

Ana Carolina Florêncio

O Impacto da Utilização dos Contracetivos Orais nos Tecidos Periodontais de Suporte

**Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde
Porto 2012**

Ana Carolina Florêncio

O Impacto da Utilização dos Contraceptivos Oraís nos Tecidos Periodontais de Suporte

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde
Porto 2012

Ana Carolina Florêncio

O Impacto da Utilização dos Contraceptivos Orais nos Tecidos Periodontais de Suporte

A Aluna,

(Ana Carolina Florêncio)

Trabalho apresentado à Universidade
Fernando Pessoa como parte dos requisitos
para a obtenção do Grau de Mestre em
Medicina Dentária.

Sumário

O reconhecimento da presença de recetores específicos para as hormonas sexuais, estrogénio e progesterona, na gengiva humana, fez com que o tecido periodontal passasse a ser considerado alvo potencial para as variações hormonais as quais, por sua vez, passaram a constituir possíveis fatores modificadores da resposta inflamatória inerente ao hospedeiro quando do estabelecimento da doença periodontal. Para tanto, evidencia-se o papel das hormonas sexuais na vascularização tecidual, na resposta imunitária, no perfil funcional das células próprias do periodonto, assim como, no reparo tecidual e no metabolismo ósseo. Diante desses aspectos, em razão da vasta utilização de contraceptivos orais como método hormonal preferencial das mulheres no planeamento familiar, realizou-se revista na literatura para que fossem coligidos os dados mais relevantes acerca do impacto que a administração de produtos sintéticos, a base de estrogénio e progesterona, podem ter sobre o tecido periodontal. Foi realizada, assim, pesquisa na base de dados PUBMED, Scienc Direct, Bireme, Scielo, B-on e Google Académico, sem que limite temporal fosse estabelecido. Na pesquisa também foram utilizadas algumas obras literárias. Do referido trabalho, concluiu-se que as mulheres que utilizam contraceptivos orais, apresentam um aumento de perda de inserção clínica e rápida progressão da doença periodontal, decorrente do aumento da concentrações hormonais nos tecidos subgengivais, da existência de placa bacteriana, bem como, da sua utilização prolongada.

Palavras chave: Contraceptivos Orais; Pílula Oral; Saúde Oral; Doença Periodontal; Factores de Risco; Periodonto; Periodontite; Gengivite; Hormonas Esteróides; Estrogénio; Progesterona; Mulher; Duração; Perda de inserção; Fluido Gengival Crevicular; Hormonas Sexuais Endógenas.

ABSTRACT

The recognition of the existence of specific hormone receptors, estrogen and progesterone, in the human gingiva, has placed the periodontal tissue as a potential target to hormonal variations, which became possible modifier factors inherent to the host's inflammatory response when periodontal disease sets. Accordingly, the role of sex hormones in vascular tissue, the immune response, the functional profile of the periodontum's own cells as well as in tissue repair and bone metabolism, are highlighted.

Considering these aspects and due to the widespread use of oral contraceptives as a preferential method used by women in family planning, a literary review was held in order to collect the most relevant data about the impact that the administration of synthetic products, the basis of estrogen and progesterone may have on periodontal tissue.

Hereby, a research was made in PUBMED, Science Direct, Bireme, Scielo, B-on and Google Académico, without any time limits. In addition, some literary works were also used in this research. In this study it has been concluded that, women who use oral contraceptives have an increased loss attachment and quick progression of the periodontal disease, due to the increase of hormonal concentrations in subgingival tissues, the existence of bacterial plaque as well as its prolonged use.

Keywords: Oral Contraceptives; Oral Pills; Oral Health; Periodontal Disease; Risk Factors; Periodontium; Periodontitis; Gingivitis; Steroid Hormones; Estrogen; Progesterone: Female; Duration; Loss attachment; Gingival crevicular Fluid; Endogenous Sex Hormones.

Dedicatória

Dedico este trabalho final de curso ao meu pai, António Lopes Florêncio, que foi, é e continuará a ser o meu maior exemplo de vida.

Sem a sua ajuda, dedicação, compreensão e carinho, não teria sido possível concretizar este sonho.

Sei que é com muito orgulho que, reconhecidamente, me felicita pela conclusão de mais uma etapa na minha vida.

Amo-te papá.

Agradecimentos

À minha orientadora Professora Rhyna Carla da Cunha Costa, Médica Dentista, na sua importante ajuda para a concretização deste trabalho, por toda a sua disponibilidade, compreensão, simpatia e amizade, os meus mais gratos reconhecimentos.

À Dr.^a Marta Osório, Médica Ginecologista, por toda a sua amabilidade e disponibilidade, pelos conhecimentos transmitidos e toda a colaboração prestada.

À minha querida mamã, por todo o seu amor incondicional, por toda a paciência, carinho, dedicação e educação. E por ser uma das pessoas mais importantes na minha vida, obrigada por estares sempre comigo. Amo-te mamã.

Ao meu namorado, pelo seu amor, amizade e paciência, bem como, a sua imperativa ajuda na conclusão deste trabalho. Obrigada por seres como és e fazeres de mim a mulher mais feliz do mundo. Amo-te.

Aos meus tiozocas, ao meu primo, à minha madrinha e a toda a minha família, irmãos e amigos que me ajudaram a ultrapassar mais uma etapa, por todo o carinho, amizade e por estarem sempre presentes na minha vida.

A todos os docentes e funcionários da Universidade Fernando Pessoa, que contribuíram para a minha formação académica e pessoal.

A todos, os meus sinceros e gratos agradecimentos.

Índice

Capítulo I	1
Introdução.....	1
Materiais e Métodos.....	3
Capítulo II	4
Desenvolvimento.....	4
1. Sistema Endócrino.....	4
2. Hormonas Sexuais.....	5
i) Androgénio.....	6
ii) Estrogénio e Progesterona.....	6
3. Fisiologia e Produção Hormonal.....	8
i) Puberdade.....	11
ii) Menstruação.....	12
iii) Gravidez.....	13
iv) Menopausa e Pós-menopausa.....	14
v) Reposição Hormonal em Mulheres Pós-menopausa.....	15
4. Doença Periodontal.....	16
i) Fatores de Risco.....	18
i.i) Fatores não modificáveis.....	19
i.i.i) Idade.....	19
i.i.ii) Género.....	20
i.i.iii) Raça/Etnia.....	20
i.i.iv) Polimorfismo Genético.....	21
i.ii) Fatores modificáveis, ambientais, adquiridos e comportamentais.....	23
i.ii.i) Higiene Oral.....	23
i.ii.ii) Flora Microbiana.....	24
i.ii.iii) Tabagismo.....	25
i.ii.iv) <i>Diabetes Mellitus</i>	26
i.ii.v) Obesidade.....	27
i.ii.vi) Osteoporose.....	27
5. Impacto dos Contracetivos Orais nos Tecidos Periodontais de Suporte.....	29

Capítulo III	42
Conclusão.....	42
Capítulo IV	44
Bibliografia.....	44

Capítulo I

Introdução

A saúde oral é parte integrante na obtenção de uma boa condição de saúde sistêmica. As práticas médicas, bem como os procedimentos dentários, têm como objetivo a promoção da saúde e pressupõem interdisciplinaridade entre as suas áreas, em especial àquelas relacionadas com o sistema endócrino e o ciclo reprodutor na mulher (Steinberg 2000).

Muito embora, o sistema reprodutor feminino seja primariamente controlado pelo sistema nervoso e pelos níveis hormonais determinados em razão das demandas orgânicas, por vezes, influências externas a estas duas formas de controlo podem vir a superar a homeostasia das suas funções (Seeley et al., 2003).

Assim, a avaliação sistêmica da população feminina deve ter isso em conta, uma vez que, reconhecidamente, as mulheres passam por diversos períodos de flutuações hormonais no decorrer da vida, nomeadamente, durante a puberdade, o ciclo menstrual, a gravidez e a menopausa. Isso verifica-se também com o utilização de contraceptivos orais ou sob o efeito de terapêutica hormonal (Steinberg 2000).

Por sua vez, as variações hormonais para além de afetarem o próprio sistema reprodutivo da mulher, têm também uma influência na cavidade oral. Estas alterações não são, necessariamente, o resultado direto da ação hormonal sobre os tecidos e, possivelmente, sejam bem mais explicadas pela associação destas com fatores de risco, tal como, a placa bacteriana sobre os tecidos periodontais (Steinberg 2000).

Nos últimos 50 anos houve melhorias drásticas, ressalte-se que de forma positiva, na perceção do papel das hormonas sexuais no binómio saúde - doença (Saini et al. 2010).

Assim, reconhece-se que a gravidez, a utilização de contraceptivos orais, a terapêutica hormonal e/ou a própria menopausa, em conjunto com condições periodontais pré-existentes, podem promover a exacerbação da resposta inflamatória, inerente ao hospedeiro, pela interferência que as hormonas sexuais, nomeadamente, estrogénio e progesterona, podem manifestar sobre os tecidos periodontais de suporte, quando em desequilíbrio sérico (Machtei et al., 2004).

Portanto, as mulheres que fazem uso de contraceptivos hormonais apresentam maior risco para o acometimento da doença periodontal, devido à manutenção prolongada e contínua dos níveis séricos das hormonas sexuais. Os contraceptivos hormonais utilizam estrogénio sintéticos e progestativos (Guyton 1987), os quais, parecem estar relacionadas com o aumento da prevalência de gengivite e com a destruição dos tecidos de suporte do dente (Tilakaratne 2000).

Foi sugerido por Lindhe et al. (2008) que a interação destas duas hormonas promove o incremento dos efeitos catabólicos, promovidos pela progesterona. Em adição, e como agravante, a gengiva humana contém recetores específicos para as hormonas em causa (Vitek et al., 1982; Staffolani et al., 1989). Posto isto, a existência desses recetores aliada aos aspetos citados acima demonstram evidências de que o tecido periodontal é considerado alvo potencial para as referidas oscilações das hormonas sexuais.

No âmbito desta revisão bibliográfica, abordar-se-ão os contraceptivos orais e o seu impacto nos tecidos periodontais de suporte, justificando-se para tanto o fato de que os contraceptivos orais representam, em conjunto, o método hormonal preferencial no planeamento familiar (Varela 2009).

A Sociedade Portuguesa de Ginecologia, no estudo que realizou em 2005, constatou que cerca de 70% das mulheres inquiridas tomava pílula oral, quando comparadas com outros métodos contraceptivos.

Desta forma, conhecer e compreender, portanto, os mecanismos de ação das hormonas que constituem os contraceptivos orais e estabelecer a sua relação com os tecidos gengivais é fundamental para o estabelecimento de um adequado programa de prevenção e plano de tratamento. Neste contexto, a perceção por parte do profissional de saúde, da fase do ciclo reprodutor que a paciente vivencia, é essencial para compreender as possíveis alterações hormonais, e por conseguinte, a sua possível influência sobre os tecidos orais (Steinberg 2000)

O objetivo deste trabalho é revisar a literatura a respeito dos efeitos da utilização dos contraceptivos hormonais sobre os tecidos periodontais de suporte.

Materiais e Métodos

Para a realização do enquadramento teórico deste trabalho de revisão bibliográfica, foram utilizados artigos científicos, tendo sido também incluídas algumas obras literárias, disponíveis na biblioteca da Universidade Fernando Pessoa e na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

Para a pesquisa bibliográfica eletrónica, foi utilizado como motor de busca a PUBMED, Science Direct, Bireme, Scielo, B-on e o Google Académico. Os idiomas escolhidos foram Português e Inglês.

Os critérios de seleção incluíram estudos e artigos de revisão científica.

Não foi estabelecido nenhum limite temporal, embora, os artigos científicos selecionados sejam referentes a datas compreendidas entre 1958-2010.

As palavras chave utilizadas foram: *Oral Contraceptives; Oral Pills; Oral Health; Periodontal Disease; Risk Factors; Periodontium; Periodontitis; Gingivitis; Steroid Hormones; Estrogen; Progesterone: Female; Duration; Loss attachment; Gingival crevicular Fluid; Endogenous Sex Hormones.*

Numa fase mais avançada da revisão foram utilizados artigos citados, na bibliografia de artigos selecionados na primeira fase de pesquisa.

Capítulo II

Desenvolvimento

1. Sistema Endócrino

A homeostasia de um organismo multicelular é baseada numa interligação entre o Sistema Endócrino, o Sistema Nervoso e Sistema Imunitário. Quando algum dos componentes desta tríade falha, a sobrevivência do organismo pode ser posta em causa (Mariotti 1994).

O Sistema Endócrino, juntamente com o Sistema Nervoso, são considerados os dois principais sistemas de sinalização do corpo humano, e por isso, respondem pelos principais sistemas de regulação do organismo (Widmaier et al., 2004). Ambos, regulam e coordenam as atividades de, essencialmente, todas as estruturas orgânicas (Seeley et al., 2003).

O Sistema Endócrino é formado por glândulas que produzem sinais químicos que, ao atingirem o aparelho circulatório e, vão influenciar os tecidos à distância, designados por tecidos alvo, com intuito maior de influenciar a sua atividade (Seeley et al., 2003).

Esses sinais químicos ou hormonas, são produzidos por células endócrinas ou nervosas (Silverthorn et al., 2003).

Os efeitos produzidos nos tecidos alvo podem ser bastante complexos, a depender da cascata de reações químicas, desencadeadas pela transdução do sinal que, ocorre a nível membranar. São, portanto, responsáveis por uma ampla gama de funções no organismo (Silverthorn et al., 2003).

São vários os processos biológicos que estão sob influência hormonal, nomeadamente:

- Metabolismo e maturação dos tecidos (Seeley et al., 2003);
- Regulação do ambiente interno (temperatura, equilíbrio hídrico e iónico) (Silverthorn et al., 2003);
- Regulação do sistema imunitário (Seeley et al., 2003 e Silverthorn et al., 2003);

- Controlo da glicose e de outros nutrientes no sangue (Seeley et al., 2003);
- Controlo das funções reprodutoras (Seeley et al., 2003 e Silverthorn et al., 2003);

Considerando o propósito desta revisão científica, é conveniente compreender melhor a influência hormonal na reprodução, uma vez que, as hormonas envolvidas ao longo desse processo são as mesmas presentes nas pílulas anticoncepcionais, as quais como já mencionado, são de utilização ampla e contínua.

2. Hormonas Sexuais

De forma geral, as hormonas sexuais são quimicamente classificadas em quatro grupos: esteróides, glicoproteínas, polipéptidos e aminas (Güncü et al., 2005, e Mascarenhas et al., 2003).

Contrariamente às hormonas peptídicas, as quais se originam de tecidos distribuídos pelo corpo inteiro, o grupo das hormonas esteróides, é produzido apenas em alguns órgãos (Silverthorn et al., 2003), nomeadamente pela glândula suprarrenal e pelas gónadas (Widmaier et al., 2004), e têm como núcleo químico, a molécula de colesterol (Mascarenhas et al., 2003).

O colesterol é, portanto, precursor das hormonas esteróides. Muito embora, a maior parte do colesterol necessário para a sua produção advinha do plasma sanguíneo, as células presentes nestes órgãos têm a capacidade de o sintetizar (Widmaier et al., 2004).

Para além da evidente influência das hormonas esteróides, como o androgénio, estrogénio e progesterona, no controlo das funções reprodutoras, estas apresentam também, um potente efeito sobre o sistema nervoso e cardiovascular, na integridade do tecido ósseo e na cavidade oral, incluindo os tecidos periodontais (Mariotti 1994, Lorenzo 2003 e McCauley et al., 2002).

Para melhor compreensão dos efeitos destas hormonas, torna-se preponderante revisar a sua fisiologia, para assim, entender a sua possível influência sobre os tecidos periodontais de suporte.

i) Androgénio

Os principais androgénios na mulher são a androstenediona, dihidroepiandrosterona e a testosterona e têm um papel importante na mulher, desde o desenvolvimento fetal, passando pela puberdade até à idade adulta (Widmaier et al., 2004).

O nível circulante das hormonas androgénicas resulta da sua produção em diversos locais. Assim, metade da androstenediona é produzida pela suprarrenal e, a outra metade pelo o ovário, enquanto que, a dihidroepiandrosterona (DHEA) é produzida maioritariamente pela suprarrenal, enquanto que, menores quantidades são produzidos pelo o ovário e tecidos periféricos. A testosterona, por sua vez, tanto resulta da conversão periférica da androstenediona em testosterona, como é produzida pelos ovários e pela suprarrenal (Spenolf et al., 2002).

Vale ressaltar que isto representa um importante recurso de estrogénio em mulheres pós-menopausa, uma vez que, os estrogénios circulantes na mulher não são apenas provenientes da secreção ovárica direta, mas também, da conversão periférica de precursores androgénicos de origem ovárica ou da suprarrenal (Santos 2009).

O adipócito é um exemplo clássico de uma célula que possui equipamento enzimático necessário para a ocorrência desta conversão, mas também, outros tecidos como a pele, o músculo e o endométrio possuem esta capacidade (Santos 2009).

ii) Estrogénio e Progesterona

O estrogénio e a progesterona são esteróides sexuais que respondem por alterações fisiológicas em diversos períodos do ciclo da mulher, os quais têm início na puberdade (Santos 2009).

Dentre os estrogénios, o mais potente é o estradiol, secretado pelos ovários, testículos, placenta e parênquima do córtex da suprarrenal (Mariotti 1994). Este apresenta efeitos biológicos nas vias reprodutoras femininas (Widmaier et al., 2004).

Mariotti (1994) realçou o seu papel em determinadas atividades vitais, nomeadamente, na manutenção das características sexuais secundárias, no crescimento uterino, na libertação pulsátil da hormona luteinizante (LH) e ainda, no desenvolvimento periférico e axial do esqueleto.

O estradiol influencia ainda, a citodiferenciação do epitélio escamoso estratificado da mucosa vaginal, bem como, a manutenção e síntese de fibras de colagénio (Amar et al., 1994).

A progesterona é a hormona que predomina na 2ª fase do ciclo menstrual e é sintetizada e secretada pelo corpo lúteo, pela placenta e pelo córtex da suprarrenal. Esta é relevante na vida da mulher, uma vez que, participa em diversas atividades biológicas no organismo feminino, nomeadamente, durante a fase luteal do ciclo menstrual e na gravidez (Mariotti 1994).

A progesterona desempenha um papel importante no desenvolvimento do endométrio, previamente à nidação, ou seja, estimula a proliferação celular e evita a menstruação, permitindo que o embrião se fixe às paredes do útero. Além de assegurar a continuidade da gravidez, esta hormona influencia também o desenvolvimento dos lóbulos e alvéolos mamários (Mariotti 1994).

A progesterona age em sinergia com o estrogénio para o controlo do ciclo menstrual e para a inibição da secreção da hormona folículo-estimulante (FSH) pela glândula pituitária anterior (Amar et al., 1994).

O estrogénio regula a atividade da progesterona, por promover a produção de recetores para esta hormona, tornando os tecidos mais suscetíveis à sua presença (Jameson et al., 2001).

3. Fisiologia e Produção Hormonal

As gónadas, testículos no homem e ovários na mulher, são os principais órgãos do sistema reprodutor, os quais, secretam hormonas sexuais ou esteroides gonadais. As principais hormonas sexuais são a progesterona e o estrogénio, na mulher, e a testosterona, no homem. Os níveis séricos dessas hormonas variam ao longo da vida e consoante os sexos (Widmaier et al., 2004).

Para melhor compreensão das alterações decorrentes da fisiologia reprodutiva feminina será relevante revisar que os ovários, para além de responsáveis pela produção das hormonas sexuais e da hormona peptídica inibina, são também responsáveis pela produção de gâmetas no período fetal e pela libertação do oócito maduro (ovulação) (Widmaier et al., 2004).

No período decorrente antes da ovulação, a maturação do oócito e as funções endócrinas do ovário ocorrem numa única estrutura denominada de folículo. Sequencialmente, após a ovulação, o folículo diferencia-se em corpo lúteo, que tem apenas função endócrina, o qual produz estrogénios e progesterona (Widmaier et al., 2004).

Os eventos ováricos, durante o ciclo reprodutor, podem então ser divididos e compreendidos em duas fases aproximadamente iguais, no que respeita ao tempo de duração, separadas por um único fenómeno, a ovulação: (1) Fase Folicular, na qual habitualmente um único folículo se desenvolve; (2) Fase Lútea, que se inicia após a ovulação perdurando até à destruição do corpo lúteo (Widmaier et al., 2004).

A duração normal de um ciclo reprodutor é de 28 dias, sendo a Fase Folicular ou Fase Proliferativa iniciada pela libertação da hormona GnRH (hormona libertadora de gonadotrofinas) que, subsequentemente, leva à libertação de duas hormonas gonadotróficas responsáveis pelo regulamento e desenvolvimento folicular (Mealey et al., 2003).

As hormonas gonadotróficas consideradas são: a hormona luteinizante (LH) e a hormona folículo-estimulante (FSH). Ambas ligam-se a recetores específicos presentes nas membranas das células, das quais vão influenciar. Estas duas glicoproteínas

recebem esta denominação científica devido aos efeitos que repercutem na mulher, no entanto, estão presentes e são estruturalmente os mesmas no organismo masculino (Widmaier et al., 2004).

Os mecanismos de controlo de secreção envolvem estruturas como o hipotálamo, a hipófise e as gónadas. A hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH) e a hormona libertadora da hormona luteinizante (LHRH), são produzidas pelos neurónios do hipotálamo, passando pelo sistema porta hipotálamo-hipofisário para a adeno-hipófise (Seeley et al., 2003).

Por sua vez, esta glândula secreta hormonas gonadotróficas, LH e FSH, que influenciam a função dos órgãos sexuais, passando a promover (1) a maturação dos espermatozoides ou óvulos e, (2) a secreção das hormonas sexuais (Widmaier et al., 2004).

O processo de libertação dessas hormonas funciona sob um mecanismo de feedback-negativo, isto é, para que a GnRH estimule a libertação de LH e FSH, os níveis séricos destas últimas têm de estar baixos. Segundo Seeley, et al. (2003), os níveis séricos elevados de GnRH, levam a que a adeno-hipófise se torne insensível à estimulação e, conseqüentemente, os níveis de LH e FSH diminuem. Existem outro tipo de hormonas (inibinas) também capazes de provocar efeito inibitório sobre a adeno-hipófise.

A concentração plasmática da hormona FSH na parte inicial da Fase Folicular, aumenta, e logo em seguida, diminui progressivamente ao longo de todo o ciclo, exceto a meio do ciclo, representando um ligeiro pico. No que respeita às concentrações hormonais no plasma sistémico de LH, na primeira fase é constante, à parte de um grande pico atingido aproximadamente 18 horas antes da ovulação. Seguidamente, os níveis baixam drasticamente, e, durante a Fase Lútea, decrescem lentamente (Widmaier et al., 2004).

No que diz respeito às concentrações de estrogénios, os mesmos permanecem baixos e constantes durante a primeira semana do ciclo, divergindo assim da segunda semana, em que o folículo ovariano cresce e secreta mais estrogénio, aumentando assim a sua concentração. Esta hormona começa então, a diminuir, antes do pico de LH. Segue-se um segundo aumento, em consequência da secreção de estrogénio pelo corpo lúteo e finalmente, uma diminuição até ao fim do ciclo (Widmaier et al., 2004).

Pequenas concentrações de progesterona são libertadas pelos ovários durante a Fase Folicular até antes da ovulação. Seguidamente, a concentração de progesterona aumenta

com a sua produção pelo corpo lúteo, seguida da sua rápida diminuição (Widmaier et al., 2004).

Em suma, se a fertilização não ocorrer, o corpo lúteo vai degenerar e as concentrações de estrogénio e progesterona vão diminuir e uma larga porção do endométrio será libertado sob a forma de fluído menstrual. Caso ocorra fertilização, o corpo lúteo vai continuar a produzir estrogénio e progesterona em grandes quantidades (Mealey et al., 2003).

Nesta situação, a placenta vai funcionar como um órgão endócrino que contribui adicionalmente para a produção de hormonas sexuais. As concentrações de progesterona e estrogénio durante a gravidez vão ser muito superiores às observadas durante o ciclo reprodutor, 100ng/mL e 6ng/mL, respetivamente, as quais representam concentrações 10 a 30 vezes maiores que as observadas durante o ciclo menstrual (Mariotti 1994).

Em contraste, a menopausa caracteriza-se por uma diminuição irregular da produção das hormonas sexuais. Esta situação, deve-se a uma diminuição do número de folículos com potencial de maturação, a par com a perda progressiva da função ovariana (Mealey et al., 2003).

Ao longo do ciclo reprodutor, o estradiol corresponde a cerca de 60% de todo o estrogénio produzido e em circulação numa mulher em período fértil. O restante estrogénio, denominado por estrona, é produzido principalmente nos tecidos extra glandulares (adipócitos, pele e músculos) que, após a menopausa, passam a representar a principal fonte de produção hormonal (Mealey et al., 2003).

As flutuações hormonais decorrentes de determinados marcos temporais, como são exemplo, a puberdade, o ciclo menstrual, a gravidez e a menopausa, têm sido associadas a determinadas alterações biológicas que se manifestam nos tecidos periodontais de suporte, salvaguardando-se, assim, um potencial interesse para o seu conhecimento (Mascarenhas et al., 2003).

i) Puberdade

A puberdade é um processo complexo de maturação sexual num indivíduo com capacidade para se reproduzir. É pois responsável pelas alterações físicas e comportamentais (Buchanan e Angol, *cit. in* Mascarenhas et al., 2003), que estão associadas a um aumento da secreção das hormonas sexuais: a testosterona, nos homens e o estradiol, nas mulheres (Mascarenhas et al., 2003).

Durante a puberdade para além do aumento na produção de tais referidas hormonas, esta concentração tem tendência a manter-se constante ao longo de todo o ciclo reprodutor. Sendo assim, é perceptível a prevalência de um pico de gengivite em idades como os doze anos no sexo feminino e os treze anos no sexo masculino, que coincide com a altura do início da puberdade em ambos os sexos, ressaltando-se o fato de ser mais precoce nas mulheres e de existir normalmente um controlo mais precário de higiene oral, durante este período (Sutcliffe 1972).

Nesse sentido, vários estudos demonstraram um aumento da inflamação gengival, não compatível com o incremento dos índices de placa bacteriana (Mariotti 1994). Esta situação foi referida por alguns autores (Sutcliffe 1972 e Nakagawa et al., 1994), como estando relacionada com um aumento de estradiol e progesterona.

Há mais de meio século, que o interesse de alguns investigadores se centra no impacto que as alterações hormonais podem acarretar nos tecidos periodontais, os quais têm associado as alterações hormonais com o aumento da prevalência de gengivite (Curilovic et al., 1958, Sutcliffe 1972 e Daniell 1983).

Durante a puberdade, no que respeita às alterações da microflora no sulco gengival, existe uma maior incidência de *Bacterioides* produtores de pigmento negro e elevadas concentrações de gram-negativos, não característicos em sulcos normais (Wojcicki et al., 1987).

Existe também, alguma prevalência de outras bactérias como *Prevotella intermedia* e a *Capnocytophaga* (Gusberti et al., 1990).

Tanto o estrogénio como a progesterona têm demonstrado aumentar o número de *P. intermedia*, uma vez, que ambos funcionam como um substrato, como a vitamina K.

Neste sentido, as elevadas concentrações de estrogénio e progesterona vão funcionar como um fator de crescimento para estes microrganismos durante a puberdade (Kornman et al., 1982). Esta evidência demonstra uma plausibilidade crível, na associação entre os níveis elevados de estrogénio e progesterona, com elevadas contagens de *P. intermédia* (Mascarenhas et al., 2003).

Por outro lado, a *Capnocytophaga* que também aumenta durante a puberdade, foi curiosamente associada a um aumento da tendência ao sangramento observado durante este período de tempo (Gusberti et al., 1990).

ii) Menstruação

O ciclo reprodutor ou ciclo menstrual é caracterizado por um aumento na produção e secreção de estrogénios e progesterona num padrão cíclico e, é responsável pelas ocorrências da ovulação até ao período de menopausa (Mealey et al., 2003 e Mariotti, 1994).

Este período é caracterizado por flutuações nas concentrações de estrogénio e progesterona, sendo interessante abordar neste momento, as possíveis repercussões que poderão ter os valores séricos atingidos nos tecidos da cavidade oral (Mealey et al., 2003).

Várias têm sido as alterações clínicas observadas durante a menstruação, nomeadamente, edema e sangramento gengival (Ferris 1993, Holm-Pedersen et al., 1967 e Lindhe et al., 1967 a., *cit in* Mealey et al., 2003), aumento do exsudato gengival (Saxen et al., 1984 e Gusberti et al., 1990) e um ligeiro aumento da mobilidade dentária (Holm-Pedersen et al., 1967). Curiosamente, os aumentos de exsudato gengival foram verificados nos picos coexistentes das hormonas sexuais (Lindhe et al., 1967 a., *cit in* Mealey et al., 2003).

Durante a Fase Luteal, quando a progesterona atinge a sua máxima concentração, podem aparecer lesões intraorais, como úlceras aftosas (Ferguson et al., 1984), lesões vesiculares (Segal et al., 1974), herpes labialis e candidíase (Robb-Nicholson, *cit in* Güncü et al., 2004), muito embora, o mecanismo de como as hormonas sexuais possam

de facto influenciar na formação de úlceras/vesículas parece ainda ser uma incógnita (Mariotti et al., 1999).

iii) Gravidez

Algumas das alterações plasmáticas mais relevantes nas mulheres ocorrem durante a gravidez (Mealey et al., 2003). Após a fertilização, seguida da implantação, o corpo lúteo continua a produzir progesterona e estrogénio enquanto a placenta se desenvolve, (Güncü et al., 2005).

No final do terceiro trimestre de gravidez, a progesterona e o estrogénio atingem os seus picos no plasma. Neste sentido, o maior potencial de impacto biológico nos tecidos periodontais ocorre, assim, durante este período (Mariotti 1994).

Segundo Jensen et al. (1981) e Løe (1965), a gengivite é um fenómeno muito recorrente em mulheres grávidas.

No entanto, muitas outras observações clínicas têm sido reportadas ao longo do tempo por vários autores, sendo exemplo: dor e sangramento (Thomson et al., 1982), aumento da profundidade e sangramento à sondagem (Hugoson 1971, Miyazaki et al., 1991 e Raber-Durlacher et al., 1994), assim como, aumento do fluído gengival (Hugoson 1971).

Os locais mais predominantemente afetados, segundo Løe (1963), são as regiões interproximais, no setor anterior da cavidade oral.

Uma amplitude de sinais clínicos, desde uma ligeira inflamação até uma hiperplasia severa podem ocorrer (Thomson et al., 1982), ou, ainda, um aumento da incidência de granuloma piogénico (Ferris 1993). Adicionalmente, sinais de xerostomia podem também estar associados às flutuações hormonais verificadas durante a gravidez (Steinberg 2000).

As alterações gengivais aparecem ao longo do segundo mês de gravidez e a severidade da doença aumenta até ao oitavo mês de gestação, como foi mencionado por Løe (1965). Outro autor, Hugoson (1971), confirmou que de fato a severidade da

inflamação gengival está correlacionada com a elevação das hormonas sexuais, quando na presença de placa bacteriana.

O aumento das hormonas sexuais parece influenciar a vascularização gengival, a microbiota subgengival e, determinadas células do tecido periodontal e do sistema imunitário (Mealey et al., 2003). No entanto Amar et al. (1994) referem que as mulheres com saúde periodontal e controlo de placa, representam um risco improvável de apresentar alterações clínicas.

Durante a gravidez, foi observado um aumento de gengivite e prevalência de *Bacteroides melaninogenicus* e *P. intermédia* (Kornman et al., 1980).

No entanto, alguns estudos não demonstraram alterações dos níveis de *P. intermédia* durante a gravidez (Jonsson, cit. in Mealey et al., 2003), enquanto que outros, evidenciaram um aumento de *P. intermédia* durante o segundo trimestre, associado a um aumento de gengivite durante este período (Mariotti, 1994).

Tal como foi proposto anteriormente, o estrogénio e a progesterona, vão funcionar como substratos para as bactérias, funcionando como fonte de nutrientes promovendo o crescimento de espécies, como a *P. intermédia* (Mealey et al., 2003).

Após o parto, ocorre uma descida dos níveis dos níveis hormonais e, foi observado uma redução dos níveis de *P. intermédia*, bem como, de alguns sinais clínicos, como o edema gengival e a profundidade de sondagem (Raber-Durlacher et al., 1994).

iv) Menopausa e Pós-menopausa

Menopausa é o termo que designa a última menstruação resultante da cessação definitiva da atividade folicular ovárica. É por volta dos 50 anos que os ovários deixam de funcionar e, a produção de hormonas é abruptamente reduzida (Santos 2009).

A perimenopausa ou climatério é o período de transição anterior à menopausa que tem uma duração variável de mulher para mulher e que se caracteriza por alterações dos níveis das hormonas esteroides ováricas (Águas 2009).

Estas alterações hormonais exprimem-se, por um lado, por alterações no ciclo menstrual e, por outro, pelo aparecimento de sintomatologia típica. Pós-menopausa é o termo que designa o conjunto dos anos que se seguem à menopausa (Águas 2009).

Contrariamente aos níveis hormonais de estrogénio, a concentração em circulação da FSH e LH aumentam (feedback-negativo) e o efeito anti-inflamatório do estrogénio nos tecidos periodontais passa a estar comprometido (Mascarenhas et al., 2003).

A tradução clínica associada à falência ovárica é descrita como uma série de acontecimentos que se manifestam por etapas. Os sintomas vasomotores como os afrontamentos, os suores noturnos, a ansiedade e a irritabilidade são os primeiros sintomas a aparecer. Mais tarde a atrofia urogenital, diminuição da libido e a atrofia da pele. Numa fase posterior, a osteoporose e a doença cardiovascular (Bannasei, 2002).

A osteoporose é considerado um problema major nas mulheres pós-menopausa, uma vez que, um dos fatores predisponentes para esta patologia são os reduzidos valores de estrogénio em circulação (NHI 2001).

Outros sinais clínicos comuns em mulheres pós-menopausa são: a sensação de ardência e, de gosto desagradável na boca, a halitose e a xerostomia (Mealey et al., 2003). Este quadro de gengivoestomatite é consequente de alterações da microbiota presente e do menor “turn-over” tecidual (Groen et al., 1968). Também ocorre sangramento gengival, bem como, o aumento da profundidade de sondagem (Friedlander 2002).

v) Terapêutica Hormonal em Mulheres Pós-menopausa

Muitas vezes, mulheres durante o período peri ou pós-menopausa realizam terapia hormonal com o intuito de diminuir os sintomas climatéricos e aumentar a sua qualidade de vida (Wiklund et al., 1993 e Limouzin-Lamothe et al., 1994).

Os sintomas climatéricos característicos deste período tendem a desaparecer em função da administração hormonal de estrogénio, podendo ser administrado isoladamente ou em combinação com a progesterona (Kenemans et al., 2001)

Embora a reposição hormonal, em doses adequadas, possa prevenir ou diminuir a perda óssea, com efeito positivo sobre o osso alveolar e em todo o esqueleto, apenas uma pequena percentagem de mulheres realizam esta terapia, e muitas realizam-na de forma inadequada (Bjorn et al., 1999, Bai et al., 2000, Kenemans et al., 2001 e Schneider 2001).

Vários autores analisaram os efeitos da terapia hormonal, e dentre eles, a reposição de estrogénio modulou a resposta inflamatória, pela diminuição da síntese de prostaglandinas (Paganini-Hill 1995 e Grodstein et al., 1996). Outro estudo demonstrou um diminuição significativa de sangramento gengival em mulheres que realizaram terapia hormonal quando comparadas com as mulheres do grupo controlo, que não realizaram esta terapia (Norderyd et al., 1993), assim como, diminuição da perda dentária (Paganini-Hill 1995).

Foi observada uma diminuição de microrganismos periodontopatogénicos, como a *P. gingivalis* e a *T. forsythia*, em mulheres que realizaram esta terapia quando comparadas com mulheres que não realizaram este método hormonal, muito embora, a utilização de terapia hormonal não esteja correlacionada com a saúde periodontal (Takilla et al., 2010).

4. Doença Periodontal

As doenças periodontais constituem uma variedade de condições patológicas que ocorrem no periodonto e que podem conduzir, eventualmente, à perda dentária (Lindhe et al., 2008).

O periodonto é a denominação dada aos tecidos que circundam o dente, evidenciando-se entre eles a gengiva, o osso alveolar, o cemento e o ligamento periodontal (Louro et al., 2001).

Embora existam várias formas de acometimento dos tecidos periodontais, estas podem ser agrupadas em dois grandes grupos, nomeadamente: doença gengival e doença periodontal, propriamente dita. Na gengivite, apenas os tecidos moles gengivais estão

envolvidos, enquanto que na periodontite, tanto os tecidos moles como os tecidos duros sofrem modificações, frente ao agente agressor (Louro et al., 2001).

A doença periodontal apresenta etiopatogenia bastante complexa, como iremos abordar no decurso da revisão. A etiologia microbiana da gengivite (Löe et al., 1965 e Theilade et al., 1966) e da periodontite, está estabelecida há algumas décadas. Existem, assim, particularidades inerentes tanto à flora microbiana que adere à estrutura dentária e que promove a gengivite, e aquela que desencadeia a periodontite (Louro et al., 2001).

Na gengivite predominam bactérias gram-positivas, aeróbias, sacarolíticas e imóveis, enquanto que, na periodontite predominam bactérias gram-negativas, anaeróbias ou microaerófilas, proteolíticas e móveis (Louro et al., 2001).

Para melhor compreensão de todo o processo patológico reafirma-se que, quando os microrganismos aderem ao dente, próximos do tecido gengival, a primeira alteração clínica observada é a inflamação gengival (gengivite). Em seguida, o aprofundamento do sulco gengival passa a ser denominado por bolsa periodontal, aspeto esse que, é considerado como um sinal indicador de doença periodontal (Louro et al., 2001).

Como demonstrado por Louro et al. (2001), caso os microrganismos etiológicos sejam eliminados, a gengiva regenera-se, voltando ao seu estado normal. Em contrapartida, se a gengivite não for tratada, o processo patológico pode evoluir, e tende a atingir os tecidos duros de uma forma progressiva, na maior parte das vezes, constituindo-se assim um quadro de periodontite.

A periodontite tem assim, como principais alterações clínicas, a destruição do osso alveolar e, ainda, das fibras do ligamento periodontal, responsáveis pela união do dente ao osso. Este fenómeno caracteriza-se por uma perda de inserção periodontal. Em consequência desta perda de inserção, a perda dentária pode ser a consequência final da doença (Louro et al., 2001).

Em suma, as bactérias patológicas são uma condição essencial para iniciar as doenças periodontais (Lindhe et al., 2008). No entanto, a resposta à colonização bacteriana nem sempre é a mesma, variando entre indivíduos. Apenas 20% das diferentes expressões das doenças periodontais, podem ser explicadas pelo componente bacteriano da doença (Hart et al., 1997).

Sendo assim, o agente microbiológico, por si só, não é suficiente para desenvolver a patologia periodontal (Lindhe et al., 2008).

A defesa imunitária do hospedeiro também possui um importante papel na patogênese da doença periodontal. Quando as células do sistema imune respondem de forma incompatível ao agente agressor, predispõem o hospedeiro a infecções, o que pode implicar uma perda de inserção severa dos tecidos periodontais. Por sua vez, quando a resposta imunitária é exacerbada, a hiperprodução de citocinas e de outros mediadores inflamatórios pode acarretar, também, similar destruição tecidual (Albandar, 2002).

O *stress* é também entendido como parte de um sistema complexo e dinâmico de interações entre os indivíduos e o meio ambiente, o qual, pode influenciar a condição periodontal. Foi então sugerido que o *stress* pode influenciar o estado periodontal por duas vias. Na primeira, pelas modificações no comportamento do indivíduo, como, por exemplo, na instituição do tabagismo, nas alterações dos hábitos de higiene e na dieta, entre outros. Na segunda via, o *stress* pode influenciar a resposta celular imunitária, interferindo com a homeostasia do sistema nervoso, do sistema endócrino e do sistema imune do hospedeiro (Genco et al., 1998).

Um exemplo simples desta interferência diz respeito à produção do fluxo salivar, o qual, tem um importante papel na manutenção da homeostasia dos tecidos orais. O fluxo salivar diminui quando o indivíduo está sob *stress*, uma vez que, há uma diminuição da perfusão sanguínea das glândulas salivares, nomeadamente, a parótida e, com isto, menor produção de saliva. Por conseguinte, os níveis de cortisol na saliva aumentam, o qual exerce um efeito supressivo no sistema imunitário (Genco et al., 1998).

As diferenças clínicas relacionadas com a severidade e prevalência da doença podem então, depender de múltiplos fatores adicionais, ou seja, dos fatores não passíveis de intervenção (ou não-modificáveis) e, dos fatores modificáveis, como os ambientais, adquiridos ou comportamentais (Borrell et al., 2005).

i) Fatores de Risco

Segundo Last (1988) o termo fator de risco, refere-se ao comportamento ou estilo de vida pessoal, à exposição ambiental, ou a uma característica específica congênita ou adquirida, que com base em evidências epidemiológicas estão associadas a uma condição relacionada à saúde.

Os fatores de risco fazem parte da cadeia causal de uma determinada doença, ou seja, a presença do primeiro, implica diretamente o aumento da ocorrência do segundo (Beck 1994).

i.i) Fatores não-modificáveis

i.i.i) Idade

A relação entre a idade e a doença periodontal é uma relação bastante complexa (Lindhe et al., 2008).

Ao longo destas últimas décadas esta relação tem sido estudada. Foram encontradas evidências científicas de que o envelhecimento está associado a uma maior incidência da doença periodontal (Grossi et al., 1994 e Grossi et al., 1995). Contudo, a periodontite, como consequência do envelhecimento, tem sido associada ao efeito cumulativo da exposição prolongada a fatores de risco (Papapanou et al., 1991).

Na associação entre a idade e a doença periodontal parecem existir dois aspectos distintos, os quais são: o nível de perda de inserção clínica e a profundidade de sondagem da bolsa. A perda de inserção é sensivelmente maior com a idade, enquanto que a profundidade de sondagem parece ser mínima (Albandar 2002).

Com o envelhecimento, existem determinadas covariáveis que têm de ser tidas em conta, como a presença de doenças sistêmicas, o consumo de múltiplas medicações e ainda as comorbilidades relacionadas a distúrbios nutricionais, as quais influenciam a saúde do indivíduo e que o podem tornar mais suscetível ao aparecimento de determinadas patologias (Lindhe et al., 2008).

i.i.ii) Género

Em relação ao sexo não existe diferença estabelecida entre os homens e as mulheres, embora, tenha sido indicado que o género masculino apresenta uma maior prevalência e severidade da doença periodontal (Albandar 2002 e Morris et al., 2001).

Essa diferença entre os géneros está associada, às melhores práticas de higiene oral e, na mais frequente utilização dos serviços de medicina dentária por parte das mulheres (Albandar 2002).

Entretanto, em determinados momentos da vida, os quais estão relacionados com alterações hormonais presentes no organismo, como na gravidez e na puberdade, é comum surgirem determinadas alterações clínicas nos tecidos periodontais (Albandar 2002).

Em razão disto, e muito embora não tenha sido totalmente demonstrada, Lindhe et al. (2008) consideram biologicamente plausível que uma resposta imunoinflamatória do hospedeiro ao desafio bacteriano possa ser diferente em cada um dos sexos.

i.i.iii) Raça/Etnia

Algumas diferenças na prevalência de periodontite entre países e continentes têm sido documentadas ao longo dos últimos anos (Albandar 2002).

Com base num levantamento de dados nos EUA, foi demonstrado que os negros exibem um maior risco de desenvolver periodontite, seguidos dos mexicanos e, por último, dos caucasianos (Albandar et al., 1999).

A raça/etnia, num enquadramento social, determinam um conjunto de oportunidades relacionadas ao acesso, ao estado e aos recursos, dos fatores sociais, económicos e políticos, os quais podem acarretar desvantagens nos cuidados médicos de saúde (Williams 1999). Ou seja, raça/etnia e situação sócio-económica (SES) estão fortemente

inter-relacionadas, o que pode acarretar possíveis equívocos quanto à sua influência no risco de vir a desenvolver doença (Albandar et al., 1999).

Em suma, o aumento do risco de periodontite, pode ser, em certa parte, atribuído à situação sócio-económica e aos aspetos comportamentais próprios do “status” social de uma determinada população (Poulton et al., 2002). Não se afastando desta análise, outro autor, considera que o risco para o estabelecimento da doença periodontal também está associado a aspetos genéticos (Albandar et al., 2002).

i.i.iv) Polimorfismo Genético

Embora a presença dos microrganismos seja essencial para o início da doença, não é, por si só, suficiente para explicar todas as diferenças notadas nas respostas imunoinflamatórias, decorrentes da sua exposição, o que se traduz na severidade da doença periodontal (Page et al., 1997).

Atualmente, tornou-se evidente que, para a maioria das doenças crónicas, existem fatores que não causam doença, mas que modificam o seu curso, tornando-as mais severas. Dentre estes fatores temos algumas alterações genéticas denominadas de polimorfismos genéticos (Kornman et al., 1997).

O polimorfismo genético é então, uma variação genética que pode ser caracterizada como uma modificação na sequência de DNA (Newman, 1997).

A evidência de um estudo em gémeos, indicou que cerca de 38% a 82% de variações clínicas da doença periodontal podem ser atribuídas aos fatores genéticos. Uma vez que, determinados genes possuem uma forte influência na suscetibilidade à periodontite, sendo modificadores significativos do seu fenótipo (Michalowicz, 1994).

Cox et al. (1998) revelaram que muitos dos genes responsáveis pela produção de citocinas, abrigam pequenas alterações genéticas (polimorfismo). Estas alterações podem modificar a produção de citocinas pró-inflamatórias como, por exemplo, as interleucinas-1 (IL-1) e o fator de necrose tumoral α (TNF- α) e com isto, aumentar a suscetibilidade do hospedeiro à periodontite (Alexander et al., 1994 e Page et al., 1991).

O papel das citocinas na patogênese da doença periodontal tem sido objetivo de várias pesquisas (Birkedal-Hansen 1993 e Gemmel et al., 1997). Em todos os casos é sugerido que a resposta do hospedeiro frente aos agentes bacterianos seja exagerada ou deficiente, resultando numa maior ou menor eficiência imunitária (Lindhe et al., 2008).

A IL-1 e o TNF- α são potentes estimuladores da reabsorção óssea e, a sua produção exacerbada durante as infecções periodontais foi considerada como um dos mecanismos responsáveis pela destruição periodontal. Isso remete-nos ainda, para o fato de que, as alterações genéticas na expressão das referidas citocinas possa representar um importante marcador de risco para a periodontite (Albandar et al., 2002).

Lang et al. (2000) concluíram que os indivíduos com polimorfismo no gene IL-1 têm uma resposta inflamatória exagerada e geneticamente determinada, a qual, é expressa clinicamente nos tecidos periodontais, pela maior prevalência e incidência de sangramento à sondagem.

No entanto, a interação do genótipo positivo para IL-1, juntamente com outros fatores como a idade, o tabagismo e a colonização por *Porphyromonas gingivalis* permitiu concluir que o genótipo positivo é um fator contribuinte, mas, não essencial para a progressão da doença (Cullinan et al., 2001).

Na literatura, existem poucos estudos sobre a associação entre o polimorfismo do gene para o TNF- α e a doença periodontal, não obstante, a sua importante participação em todo o processo inflamatório. Galbraith et al. (1998) no estudo que realizaram, relataram que os neutrófilos de pacientes com periodontite crônica apresentavam polimorfismo do gene que codifica o TNF- α , produzindo-o em maior quantidade. No entanto, não houve diferenças na distribuição do genótipo entre pacientes saudáveis e os doentes.

Foi também sugerido que o polimorfismo genético do recetor da vitamina D, está associado à homeostasia do osso e, ao conseqüente risco elevado de perda óssea alveolar no desenvolvimento da doença periodontal (Albandar 2002).

No estudo realizado por Hennig et al. (1999) foram observados pacientes com periodontite e pacientes sem história de doença, no qual concluíram, uma associação positiva entre o polimorfismo do gene do recetor da vitamina D, associado ao desenvolvimento de periodontite agressiva.

Foi realizado outro estudo (Michel et al., 2001) que incidiu no papel da IL-4, a qual, por sua vez, é responsável pela diminuição da resposta dos macrófagos. O aumento do polimorfismo do gene responsável pela produção de IL-4 foi encontrado num grupo com periodontite agressiva, o que nos remete assim para uma possível associação do polimorfismo do gene com a doença. Posto isto, Michel et al. (2001) encontraram assim, uma associação positiva entre as alterações destes genótipos com a ocorrência da doença periodontal.

No mesmo seguimento, foram realizados outros estudos que incidiram sobre diferentes interleucinas, nomeadamente a IL-6 (Trevillato et al., 2003), IL-10 (Kinane et al., 1999 e Yamazaki et al., 2001), IL-2 (Scarel-Caminaga et al., 2002) e as metaloproteinases da matriz 1 e 3 (Holla et al., 2004 e Itagaki et al., 2004), com intuito de averiguar as suas possíveis associações com a doença periodontal. A maioria desses estudos relata associações positivas com a extensão e gravidade da doença, no entanto, não foram realizados ajustes adequados para determinadas covariáveis e fatores de risco importantes, os quais, tornam os resultados desses estudos questionáveis, *cit. in* Lindhe et al., 2008.

Contudo, existe evidência epidemiológica suficiente, para estabelecer alguns dos polimorfismos genéticos supracitados como fatores de risco para a periodontite (Lindhe et al., 2008)

i.ii) Fatores modificáveis ou, ambientais, adquiridos e comportamentais

i.ii.i) Higiene Oral

O grau de higiene oral está intimamente relacionado com a acumulação de placa sobre as estruturas dentárias que, por sua vez, correlaciona-se positivamente com a prevalência e severidade das doenças periodontais (Albandar et al., 2002).

Haffajee et al. (1983) demonstraram no seu estudo, uma correlação positiva, entre uma adequada higiene oral e a ausência de inflamação gengival como importantes fatores preditores de estabilidade periodontal.

Apesar da plausibilidade de um programa intensivo de higiene oral ser efetivo em reduzir a incidência de cáries dentárias e inflamação gengival, tanto em crianças como em adultos (Albandar 2002), o mesmo pode não ser tão efetivo na prevenção de formas agressivas de doenças periodontais (Albandar et al., 1995).

i.ii.ii) Flora Microbiana

Existe consenso na literatura de que a presença de biofilme sobre as estruturas dentárias, é pré-requisito para o início e progressão da doença periodontal. No entanto, algumas espécies têm demonstrado possuir papéis diferentes na patogénese da doença (Wolff et al., 1994).

Baseado em critérios bastantes específicos, o World Workshop in Periodontics (WWP), em 1996, identificou três espécies patogénicas, nomeadamente, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*.

O *A. actinomycetemcomitans* tem sido identificado em indivíduos com perda de inserção severa e/ou rápida progressão da doença (Slots et al., 1999), correlacionando-se, assim, com as formas mais agressivas de periodontite (DiRienzo et al., 1994).

A bactéria *P. gingivalis* também tem sido constantemente associada à perda de inserção severa e ao aumento da profundidade de sondagem (Albandar 2002), estando prevalente em indivíduos com progressão rápida da doença periodontal.

A presença de *P. gingivalis* e *T. forsythus*, na flora subgengival, também tem sido associada a um aumento do risco da doença (Grossi et al., 1994 e 1995).

Apesar destas evidências científicas, foi argumentado por Newman (1990), que o papel dos microrganismos na patogénese da doença não está relacionado com a especificidade da espécie, mas sim, com o seu ambiente ecológico. Esta hipótese sugere que, as alterações nas proporções bacterianas estão associadas às alterações ambientais

dentogengivais, decorrentes de ações comportamentais, como são exemplo, as alterações na dieta, quando há ingestão aumentada de hidratos de carbono ou quando existe flutuações do níveis hormonais, das hormonas sexuais, que por sua vez, podem acometer o crescimento de uma flora mais patogénica.

i.ii.iii) Tabagismo

A plausibilidade biológica de uma associação positiva entre o tabaco e a doença periodontal foi baseada nos potenciais efeitos adversos que as substâncias do tabaco possam exercer sobre as estruturas dentárias e as funções celulares (Lindhe et al., 2008).

A confirmação de que o fumo é um fator de risco para a doença periodontal é fornecida pelos estudos de Gonzalez et al. (1996), que constataam que o consumo de determinada quantidade de cigarro, bem como, a sua frequência, estão positivamente correlacionados com maior risco de doença periodontal. A expressão da doença nesta situação também é mais severa em fumadores quando comparados com os não-fumantes.

Os fumadores de mais de vinte cigarros/dia estão consistentemente mais associados às formas severas de periodontite, do que em relação aos fumadores de menos cigarros/dia (Bergström et al., 2000). A duração do hábito tabágico está significativamente relacionada com a doença periodontal e, também, com a perda dentária, independentemente de outros fatores sociais e comportamentais (Jette et al., 1993).

Outros hábitos, como o fumar charuto ou cachimbo, têm demonstrado efeitos similares aos atribuídos ao cigarro nos tecidos periodontais (Albandar et al., 2000 e Krall et al., 1999).

Num estudo elaborado por Stoltenberg et al. (1993), foi proposto uma composição semelhante da microbiota subgengival em fumantes e não-fumantes. Entretanto, tem sido demonstrado um aumento da concentração de patogénicos periodontais, como a *T. forsythia*, *T. denticola* e *P. gingivalis* (Lindhe et al., 2008).

Os componentes do fumo do tabaco podem induzir ou exacerdar várias formas de doenças periodontais, por dano local direto aos tecidos periodontais, afetando as células

do periodonto (fibroblastos) e/ou pela alteração da resposta imunológica, uma vez que, a neutralização da infecção fica prejudicada, facilitando desta forma, a destruição dos tecidos periodontais. Existe assim evidência que o fumo exerce tanto efeitos locais como sistêmicos (American Academy of Periodontology, 1996).

Em conclusão, dentre os fatores de risco ambiental, destaca-se o consumo de tabaco atualmente considerado como um potente fator modificador na progressão e severidade da doença periodontal (Lindhe et al., 2008).

i.ii.iv) *Diabetes Mellitus*

Algumas doenças sistêmicas têm sido associadas a um aumento do risco para periodontite, como é o caso da *Diabetes Mellitus* (Genco 1993).

Contudo, essa associação pode ser especialmente pronunciada em indivíduos com pobre controle metabólico e longa duração de doença (Grossi et al., 1998, Taylor et al., 1998 e Lalla et al., 2004).

Foi então sugerida através de vários estudos (Soskolne et al., 2001 e Taylor 2001), uma relação bidirecional entre a *Diabetes* e a periodontite, ou seja, as pessoas diabéticas apresentam uma maior destruição periodontal, ao mesmo tempo que, os indivíduos com periodontite demonstram curiosamente, um pior controle metabólico da diabetes.

Os indivíduos com diabetes têm, desta forma, uma maior prevalência e severidade da doença periodontal (Grossi et al., 1994, Taylor et al., 1998 e Lalla et al., 2004). As observações são consistentes tanto para o tipo 1 como para o tipo 2 da doença.

O pobre controle metabólico, bem como, a gravidade e progressão da doença parecem estabelecer uma relação “dose-efeito”, no sentido em que, a intolerância à glicose em indivíduos não diabéticos correlacionou-se com a severidade da doença periodontal (Saito et al., 2004), sugerindo assim, que tal descontrole metabólico possa contribuir para a severidade da doença.

As alterações hormonais e fisiológicas decorrentes do desenvolvimento da *Diabetes Mellitus* são portanto, importantes fatores causais na patogênese das doença

periodontais. Estas incluem mudanças sistêmicas na resposta imunitária e alterações na fisiologia dos tecidos periodontais as quais, consistem em alterações vasculares, e alterações no metabolismo de colagénio (Albandar et al., 2002).

A *Diabetes Mellitus*, mediante o que foi supracitado, é considerado um importante fator de risco para a doença periodontal (Lindhe et al., 2008).

i.ii.v) Obesidade

A obesidade, a qual é definida pela mensuração do índice de massa corporal (IMC) igual ou superior a 30 kg/m², é um dos problemas de saúde mais relevantes na sociedade moderna e, é agora reconhecido, como um dos principais focos de interesse da saúde pública, tanto nos países desenvolvidos como em vias de desenvolvimento (Doll et al., 2002).

A obesidade, por si só, pode ser considerada como fator de risco para várias doenças, dentre elas, para a doença periodontal (Lindhe et al., 2008). Esta potencial associação entre obesidade e doença periodontal sugere envolver o estado hiperinflamatório e o metabolismo lipídico preponderante (Saito et al., 1998), bem como, a resistência à insulina (Nishimura et al., 2001) que, em sinergia, resultam num aumento de destruição dos tecidos periodontais.

Lindhe et al. (2008), no entanto, consideram que mais pesquisas necessitam de ser realizadas sobre o papel da obesidade no desenvolvimento da doença periodontal, apesar de, outro autor (Amin, 2010), ter sugerido a obesidade como fator de risco para a doença periodontal.

i.ii.vi) Osteopenia/Osteoporose

A osteoporose designa uma doença esquelética caracterizada por uma diminuição da densidade óssea que compromete a resistência desse tecido e predispõe para um aumento do risco de fraturas (NIH, 2001).

Esta condição óssea pode ter influência sobre a cavidade oral, no sentido em que é responsável pela diminuição volumétrica da crista óssea alveolar, situação que pode potenciar uma perda óssea mais rápida, quando associada a uma resposta imuno-inflamatória, como é exemplo a doença periodontal (Wactawaski-Wende et al., 1996).

De acordo com Payne et al. (1990), mulheres com uma densidade óssea diminuída apresentaram uma maior frequência de perda óssea alveolar quando comparadas com mulheres com níveis de densidade óssea dentro da normalidade.

Através do estudo elaborado por Tezal et al. (2000), foi constatado que as mulheres com baixa densidade mineral óssea, em especial aquelas que estão na menopausa, apresentam mais hipóteses de manifestar perda de inserção clínica, recessão gengival e/ou inflamação tecidual exacerbada. Ressaltaram, também, a associação da osteoporose com a perda do osso alveolar na região interproximal.

Embora não exista consenso na literatura científica, alguns estudos de facto comprovam uma associação da perda óssea alveolar em mulheres com osteoporose em relação a mulheres com densidade óssea normal (Payne et al., 2000). Outros, no entanto, contrariam esta ideia, mencionando não ocorrer um impacto significativo entre a osteoporose e a doença periodontal (Reinhardt et al., 1999).

Persson et al. (2002), bem como, Groen et al. (1968) também relataram uma associação positiva entre a condição sistémica óssea e a doença periodontal. Contudo, existem estudos que não conseguem demonstrar essa mesma relação (Weyant et al., 1999 e Lundstrom et al., 2001 *cit in* Lindhe et al., 2008).

Com base nos estudos supracitados, Wactawski-Wende (2001) mencionou que a osteoporose em combinação com alterações hormonais e com fatores hereditários, podem agravar a suscetibilidade à destruição periodontal.

Muito embora a osteoporose tenha maior incidência em mulheres com menopausa, esta última não foi considerada fator de risco para a doença periodontal em mulheres com

periodonto saudável, ainda que, se considere que a menopausa pode afetar a severidade da doença óssea quando esta já se encontra instalada (Albandar et al., 2002).

Depreende-se assim que, para melhor compreensão do tema, estudos prospectivos devam ser realizados no sentido de se estabelecer uma coerente associação entre osteoporose e periodontite (Lindhe et al., 2008).

5. Impacto dos contraceptivos orais nos tecidos periodontais

A contraceção é um conceito implícito na vida de um casal que realiza o planeamento familiar e, são considerados procedimentos de controlo da natalidade (Widmaier et al., 2004).

A contraceção hormonal consiste na administração de produtos sintéticos semelhantes às hormonas produzidas pelos ovários (estrogénio e progesterona), cuja principal ação é inibir a produção hipofisária de gonadotrofinas e, conseqüentemente, o amadurecimento de folículos ováricos e a ovulação (Widmaier et al., 2004).

Os contraceptivos hormonais têm também outros efeitos que dificultam a conceção como a alteração do muco cervical uterino, a mobilidade tubária e a redução da espessura do endométrio (Widmaier et al., 2004).

Existem, para melhor compreensão, várias formulações e apresentações de contraceptivos hormonais (Varela 2009), nomeadamente:

1. Contraceptivos combinados contendo estrogénio e progestativos;
 - a. Contraceção estroprogestativa oral;
 - b. Contraceção estroprogestativa por via transdérmica;
 - c. Contraceção estroprogestativa por via vaginal;
2. Preparações, contendo progestativos;
 - a. Contraceção progestativa oral (minipílula);
 - b. Contraceção progestativa infectável;
 - c. Contraceção progestativa subcutânea;

d. Contraceção progestativa intrauterina;

Uma vez que, os contraceptivos orais representam uma classe farmacológica bastante comum e, significativa em relação aos outros métodos de contraceção, torna-se preponderante uma reflexão sobre a sua influência no tecido periodontal (Güncü et al., 2005 e Mascarenhas et al., 2003).

No estudo elaborado pela Sociedade Portuguesa de Ginecologia, em 2005, foram inquiridas 1.362 mulheres, com idades entre os 14-49 anos, das quais, 70% mencionaram utilizar pílula oral, quando comparadas com outros métodos de contraceção, como o preservativo e o DIU. Esta constatação vai de encontro ao referido anteriormente, de que os contraceptivos orais são o método hormonal mais utilizado pela mulher portuguesa.

Os contraceptivos orais atuam portanto, sobre o ciclo menstrual, e as mulheres apresentam manifestações semelhantes aquelas observadas na gravidez (Mascarenhas et al., 2003).

Uma série de recetores para o estrogénio e progesterona têm sido observados nos tecidos periodontais de suporte (Mariotti 1994 e Gornstein et al., 1999). A ativação destes recetores, vai levar a uma acumulação e retenção das hormonas nestes tecidos, bem como à presença de mais recetores específicos (Preshaw et al., 2001 e Mariotti 1994).

Os recetores para o estrogénio, têm sido observados, no epitélio gengival (Vittek et al., 1982), nos fibroblastos do periósteo, da lâmina própria (Aufdemorte et al., 1981) e do ligamento periodontal (Nanba, *cit. in* Mascarenhas et al., 2003), como também, nos osteoblastos (Aufdemorte et al., 1981).

Os recetores para a progesterona, por sua vez, não são tão comumente encontrados no epitélio gengival, embora tenham sido observados nos fibroblastos da lâmina própria da gengiva (Weaker, *cit. in* Mariotti 1994).

Desta forma, existe evidência suficiente para considerar os tecidos periodontais, como tecidos alvo para ambas as hormonas sexuais (Mascarenhas et al., 2003).

A combinação de ambas as hormonas sexuais presentes na constituição dos contraceptivos resulta num maior efeito catabólico, promovido pela progesterona nos

tecidos periodontais, o que potencialmente diminui da resposta imunitária do hospedeiro (Tilakaratne et al., 2000).

Vale ressaltar que os contraceptivos combinados atuais são constituídos por baixas doses de etilestradiol, entre 15 a 35 µg (Varela 2009). Enquanto que, as formulações antigas propostas nos primeiros estudos sobre o seu impacto no periodonto, continham concentrações muito superiores às referidas. Lindhe et al. (1967 b., *cit in* Lindhe et al., 2008), utilizaram 100 µg/dia de estrogénio. Neste estudo houve um aumento do volume do fluido gengival nas mulheres que se encontravam a fazer utilização da respetiva formulação contraceptiva.

No estudo supracitado (Lindhe et al., 1967 b., *cit in* Lindhe et al., 2008), ressaltou-se também a idéia de que, os efeitos sobre os tecidos periodontais foram avaliados após doze meses de tratamento contraceptivo, não obstante o facto de que, as concentrações utilizadas das hormonas gestacionais eram bem mais elevadas quando comparadas com as atuais, refletindo-se assim numa resposta mais intensa sobre os tecidos (Davis, 2000).

Em 1974, Knight et al., realizaram um estudo inicial, em que foi demonstrado que as mulheres que faziam utilização da medicação, por mais de um ano e meio, apresentavam destruição periodontal significativa em relação ao grupo controlo, que apresentava idade e higiene oral comparável. Estes resultados representam o reflexo, das elevadas dosagens de hormonas sexuais, presentes nas preparações contraceptivas mais antigas.

Os efeitos resultantes dos estudos mencionados anteriormente, vão refletir-se, numa rápida progressão da doença periodontal e, particularmente, associam-se ao uso prolongado deste tipo de medicação (Mascarenhas et al., 2003). Adicionalmente, o estudo elaborado por Pankhurst et al., 1981 (*cit. in* Saini et al., 2010), também referiu o aumento da inflamação gengival, relacionado com longos períodos de utilização de contraceptivos orais.

Apesar da revisão se centralizar no impacto do contraceptivos orais, outro achado interessante a referir é relativo a outro método de contraceção, como as injeções de progesterona (150 mg de acetato de medroxiprogesterona), as quais, foram associadas a uma destruição periodontal significativa nas mulheres que as utilizaram por um período de dois a quatro anos, quando comparadas com períodos menores. Estes fenómenos

periodontais podem ser decorrentes da duração da sua utilização e dos efeitos promovidos pela progesterona quando administrada de forma prolongada (Tilakaratne et al., 2000).

A progesterona promove o catabolismo tecidual, resultando assim numa maior perda de inserção clínica. Não obstante esse fato, quando os índices de placa bacteriana eram mantidos sob controlo, durante a utilização de contraceptivos, os efeitos da progesterona foram mínimos (Tilakaratne et al., 2000).

O aumento das concentrações séricas de estrogénios e progesterona na mulher, tem, assim, sido sugerido, como um possível fator modificador que pode influenciar a patogénese da doença periodontal, quando na presença de placa bacteriana (Mariotti 1994 e Mascarenhas et al., 2003).

Foi realizado um estudo (Lynn 1969, *cit. in* Mariotti 1994) em mulheres caucasianas, onde foram administradas doses elevadas de hormonas, nos contraceptivos orais, em relação às doses atuais, as quais evidenciaram o aumento de inflamação gengival associada à administração destas.

Por conseguinte, outra investigação levada a cabo na população do Sri Lanka, também veio confirmar os achados supracitados. Foram observados níveis mais elevados de gengivite em mulheres usuárias de contraceptivos (0,03 mg de estradiol e 0,15 mg de progestina), do que em mulheres que não utilizaram qualquer método de contraceção, apesar dos níveis de placa bacteriana serem semelhantes em ambos os grupos (Tilakaratne et al., 2000).

Alguns casos mais severos também têm sido reportados, estando relacionados com um aumento de tecido gengival induzido pela utilização de contraceptivos orais. No entanto, estes casos foram revertidos quando houve interrupção do seu uso e as dosagens foram reduzidas (Lynn 1969 e Kaufman 1969 (*cit. in* Mariotti 1994)).

Um outro parâmetro avaliado, tem sido o nível de perda de inserção clínica. O estudo realizado por Knight et al. (1974) constatou considerável perda de inserção clínica nas mulheres usuárias de contraceptivos orais, quando de uso prolongado (mais de um ano e meio), em relação ao grupo controlo.

Mariotti (1994) considera que existe uma tendência para o aumento da perda de inserção clínica nas mulheres que se encontrem a realizar terapia com contraceptivos orais, e, que possíveis opiniões contraditórias, são consequência de um grau de erro envolvido nas medições manuais do níveis de inserção periodontal.

Para além dos riscos locais nos tecidos periodontais de suporte como se pode concluir mediante os estudos apresentados, existe também, segundo Lindhe et al. (2008), um potencial risco de desenvolver patologias sistémicas, associado à utilização prolongada de contraceptivos hormonais.

O autor Westhoff (*cit. in* Lindhe et al., 2008), avaliou a associação entre o uso de contraceptivos orais e o aparecimento de doença cardiovascular. Segundo o autor, as mulheres que utilizam contraceptivos orais apresentam níveis plasmáticos elevados de alguns fatores de coagulação, como os fatores VIIc e XIIc que atingem níveis plasmáticos significativos, aumentando a probabilidade de coagulação e o risco de desenvolver doença cardíaca.

No entanto, o risco de desenvolver uma patologia cardíaca isquémica pode ficar diminuído, em função das reduzidas dosagens de estrogénio nas pílulas atuais, não existindo desta forma plausibilidade biológica para se estabelecer tal relação (Davis 2000).

As mulheres que fazem utilização de contraceptivos orais, também têm demonstrado um aumento significativo de *P. intermédia* na microflora gengival. As hormonas sexuais constituem substratos que certas espécies de *Prevotella* requerem, e pensa-se ser esse o mecanismo responsável pelo aumento dessa espécie em mulheres usuárias de contraceção oral (Steinberg, 2000). Foi observado também um aumento de *Bacteroides melaninogenicus*, razão pela qual poderá aparecer a melanose gengival, assim como, na pele (Dereure, 2001).

Jensen et al. (1981), observaram o efeito das hormonas sexuais na flora microbiana de mulheres grávidas e de usuárias de contraceptivos orais, e, constatou um aumento de *Bacteroides* em ambos os grupos. Contudo as alterações clínicas observadas em mulheres que fazem uso de pílulas orais foram, pouco significativas, em relação às mulheres grávidas, na avaliação do índice gengival e do fluído crevicular.

Em suma, as mulheres que tomam contraceptivos orais têm demonstrado um aumento de espécies de *Prevotella intermedia* e *Bacteroides* na sua microflora gengival (Saini et al., 2010). Outro estudo, mais recente, observou também uma elevada prevalência destas espécies e ainda da *A. actinomycetemcomitans*, associada a uma periodontite de moderada a severa (Brusca et al., 2010).

Foram observadas, alterações nos componentes da saliva em mulheres que utilizam contraceção oral, as quais incluem uma diminuição das concentrações de proteínas, ácido siálico, fucose hexosamina, hidrogénio e eletrólitos totais. Estas alterações vão refletir-se numa alteração qualitativa do fluxo salivar, bem como, quantitativa, uma vez que este, pode ser diminuído ou aumentado, exigindo assim que se tomem medidas preventivas (salivas artificiais etc.), semelhantes às implementadas durante a gravidez quando alterações clínicas semelhantes ocorrem (Steinberg 2000).

O efeitos hormonais na vascularização gengival podem associar-se ao aumento de edema, eritema, exsudato e sangramento gengival, quando os níveis plasmáticos de ambas as hormonas se encontram elevados. O aumento de exsudato gengival, indica que possivelmente estas hormonas podem ter influência na permeabilidade vascular do sulco gengival (Mealey et al., 2003).

De acordo com Lindhe et al. (1967 b., cit in Lindhe et al., 2008), o estrogénio e a progesterona presentes nos contraceptivos estão associados a um aumento de 53% do volume de exsudato gengival e edema inflamatório, quando comparadas com as mulheres do grupo controlo.

O estrogénio tem como função principal o controlo do fluxo sanguíneo nos “tecidos alvo” da mulher. Quando os níveis de estrogénio aumentam na corrente sanguínea, o fluxo também tem tendência a aumentar. A permeabilidade vascular promovida pelo estrogénio é induzida pela libertação de mediadores, como a bradicinina, a prostaglandina e a histamina, as quais, vão aumentar a permeabilidade dos vasos (Lindhe et al., 2008).

A progesterona comparativamente ao estrogénio demonstra também esse efeito, embora menor. Na gengiva, porém, os papéis parecem estar revertidos, sendo atribuída uma ação mais direta da progesterona sobre a vascularização gengival (Mealey et al., 2003).

Os níveis elevados de progesterona, têm assim, demonstrado afetar a vascularização, na medida em que, aumentam a permeabilidade e proliferação dos vasos, permitindo a acumulação de células inflamatórias, como os leucócitos polimorfonucleares, além de, níveis elevados de prostaglandinas (PGE₂) no fluido gengival (Miyagi et al., 1992).

O aumento das hormonas sexuais nos tecidos podem também provocar uma destruição dos mastócitos gengivais, bem como, a libertação de histamina e enzimas proteolíticas, os quais também podem contribuir para resposta inflamatória mais intensa (Cordeiro et al., 1999)

Um estudo (Kalkwarf, 1978) realizado em mulheres usuárias de contraceptivos orais, associou o aumento do volume do fluido gengival às alterações na microvascularização, ao aumento da permeabilidade e ao aumento da síntese de prostaglandinas, em função dos efeitos do estrogénio e da progesterona presentes na constituição dos contraceptivos.

Os efeitos de ambas as hormonas têm, de facto, contribuído para um aumento da inflamação gengival dos tecidos. No entanto, a forma como a alteração vascular contribui para um aumento da inflamação remete-nos, inevitavelmente, para a necessidade de mais estudos, de forma a esclarecer esta ideia (Mealey et al., 2003).

Não obstante todas as evidências supracitadas, alguns autores especulam, que concentrações normais, de estrogénio e progesterona, em circulação podem ser essenciais para uma proteção periodontal, a qual pode ser atribuída à produção de prostaglandinas (Mealey et al., 2003). Reinhardt et al. (1999), observaram que os pacientes que possuíam níveis séricos de estrogénio satisfatórios (normais), apresentavam menor inflamação gengival, quando comparados com pacientes com baixos níveis de estrogénio.

O conhecimento das alterações do sistema imune decorrente do impacto das hormonas sexuais nos tecidos periodontais, tem sido também estudado. Foi reportado uma alteração da resposta imunitária local dos tecidos quando na presença de elevadas concentrações hormonais (durante a gravidez, por exemplo) que, por sua vez, podem alterar a patogénese da doença periodontal, exacerbando a resposta imunitária nos tecidos periodontais (Mealey et al., 2003).

Foi então sugerido que as alterações do periodonto podem ocorrer mediante a influência das hormonas sexuais no sistema imune, onde foram encontrados nos seus componentes

receptores específicos para estas, podendo modular a ação dessas células (Mariotti 1994 e Ahmed 1988).

A progesterona, em particular, para além dos efeitos referidos anteriormente, como o aumento da estimulação de PGE2 e a acumulação de leucócitos polimorfonucleares no sulco, demonstrou também, aumentar a quimiotaxis dos leucócitos polimorfonucleares (Miyagi et al., 1992).

No referido estudo (Miyagi et al., 1992) foi também constado que o estrogénio, por sua vez, reduz a quimiotaxis dos leucócitos. Curiosamente, não foi observado qualquer efeito das hormonas sexuais, na quimiotaxia dos monócitos.

As hormonas sexuais podem, ainda, modular a produção citocinas, como é exemplo, a IL-6. A progesterona é responsável pela baixa produção de IL-6, em cerca de 50%, nos fibroblastos gengivais. Este efeito, pode assim, influenciar o decurso do reparo tecidual, no sentido, em que, a gengiva irá tornar-se menos eficiente para resistir às alterações inflamatórias causadas por certas bactérias periodontopatogénicas (Lapp, *cit. in* Mealey et al., 2003).

Foi então sugerido, que através da sua influência sobre a produção de IL-6, as hormonas sexuais, podem então, exercer os seus efeitos sobre os tecidos periodontais (Kinane et al., 2001).

Os níveis elevados de progesterona, podem ainda, contribuir para um desequilíbrio do sistema fibrinolítico. Este vai resultar numa diminuição, de um importante fator inibidor da proteólise dos tecidos (plasminogénio ativador inibidor tipo 2, PAI-2), resultando assim numa maior destruição dos tecidos (Kinnby, *cit. in* Mealey et al., 2003).

As mulheres que fazem utilização de contraceção oral, possuem uma incidência duas vezes maior de alveolites, após a extração dentária do terceiro molar mandibular, em função da influência das hormonas sexuais sobre os fatores de coagulação (Sweet et al., 1977). O estrogénio, presente nas formulações contraceptivas, também pode causar alteração na coagulação e nos fatores fibrinolíticos, promovendo, assim, o aumento da incidência da lise dos tecidos, das mulheres usuárias da medicação (Ferris 1993).

Em adição ao que foi referido, alguns estudos (Aboul-Dahab et al., 1994 e Taylor et al., 2002), em mulheres grávidas, observaram uma diminuição das percentagens de

linfócitos T e B, associados a um aumento da inflamação gengival quando comparados com o grupo controle, sugerindo assim, um estado de imunodeficiência.

As elevadas concentrações das hormonas sexuais, principalmente da progesterona, têm sido então associadas a uma diminuição da resposta linfocitária, bem como, da produção de anticorpos e diminuição da fagocitose (Raber-Durlacher et al., 1993).

Em suma, as hormonas sexuais estão relacionadas com determinadas alterações imunológicas, as quais, podem aumentar a suscetibilidade do hospedeiro a doenças periodontais, embora, o tipo e o grau de influência exercido sobre o sistema imune, necessite ser melhor compreendido (Mealey et al., 2003).

Os efeitos das hormonas sexuais nas células do periodonto, parecem promover uma resposta gengival exacerbada, quando em elevadas concentrações plasmáticas e na presença de placa bacteriana (Mealey et al., 2003).

Ambas, por conseguinte, têm demonstrado influenciar direta ou indiretamente, as células do periodonto, na sua proliferação, diferenciação e crescimento. São conhecidas por afetar diferentes tipos de células no periodonto, nomeadamente, queratinócitos e fibroblastos (Mariotti 1994).

Duas teorias de ação de como ambas as hormonas afetam as células do periodonto têm sido propostas. Na primeira, as hormonas sexuais alteram a efetividade da barreira epitelial à agressão bacteriana, enquanto que na segunda, afetam a manutenção e reparo do colagénio na membrana (Mealey et al., 2003).

O estrogénio promove a proliferação epitelial e aumenta a queratinização do epitélio gengival (Ziskin e Richman, *cit. in* Mariotti 1994). Concordantemente, foi observado, em mulheres pós-menopausa, uma redução na queratinização do epitélio gengival associado ao decréscimo dos níveis de estrogénio (Trott, *cit. in* Mariotti 1994).

Por conseguinte, ambas as hormonas parecem atuar de forma dinâmica na matriz extracelular, embora, os seus efeitos possam ser intensificados mediante alterações das respetivas concentrações plasmáticas (Mealey et al., 2003).

O estrogénio vai estimular a proliferação de fibroblastos, bem como, a síntese e maturação de colagénio das fibras gengivais (Fukuda 1971 e Mariotti 1991), enquanto que, a progesterona vai ser responsável por alterações no padrão e taxa de produção de

colagénio, as quais culminam num reduzido potencial de reparo e manutenção das fibras de colagénio (Lundgren et al., 1973).

As hormonas sexuais, contudo, têm também sido associadas a um aumento de metabolismo dos folatos nos tecidos da mucosa oral (Pack et al., 1980 e Thomson et al., 1982). Os folatos são requeridos para a manutenção e reparo dos tecidos orais. Com o aumento do seu metabolismo, as suas concentrações podem esgotar-se, comprometendo desta maneira o reparo tecidual (Mealey et al., 2003).

Níveis elevados de progesterona demonstraram inibir a síntese de glicosaminoglicanos, considerados como uns dos principais constituintes da matriz do tecido conjuntivo, da gengiva (Willershausen, *cit. in* Mealey et al., 2003).

Um estudo (Nanba, *cit. in* Mascarenhas et al., 2003), em particular, observou os efeitos do estrogénio e da progesterona em fibroblastos do ligamento periodontal *in vitro*, e, constatou que ambas as hormonas inibiam a síntese de colagénio nestas células.

As hormonas gonadais podem, desta forma, influenciar negativamente a manutenção e reparo do tecido gengival, contribuindo significativamente para o aumento da inflamação gengival (Mealey et al., 2003).

Apesar, da sua influência na cicatrização dos tecidos periodontais necessitar de mais elucidacões científicas, de como se processa o mecanismo, alguns autores, associam concomitantemente, os desequilíbrios hormonais a uma maior destruição periodontal (Mascarenhas et al., 2003).

As alterações hormonais têm sido associadas a um aumento da doença periodontal, uma vez que, foram observadas alterações no metabolismo de determinados elementos celulares (ElAttar et al., 1976 e Ojantko-Harri et al., 1991), bem como, alterações do número de recetores específicos (Vittekk et al., 1982 e Staffolani et al., 1989), o que agrava a condiçõe periodontal.

Num estudo realizado por Engeland et al. (2009), constataram que as mulheres que faziam utilizaçõe de contraceptivos orais, apresentavam menor cicatrizaçõe tecidual do que as nã usuárias deste método de contraceçõe.

Para além, da existência de recetores específicos nos tecidos gengivais e em determinadas células do periodonto, também foram encontrados outros recetores nas células ósseas (Mascarenhas et al., 2003).

O estrogénio influencia o desenvolvimento ósseo, uma vez que, foram encontrados recetores específicos nas células osteoblásticas, constatando-se assim, um mecanismo de ação direta sobre o osso (Komm et al., 1988).

A descida dos níveis de estrogénio vai alterar o metabolismo do colagénio na manutenção do osso, resultando assim, numa maior tendência ao aparecimento da osteoporose (Mealey et al., 2003).

A progesterona, por sua vez, também tem demonstrado influenciar o metabolismo ósseo, desempenhando um importante papel na pré e pós-menopausa. Esta demonstrou exercer uma ação direta sobre o osso, ligando-se diretamente nos recetores dos osteoblastos, ou indiretamente, competindo com glicocorticóides pelos recetores dos osteoblastos. Estes últimos induzem a reabsorção óssea quando acoplados aos recetores nos osteoblastos (Katz et al., 1993).

Quando os níveis das hormonas sexuais diminuem, determinadas alterações podem ocorrer, em função do decréscimo dos níveis plasmáticos. A diminuição da queratinização epitelial (Trott, *cit. in* Güncü et al., 2005), bem como, a diminuição do fluxo salivar (Streckfus, *cit. in* Güncü et al., 2005), podem promover efeitos significativos nos tecidos periodontais.

A perda da densidade óssea observada nas mulheres em menopausa, foi então considerada como resultado da diminuição da ação inibitória osteoclástica, exercida pelo estrogénio, bem como, pelo aumento da inibição dos osteoblastos, promovido pelo aumento do cortisol (Katz et al., 1993). Assim, a diminuição das concentrações das hormonas sexuais causam, geralmente, uma diminuição da densidade óssea (Reinhardt et al., 1999).

Não obstante, um estudo realizado em 1997, por Cuenin et al., observou mulheres com diferentes níveis de estrogénios, e constatou que a regeneração óssea alveolar não é influenciada pelas flutuações das concentrações hormonais, durante o ciclo reprodutor feminino.

O efeito dos contraceptivos orais na densidade óssea, têm proposto evidências contraditórias. Um estudo, realizado por Allali et al. (2009), não encontrou diferenças significativas na densidade da massa óssea, entre as mulheres que tomam contraceptivos orais, em relação a mulheres que nunca usaram este tipo de medicação.

Contrariamente, Pasco et al. (2000) associaram o uso prolongado dos contraceptivos, a um aumento da densidade óssea em 3,3%, quando comparados com as mulheres não usuárias deste método, em idades compreendidas entre os 20 e os 69 anos.

A American College of Obstetricians and Gynecologist (ACOG 1995), referiu também, que as mulheres que realizam terapia hormonal, minimizam o risco de ocorrência de fraturas ósseas.

Os efeitos dos contraceptivos orais no tecido ósseo demonstraram, então, associação positiva com o aumento da densidade óssea na mulher, durante o período pré e pós-menopausa (Liu et al., 2006).

Outros autores também propõem, a existência de uma plausibilidade biológica em ocorrer mineralização óssea, sobre efeito de baixas doses desses compostos hormonais sintéticos (Kuohung et al., 2000). Este fato, segundo Allali et al. (2009), justifica a existência de evidências contraditórias, uma vez que, os efeitos hormonais exercidos sobre o osso são devidos, em parte, ao tempo de duração da terapia contraceptiva e não em função da concentração da sua formulação.

A utilização de contraceptivos orais, por um período superior a 10 anos, demonstrou um aumento significativo da densidade do osso e a consequente resistência à perda óssea (Kleerekoper, *cit. in* Allali et al., 2009). O estudo, realizado por La Valluer et al. (2001), também associou positivamente o aumento da densidade óssea com o uso prolongado de pílulas orais.

O estrogénio e a progesterona presentes nas pílulas contraceptivas, podem então contribuir para alterações nos tecidos periodontais. No entanto, a reação inflamatória dos tecidos pode ser minimizada pelo estabelecimento de baixos níveis de placa bacteriana, no início da terapia, com contraceptivos orais (Zachariassen 1993).

Os resultados associados á utilização prolongada de contraceptivos orais são decorrentes de um aumento das concentrações das hormonas sexuais, nos tecidos subgingivais e à

presença de placa bacteriana, os quais predispoem a mulher ao aparecimento de doenças periodontais (Tilakaratne et al., 2000).

Não obstante as evidências supracitadas, mais estudos necessitam de ser realizados, com o intuito de compreender melhor como as hormonas sexuais afetam a regeneração, tanto nos tecidos moles do periodonto, como nos tecidos duros (Mascarenhas et al., 2003).

Capítulo III

Conclusão

O aumento das concentrações de estrogénio e progesterona decorrentes do uso de contraceptivos orais, é considerado um possível fator modificador da patogénese da doença periodontal;

As mulheres que utilizam contraceptivos hormonais por longos períodos de tempo, apresentam aumento de perda de inserção clínica e uma rápida progressão da doença periodontal quando, particularmente, na presença de placa bacteriana;

Este método de contraceção, promove assim um aumento da inflamação e edema gengival, bem como, aumento do fluido crevicular;

Uma série de recetores específicos para ambas as hormonas têm sido localizados nos tecidos periodontais de suporte, o que promove evidência suficiente para considerar o periodonto como um tecido alvo;

O aumento das concentrações das hormonas sexuais parecem promover um microambiente adequado para o desenvolvimento de microrganismos periodontopatogénicos, nomeadamente, *P. intermédia*, *Bacteroides* e *A. actinomycetemcomitans*;

A progesterona presente nos contraceptivos orais é responsável pelo aumento da permeabilidade e proliferação vascular, pelo aumento do número de células inflamatórias e por níveis elevados de prostaglandinas, nos tecidos periodontais;

As hormonas sexuais alteram a resposta imunitária local, no sentido em que, aumentam a quimiotaxia dos leucócitos, diminuem a produção de IL-6, afetam o sistema fibrinolítico e, diminuem a resposta linfocitária, a produção de anticorpos e a fagocitose;

As células do periodonto, como os fibroblastos e os queratinócitos, também são afetados na sua proliferação e diferenciação, o que se traduz num menor potencial de reparo das fibras gengivais;

Os efeitos dos contraceptivos orais nos tecidos ósseos, uma vez que foram encontrados receptores específicos para as hormonas no osso, têm demonstrado uma associação positiva com o aumento da massa óssea, quando associados a longos períodos de tempo, diminuindo assim o risco à fratura, independentemente das concentrações utilizadas;

Os efeitos potenciados pelos contraceptivos podem então ser minimizados, por um correto estabelecimento de uma adequada higiene oral e controlo de placa;

Contudo, mais estudos prospetivos necessitam ser realizados com o propósito de melhor esclarecer os mecanismos responsáveis pela participação das hormonas sexuais presentes nas pílulas orais, na etiopatogénese da doença periodontal.

Capítulo IV

Bibliografia

Aboul-Dahab, O. M., *et alii.* (1994). Identification of lymphocyte subsets in pregnancy. *Egypt Dent J*, 40 (1), pp. 653-656.

Águas, F. (2009). Menopausa. *In: Carlos F. O. (Ed.). Manual de Ginecologia.* Lisboa, Permanyer Portugal, pp. 295-315.

Ahmed, A. S. (1988). Sex steroids receptors, and autoimmune diseases. *In: Sheridan, P. J., Blum, K. e Trachtenberg, M. C. (Ed.). Steroids receptors and disease.* New York, Marcel Dekker, pp. 289-316.

Albandar, J. M. (2002). Global risk factors and risk indicators for periodontal diseases. *Periodontol 2000*, 29, pp. 177-206.

Albandar, J. M. e Kingman, A. (1999). Gingival recession, gingival bleeding and dental calculus in adults 30-years of age and older in the United States, 1988-1994. *J Periodontol*, 70 (1), pp. 30-43.

Albandar, J. M., *et alii.* (1995). Lack of effect of oral hygiene training on periodontal disease progression during 3-years in adolescents. *J Periodontol*, 66 (4), pp. 255-260.

Albandar, J. M., *et alii.* (2000). Cigar, pipe and cigarette smoking as a risk factors for periodontal disease and tooth loss. *J Periodontol*, 71 (12), pp. 1874-1881

Alexander, M. B. e Damoulis, P. D. (1994). The role of cytokines in the pathogenesis of periodontal disease. *Curr Opin Periodontol*, 3, pp. 39-53.

Allali, F., *et alii.* (2009). The effect of past use of oral contraceptive on bone mineral density, bone biochemical markers and muscle strength in healthy pre and post menopausal women. *BMC Womens Health*, 3, pp. 9-31.

Amar, S. e Chung, K. M. (1994). Influence of hormonal variation on the periodontium in women. *Periodontol 2000*, 6, pp.79-87.

American Academy of Periodontology. (1996). Tobacco use in the periodontal patient. *J Periodontol*, 1, pp. 51-56.

ACOG Technical Bulletin 210. Health maintenance for perimenopausal women. American College of Obstetricians and Gynecologists (1995). *Int J Gynecol Obstet*, 51(2), pp. 171-181.

Amin, H. (2010). Relationship between overall abdominal obesity and periodontal disease among young adults. *East Mediterr Health J*, 16 (4), pp. 429-433.

Aufdemorte, T. B. e Sheridan, P. J. (1981). Nuclear uptake of sex steroids in gingiva of the baboon. *J Periodontol*, 52 (8), pp. 430-434.

Bai, W., Yang, X. e Wang, Y. (2000). Evaluation on the compliance of oral therapy in peri and postmenopausal women. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 35 (4), pp. 219-221.

Bannasei V. M. et alii., (2002). Menopausal symptoms in older women and the effects of treatment with hormone therapy. *Obstet Gynecol*, 100 (6), pp. 1209-1218.

Beck, J. D. (1994). Methods of assessing risk for periodontitis and developing multifactorial models. *J Periodontol*, 65 (5), pp. 468-478.

Bergström, J., Eliqsson, S. e Dock, J. (2000). Exposure to tobacco smoking and periodontal health. *J Clin Periodontol*, 27 (1), pp. 61-68.

Birkedal-Hansen, H. (1993). Role of cytokines and inflammatory mediators in tissue destruction. *J Periodontol Res*, 28 (6), pp. 500-510.

Bjorn, I. e Backstrom, T. (1999). Drug related negative side-effects in a common reason for poor compliance in hormone replacement therapy. *Maturitas*, 32 (2), pp. 77-86.

Borrel, L. N. e Papapanou, P. N. (2005). Analytical epidemiology of periodontitis. *J Clin Periodontol*, 32 (6), pp. 132-158.

Brusca, M. I., et alii. (2010). The impact of oral contraceptives on women's periodontal health and subgingival occurrence of Aggressive Periodontopathogens and *Candida* species. *J Periodontol*, 81 (7), pp. 1010-1018.

Cordeiro, C. C. e Costa, L. C. S. (1999). Prevenção odontológica associada às alterações hormonais. *RBO*, 56 (5), pp. 255-256.

Cox, A., *et alii*. (1998). An analysis of linkage disequilibrium in the interleukin-1 gene cluster, using a novel grouping method for multiallelic markers. *Am J Hum Genet*, 62 (5), pp. 1180-1188.

Cuenin, M. F., *et alii* (1997). Estrogenic hormones and dental implant therapy: the effects of estrogen and progesterone levels on osseointegration of dental implants. *Mil Med*, 162 (9), pp. 582-585.

Cullinan, M. P., *et alii*. (2001). A longitudinal study of interleukin-1 gene polymorphisms and periodontal disease in a general adult population. *J Clin Periodontol*, 28, pp. 1137-1144.

Curilovic, Z., Mazor, Z. e Berchtold, H. (1958). Gingivitis in Zurich school children. *SSO Schweiz Monatsschr Zahnheilkd*, 87 (8), pp. 801-808.

Daniell, H. W. (1983). Postmenopausal tooth loss. Contributions to edentulism by osteoporosis and cigarette smoking. *Arch Inter Med*, 143 (9), pp. 1678-1682.

Davis, A. J. (2000). Advances in contraception (review). *Obstet Gynecol Clin North Am*, 27 (3), pp. 597-610.

Dereure, O. (2001). Drug induced skin pigmentation. Epidemiology diagnosis and treatment. *Am J Dermatol*, 2 (4), pp. 253-262.

DiRienzo, J. M., *et alii*. (1994). Specific genetic variants of *A. actinomycetemcomitans* correlate with disease and health in regional population of families with localized juvenile periodontitis. *Infect Immun*, 62 (8), pp. 3058-3065.

Doll, S. G., *et alii*. (2002). Body mass index, abdominal adiposity and blood pressure: consistency of their association across developing and developed countries. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 26 (1), pp. 48-57.

ElAttar, T. M. (1976). Prostaglandin E2 in human gingiva in health and disease and its stimulation by female sex steroids. *Prostaglandins*, 11 (2), pp. 331-341.

Engeland, C. G., Sabzehei, B. e Marucha, T. (2009). Sex hormones and mucosal wound healing. *Brain Behav Immun*, 23 (5), pp. 629-635.

- Ferguson, M. M., Carter, J. e Boyle, P. (1984). An epidemiological study of factors associated with recurrent aphthae in women. *J Oral Med*, 39 (4), pp. 212-217.
- Ferris, G. M. (1993). Alteration in female sex hormones: their effect on oral tissues and dental treatment. *Compendium*, 14 (12), pp. 1558-1570.
- Friedlander, A. H. (2002). The physiology, medical management and oral implications of menopause. *J Am Dent Assoc*, 133 (1), pp. 73-81.
- Fukuda, H. (1971). Experimental studies on the effects of sex hormones on the proliferation of cells derived from gingival tissues in tissue culture. *Shikwa Gakuho*, 71 (4), pp. 1214-1232.
- Galbraith, G. M. P., *et alii*. (1998). Tumor necrosis factor alpha production by oral leukocytes: influence of tumor necrosis factor genotype. *J Periodontol*, 69 (4), pp. 428-433.
- Gemmel, E., Marshall, R. I. e Seymour, G. J. (1997). Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction on periodontal disease. *Periodontol 2000*, 14, pp. 112-143.
- Genco, R. J., *et alii*. (1998). Models to evaluate the role of stress in periodontal disease. *Ann Periodontol*, 3(1), pp. 288-302.
- Genco, R. J. e Löe, H. (1993). The role of systemic conditions and disorders in periodontal disease. *Periodontol 2000*, 2, pp. 98-116.
- Gonzalez, Y. M., *et alii*. (1996). Serum cotinine levels, smoking and periodontal attachment loss. *J Dent Res*, 75 (2), pp. 796-802.
- Gornstein, R. A., *et alii*. (1999). Androgens modulate interleukin-6 production by gingival fibroblasts in vitro. *J Periodontol*, 70 (6), pp. 604-609.
- Grodstein, F., Colditz, G. A. e Stampfer, M. J. (1996). Post-menopausal hormone use and tooth loss: a prospective study. *J Am Dent Assoc*, 127 (3), pp. 370-377.
- Groen, J. J., Menczel, J. e Shapiro, S. (1968). Chronic destructive periodontal disease in patients with presenile osteoporosis. *J Periodontol*, 39 (1), pp. 19-23.

- Grossi, S. G., *et alii*. (1995). Assessment of risk for periodontal disease. II. Risk indicators for alveolar bone loss. *J Periodontol*, 66 (1), pp. 23-29.
- Grossi, S. G., *et alii* (1994). Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. *J Periodontol*, 65 (3), pp. 260-267.
- Grossi, S. G. e Genco, R. J. (1998). Periodontal disease and diabetes mellitus: a two-way relationship. *Ann Periodontol*, 3 (1), pp. 30-39.
- Guyton, A. (1987). *Human Physiology and Mechanisms of Disease*. 4th Edition. Philadelphia, W. B. Saunders Company.
- Güncü, G., Tozum, T. e Çağlayan, F. (2004). Effects of endogenous sex hormones on periodontium – Review of literature. *Aust Dent J*, 50 (3), pp. 138-145.
- Gusberti, F. A., *et alii*. (1990). Changes in subgingival microbiota during puberty. A 4-year longitudinal study. *J Clin Periodontol*, 17 (10), pp. 685-692.
- Haffaje, A. D., Socransky, S. S. e Goodson, J. M. (1983). Clinical parameters as predictors of destructive periodontal disease activity. *J Periodontol*, 10 (3), pp. 257-265.
- Hart, T. C. e Kornman, K. S. (1997). Genetic factors in pathogenesis of periodontitis. *Periodontol 2000*, 14, pp. 202-215.
- Hennig, B. J., *et alii*. (1999). Association of a vitamin D receptor gene polymorphism with localized early-onset periodontal disease. *J Periodontol*, 70 (9), pp. 1032-1038.
- Holm-Pedersen, P. e Løe, H. (1967). Flow of gingival exudate as related to menstruation and pregnancy. *J Periodontal Res*, 2 (1), pp. 13-20.
- Hugoson, A. (1971). Gingivitis in pregnant women. A longitudinal clinical study. *Odontol Revy*, 22 (1), pp. 65-84.
- Jameson, J. L. (2001). Endocrinology and metabolism. *In: Braunwald, E., et alii*. (Ed.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15th Edition. New York, McGraw-Hill, 2, pp. 2019-2029.
- Jensen, J., Liljemark, W. e Bloomquist, C. (1981). The effect of female sex hormones on subgingival plaque. *J Periodontol*, 52 (10), pp. 599-602.

Jette, A. M., Feldman, H. A. e Tennstedt, S. L. (1993). Tobacco use: modifiable risk factor for dental disease among the elderly. *Am J Public Health*, 83 (9), pp. 1271-1276.

Kalkwarf, K. L. (1978). Effects of oral contraceptive therapy on gingival inflammation in humans. *J Periodontol*, 49 (1), pp. 560-563.

Katz, I. A. e Epstein, S. (1993). Bone mineral metabolism at the menopause: determinants and markers. In: Piero, P. F. (Ed.). *Humoral factors in the regulation of tissue growth*. New York, Springer-Verlag, 5, pp. 211-223.

Kenemans, P., et alii. (2001). Perspectives in hormone replacement therapy. *Maturitas*, 38 (1), pp. 41-48.

Kinane, D., et alii. (2001). Etiopathogenesis of periodontitis in children and adolescents. *Periodontol 2000*, 26, pp. 54-91.

Knight, G. M. e Wade, A. B. (1974). The effects of hormonal contraception on the human periodontium. *J Periodontal Res*, 9 (1), pp. 18-22.

Komm, B. S., et alii. (1988). Estrogen binding receptor mRNA and biologic response in osteoblast-like sarcoma cells. *Science*, 241(4861), pp. 81-84.

Kornman, K. S. e Loeshe, W. F. (1980). The subgingival microflora during pregnancy. *J Periodontal Res*, 15 (2), pp. 111-122.

Kornman, K. S., et alii. (1997). The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 24 (1), pp. 72-77.

Krall, E. A., Garvey, A. J. e Garcia, R. I. (1999). Alveolar bone loss in male cigar and pipe smokers. *J Am Dent Assoc*, 130 (1), pp. 57-64.

Kuohung, W., Borgatta, L. e Stubblefield, P. (2000). Low-dose oral contraceptives and bone mineral density: an evidence-based analysis. *Contraception*, 61(2), pp. 77-82.

La Valluer, J. e Wysocki, S. (2001). Selection of oral contraceptives or hormone replacement therapy: patient communication and counseling issues. *Am J Obstet Gynecol*, 185(2), pp. 57-64.

Lalla, E., et alii. (2004). Oral disease burden in Northern Manhattan patients with diabetes mellitus. *Am J Public Health*, 94, pp. 755-758.

Lang, N. P., *et alii*. (2000). Effect of interleukin-1 gene polymorphisms on gingival inflammation assessed by bleeding on probing in a periodontal maintenance population. *J Periodontal Res*, 35 (2), pp. 102-107.

Last, J. M. (1988). A dictionary of epidemiology. *In: American Journal of Epidemiology*. 2nd Edition. New York, Oxford University Press, pp. 115-116.

Limouzin-Lamothe, M. A., *et alii*. (1994). Quality of life often menopause: influence of hormonal replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol*, 170 (2), pp. 618-624.

Lindhe, J., Lang, N. E Karring, T. (2008). *Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral*. 5th Edition. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan.

Lindhe, J. e Attstrom, R. (1967 a.). Gingival exudation during menstrual cycle. *J Periodontal Res*, 2 (3), pp. 194-198.

Lindhe, J. e Bjorn, A. L. (1967 b.). Influence of hormonal contraceptives on the gingivae of women. *J Periodontal Res*, 2 (1), pp. 1-6.

Liu, S. L. e Lebrun, C. M. (2006). Effect of oral contraceptives and hormone replacement therapy and bone mineral density in premenopausal and perimenopausal women: a systemic review. *Br J Sports Med*, 40 (1), pp. 11-24.

Löe, H. (1965). Periodontal changes in pregnancy. *J Periodontol*, 36, pp. 209-217.

Löe, H. e Silness, J. (1963). Periodontal disease in pregnancy (I). Prevalence and severity. *Acta Odontol Scand*, 21, pp. 533-551.

Lorenzo, J. (2003). A new hypothesis for how sex steroid hormones regulate bone mass. *J Clin Invest*, 111 (11), pp. 1641-1643.

Louro, P. M., *et alii*. (2001). Periodontal disease in pregnancy and low birth weight. *J Pediatr*, 77(1), pp. 23-28.

Lundgren, D. , Magnusson, B. e Lindhe, J. (1973). Connective tissue alterations in gingivae of rats treated with estrogen and progesterone. A histologic and autoradiographic study. *Odontol Revy*, 24 (1), pp. 49-58.

Lynn, B. D. (1969). The “pill” as an etiologic agent in hypertrophic gingivitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 24 (3), pp. 333-334.

- Machtei, E., *et alii.* (2004). The effect of menstrual cycle on periodontal health. *J Periodontol*, 75 (3), pp. 408-412.
- Mariotti, A. (1994). Sex steroids hormones and cell dynamics in the periodontium. *Crit Rev Oral Biol Med*, 5(1), pp. 27-53.
- Mariotti, A. (1999). Dental plaque-induced gingival diseases. *Ann Periodontol*, 4(1), pp. 7-19.
- Mariotti, A. (1991). The effects of estrogen on gingival fibroblast proliferation. *J Dent Res*, 70, pp. 352.
- Mascarenhas, P., *et alii.* (2003). Influence of sex hormones on periodontium. *J Clin Periodontol*, 30 (8), pp. 671-681.
- McCauley, L. K., Tözüm, T. F. e Rosol, T. J. (2002). Estrogens receptors in skeletal metabolism: lessons from genetically modified models of recetor function. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 12(2), pp. 89-100.
- Mealey, B. L. e Mortiz, A. J. (2003). Hormonal Influences: Effects of diabetes mellitus and endogenous female sex steroid hormones on the periodontium. *Periodontol 2000*, 32, pp. 59-81.
- Michalowicz, B. S. (1994). Genetic and heritable risk factors in periodontal disease. *J Periodontol*, 65 (5), pp. 479-488.
- Michel, J., *et alii.* (2001). Interleukin-4 polymorphisms in early onset periodontitis. *J Clin Periodontol*, 28 (5), pp. 483-488.
- Miyagi, M., *et alii.* (1992). Effects of sex hormones on chemotaxis of human peripheral polymorphonuclear, leukocytes and monocytes. *J Periodontol*, 63 (1), pp. 28-32.
- Miyazaki, H., *et alii.* (1991). Periodontal condition of pregnant women assessed by CPITN. *J Clin Periodontol*, 18 (10), pp. 751-754.
- Morris, A. J., Steele J. e White, D. A. (2001). The oral cleanliness and periodontal health of U.K. adults in 1998. *Br Dent J*, 191 (4), pp. 186-192.

- Nakagawa, S., *et alii.* (1994). A longitudinal study from prepuberty to puberty of gingivitis. Correlation between the Prevotella intermedia and sex hormones. *J Clin Periodontol*, 21 (10), pp. 658-665.
- Nanba, H., *et alii.* (1989). Periodontal tissues and sex hormones. Effects of sex hormones on metabolism of fibroblasts derived from periodontal ligament. *Nihon Shishubyo Gakkai Kaishi*, 31 (1), pp. 166-175.
- Newman, M. G. (1997). Genetic risk for a severe periodontal disease. *Compend Contin Educ Dent*, 18 (9), pp. 881-888.
- Newman, H. N. (1990). Plaque and chronic inflammatory periodontal disease. A question of ecology. *J Clin Periodontol*, 17 (8), pp. 533-541.
- NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy (2001). *JAMA*, 285(6), pp. 785-795.
- Nishimura, F. e Murayama, Y. (2001). Periodontal inflammation and insulin resistance-lessons from obesity. *J Dent Res*, 80 (8), pp. 1690-1694.
- Norderyd, O. M., *et alii.* (1993). Periodontal status of women taking postmenopausal oestrogen supplementation. *J Periodontol*, 64 (10), pp. 957-962.
- Ojanotko-Harri, A. O., *et alli.* (1991). Altered tissue metabolism of progesterone in pregnancy gingivitis and granuloma. *J Clin Periodontol*, 18 (4), pp. 262-266.
- Pack, A. R. C. e Thomson, M. E. (1980). Effects of tropical and systemic folic acid supplementation on gingivitis in pregnancy. *J Clin Periodontol*, 7 (5), pp. 402-414.
- Paganini-Hill, A. (1995). The benefits of estrogen replacement therapy and oral health. The Leisure World cohort. *Arch Intern Med*, 155 (21), pp. 2325-2329.
- Page, R. C., *et alii.* (1997). Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontol 2000*, 14, pp. 216-248.
- Page, R. C. (1991). The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontal Res*, 26 (3), pp. 230-242.

- Papapanou, P. N., *et alii.* (1991). Considerations on the contribution of ageing to loss of periodontal tissue support. *J Clin Periodontol*, 18 (8), pp. 611-615.
- Pasco, J. A., *et alii.* (2000). Oral contraceptives and bone mineral density: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol*, 182 (2), pp. 265-269.
- Payne, J. B., *et alii.* (1990). Longitudinal alveolar bone loss in postmenopausal osteoporotic/osteopenic women. *Osteoporos Int*, 10 (1), pp. 34-40.
- Payne, J. B., *et alii.* (2000). The association of cigarette smoking with alveolar bone loss in postmenopausal females. *J Clin Periodontol*, 27 (9), pp. 658-664.
- Persson, R. E., *et alii.* (2002). Assessment of periodontal conditions and systemic disease in older subjects. I. Focus on osteoporosis. *J Clin Periodontol*, 29, pp. 796-802.
- Poulton, R., Caspi, A. e Milne, B. J. (2002). Association between children's experience of socioeconomic disadvantage and adult health: a life-course study. *Lancet*, 360 (9346), pp. 1640-1645.
- Preshaw, P. M., Knutsen, M. A. e Mariotti, A. (2001). Experimental gingivitis in women using oral contraceptives. *J Dent Res*, 80 (11), pp. 2011-2015.
- Raber-Durlacher, J. E., *et alli* (1993). Experimental gingivitis during pregnancy and post-partum: immunohistochemical aspects. *J Periodontol*, 64 (3), pp. 211-218.
- Reinhardt, R. A., *et alli.* (1999). Influence of estrogen and osteopenia/osteoporosis on clinical periodontitis in postmenopausal women. *J Periodontol*, 70 (8), pp. 823-828.
- Saini, R., Saini, S. e Sharma, S. (2010). Oral contraceptives alter oral health. *Ann Saudi Med*, 30 (3), pp. 243.
- Saito, T., *et alii.* (2004). The severity of periodontal disease is associated with the development of glucose intolerance in non-diabetics: the Hisayama study. *J Dent Res*, 83 (6), pp. 485-490.
- Saito, T., Shimazaki, Y, e Sakamoto, M. (1998). Obesity and periodontitis. *N Eng J Med*, 339 (7), pp. 482-483.
- Santos, T. A. (2009). Fisiologia do ovário e da fecundação. *In: Carlos, F.O. (Ed.). Manual de Ginecologia.* Lisboa, Permanyer Portugal, pp. 39-56.

Saxen, L. e Nevanlinna, H. R. (1984). Autosomal recessive inheritance of juvenile periodontitis: test of a hypothesis. *Clin Genet*, 25 (4), pp. 332-335.

Schneider, H. P. (2001). Hormonal replacement therapy - less is often more. *Zentralbl Gynakol*, 123 (9), pp. 546-547.

Seeley, R., Stephens, T. e Tate, P. (2003). *Anatomia & Fisiologia*. 6th Edition. Loures, Lusociência.

Segal, A. L., *et alii*. (1974). Recurrent herpes labialis, recurrent aphthous ulcers, and menstrual cycle. *J Dent Res*, 53 (4), pp. 797-803.

Silverthorn, D. (2003). *Fisiologia Humana: Uma abordagem integrada*. 2nd Edition. Austin, Texas, Prentice Hall, Inc.

Slots, J. e Ting, M. (1999). A. actinomycetemcomitans and P. gingivalis in human periodontal disease: occurrence and treatment. *Periodontol 2000*, 20, pp. 82-121.

Sociedade Portuguesa de Ginecologia (2005). Caracterização das práticas contraceptivas das mulheres em Portugal. [Em linha]. Disponível em: <http://www.spginecologia.pt/uploads/avaliacao_praticas_contraceptivas_das_mulheres_em_port.pdf>. [Consultado em 06/09/2012].

Soskolne, W. A. e Klinger, A. (2001). The relationship between periodontal diseases and diabetes: an overview. *Ann Periodontol*, 6 (1), pp. 91-98.

Spenolf, G., Class, R. e Kase, N. (2002). *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 6th Edition. Philadelphia, Lippincott Williams and Williams.

Staffolani, N., Guenna, M. e Pugliese, M. (1989). Hormonal receptors in gingival inflammation. *Minerva Stomatol*, 38 (8), pp. 823-826.

Steinberg, B. (2000). Women's oral Health Issues. *J Dent Educ*, 63(3), pp. 271-275.

Stoltenberg, J. L., *et alii*. (1993). Association between cigarette smoking, bacterial pathogens and periodontal status. *J Periodontol*, 64 (12), pp. 1225-1230.

- Sutcliffe, P. (1972). A longitudinal study of gingivitis and puberty. *J Periodontal Res*, 7 (1), pp. 52-58.
- Sweet, J. B. e Butler, D. P. (1977). Increased incidence of postoperative localized osteitis in mandibular third molar surgery associated with patients using oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol*, 127 (5), pp. 518-519.
- Tarkilla, L., et alii. (2010). Periodontal disease – associated micro-organism in perimenopausal women using or not using hormone replacement therapy. A two-years follow-up study. *BMC Oral Health*, 10, pp. 10.
- Taylor, D. D., et alii (2002). Modulation of T-cell CD3-zeta chain expression during normal pregnancy. *J Reprod Immunol*, 54(1-2), pp.15-31.
- Taylor, G. W., et alii. (1998). Glycemic control and alveolar bone loss progression in type 2 diabetes. *Ann Periodontol*, 3 (1), pp. 30-39.
- Taylor, G. W. (2001). Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases: an epidemiologic perspective. *Ann Periodontol*, 6 (1), pp. 99-112.
- Tezal, M., et alii. (2000). The relationship between bone mineral density and periodontitis in postmenopausal women. *J Periodontol*, 71 (9), pp. 1492-1498.
- Theilade, E., et alii. (1966). Experimental gingivitis in man. II. A longitudinal clinical and bacteriological investigation. *J Periodontol Res*, 1, pp. 1-13.
- Thomson, M. E., Pack, A. R. C. (1982). Effects of extended systemic and topical folate supplementation on gingivitis in pregnancy. *J Clin Periodontol*, 9 (3), pp. 275-280.
- Tilakaratne, A., et alii. (2000). Effects of hormonal contraceptives on the periodontium, in a population of rural Sri-Lankan women. *J Clin Periodontol*, 27 (10), pp. 753-757.
- Varela, M. G. (2009). Contraceção. In: Carlos F. O. (Ed.). *Manual de Ginnecologia*. Lisboa, Permanyer Portugal, pp. 257-276.
- Vittekk, J., et alii. (1982). Progesterone receptors in rabbit gingiva. *J Periodontal Res*, 17(6), pp. 657-661.
- Wactawaski-Wende, J., et alii. (1996). The role of osteopenia in oral bone loss and periodontal disease. *J Periodontol*, 67 (10), pp. 1076-1084.

Wactawaski-Wende, J. (2001). Periodontal diseases and osteoporosis: association and mechanism. *Ann Periodontol*, 6 (1), pp. 197-208.

Widmaier, E., Raff, H. e Strang, K. (2004). *Fisiologia Humana: Os mecanismos das funções corporais*. 9th Edition. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan.

Wiklund, I., Karlberg, J. e Mattsson, L. A. (1993). Quality of life of postmenopausal women on a regimen of transdermal estradiol therapy: a double-blind placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol*, 168 (3 Pt 1), pp. 824-830.

Williams, D. R. (1999). Race, Socioeconomic status, and health. The added effects of racism and discrimination. *Ann N Y Acad Sci*, 896, pp. 173-188.

Wojcicki, C. J., Harper, D. S. e Robinson, P. J. (1987). Differences in periodontal disease – associated microorganism of subgingival plaque in prepubertal, pubertal and postpubertal children. *J Periodontol*, 58 (4), pp. 219-223.

Wolff, L., Dahlén, G. e Aepli, D. (1994). Bacteria as risk markers for periodontitis. *J Periodontol*, 65 (5), pp. 498-510.

Zachariasen, R. D. (1993). The effect of elevated ovarian hormones on periodontal health: oral contraceptives and pregnancy. *Women Health*, 20 (2), pp. 21-30.