterar os tempos de coagulação, prolongar os efeitos de outros medicamentos e interferir na absorção ou eficácia dos medicamentos prescritos. (OTOMO-CORGEL, 2013; JAFRI et al, 2015; GUNCU et al, 2005; MASCARENHAS et al, 2003; BHARDWAJ et al, 2012)

A diminuição do tecido gengival e da mucosa ocorre com frequência. Geralmente, é seguro realizar procedimentos de aumento de tecido mole, se necessário. Escovar com uma escova de dentes extra macias usando o "dedo" ou "calcanhar" da escova pode evitar "esfregar" a gengiva reduzida. Devem ser considerados os dentífricos com partículas minimamente abrasivas. Durante a manutenção periodontal, as superfícies radiculares devem ser desbridadas suavemente com um trauma mínimo aos tecidos moles. A dor oral pode resultar da diminuição dos tecidos, xerostomia, ingestão nutricional inadequada ou depleção hormonal. Em pacientes com sintomas orais que recebem terapia de reposição hormonal, os sintomas podem ser significativamente reduzidos. Estudos indicam um estado periodontal melhorado em mulheres em terapia de reposição hormonal ou terapia de reposição de estrogênio, bem como aumento da massa óssea alveolar com uma altura alveolar melhorada e redução da perda de inserção clínica. A consulta com o médico do paciente em quanto aos riscos versus benefícios da terapia de reposição hormonal / terapia de reposição de estrogênio e suplementação de cálcio / vitamina D para o paciente individual pode ser necessária quando ocorre doença periodontal.

(MARCUSCHAMER et al, 2009; OTOMO-CORGEL, 2013; JAFRI et al, 2015; GUNCU et al, 2005; MASCARENHAS et al, 2003; BHARDWAJ et al, 2012)

Não há dados científicos disponíveis para a contraindicação do uso de implantes osteointegrados em pacientes com osteoporose, apesar de artigos e estudos que indicam a osteoporose como fator de risco. (OTOMO-CORGEL, 2013)

3 DISCUSSÃO

Conforme o demonstrado por Patil et al em 2012, a maioria dos ginecologistas sabia e se preocupava com a saúde bucal dos pacientes durante várias fases hormonais. No entanto, os ginecologistas que praticavam em faculdades e hospitais de medicina tinham consciência de saúde significativamente maior do que os médicos que praticavam em hospitais privados, acreditando que era mais importante encaminhar pacientes para atendimento odontológico profissional. Esta diferença de consciência pode ser explicada pelo fato de que os médicos em faculdades médicas ou hospitais são continuamente atualizados com pesquisas atuais para fins de ensino e pesquisa. Após responder ao questionário, mais de um terço dos ginecologistas sentiu a necessidade de enfatizar os exames odontológicos regulares para saúde bucal ótima não só durante a gravidez, mas também durante todas as fases reprodutivas do ciclo de vida feminino.

Em 2004, a Academia Americana de Periodontologia divulgou recomendações de que todas as mulheres grávidas, incluindo as que planejam uma gravidez, devem ser submetidas a exames periodontais e, se necessário, devem receber os serviços preventivos e / ou terapêuticos adequados. Os ginecologistas referem muitas vezes mulheres grávidas para exames de sangue, testes do nível de tireóide, testes de anormalidade e ultra-sons; o relatório recomendou que um exame dental de rotina também seja incluído. Os fatores de identificação de risco e confirmação da infecção periodontal como fator de risco independente para resultados adversos da gravidez são de grande valor porque a infecção periodontal é evitável e curável. Já que os ginecologistas são os principais cuidadores durante os anos de reprodução de uma mulher, faz sentido que eles tenham a oportunidade de detectar problemas de saúde bucal em um estágio inicial e, em seguida, podem encaminhar um paciente para um periodontista para uma avaliação posterior. Assim, os ginecologistas devem receber um nível mais alto de educação nessa área. Além disso, os prestadores de cuidados pré-natais também devem ser educados em relação à associação relatada entre a saúde dental e os resultados da gravidez, pois podem encaminhar pacientes para exames de saúde periodontal. (PATIL et al, 2012)

Outro estudo, baseado em questionários, descobriu que a maioria dos profissionais de saúde (ou seja, dentistas e médicos) avaliam o exame pré-natal odontológico como importante e concordaram que a falta de higiene bucal está relacionada a resultados adversos da gravidez. Além disso, houve concordância geral de que pacientes grávidas poderiam fazer limpeza dental de forma segura. Portanto, não parece haver um viés profundamente arraigado na comunidade médica / odontológica contra intervenções periodontais não-cirúrgicas durante a gravidez. (ARMITAGE, 2013)

Sabe-se por muitos anos que a terapia periodontal não-cirúrgica é efetiva na redução do aumento da quantidade de inflamação periodontal associada à gravidez. Os dados mostram claramente que esta terapia é segura e não desencadeia um aumento nos resultados adversos da gravidez. Embora vários estudos epidemiológicos tenham demonstrado uma relação estatisticamente significativa entre infecções periodontais e vários desfechos adversos da gravidez, não foi demonstrado que a terapia periodontal não cirúrgica de rotina diminua a incidência desses resultados (ARMITAGE, 2013; BOBETIS et al, 2006; SIQUEIRA et al, 2007; WIMMER et al, 2008; NEWNHAN et al, 2009; POLYZOS et al, 2010; BACCAGLINI, 2011). Diferenças no desenho do estudo, tamanho da amostra e qualidade geral da investigação fazem comparações diretas impossíveis.

A relação entre certos patógenos periodontais e a concepção das mulheres também foi estudada. Paju et al em 2017 foram os primeiros em demonstrar com métodos microbiológicos e sorológicos que um patógeno periodontal comum se associa à concepção. A principal descoberta neste estudo foi que a detecção de *P. gingivalis* na saliva e concentrações elevadas de anticorpos salivares contra esta espécie periodontal aumenta significativamente o risco de concepção malsucedida entre mulheres jovens. Esse resultado foi independente de idade, tabagismo atual, status socioeconômico, vaginose bacteriana, partos prévios e perda de inserção periodontal clínica. Periodontite e infertilidade compartilham alguns fatores de risco comuns, como idade, tabagismo, baixo status socioeconômico e obesidade. Além desses riscos tradicionais e fatores confusos, os resultados sugerem que *P. gingivalis* pode desempenhar um papel na concepção tardia ou pelo menos ser um marcador desta associação.

Verificou-se que mesmo o transporte e, além disso, a quantidade de bactérias periodontais principais é um determinante mais forte da resposta sistêmica do anticorpo do que a extensão da periodontite. Isso provavelmente explica a associação atual entre gravidez tardia e resposta de anticorpos salivares, mas não soro, embora tenham correlação moderada uns com os outros. É possível que os anticorpos salivares apareçam antes dos anticorpos séricos, especialmente em indivíduos sem sinais significativos de periodontite, assim como o estado periodontal da maioria dos indivíduos estudados. Por outro lado, as mulheres com sinais de periodontite e altos níveis séricos de IgA contra *P. gingivalis* apresentaram maior risco de não engravidar. (PAJU et al, 2017)

Embora *P. gingivalis* e *A. actinomycetemcomitans* estejam fortemente associados à periodontite clínica, foi apenas a presença salivar de *P. gingivalis* associada à concepção tardia. A diferença entre *P. gingivalis* e *A. actinomycetemcomitans* pode ser devida à variação em fatores de virulência específicos, como lipopolisacarídeos (LPS), fimbrias, adesinas e proteinases. Por exemplo, a atividade de endotoxina de LPS pode variar entre espécies Gram-negativas, dependendo da estrutura de LPS. Além disso, fatores específicos de espécies, como gingipanas, cisteína proteinases, produzidas especificamente por *P. gingivalis*, podem exercer efeitos imunomoduladores e, portanto, ajudar a manipulação da bactéria na manipulação do hospedeiro. A associação entre *P. gingivalis* na saliva e problemas de fertilidade sugere que algumas características bacterianas específicas estão envolvidas, independentemente da extensão da infecção clínica e inflamação. Os mesmos antígenos bacterianos que explicam a associação entre a infecção por *P. gingivalis* e os resultados adversos da gravidez em seres humanos e em modelos animais também podem atrasar a concepção. (PAJU et al, 2017)

A infertilidade é uma grande preocupação e o aumento dos recursos de saúde é necessário para tratamentos de infertilidade. A comunidade odontológica e médica deve prestar mais atenção às doenças periodontais comuns potencialmente limitando a concepção ou interferindo no sucesso de engravidar. (PAJU et al, 2017; PAVLATOU et al, 2015)

Outro estudo de Pavlatou et al em 2015 mostrou que a doença periodontal, especialmente a periodontite, poderia, como uma infecção bacteriana crônica, afetar

o esforço para tratar problemas de fertilidade. O interesse na pesquisa, nos últimos anos, tem focado no possível papel da periodontite materna na realização de uma gravidez, bem como o possível papel da periodontite paterna no sucesso da medicação administrada para o tratamento da infertilidade. A saúde ou doença periodontal materna e paterna pode ser afetada pela administração da terapia de medicação hormonal antes da aplicação da fertilização in vitro (FIV), mas também pode determinar a eficácia deste tratamento, mesmo que isso seja expresso como uma tendência de correlação. (PAVLATOU et al, 2015)

Os achados da análise de dados microbiológicos mostraram que, após a conclusão da fertilização in vitro, pode-se detectar uma alteração na composição da flora subgingival, principalmente no que diz respeito ao grupo de agentes patogênicos periodontais no total de mulheres e, em particular, mulheres com periodontite. Verificou-se também que houve uma mudança semelhante no grupo dos patógenos periodontais da patogênese leve em mulheres com periodonto saudável e gengivite. Também foi determinado que houve uma tendência de correlação do valor do estradiol com as alterações da flora fisiológica em todas as mulheres. Além disso, foi determinado que em mulheres com periodonto saudável, a composição da flora subgingival antes de uma FIV e, em particular, a flora microbiológica fisiológica e os agentes patogênicos periodontais, poderiam estar associadas à realização de uma gravidez. Da mesma forma, verificou-se que, em mulheres com gengivite, após a FIV, a composição da flora microbiológica fisiológica estava relacionada ao valor do estradiol, enquanto que a composição dos patógenos periodontais estava associada ao desenvolvimento da gravidez. (PAVLATOU et al, 2015)

A verificação de uma relação existente entre uma infecção periodontal existente e problemas com a concepção, tornaria imperativo a necessidade de tratamento periodontal após o diagnóstico, mesmo antes de abordar o problema da infertilidade. (PAVLATOU et al, 2015; PAJU et al, 2017)

Estudos adicionais são necessários para entender completamente o papel dos hormônios sexuais e os patógenos periodontais específicos que atrasam e podem prevenir a gravidez. Além disso, o tamanho da amostra, o desenho do estudo e os trabalhos de laboratório devem ser levados em consideração para estudos futuros.

4 CONCLUSÕES

Os androgênios, estrogênios e progestágenos são importantes para a homeostase, bem como para processos inflamatórios em todo o corpo. No periodonto, evidências epidemiológicas, bioquímicas e imunológicas implicaram hormônios esteróides sexuais na etiologia de doenças inflamatórias gengivais devido aos níveis de esteróides flutuantes em diferentes momentos do ciclo de vida. Embora os hormônios gonadais tenham demonstrado que afetam o sistema imunológico e os processos inflamatórios no periodonto, há um paradoxo associado aos efeitos moduladores desses hormônios nos tecidos periodontais. Por exemplo, os estrogênios são importantes na homeostase do periodonto em concentrações periovulatórias, e quando as concentrações de estrogênios aumentam durante a gravidez, as respostas pró-inflamatórias dos tecidos periodontais podem ser protetoras afetando células imunes (por exemplo, monócitos, macrófagos, células dendríticas, Células T / B e neutrófilos), neoangiogênese e citosinas / liberação do fator de crescimento por populações de células residentes (por exemplo, fibroblastos, epitélio e endotélio). (MARIOTTI et al, 2013)

A puberdade, o ciclo menstrual, a gravidez e a perimenopausa são períodos de surtos hormonais significativos, enquanto ocorre uma diminuição dramática após a menopausa. Um aumento na inflamação gengival tem sido associado a estes períodos de níveis hormonais aumentados, e pensou-se que os esteróides sexuais desempenham um papel etiológico alterando a microanatomia gengival e a comunidade bacteriana subgengival. Pesquisas iniciais sugeriram que aumentos nos esteróides sexuais femininos levaram a colonização preferencial por *Bacteroides pigmentados a preto*, especialmente a *P. intermedia*. (KUMAR, 2013)

É claro que as hormonas sexuais femininas desempenham papéis significativos na modulação das respostas do tecido periodontal e podem alterar as respostas do tecido periodontal à placa microbiana e, portanto, diretamente podem contribuir para a doença periodontal, sua progressão e processo de cicatrização de feridas. Os hormônios sexuais femininos não são nem necessários nem suficientes para produzir mudanças gengivais por si só. Eles podem influenciar o periodonto em diferentes estágios de vida, como puberdade, menstruação, gravidez, menopausa e pós-

menopausa. Também é claro que nem todos os pacientes e seu periodonto respondem da mesma maneira a quantidades similares de hormônios sexuais circulantes. A manutenção rigorosa da higiene bucal é de primordial importância para o paciente porque é a placa dentária que leva à incidência e prevalência da doença enquanto o nível de hormônio modifica a resposta, bem como as terapias de reposição hormonal. Uma melhor compreensão das mudanças periodontais em diferentes níveis hormonais ao longo da vida pode ajudar o dentista no diagnóstico e no tratamento. (MASCARENHAS et al, 2003; GUNCU et al, 2005; MARKOU et al, 2009; JAFRI et al, 2015)

O tratamento tradicional das doenças gengivais e periodontais envolve a redução / erradicação de patógenos periodontais, principalmente através de desbridamento mecânico, frequentemente acompanhado da administração de antibióticos locais e / ou sistêmicos, e a biomodificação da resposta do hospedeiro. Dependendo da evidência de persistência e da progressão da doença, a terapia cirúrgica será indicada para criar acesso para realizar instrumentação mecânica adequada, remodelar as condições anatômicas ósseas e gengivais irregulares, a fim de promover um ambiente mais saudável e facilitar os procedimentos de manutenção por ambos o médico profissional, bem como o paciente em uma base diária. Após a terapia, as espécies benéficas e patogênicas recolonizarão. É responsabilidade do dentista tratante e / ou periodontista, instruir seus pacientes sobre como se cuidarem diariamente, bem como programar exames periódicos que variam de 2 a 6 meses, dependendo do grau de destruição, susceptibilidade, e a capacidade do paciente de cuidar de si mesmos. No caso das doenças periodontais influenciadas por hormônios sexuais, conforme descrito nesta revisão da literatura, uma abordagem interdisciplinar entre o dentista e / ou o periodontista e o médico do paciente é essencial para um tratamento bem-sucedido. (MARCUSCHAMER et al, 2009; OTOMO-CORGEL, 2013)

REFERENCIAS

1. Abraham A, Pullishery F. The Effect of Menopause on the Periodontium- A Review. IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS) Volume 14, Issue 4 Ver. I (Apr. 2015), PP 79-82 DOI: 10.9790/0853-14417982.
2. Anand V, Gulati M, Anand B, Singh A, Daing A. Influence of hormones in periodontium - A review. International Journal of Research in Dentistry (IJRID), volume 1, issue 2, Nov. - Dec. 2011.
3. Armitage GC. Bi-directional relationship between pregnancy and periodontal disease. *Periodontol* 2000. 2013 Feb;61(1):160-76. doi: 10.1111/j.1600-0757.2011.00396. x.
4. Baccaglini L. A meta-analysis of randomized controlled trials shows no evidence that periodontal treatment during pregnancy prevents adverse pregnancy outcomes. *J Am Dent Assoc*. 2011 Oct;142(10):1192-3.
5. Becerik S, Ozçaka O, Nalbantsoy A, Atilla G, Celec P, Behuliak M, Emingil G. Effects of menstrual cycle on periodontal health and gingival crevicular fluid markers. *J Periodontol*. 2010 May;81(5):673-81. doi: 10.1902/jop.2010.090590.
6. Ben Aryeh H, Gottlieb I, Ish-Shalom S, David A, Szargel H, Laufer D. Oral complaints related to menopause. *Maturitas*. 1996 Jul;24(3):185-9.
7. Bhardwaj A, Bhardwaj SV. Effect of menopause on women's periodontium. *J Midlife Health*. 2012 Jan;3(1):5-9. doi: 10.4103/0976-7800.98810.
8. Bobetsis YA, Barros SP, Offenbacher S. Exploring the relationship between periodontal disease and pregnancy complications. *J Am Dent Assoc*. 2006 Oct;137 Suppl:7S-13S.
9. Carrillo-de-Albornoz A, Figuero E, Herrera D, Bascones-Martínez A. Gingival changes during pregnancy: II. Influence of hormonal variations on the subgingival biofilm. *J Clin Periodontol* 2010; 37: 230–240. doi: 10.1111/j.1600-051X.2009.01514. x.
10. Carrillo-de-Albornoz A, Figuero E, Herrera D, Cuesta P, Bascones-Martínez A. Gingival changes during pregnancy: III. Impact of clinical, microbiological, immunological, and socio-demographic factors on gingival inflammation. *J Clin Periodontol* 2012; 39: 272–283. doi: 10.1111/j.1600-051X.2011.01800. x.

11. Dentino A, Lee S, Mailhot J, Hefti AF. Principles of periodontology. *Periodontol* 2000. 2013 Feb;61(1):16-53. doi: 10.1111/j.1600-0757.2011.00397.x.
12. Edwards BJ, Li J. Endocrinology of menopause. *Periodontol* 2000. 2013 Feb;61(1):177-94. doi: 10.1111/j.1600-0757.2011.00407.x.
13. Figuero E, Carrillo-de-Albornoz A, Herrera D, Bascones-Martínez A. Gingival changes during pregnancy: I. Influence of hormonal variations on clinical and immunological parameters. *J Clin Periodontol* 2010; 37: 220–229. doi: 10.1111/j.1600-051X.2009.01516.x.
14. Foligno L, Forni F, D'Addona A. Hormonal influence on the physiology and pathology of the dental gingival unit: the preliminary results of a pilot study. *Minerva Stomatol.* 2010 Jan-Feb;59(1-2):13-21.
15. Gloria Inés Lafaurie (2011). *Gingival Tissue and Pregnancy, Gingival Diseases - Their Aetiology, Prevention and Treatment*. Dr. Fotinos Panagakos (Ed.), ISBN: 978-953-307-376-7, InTech, Available from: <http://www.intechopen.com/books/gingival-diseases-their-aetiology-prevention-and-treatment/gingival-tissueand-pregnancy>
16. Güncü GN, Tözüm TF, Çağlayan F. Effects of endogenous sex hormones on the periodontium--review of literature. *Aust Dent J.* 2005 Sep;50(3):138-45.
17. Jafri Z, Bhardwaj A, Sawai M, Sultan N. Influence of female sex hormones on periodontium: A case series. *J Nat Sci Biol Med.* 2015 Aug;6(Suppl 1): S146-9. doi: 10.4103/0976-9668.166124.
18. Kumar PS. Sex and the subgingival microbiome: do female sex steroids affect periodontal bacteria? *Periodontol* 2000. 2013 Feb;61(1):103-24. doi: 10.1111/j.1600-0757.2011.00398.x.
19. Machtei EE, Mahler D, Sanduri H, Peled M. The effect of menstrual cycle on periodontal health. *J Periodontol.* 2004 Mar;75(3):408-12.
20. Marcuschamer E, Hawley CE, Speckman I, Diaz R RM, Nart M J. A lifetime of normal hormonal events and their impact on periodontal health. *Perinatol Reprod Hum* 2009; 23 (2): 53-64.

21. Mariotti A, Mawhinney M. Endocrinology of sex steroid hormones and cell dynamics in the periodontium. *Periodontol 2000*. 2013 Feb;61(1):69-88. doi: 10.1111/j.1600-0757.2011.00424. x.
22. Mariotti A. The ambit of periodontal reproductive endocrinology. *Periodontol 2000*. 2013 Feb;61(1):7-15. doi: 10.1111/j.1600-0757.2012.00442. x.
23. Markou E, Boura E, Tsalikis L, Deligianidis A, Konstantinidis A. The influence of sex hormones on proinflammatory cytokines in gingiva of periodontally healthy premenopausal women. *J Periodontal Res*. 2011 Oct;46(5):528-32. doi: 10.1111/j.1600-0765.2011.01369. x. Epub 2011 Apr 18.
24. Mascarenhas P, Gapski R, Al-Shammari K, Wang HL. Influence of sex hormones on the periodontium. *J Clin Periodontol*. 2003 Aug;30(8):671-81.
25. Meurman JH, Tarkkila L, Tiitinen A. The menopause and oral health. *Maturitas*. 2009 May 20;63(1):56-62. doi: 10.1016/j.maturitas.2009.02.009. Epub 2009 Mar 25.
26. Newnham JP, Newnham IA, Ball CM, Wright M, Pennell CE, Swain J, Doherty DA. Treatment of periodontal disease during pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2009 Dec;114(6):1239-48. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181c15b40.
27. Otomo-Corgel J. Dental management of the female patient. *Periodontol 2000*. 2013 Feb;61(1):219-31. doi: 10.1111/j.1600-0757.2011.00411. x.
28. Paju S, Oittinen J, Haapala H, Asikainen S, Paavonen J, Pussinen PJ. *Porphyromonas gingivalis* may interfere with conception in women. *J Oral Microbiol*. 2017 Jun 12;9(1):1330644. doi: 10.1080/20002297.2017.1330644. eCollection 2017.
29. Paquette DW, Madianos P, Offenbacher S, Beck JD, Williams RC. The concept of "risk" and the emerging discipline of periodontal medicine. *J Contemp Dent Pract*. 1999 Nov 15;1(1):1-8.
30. Patil SN, Kalburgi NB, Koregol AC, Warad SB, Patil S, Ugale MS. Female sex hormones and periodontal health-awareness among gynecologists - A questionnaire survey. *Saudi Dent J*. 2012 Apr;24(2):99-104. doi: 10.1016/j.sdentj.2011.12.001. Epub 2012 Jan 8.

31. Pavlatou A, Dokou P, Tsami A. Periodontal Disease, Infertility Treatment, and In Vitro Fertilization (IVF). *JFIV Reprod Med Genet* 2015, 3:2.
32. Pizzo G, Guiglia R, Lo Russo L, Campisi G. Dentistry and internal medicine: from the focal infection theory to the periodontal medicine concept. *Eur J Intern Med.* 2010 Dec;21(6):496-502. doi: 10.1016/j.ejim.2010.07.011.
33. Polyzos NP, Polyzos IP, Zavos A, Valachis A, Mauri D, Papanikolaou EG, Tzioras S, Weber D, Messinis IE. Obstetric outcomes after treatment of periodontal disease during pregnancy: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2010 Dec 29;341:c7017. doi: 10.1136/bmj.c7017.
34. Reddy MS, Morgan SL. Decreased bone mineral density and periodontal management. *Periodontol 2000.* 2013 Feb;61(1):195-218. doi: 10.1111/j.1600-0757.2011.00400. x.
35. Siqueira FM, Cota LO, Costa JE, Haddad JP, Lana AM, Costa FO. Intrauterine growth restriction, low birth weight, and preterm birth: adverse pregnancy outcomes and their association with maternal periodontitis. *J Periodontol.* 2007 Dec;78(12):2266-76.
36. Steinberg BJ, Hilton IV, Iida H, Samelson R. Oral health and dental care during pregnancy. *Dent Clin North Am.* 2013 Apr;57(2):195-210. doi: 10.1016/j.cden.2013.01.002.
37. Tezal M, Wactawski-Wende J, Grossi SG, Ho AW, Dunford R, Genco RJ. The relationship between bone mineral density and periodontitis in postmenopausal women. *J Periodontol.* 2000 Sep;71(9):1492-8.
38. Williams RC, Offenbacher S. Periodontal medicine: the emergence of a new branch of periodontology. *Periodontol 2000.* 2000 Jun;23:9-12.
39. Wimmer G, Pihlstrom BL. A critical assessment of adverse pregnancy outcome and periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 2008 Sep;35(8 Suppl):380-97. doi: 10.1111/j.1600-051X.2008.01284. x.