



UNIVERSIDADE
FERNANDO
PESSOA

IMPACTO DAS ALTERAÇÕES HORMONAIS FEMININAS NA SAÚDE BUCAL: REVISÃO SISTEMÁTICA

[Impact of female hormonal changes on oral health: a systematic review]

Tese apresentada à Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa
como parte dos requisitos para obtenção do grau em Medicina Dentária

Clarisse Baptista

Orientador (es):

Professora Rita Castro

Professora Sandra Soares

Setembro 2024



**UNIVERSIDADE
FERNANDO
PESSOA**

IMPACTO DAS ALTERAÇÕES HORMONAIS FEMININAS NA SAÚDE BUCAL: REVISÃO SISTEMÁTICA

[Impact of female hormonal changes on oral health: a systematic review]

Tese apresentada à Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa

Como parte dos requisitos para obtenção do grau em Medicina Dentária.

Clarisse Baptista

Orientador(es):

Professora Rita Castro

Professora Sandra Soares

Setembro 2024

AGRADECIMENTOS

Às minhas duas orientadoras Professoras Rita Castro e coorientadora Sandra Soares pela disponibilidade, a ajuda e o apoio manifestados que sempre demonstraram na orientação deste trabalho. Obrigada para me ajudar a fazer um trabalho sempre para melhor a qualidade do meu trabalho.

À Universidade Fernando Pessoa, para me ter acolhido durante estes cinco anos e aos seus docentes pela sabedoria transmitida durante a minha formação académica.

Aos meus pais, sem os quais esta aventura não teria sido possível. Obrigada por acreditarem em mim ao longo de todo o meu percurso e terem-me permitido seguir este meu sonho.

À minha família, e aos meus amigos por todo o afeto e a força nos momentos mais complicados.

RESUMO

As mulheres sofrem ao longo da sua vida várias oscilações hormonais que têm um impacto direto na sua saúde física e psicológica. Estas variações estão associadas tanto à sua predisposição genética, como a fatores ambientais e resultam em alterações na saúde em geral e na cavidade oral em particular. Certas fases particulares da vida, como puberdade, gravidez e menopausa, as alterações das hormonas sexuais femininas, como o estrogénio e a progesterona podem refletir-se na saúde oral e conseqüentemente na qualidade de vida das mesmas. Estudos anteriores mostraram que o aumento dos níveis de estrogénio e progesterona durante a gravidez levam a uma maior sensibilidade gengival, xerostomia, glossidinia, queimadura bucal bem como um aumento da prevalência de lesões orais benignas. Por outro lado, durante a menopausa, a diminuição das hormonas sexuais femininas (estrogénio e progesterona) pode levar a diminuição do fluxo sanguíneo nas gengivas, aumentando a probabilidade de gengivite, à perda óssea na mandíbula, aumentando o risco de problemas dentários como reabsorção óssea alveolar e até mesmo a perda de peças dentárias. O objetivo desta revisão sistemática foi avaliar o impacto das alterações hormonais femininas na saúde bucal ao longo de diferentes fases da vida da mulher. Foram definidos critérios de inclusão e exclusão, que permitiram uma triagem dos artigos encontrados nas bases de dados: PubMed, Web of Sciences e Google Scholar, usando as palavras-chave: «Alteração hormonal», «Menopausa», «Gravidez», «Cavidade oral», «Estrogénio», «Progesterona», «Microbiota».

Palavras-chave: «Alteração hormonal», «Menopausa», «Gravidez», «Cavidade oral», «Estrogênio», «Progesterona», «Microbiota».

ABSTRACT

Throughout their lives, women experience various hormonal fluctuations that have a direct impact on their physical and psychological health. These variations are associated with both genetic predisposition and environmental factors and result in changes in health in general and in the oral cavity in particular. At certain particular stages of life, such as puberty, pregnancy and the menopause, changes in female sex hormones such as oestrogen and progesterone can have an impact on oral health and consequently on their quality of life. Previous studies have shown that increased levels of oestrogen and progesterone during pregnancy lead to greater gingival sensitivity, xerostomia, glossydyndia, burning mouth and an increase in the prevalence of benign oral lesions. On the other hand, during the menopause, the decrease in female sex hormones (oestrogen and progesterone) can lead to decreased blood flow to the gums, increasing the likelihood of gingivitis, bone loss in the jaw, increasing the risk of dental problems such as alveolar bone resorption and even the loss of dental pieces. The aim of this systematic review was to assess the impact of female hormonal changes on oral health at different stages of a woman's life. Inclusion and exclusion criteria were defined, which allowed a screening of the articles found in the following databases: PubMed, Web of Sciences and Google Scholar, using the keywords: "Hormonal alteration".

Keywords: "Hormonal changes," "Menopause," "Pregnancy," "Oral cavity," "Estrogen," "Progesterone," "Microbiota,"

ÍNDICE

I. INTRODUÇÃO.....	1
II. DESENVOLVIMENTO	3
1. Fundamentação teórica.....	3
1.1 Puberdade.....	4
1.2 Ciclo menstrual.....	5
1.3 Gravidez.....	5
1.4 Menopausa.....	6
2. METODOLOGIA.....	8
2.1. Estratégia de busca.....	8
2.2 Critérios de elegibilidade.....	8
2.3 Seleção de estudos e extração de dados.....	9
3. RESULTADOS.....	10
3.1 Seleção dos estudos e fluxograma.....	10
3.2 Avaliação dos riscos de enviesamento (análise da qualidade dos estudos).....	11
3.3 Síntese dos principais resultados.....	15
4. DISCUSSÃO.....	29
III. CONCLUSÃO.....	35
IV. BIBLIOGRAFIA.....	36

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Fluxograma PRISMA.....	10
----------------------------------	----

INDÍCE DE TABELAS

Tabela 1 Resumo dos efeitos histológicos dos hormônios esteroides sexuais no epitélio gengival.....	7
Tabela 2 Estratégia PICO para a formulação de questão de pesquisa.....	9
Tabela 3 Avaliação Crítica Metodológica dos estudos de tipo caso controle icluídos...12	
Tabela 4 Avaliação Crítica Metodológica dos estudos de tipo coorte incluído.....13	
Tabela 5 Avaliação Crítica Metodológica do estudo de tipo transversal.....14	
Tabela 6 Resumo dos artigos selecionados.....	20
Tabela 7 Resultados dos parâmetros de concentração hormonal, substâncias antimicrobianas, citoquinas e bactérias periodontopatogénicas.	24

LISTAS DE ABREVIATURAS, SIGLAS, SÍMBOLOS OU ACRÓNIMOS

ACH	Altura da crista alveolar (do inglês <i>alveolar crest height</i>)
BOP	Sangramento a sondagem (do inglês <i>bleeding on probing</i>)
CAL	Nível de perda ossea (do inglês <i>clinical attachment level</i>)
C.rectus	<i>Campylobacter rectus</i>
EBV	Vírus Epstein-Barr
E₂	17 β -estradiol
GBI	Índice de sangramento gengival (do inglês <i>gingival bleeding index</i>)
hBDs (1-2-3)	Beta-defensina humana (do inglês <i>human beta-defensins</i>)
HNPs	Alfa-peptídeo humano (do inglês <i>human alpha-peptide</i>)
HT	Hormono terapia
IL-1 β	Interleucina 1 beta
IL-6	Interleucina 6
IL-8	Interleucina 8
IG	Índice gengival (do inglês <i>gingival index</i>)
IP	Índice de placa
L	Luminosidade do lábio superior
MD	Dia menstrual (do inglês <i>menstrual day</i>)
MGL	Nível medio de cinzento do lábio (do inglês <i>mean gray level</i>)
OD	Dia de ovulação (do inglês <i>ovulation day</i>)
PBF	Fluxo sanguíneo pulpar (do inglês <i>pulp blood flow</i>)
PD	Profundidade de sondagem (do inglês <i>pocket depth</i>)

- PmD** Dia premenstrual (do inglês *premenstrual day*)
- PGE2** Prostaglandina E2
- PR –A** recetores de progesterona – A
- PR –B** recetores de progesterona – B
- PRISMA** Declaração dos Principais Itens para Relatórios de Revisões Sistemáticas e Meta-análises (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta Analyses*)
- PROSPERO** Registo prospetivo Internacional de Revisões Sistemáticas (*International Prospective Register of Systematic Reviews*)
- SER** Taxa de excreção de sebo (do inglês *sebum excretion rate*)
- TEWL** Perda de água transepidermica (do inglês *transepidermal water loss*)
- TNF- α** Fator de necrose tumoral - alfa (do inglês *tumor necrosis factor - alpha*)
- TPGD** Sensibilidade ao toque (do inglês *two points gap determination*)
- VPI** Índice de placa visível (do inglês *visible plaque index*)

I. INTRODUÇÃO

Ao longo de várias décadas, a cavidade oral foi considerada simplesmente como a entrada para o trato digestivo. As patologias que podem afetar os dentes e o periodonto eram classificadas como doenças sem consequências para o resto do organismo. Atualmente, é natural considerar a cavidade oral como um reflexo de certas patologias gerais ou estados fisiológicos gerais do organismo (Barranca-Enríquez 2022).

Segundo Machado et al., (2012) o estado de saúde oral pode também estar relacionado com o nível de educação, a etnia, o estado civil e o nível económico da paciente, mas depende também de factores ambientais.

O estrogénio e a progesterona são as duas principais hormonas ováricas femininas. São moléculas hidrofóbicas que se ligam a recetores intracelulares (ER), encontrados no citoplasma e na membrana nuclear de variadas células, sistemas e tecidos, nomeadamente mucosa oral e glândulas salivares (Fuentes e Silvera, 2019). Os recetores ER α , ER β e GPER1 são os três ERs predominantes. O ER α é expresso principalmente nos tecidos reprodutivos (por exemplo, útero e ovário), osso, tecido adiposo branco, rim, fígado e mama. Em contrapartida, o ER β é expresso nos órgãos reprodutores masculinos, no sistema nervoso central (SNC), no sistema cardiovascular, nos pulmões, no sistema imunitário, no cólon e nos rins. O GPER1 está mais amplamente distribuído e é expresso no músculo esquelético, neurónios, endotélio vascular, várias células imunitárias e órgãos efetores alvo. Além disso, o GPER1 está alegadamente expresso em tecidos de cancro da mama, dos ovários e dos pulmões (Chen et al, 2022). Estes recetores regulam a transcrição de genes específicos, ativando ou suprimindo-os, dependendo da condição metabólica da célula (Ellman et al., 2009). O estrogénio estimula a proliferação e maturação do tecido conjuntivo gengival e do epitélio, além de promover a formação de osso esponjoso e desempenhar um papel crucial na remodelação óssea. Exerce a sua ação diretamente nos osteoblastos e osteoclastos, sendo a atividade dos osteoclastos reduzida pela actividade dos estrogénios, o que conduz à sua apoptose (Fuentes e Silvera, 2019).

A progesterona atua nos recetores de progesterona – A (PR-A) e recetores de progesterona – B (PR-B), tendo como um papel importante no metabolismo ósseo e nos ligamentos, aumentando a permeabilidade vascular e estimulando a produção de prostaglandinas (Park et al., 2020).

Os receptores de estrogénio e progesterona também estão presentes na gengiva e ligamentos periodontais, pelo que as concentrações destas hormonas podem influenciar a saúde bucal (Grimm et al., 2016)

O objetivo desta revisão sistemática é perceber o impacto das alterações hormonais femininas na saúde bucal especialmente nos períodos de maior flutuação na concentração das mesmas: ciclo menstrual, gravidez e menopausa.

II. DESENVOLVIMENTO

1. Fundamentação teórica

O estrogénio é produzido pelas glândulas supra-renais, ovários e tecido adiposo e regula a produção de glicogénio epitelial, reduzindo a queratinização da gengiva e enfraquecendo a barreira epitelial, o que aumenta a inflamação gengival sem favorecer a formação de placa (Jafri et al., 2015). Ao longo da vida, quatro tipos de estrogénios são encontrados na espécie humana: estrona (E1), estradiol (E2), estriol (E3) e estetrol (E4) atuando nos recetores ER β e ER α (Jia et al., 2015).

Os recetores de estrogénio presentes em células semelhantes aos osteoblastos permitem uma ação direta no tecido ósseo, enquanto os recetores de estrogénio localizados nos fibroblastos periosteais e nos fibroblastos do ligamento periodontal possibilitam uma ação direta sobre diferentes componentes dos tecidos periodontais. Promove a proliferação de fibroblastos, a maturação dos tecidos gengivais, e reduz a produção de leucócitos e citocinas inflamatórias. Foi também comprovado que as células do ligamento periodontal apresentam imunorreatividade aos ER β (Bhardwaj et al 2012).

Nas mulheres na pré-menopausa, menopausa e pós-menopausa, o estrogénio fisiológico mais significativo é o estradiol (E2). O recetor β é o recetor de estrogénio predominante na gengiva. Quanto à progesterona, sabe-se que é uma proteína citosólica, mas é escassa a informação sobre esse recetor na gengiva humana. Quando as hormonas esteróides estão ligadas ao seu recetor, há uma alteração da sua configuração ativa e o complexo recetor-hormonas esteróide ativado liga-se com alta afinidade a locais nucleares específicos: como a sequências de DNA, a matriz nuclear, proteínas não histonais e à membrana nuclear. A etapa de ativação ocorre tanto no citoplasma, como no núcleo. A cavidade oral, incluído a gengiva torna-se, portanto, um tecido alvo, especialmente durante períodos de alterações hormonais, e particularmente durante os processos de gravidez e menopausa (Mariotti, e Mawhinney, 2013).

A progesterona, por sua vez, é produzida pelo corpo lúteo, placenta e córtex da suprarrenal. Esta hormona afeta o metabolismo ósseo e a integridade dos ligamentos, aumentando a permeabilidade vascular e estimulando a produção de prostaglandinas. Ao contrário do

estrogénio, esta hormona inibe a síntese de colagénio nos ligamentos periodontais, reduzindo a sua capacidade de reparação (Periga et al 2023).

A cavidade oral é colonizada por um microbiota complexo e diversificado composto por mais de 700 microorganismos identificados no Human Oral Microbiome Database (HOMD) e no recém-expandido HOMD (eHOMD), incluindo espécies bacterianas e fúngicas (Wade, 2013). O aumento ou a diminuição do número de bactérias na cavidade oral e a sua diversidade podem também variar com a fase hormonal da vida da mulher: puberdade, menstruação, gravidez, ou menopausa. Estas alterações são particularmente importantes na gravidez aumentando o risco de doença periodontal (Gil-Montoya et al., 2023).

A doença periodontal é uma condição inflamatória crónica, provocada por bactérias anaeróbias gram-negativas que colonizam a região periodontal, afetando os dentes, o dente, tecido gengival, osso alveolar, cemento e ligamento periodontal (Gasner & Schure, 2023) bem como os tecidos que circundam e sustentam os dentes (Dasanayake et al., 2008). Pens-se que a doença periodontal afete quase metade da população mundial, sendo a doença oral mais comum na população (WHO, 2022).

1.1 Puberdade

A puberdade é definida como a maturação sexual de um indivíduo, com alterações tanto na aparência física, como aparecimento dos caracteres sexuais secundários, como no comportamento. Estas alterações estão relacionadas com o aumento dos níveis de hormonas esteróides sexuais, também denominadas gonadotrofinas: testosterona nos homens e o estradiol e progesterona, nas mulheres (Tilakaratne, 2023). As gonadotrofinas são estimuladas pelas hormonas luteinizante (LH) e foliculo-estimulante (FSH), produzidas pela adenohipófise que, por sua vez são controladas, pela hormona libertadora das gonadotrofinas (GnRH) produzidas pelo hipotálamo (Rahman et al., 2023).

A nível da cavidade oral a produção das gonadotrofinas induz o aumento do fluxo sanguíneo nas gengivas, podendo levar ao inchaço e tornar as gengivas mais propensas ao sangramento (Jafri et al., 2015). O inchaço e a hemorragia extensos são designados por gengivite da puberdade, podendo evoluir para uma periodontite. Este período é marcado por um aumento significativo na quantidade de bactérias na boca, com destaque para a proliferação de certas espécies,

como a *Prevotella intermedia* (Pi), que podem usar estrogênio e progesterona como substitutos da vitamina K, essencial para seu crescimento. A gravidade da gengivite na puberdade está mais diretamente associada à formação de biofilme de placa, sendo a influência hormonal apenas um fator que intensifica essa condição (Tilakaratne, 2023).

1.2 Ciclo Menstrual

O ciclo menstrual, tem tipicamente 28 dias de duração, embora possa variar entre 18 e 40 dias, e é regulado pela secreção das hormonas sexuais femininas. O primeiro dia do ciclo menstrual é o primeiro dia da menstruação que se caracteriza por um período de hemorragia durante o qual o epitélio mucoso da cavidade uterina se desprende da parede e é expulso do útero. A ovulação, libertação do oócito II pelo ovário para as trompas de falópio para seguir rumo ao útero, ocorre por volta do 14º dia (num ciclo de 28 dias). Entre a menstruação e a ovulação há a fase proliferativa ou fase folicular e após a ovulação até a degradação do corpo lúteo surge a fase luteínica ou secretora (Widmaier et al., 2019). Durante a fase proliferativa, há uma proliferação celular do endométrio uterino devido ao aumento na produção de estrogénios pelos ovários. Esta fase coincide com a fase folicular ovárica, estimulada pelas hormonas FSH e LH, que se caracteriza pelo desenvolvimento dos folículos ováricos. Na fase secretora o aumento da progesterona faz com que o endométrio, já espesso, acumule glicogénio e as suas glândulas se tornem funcionais. Entretanto, no ovário, o folículo, já sem o óvulo forma o corpo lúteo e começa a produzir estradiol e progesterona (Ali e Prabhakar, 2019)

Tanto o estradiol quanto a progesterona, em diferentes concentrações, podem intensificar os processos inflamatórios, promovendo a produção de mediadores como as prostaglandinas (Tilakaratne., 2023). Durante a menstruação, várias alterações clínicas têm sido observadas, incluindo edema e sangramento gengival, aumento da exsudação gengival, maior mobilidade dentária, eritema, e ligeira sensação de queimadura ou glossidinia (Holm-Pedersen et al., 2013).

1.3. Gravidez

A gravidez é uma condição em que o corpo feminino passa por importantes mudanças hormonais, com níveis elevados de progesterona e estrogénio, responsáveis pelas alterações que ocorrem para o desenvolvimento da gravidez e o próprio nascimento do bebé. Como resultado de alterações endócrinas, mas também das respostas imunológicas e alterações nos hábitos alimentares, as grávidas tornam-se mais suscetíveis a problemas dentários. As manifestações orais mais frequentemente relacionadas com a gravidez são gengivite, periodontite, erosão dentária, xerostomia e mesmo queda de dentes (Islam e Haque, 2024).

1.4. Menopausa

A menopausa é um processo gradual que marca o fim da vida reprodutiva feminina. Caracteriza-se pela diminuição progressiva da função reprodutiva ovárica, que ocorre ao longo de vários anos, resultando com a interrupção definitiva dos ciclos menstruais (Gatenby e Simpson, 2024). A diminuição dos níveis séricos circulantes de estradiol pode levar a uma grande variedade de sintomas, como os afrontamentos e suores noturnos característicos nas mulheres na perimenopausa. Estes, estão relacionados com a interrupção dos mecanismos de controlo do centro termorregulador hipotalâmico, bem como labilidade emocional, alterações de humor e ansiedade (Gatenby e Simpson, 2024). Os tecidos da cavidade oral, bem como as estruturas periodontais também são fortemente afetados pela diminuição das hormonas sexuais femininas, conduzindo à inflamação crónica da gengiva, periodontite e aumento do risco de perda dentária. Outros sintomas observados e associados a esta alteração hormonal incluem, hipossalivação, xerostomia, alterações da composição da saliva, glossidínia e alterações no paladar, como gosto metálico (Hariri e Halzoubi, 2017).

A deficiência de estrogénio também está associada a um aumento na produção de citocinas inflamatórias, que podem intensificar a inflamação gengival, acelerar a reabsorção óssea e contribuir para a perda de inserção de dentes Além disso, a redução na queratinização epitelial e na formação de colagénio pode resultar na redução da mucosa oral, dificultando a utilização de próteses (Tabela 1) (Jafri et al., 2015).

Tabela 1

Resumo dos efeitos histológicos das hormonas esteroides sexuais no epitélio gengival (Mariotti e Mawhinney 2000)

Hormonas	Resposta epitelial
Androgénio	↑ Proliferação
Progesterona	↓ Queratinização
Estrogénio	↑ proliferação
	↑ Queratinização

Para controlar os sintomas da menopausa, pode estar indicado o tratamento hormonal - terapia hormonal de substituição (THS). Atualmente são várias as opções terapêuticas, incluindo a toma de apenas estrogénio, estrogénio combinado com progesterona (Harper-Harrison, Carlson, e Shanahan, 2024).

Os benefícios da THS devem ser ponderados em relação aos seus potenciais riscos, tendo em conta que algumas mulheres podem sofrer efeitos secundários, como cancro da mama, cancro cervical uterino e doenças cardiovasculares. Diversos extratos de plantas têm sido sugeridos como alternativas à THS para reduzir os sintomas da menopausa, devido ao seu menor risco de efeitos colaterais e aos benefícios para a saúde das pacientes. As isoflavonas, presentes na soja e no trevo vermelho, por exemplo, são classificadas como fitoestrogénios, pois têm ações similares às do estrogénio endógeno. A fitoterapia pode ajudar a aliviar os sintomas da menopausa e diminuir a probabilidade de desenvolvimento de doenças cardiovasculares e cancro em mulheres na pós-menopausa (Oh et al., 2024).

O conhecimento da relação entre cada fase da vida hormonal da mulher e a sua saúde bucal é portanto, de extrema importância, de modo a prevenir o aparecimento de patologias orais

2. METODOLOGIA

2.1 Estratégia de busca

Para a elaboração desta revisão sistemática, conduziu-se uma pesquisa bibliográfica de artigos científicos nas bases de dados *PubMed*, *Web of Science* e *BSV*. Foram considerados os artigos escolhidos foram publicados nos últimos 20 anos até 15 de fevereiro de 2024.

A pesquisa foi realizada através da utilização dos seguintes termos-chave " *hormonal changes* " , " *menopause* " , " *pregnancy* " , " *oral cavity* " , " *estrogen* " , " *progesterona* " , " *oral microbiota usando* « *AND* » como operador booleano.

2.2 Critérios de elegibilidade

Foram levados em consideração para a seleção dos estudos os seguintes critérios de inclusão :

- Artigos em português, inglês, francês, espanhol
- Artigos full text
- Estudos envolvendo mulheres em fases específicas da vida hormonal
- Estudos com amostras representativas da população feminina

Foram, considerados os seguintes critérios de exclusão:

- Ensaios clínicos realizados em animais ou *in vitro*
- Mulheres com distúrbios hormonais pré-existent
- População masculina

Para a formulação da questão à qual este trabalho pretende responder, foram considerados os critérios PICO (*Population, Intervention, Comparasion, Outcome*) (Tabela 2)

Tabela 2

Estratégia PICO para a formulação de questão de pesquisa.

Parâmetro	Avaliação
População (P)	Mulheres de diferentes faixas etárias e fases específicas da vida hormonal (por exemplo, mulheres grávidas, lactantes e mulheres na menopausa)
Intervenção (I)	Impacto das alterações hormonais femininas na saúde bucal
Comparação (C)	Mulheres não expostas a alterações hormonais específicas.
Resultado (O)	Consequências/impacto nas condições de saúde oral

2.3 Seleção de estudos e extração de dados

Os títulos e resumos dos artigos foram analisados e foram eliminados os estudos que não cumpriam os critérios de elegibilidade.

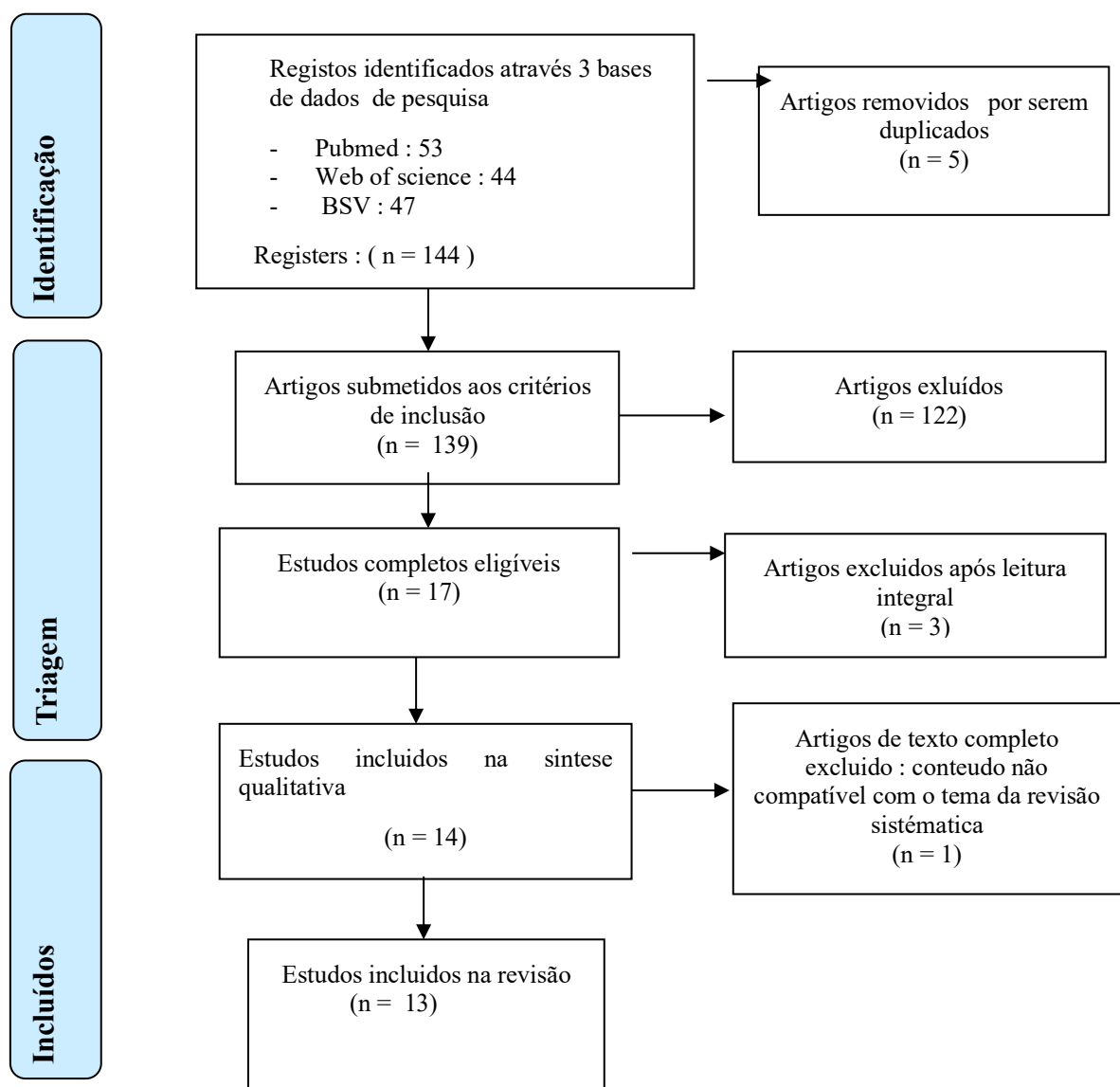
Os dados dos artigos selecionados foram analisados e organizados de acordo com os nomes dos autores, ano de publicação, tipo do estudo, metodologia utilizada para avaliação e principais resultados.

3. RESULTADOS

3.1 Seleção dos estudos e fluxograma

Os resultados da seleção de artigos incluídos nesta revisão sistemática encontram-se representados pelo diagrama de fluxo PRISMA (Moher et al., 2009), na figura 1.

Figura 1. Fluxograma PRISMA



Dos 144 artigos encontrados nas 3 bases de dados usados, 5 foram removidos por serem duplicados, 139 artigos foram submetidos a uma triagem inicial através da leitura dos títulos e resumos, resultando em 17 artigos selecionados para análise e leitura integral. Posteriormente, 13 artigos de estudo foram incluídos nesta análise, enquadrando-se com a temática proposta e respeitando os critérios estabelecidos.

3.2 Avaliação dos riscos de enviesamento (análise da qualidade dos estudos)

A avaliação crítica da qualidade dos estudos incluídos nesta revisão sistemática foi analisada por dois investigadores (CB) e (ACR), de forma independente, usando os critérios elaborados pelo Joanna Briggs Institute Joanna Briggs Institute (JBI), conforme estabelecido por Barker et al. (2023). Quaisquer divergências entre os autores foram, resolvidas pela intervenção de um terceiro investigador (SS). As ferramentas são constituídas por vários parâmetros dependendo do tipo de estudo. Para o efeito os examinadores leram a totalidade dos artigos selecionados, com o objetivo de preencher cada um dos parâmetros com “Sim”, nos casos em que o artigo possua a totalidade da informação avaliação; “Não”, quando o artigo não possui quaisquer referências à informação em avaliação, “Não claro”, em casos nos quais a informação em avaliação está apenas mencionada de forma parcial e “Não aplicável”, quando o parâmetro não é passível de ser aplicado ao artigo em avaliação.

Tabela 3*Risco específico de enviesamento para os estudos de caso-controlo incluído*

Autores / Ano	1º	2º	3º	4º	5º	6º	7º	8º	9º	10º	%	Risco de enviesamento
Caisey et al. (2008)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	70	baixo
Yokoyama et al. (2008)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	70	baixo
Giuca et al. (2009)	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	70	baixo
Dzeletovic et al. (2012)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	80	sem risco
Lu et al. (2016)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	100	sem risco
Massoni et al. (2019)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	100	sem riscos

Perguntas : 1º. Os grupos eram comparáveis para além da presença de doença nos casos ou da ausência de doença nos controlos? . 2º. Os casos e os controlos foram adequadamente combinados? . 3º. Foram utilizados os mesmos critérios para a identificação de casos e controlos? . 4º. A exposição foi medida de forma padrão válida e fiável? . 5º. A exposição foi medida da mesma forma para casos e controlos? . 6º. Foram identificados fatores de confusão? . 7º. Foram declaradas estratégias para lidar com fatores de confusão? . 8º. Os resultados foram avaliados de forma padronizada, válida e confiável para casos e controlos? . 9º. O período de exposição foi suficientemente longo para ser significativo? . 10º. Foi utilizada uma análise estatística adequada?

Respostas : "sim"; "não".

Risco de enviesamento : sem risco : < 25% das respostas negativas, baixo risco de 25 a 50 % das respostas negativas, risco moderado de 50 a 75%, risco elevado : > 75%.

Dos seis artigos de casos controlos, três (Caisey, L. et al. 2008, Yokoyama, M. et al. 2008, Giuca, M. R. et al. 2009) tiveram 70% de risco de enviesamento ou seja um risco baixo. Falharam nas perguntas « 6 » e « 7 » sobre os fatores de confusão. Os factores de risco « tabagismo » e « diabetes » por exemplo não foram tidos em conta na seleção dos casos e casos controlos por isso a respostas as perguntas « 6 » e « 7 » foi negativa. Pois nesses artigos, os casos controlos

não foram selecionados Os três artigos restantes, consideramos se «sem risco ». Portanto, todos podem ser incluídos, consideramos que aumentam a qualidade e a transparência da pesquisa.

Tabela 4

Risco de enviesamento específico para os estudos de coorte incluídos

Autores / Ano	1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°	8°	9°	10°	11°	%	Risco de Viés
Figuro et al. (2010)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	90,9	Sem riscos
Carillo de Albornoz et al. (2010)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Desconhecido	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	90,9	Sem riscos
Markou et al. (2011)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	90,9	Sem riscos
Khosravisamani et al. (2014)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	81,81	Sem riscos
Gursoy et al. (2016)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	90,9	Sem riscos
Alves et al. (2017)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	90,9	Sem riscos

Perguntas : 1°. Os dois grupos eram semelhantes e recrutados a partir da mesma população ? . 2°. As exposições foram medidas de forma semelhante para atribuir as pessoas a grupos expostos e não expostos?. 3°. A exposição foi medida de forma válida e fiável? 4°. Foram identificados fatores de confusão? . 5°. Foram declaradas estratégias para lidar com fatores de confusão? . 6°. Os grupos/participantes estavam livres do desfecho no início do estudo (ou no momento da exposição)? . 7°. Os resultados foram medidos de forma válida e fiável? . 8°. O tempo de seguimento foi reportado e suficiente para ser suficientemente longo para que o resultado ocorresse? . 9°. O acompanhamento foi completo e, se não, as razões para perder o seguimento foram descritas e exploradas? . 10°. Foram utilizadas estratégias para lidar com o acompanhamento incompleto? . 11°. Foi utilizada uma análise estatística adequada?

Respostas : "sim"; «não».

Risco de enviesamento: sem risco < 25% das respostas negativas, baixo risco (25 a 50) % das respostas negativas, risco moderado de 50 a 75%, risco elevado > 75%.

De forma geral, os ensaios clínicos de coorte incluídos nesta revisão sistemática apresentam elevada qualidade metodológica, ou seja baixo risco de viés. Figuero et al., (2010) ; Markou et al., (2011) ; Khosravisamani et al., (2014) ; Gursoy et al., (2016) falharam na pergunta 10 onde tiverem uma resposta negativa « não », uma vez que os autores não apresentaram uma estratégia para o follow-up das pacientes.

Tabela 5

Risco de viés específico para o estudo transversal incluído.

Autor / Ano	1º	2º	3º	4º	5º	6º	7º	8º	%	Risco de Viés
Wang, Y. et al. (2015)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	100	Sem riscos

Perguntas : 1º. Os critérios de inclusão na amostra foram claramente definidos? . 2º. Os sujeitos do estudo e o cenário foram descritos em detalhes?. 3º. A exposição foi medida de forma válida e fiável? . 4º. Foram utilizados critérios objetivos e padronizados para medir a condição? . 5º. Foram identificados fatores de confusão? . 6º. Foram declaradas estratégias para lidar com fatores de confusão? . 7º. Os resultados foram medidos de forma válida e fiável? . 8º. Foi utilizada uma análise estatística adequada?

Respostas : "sim"; "não" .

Risco de enviesamento : sem risco < 25% das respostas negativas, baixo risco (25 a 50) % das respostas negativas, risco moderado de 50 a 75%, risco elevado > 75%.

A análise de Wang et al. (2015), único estudo transversal desse trabalho é considerado artigo de alta qualidade pelo que foi incluído na revisão.

3.3. Síntese dos principais resultados

Um total de treze artigos foi incluído para esta revisão sistemática. Os artigos selecionados têm como principal abordagem o impacto das alterações hormonais femininas na saúde bucal.

No estudo de Caisey et al. (2008) foi analisado o impacto da idade e do estado hormonal nas propriedades funcionais dos lábios das mulheres. Foram comparados quatro grupos de mulheres foram: mulheres jovens com ciclos menstruais normais, mulheres mais velhas com ciclos menstruais normais, mulheres pós-menopáusicas e mulheres pós-menopáusicas recebendo terapia de reposição hormonal (TRH). Vários parâmetros como taxa de excreção de sebo, perda de água transepidermica (TEWL), amortecimento mecânico, cor e acuidade tátil foram medidos e comparados. Os resultados mostraram que alterações no TEWL, amortecimento mecânico e acuidade tátil estavam ligadas à idade, enquanto o aumento da escuridão labial poderia ser devido às hormonas. A taxa de excreção de sebo também foi claramente associada ao estado hormonal.

Yokoyama et al. (2008) investigaram a relação entre as coincidações de estradiol e as condições periodontais em gestantes. Foram estudadas amostras de saliva em 22 grávidas e 15 não grávidas, e uma reação quantitativa em cadeia da polimerase em tempo real foi realizada para determinar as concentrações de *Campylobacter rectus* (*C. rectus*). Os investigadores observaram correlações positivas entre os níveis de *C. rectus* e as concentrações de estradiol, bem como entre os níveis de *C. rectus* e a percentagem de locais com DP = 4 mm em mulheres grávidas. Este aumento pode estar associado a concentrações aumentadas de estradiol na saliva, contribuindo potencialmente para a progressão da doença periodontal durante a gravidez.

Giuca et al. (2009) avaliaram através do seu estudo os potenciais benefícios da terapia estrogénica na melhoria da mucosa oral (gingivite e sangramento), produção de saliva e alteração do paladar. Foram avaliadas 95 mulheres, 81 com os seguintes tratamentos : 38 tratadas com estrogénios, 43 com terapia baseada em fitoestrógenos, e 14 mulheres com sintomas não foram tratados terapeuticamente. Os resultados sugerem que tanto o estrogénio quanto a fitoterapia têm o potencial de aliviar as alterações da cavidade oral em mulheres menopáusicas, no entanto, o estrogénio verificou-se mais eficaz que a fitoterapia na melhoria da alteração do paladar.

O estudo de Carrillo-de-Albornoz et al. (2010) teve como objetivo determinar se a inflamação gengival exacerbada durante a gravidez está associada ao aumento dos níveis das hormonas salivares. A pesquisa envolveu 48 mulheres grávidas e 28 não grávidas, com o objetivo de avaliar as variações hormonais, microbiológicas e clínicas ao longo dos três trimestres da gravidez e três meses após o parto. Os resultados mostraram que, embora a proporção de patógenos periodontais subgengivais não tenha mudado significativamente durante a gravidez, ocorreram diferenças significativas após o parto. As pacientes positivas para *Porphyromonas gingivalis* apresentaram maior inflamação gengival, sem relação com os níveis de placa, e foi encontrada correlação entre os níveis hormonais maternos e a presença de *P. gingivalis* e *Prevotella intermedia*.

Figuro et al. (2010) investigaram a associação entre inflamação gengival exacerbada em gestantes e alterações nos níveis de hormonas salivares e níveis de interleucina-1 β (IL-1 β) e prostaglandina-E2 (PGE2) no líquido crevicular gengival (GCF). Este estudo de coorte envolveu 48 gestantes sem periodontite, avaliadas em diferentes trimestres e aos 3 meses pós-parto, bem como 28 mulheres não grávidas avaliadas duas vezes com um intervalo de 6 meses. Foram medidos os índices gengivais e de placa salivar, progesterona e estradiol e os níveis de IL-1 β e PGE2 no GCF. As mulheres grávidas apresentaram um aumento na inflamação das gengivas, apesar de manterem valores baixos de placa. No entanto, não foram observadas alterações nos níveis de IL-1 β e PGE2 durante a gravidez e não foi encontrada correlação significativa entre o aumento da inflamação gengival e os níveis hormonais salivares.

Markou et al. (2011) analisaram a influência dos hormonas sexuais nas citocinas pró-inflamatórias no tecido gengival de mulheres saudáveis na pré-menopausa. Foram estudadas 18 mulheres com ciclos menstruais estáveis e gengivas saudáveis. Os níveis de citocinas foram medidos em dois momentos específicos do ciclo menstrual (ovulação e pico de progesterona) e os resultados mostraram um aumento subclínico da IL-6 no pico da progesterona, sem alterações clínicas significativas no periodonto. O estudo destaca a correlação entre flutuações hormonais e respostas inflamatórias no tecido gengival. Os resultados sugerem que as flutuações hormonais durante o ciclo menstrual podem modular as respostas inflamatórias no periodonto, mesmo na ausência de sinais clínicos óbvios.

Dzeletovic et al. (2012) apresentam um estudo sobre os efeitos dos níveis séricos de estrogénio no fluxo sanguíneo da polpa dentária em mulheres em diferentes fases do ciclo menstrual e

menopausa. O estudo incluiu 20 mulheres, grupo 1 (n = 10) estava na pré-menopausa e grupo 2 (n = 10) na pós-menopausa. O estudo utilizou a dopplerfluxometria a laser e a análise de wavelet para avaliar a dinâmica do fluxo sanguíneo. Os resultados indicaram que os níveis de estrogénio influenciaram significativamente o fluxo sanguíneo e suas oscilações, com diferenças observadas entre mulheres na pré e pós-menopausa. Os níveis de estrogénio têm um impacto significativo na microcirculação da polpa dentária e podem influenciar a resposta a materiais dentários contendo componentes estrogênicos.

Khosravisamanni et al. (2014) estuda o impacto do ciclo menstrual nos níveis de citocinas inflamatórias no líquido crevicular gengival e o seu efeito na saúde periodontal. O estudo incluiu 27 mulheres com ciclos menstruais regulares e sem doença periodontal. Foram colhidas amostras de saliva e fluido crevicular gengival em 3 fases do ciclo: menstruação (MD), ovulação (OD) e pré-menstruação (PmD). Os de IL-1 β e TNF- α no líquido crevicular gengival aumentaram durante o ciclo menstrual, com aumento significativo observado para TNF- α . Além disso, os participantes experimentaram aumento da inflamação gengival durante o ciclo, conforme indicado pelos resultados do Índice Gengival Modificado (MGI). Neste estudo também foram examinados os níveis salivares de estradiol e progesterona, tendo sido encontrando um aumento significativo nos níveis de estradiol durante o ciclo. O ciclo menstrual parece influenciar o periodonto e induzir condições inflamatórias.

O estudo de Wang et al. (2015) examina a associação entre a concentração sérica de 17 β -estradiol, o tratamento hormonal de substituição e a altura da crista alveolar em mulheres pós-menopáusicas. O estudo incluiu 613 mulheres e não encontrou associação significativa entre os níveis séricos de E2 e a perda óssea alveolar. No entanto, foi observada uma associação significativa com tratamentos hormonais prévios, indicando que as mulheres que nunca tinham utilizado tratamentos hormonais apresentaram maior perda óssea alveolar em comparação com as usuárias atuais ou anteriores. O tratamento hormonal em mulheres pós-menopáusicas pode estar associado a uma redução da perda óssea alveolar. O estudo de Lu et al. (2016) teve como objetivo investigar a potencial relação entre supostas bactérias periodontopáticas e herpesvírus na periodontite crónica materna. O estudo incluiu 36 gestantes com periodontite crónica e 36 gestantes com estado periodontal saudável. Os investigadores analisaram amostras de saliva para a presença de seis espécies de bactérias consideradas periodontopáticas e três herpesvírus. A análise comparativa não revelou alterações significativas nas concentrações de estradiol e

progesterona na saliva entre os dois grupos estudados, nem entre a taxa de detecção das bactérias estudadas. Contudo, a taxa de coinfeção do vírus *Epstein-Barr* (EBV) e *Porphyromonas gingivalis* (Pg) foi significativamente maior no grupo de grávidas com periodontite crónica. Isso sugere que a coinfeção com EBV e Pg pode promover o desenvolvimento de periodontite crónica em mulheres grávidas.

O estudo de Gürsoy et al. (2016) envolveu 30 mulheres caucasianas grávidas, saudáveis, não fumadoras, livres de periodontite e 24 mulheres não grávidas como grupo controle. As concentrações salivares de defensas foram medidas em três momentos durante a gravidez e duas vezes após o parto. Após ajuste para placa visível e sangramento gengival, concentrações salivares reduzidas de hBD-1, hBD-2 e HNP-1 foram encontradas durante o terceiro trimestre, enquanto as concentrações de hBD-3 permaneceram estáveis durante a gravidez e consultas pós-parto. A autora concluiu que parece haver regulação independente para cada defesa antimicrobiana na cavidade oral durante a gravidez, apesar de suas semelhanças.

Alves et al. (2017) estudaram a influência dos hormonas sexuais femininas na percepção sensorial de mulheres saudáveis durante o ciclo menstrual. O estudo envolveu 39 mulheres com ciclos menstruais regulares. Os pesquisadores mediram os níveis hormonais na saliva e realizaram avaliações somatossensoriais, gustativas e olfativas em diferentes fases do ciclo menstrual. Os resultados mostraram que os níveis de estrogénio e progesterona se correlacionaram com alterações nos limiares de dor, percepção gustativa e olfativa e sensibilidade somatossensorial. Flutuações nos níveis de estrogénio e progesterona podem afetar a percepção sensorial e a sensibilidade à dor em mulheres durante o ciclo menstrual.

Massoni et al. (2019) investigaram a correlação entre saúde periodontal, biofilme subgengival e níveis hormonais em gestantes em diferentes estágios da gravidez. O estudo incluiu 67 mulheres de clínicas de pré-natal no Brasil: 52 grávidas divididas em 3 grupos por trimestre gestacional e 15 não-grávidas como controle. Foram realizados exames periodontais clínicos, coleta de biofilme subgengival e análise hormonal nas participantes. As amostras de biofilme subgengival foram analisadas por PCR para quantificação de bactérias periodontopáticas. Neste estudo verificou-se uma correlação entre a composição do biofilme subgengival, os níveis hormonais e a saúde periodontal em mulheres grávidas. O diagnóstico clínico durante a gestação foi positivamente correlacionado com a quantidade total de bactérias.

Na tabela 6 são apresentadas as informações gerais (autor, ano de publicação) e os aspetos mais relevantes dos estudos seleccionados para esta revisão sistemática. São incluídos também os objetivos, parâmetros avaliados e, por fim, os principais resultados de cada estudo.

Na tabela 7 encontram-se os parâmetros peri-implantares, de concentração hormonal, substâncias antimicrobianas, citocinas, bactérias periodontopatogénicas dos artigos seleccionados.

Tabela 6

Características gerais dos ensaios clínicos incluídos na revisão sistemática

Autores/ Ano	País	Tipo de estudo	Nº	Idade	Objetivos Artigos	Paramêtros avaliados	Principais Resultados
Caisey et al., (2008)	França	Caso control	80 20C ; 20 pré-menopausa (PM); 20 menopausa (M); 20 menopausa, com terapia hormonal substituição (MTHS)	23 – 58	Investigar a influência da idade e do estado hormonal em algumas propriedades funcionais dos lábios das mulheres.	SER, TEWL, MGL, L	As mudanças nos lábios estão ligadas à idade, enquanto o aumento na escuridão dos lábios e a taxa de excreção de sebo pode ser devido ao estado hormonal.
Yokoyama et al., (2008)	Canadá	Caso controlo	37: 22 grávidas e 17 não grávidas	25 – 41	Investigar a relação entre os níveis de <i>C. rectus</i> na saliva e o estado periodontal de mulheres grávidas.	PD BOP Estradiol <i>C. rectus</i>	As mulheres grávidas têm concentrações mais elevadas de estradiol salivar e bolsas periodontais mais elevadas (= 4 mm) do que as mulheres não grávidas.
Figueiro et al., (2010)	Espanha	Coorte	76 48 grávidas 28 mulheres não grávidas	20 – 35	verificar se a inflamação gengival na gravidez está associada ao aumento dos níveis hormonais na saliva e às mudanças nos níveis IL-1 β e PGE2 no fluido crevicular gengival.	Progesterona Estradiol IL-1 β PGE2 GI	A pesar das grávidas apresentaram aumento no índice gengival, os valores hormonais não se relacionam com os níveis de IL-1 β e PGE2.

Autores/ Ano	País	Tipo de estudo	Nº	Idade	Objetivos Artigos	Parâmetros avaliados	Principais Resultados
Giuca et al., (2009)	Itália	Caso controle	95: 14 sem terapia; 38 com HT; 43 com fitoterapia	45 - 58	Estudar se a terapia de reposição hormonal prescrita para menopausadas tem benefícios no desconforto bucal.	Estradiol, IP, IG, GBI.	Os pacientes que receberam um tratamento hormonal tiveram uma melhoria ou desaparecimento dos sintomas na cavidade oral.
Carrillo-de-Albornoz et al., (2010)	Espanha	Coorte Longitudinal	76 48 grávidas 28 não grávidas	20 - 35	Determinar se a inflamação gengival exacerbada em mulheres grávidas está relacionada com alterações no biofilme subgengival induzidas pelo aumento dos níveis hormonais.	IP : P Gingivalis + P Ginvivalis - IG : P Gingivalis+ P Ginvivalis -	Foram encontradas correlações entre os níveis hormonais maternos e P. gingivalis e Prevotella intermedia.
Markou et al., (2011)	Grécia	Coorte Longitudinal	18	19 - 25	Investigar uma correlação entre os níveis de citocinas pro-inflamatórias específicas no fluido crevicular e das hormonas sexuais durante a ovulação e o pico de progesterona	TNF- α IL-1 β IL-6 IL-8	Uma diferença estatisticamente significativa foi observada para IL-6 entre a ovulação e o pico de progesterona.
Dzeletovic et al., (2012)	Sérvia e Montenegro	Caso Controle	20 10 pré-menopausa (PM); 10 post menopausa	19 - 66	Investigar as mudanças nos níveis séricos de estrogénios associados ao ciclo menstrual e à pos menopausa no fluxo sanguíneo da polpa dentária	PBF Estradiol	Os fluxos sanguíneos da polpa dentária de mulheres jovens na fase menstrual e pós-menstruais foram semelhantes e menores do que os de mulheres jovens no meio do ciclo menstrual

Autores/Ano	País	Tipo de estudo	Nº	Idade	Objetivos Artigos	Parâmetros avaliados	Principais Resultados
Khosravismani et al., (2014)	Irão	Coorte	27	18 - 25	Investigar o efeito do ciclo menstrual nos níveis de IL-1 β e TNF- α no líquido crevicular gengival em mulheres periodontalmente saudáveis.	TNF- α IL-1 β GBI MGI	Ambos os níveis de GBI, MGI, IL-1 β e TNF- α aumentaram significativamente durante as diferentes fases do ciclo menstrual.
Wang et al., (2015)	Estados Unidos	Transversal	613 pós-menopausa	53 - 83	Analisar a associação da perda óssea alveolar com o nível sérico de E2 e o uso de terapia hormonal de substituição	PD BOP Concentração estradiol ACH	Não houve relação entre as concentrações de estradiol o ACH. O uso de terapia hormonal tem um efeito protetor sobre a perda óssea alveolar em mulheres pós-menopáusicas.
Gürsoy et al., (2016)	Finlândia	Coorte	54: 30 grávidas; 24 não grávidas	24 - 36	Analisar os níveis salivares de beta defensas e peptídeo neutrófilo em gestantes e relacioná-los com seu estado periodontal.	VPI BOP Estradiol Progesterona hBD-1 hBD-2 hBD-3 HNP-1	Durante o 3º trimestre, foram observadas concentrações salivares reduzidas de hBD-1, hBD-2 e HNP-1. hBD-3 não se alterou durante a gravidez
Lu et al., (2016)	China	Caso Controle	72	20 - 40	Explorar a relação potencial entre 6 bactérias periodontopáticas e herpesvírus na periodontite crônica em grávidas.	IP BOP PD CAL	Os níveis de progesterona e estradiol e das bactérias estudadas não foram significativamente diferentes entre os 2 grupos estudados. Maior taxa de co-infecção entre EPV e Pg nas grávidas com periodontite crônica.

Autores/ Ano	País	Tipo de estudo	Nº	Idade	Objetivos Artigos	Paramêtros avaliados	Principais Resultados
Alves et al., (2017)	Brasil	Coorte Longitudinal	39	19 - 47	Investigar os limiares somatossensoriais do trigemeos, gustativos e olfativos durante o ciclo menstrual e sua associação com os níveis de estradiol e progesterona na saliva	Fluxo salivar Estrógeno Progesterona Avaliação somatossensorial	A variação na concentração de estrogênio e progesterona durante o ciclo menstrual faz com que a sensibilidade da boca, do paladar e somatossensorial varie.
Massoni et al., (2019)	Brasil	Caso Controle	67 52 grávidas 15 não grávidas (C)	18 - 35	Relacionar as condições periodontais clínicas com o biofilme subgengival em mulheres em diferentes trimestres de gestação.	Periodontite (%) Gengivite (%) Saúde Periodontal (%) Biofilme	O diagnóstico clínico periodontal correlacionou-se positivamente com a quantificação da microbiota subgengival durante a gravidez

Tabela 7

Parâmetros peri-implantares, de concentração hormonal, substâncias antimicrobianas, citocinas, bactérias periodontopatogénicas.

AUTORES/ ANO	POPULAÇÃO	IDADE	OBJETIVO	RESULTADOS				CONCLUSÃO	
				(parâmetros de concentração hormonal substancias antimicrobianas/citoquinas/bactérias periodonto-patogenicas)					
				Grupo1	Grupo2	Grupo3	Grupo4		
Caisey et al., 2008	80	23 - 58	Investigar a influencia da idade e do estado hormonal em algunas propiedades funcionais los labios das mulheres	<u>SER</u> (mg/cm2)	55	57	44	63	As alterações na TEWL, o amortecimento mecanico e a acuidade tatil parecem estar ligados à idade. Por outro lado, o escurecimento labial pode ser atribuido principalmente a fatores hormonais como o SER
				<u>TEWL</u> (mg/cm2/m)	69	44	42	45	
				<u>Labio inf</u>	205	197	201	191	
				<u>MGL</u>					
				<u>Labio sup</u>	193	185	190	178	
			<u>L</u>	51	51,2	49,3	51,6		
Yokoyamaya et al., 2008	37	25 - 41	Investigar a relação entre os niveis de <i>C. rectus</i> na saliva e o estado periodontal das mulheres grávidas	Grávidas		Não Grávidas		Verificaram-se correlações positivas entre as concentrações de estradiol e o percentagem de locais PD = 4mn e entre os niveis de <i>C.Rectus</i> . <i>C Rectus</i> aumenta a microfloral oral das mulheres grávidas e contribui para progressão da doenca periodontal.	
				<u>PD</u> = 14,5% <u>BOP</u> = 69,5% <u>Estradiol</u> = 115,2 pg/ml <u>C.Rectus</u> : 0,531%	<u>PD</u> = 2,7% <u>BOP</u> = 53,8 % <u>Estradiol</u> = 11,2 pg/ml <u>C.Rectus</u> = 0,316%				
Figuro et al., 2010	76	20 - 35	Verificar se a inflamação gengival na gravidez está associada ao aumento dos niveis hormonais na saliva e a mudancas nos niveis IL-1β e PGE2 no fluido crevicular gengival.	Grávidas (3° trimestre)		Não Grávidas		O aumento da inflação gengival durante a gravidez não está associado ao aumento das concentrações salivares de progesterona ou estradiol ou com alterações nos niveis de PGE2 ou IL-1β.	
				<u>Progesterona</u> = 1543,10 pg/ml <u>Estradiol</u> = 24,38 pg/ml <u>IL-1 β</u> = 85,27 ng/ml <u>PGE2</u> = 69,56 ng/ml <u>IG</u> = 1,14	<u>Progesterona</u> = 20,63 pg/ml <u>Estradiol</u> = 0,01 pg/ml <u>IL-1 β</u> = 14,00 ng/ml <u>PGE2</u> = 80,39 ng/ml <u>IG</u> = 0,65				

Legenda : *C. rectus* – *Campylobacter rectus* ; BOP – Sangramento à sondagem ; IG – ; Índice gengival ; IL-1 β – Interleucina 1- β; SER – Taxa de secreção de sebo; TEWL – Perda de água transepidermica ; MGL – Nível medio de cinzento do lábio; L – luminosidade lábio superior; PD – Profundidade de Bolsa ; PGE2 – Prostaglandina E2

Parâmetros peri-implantares, de concentração hormonal, substâncias antimicrobianas, citocinas, bactéria periodontopatogénicas.

AUTORES / ANO	POPULAÇÃO	IDADE	OBJETIVO	RESULTADOS					CONCLUSÃO
				(parâmetros de concentração hormonal substâncias antimicrobianas/citocinas/bactérias periodontopatogénicas)					
Giuca et al., 2009	95	45 - 58	Estudar se a terapia de reposição hormonal prescrita na menopausa tem benefícios no desconforto bucal.	<u>GBI com estrogénioterapia</u> (42,47%)		<u>GBI com fitoterapia</u> (15,07%)			A administração de estrogénio e fitoestrogénio demonstrou benefícios para mulheres na menopausa que sofrem de alterações salivares ou ao paladar, sangramento gengival ou gengivite por exemplo.
				. Melhoria dos sintomas iniciais (15,07%) . Cura completa (27,4%)		. Melhoria dos sintomas iniciais (16,44%) . Cura completa (41,1%)			
Carillo de Albornoz et al., 2010	76	20 - 35	Determinar se a inflamação gengival exacerbada em grávidas esta relacionada com a alteração no biofilme subgingival induzida pelo aumento dos níveis hormonais.		<i>1º Trim</i>	<i>2º Trim</i>	<i>3º Trim</i>	<i>Pós parto</i>	Foram encontradas diferenças qualitativas nos agentes patogénicos periodontais desde a gravidez até ao pós-parto. Os pacientes nos quais foi detectada a presença de <i>P. gingivalis</i> apresentaram sinais de maior inflamação gengival.
				<u>IP :</u> <u><i>P. gingivalis</i> +</u>	0,78	0,74	0,75	0,79	
				<u><i>P. gingivalis</i> -</u>	0,67	0,60	0,61	0,69	
				<u>IG :</u> <u><i>P. gingivalis</i> +</u>	1,10	1,34	1,35	0,90	
				<u><i>P. gingivalis</i> -</u>	0,94	0,98	0,98	0,99	
Markou et al., 2011	18	19 - 25	Investigar uma correlação entre os níveis de citocinas pró-inflamatórias específicas no fluido crevicular e das hormonas sexuais durante a ovulação e o pico de progesterona.		<u>Ovulação</u>		<u>Pico progesterona</u>		Não houve diferença significativa entre as duas medidas para IL-1β; IL-8; para e TNF- α; Mas foi detectado uma diferença relevante na concentração de IL-6 quando comparados os momentos de ovulação e pico da progesterona.
				- <i>TNF- α</i>	25,85		26,33		
				- <i>IL-1β</i>	13,34		14,10		
				- <i>IL-6</i>	5,88		10,13		
				- <i>IL-8</i>	18,67		19,47		

Legenda : GBI – Índice de sangramento gengival ; IP – Índice de placa; IL-1β – Interleucina 1 beta ; IL-6 – interleucina 6; IL-8 – interleucina 8; *P. gingivalis* – Porphyromonas gingivalis ; TNF- α – Tumor necrosis factor

Parâmetros peri-implantares, de concentração hormonal, substâncias antimicrobianas, citocinas, bactéria periodontopatogénicas.

AUTORES / ANO	POPULAÇÃO	IDADE	OBJETIVO	RESULTADOS (parâmetros de concentração hormonal substâncias antimicrobianas/citocinas/bactérias periodontopatogénicas)				CONCLUSÃO	
					<u>Prémenopausa</u> Meio Período Ciclo menstrual		<u>Pos menopausa</u>		
Dzeletovic et al., 2012	20	19-66	Investigar as mudanças nos níveis séricos de estrogénio associado ao ciclo menstrual e a pos-menopausa no fluxo sanguíneo dentária	<i>PBF</i>	6,9	3,54		3,76	A fase menstrual do ciclo menstrual e a pos-menopausa apresentam um diminuição semelhante do PBF, mas as oscilações do PBF são afetadas de forma diferente na fase de meio do ciclo.
				<i>Estradiol</i>	275	78		37	
Khosravismani et al., 2014	27	18 - 25	Investigar o efeito do ciclo menstrual nos níveis de IL-1 β e TNF- α . no fluido crevicular gengival em mulheres periodontalmente saudáveis.		<i>OD</i>	<i>PmD</i>	<i>MD</i>	Os níveis de TNF- α . e IL-1 β no fluido crevicular gengival aumentaram durante o ciclo menstrual, embora o aumento tenha sido significado apenas para o TNF- α . O ciclo menstrual influencia o periodonto e induz condições inflamatórias.	
				<i>TNF- α</i> (pg/ml)		1,062	2,722		0,944
				<i>IL-1β</i> (pg/ml)		123,317	138,375		109,341
				<i>GBI</i>		5,528	1,215		2,206
			<i>MGI</i>		0,206	0,085	0,095		
Wang et al., 2015	613	53 - 83	Analisar a associação da perda óssea alveolar com o nível sérico de E2 e o uso de terapia hormonal		Uso HT	Nunca usou HT	O uso de terapia hormonal pode ter um efeito protetor contra a perda óssea alveolar em mulheres na pós-menopausa, mas uma única medida do nível sérico de estradiol não mostrou associação significativa com a saúde óssea oral.		
				Altura média ACH na boca inteira (mm) Pior site ACH (mm)	2,32 4,42	2,49 4,73			

Legenda : ACH – Altura Crista Alveolar ; GBI – Índice de sangramento gengival; MGI – índice gengival modificado ; IL-1 β – Interleucina 1- β ; PBF – TNF- α CTumor Necrosis Factor – α

Parâmetros peri-implantares, de concentração hormonal, substâncias antimicrobianas, citocinas, bactéria periodontopatogénicas.

AUTORES / ANO	POPULAÇÃO	IDADE	OBJETIVO	RESULTADOS		CONCLUSÃO	
				(parâmetros de concentração hormonal substâncias antimicrobianas/citocinas/bactérias periodontopatogénicas)			
Gursoy et al., 2016	54	24 - 36	Analisar as níveis salivares de beta defensinas e peptideo neutrofilico em mulheres grávidas e os relacionar com seu estado periodontal		<i>Grávidas</i> 3° trim	<i>Não Grávidas</i>	A gravidez tem efeitos supressores das concentrações salivares de hBD-1, hBD-2 e HNP-1 enquanto a de hBD-3 permanece inalterada. Os altos níveis de estradiol e progesterona podem ter um papel na inibição da resposta imunocelular local, e portanto serem reponsaveis pelo aumento das percentagens de índice de placa visível e a sangramento à sondagem.
				<i>VPI (%)</i>	18,08	8,07	
				<i>BOP (%)</i>	28,57	5,09	
				<i>Estradiol (pg/ml)</i>	49,41	2,65	
				<i>Progesterona (pg/ml)</i>	1803,00	18,32	
				<i>hBD-1 (pg/ml)</i>	498,39	1623,85	
				<i>hBD-2 (pg/ml)</i>	77,30	170,95	
	<i>hBD-3 (pg/ml)</i>	605,58	415,66				
	<i>HNP-1 (pg/ml)</i>	25,31	43,26				
Lu et al., 2016	72	20 - 40	Estudar a relação entre bacterias periodonpaticas e herpesvirus na periodontite crónica materna.		<i>Grávidas</i>	<i>Não grávidas</i>	Embora a co-infecção do EBV + Pg tenha sido significativamente diferente entre os dois grupos (P = 0,028), a co-infecção de outros microrganismos não mostrou diferenças significativas entre os dois grupos.
				<i>EBV + Pg</i>	75,0 %	50,0 %	
				<i>HCMV + Pg</i>	5.6 %	2.8 %	
	<i>HSV+Pg</i>	5.6 %	2.8 %				

Legenda : BOP – Sangramento à sondagem; EBV – Epstein-Bar virus; hBD-1-2-3 – Human beta-defensins ; HCMV– human cytomegalovirus; HNP-1– Human Neutrophil Peptide ; HSV – herpes simplex virus; visível; ; Pg – *Porphyromonas gingivalis*; VPI – Índice de placa visível

4. DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática, visa investigar se existe alguma associação entre a flutuações das hormonas sexuais femininas e a saúde oral. Dos treze artigos incluídos, três abordam as flutuações hormonais durante o ciclo menstrual, seis, as alterações hormonais durante a gravidez, três durante a menopausa, e 1 as alterações hormonais que ocorrem em ambos os estados- ciclo menstrual e menopausa. Em todos os artigos é feita a correlação hormonal com diversos componentes que afetam a cavidade oral tais como citocinas pro-inflamatórias, defensinas, prostaglandinas, recetores somatosensoriais e o próprio biofilme da cavidade oral.

As flutuações hormonais que ocorrem nas 3 fases mencionadas tornam a mulher mais susceptível a problemas de saúde oral não só devido ao afluxo sanguíneo ao tecido gengival, mas também devido à resposta inflamatória resultante da acumulação da placa bacteriana. Estas alterações podem levar à gengivite, ao desenvolvimento de doença periodontal, bem como a outros problemas de saúde oral (Stevenson, 2011; Kessler, 2017).

Ciclo menstrual

Durante o ciclo menstrual as alterações hormonais, em particular o aumento da progesterona, podem causar manifestações orais que incluem gengivas vermelhas brilhantes e inchadas - sangramento das gengivas, glândulas salivares inchadas e desenvolvimento de aftas. A gengivite menstrual associada ao ciclo menstrual desaparece habitualmente após o início do período.

O estudo de Markou et al. (2011) observou que os níveis de TNF- α permaneceram constantes durante o ciclo menstrual. Este resultado contrasta com estudos anteriores (Brännstrom et al., 2013) que reportaram flutuações nos valores dessa citocina durante o ciclo menstrual. Observaram um aumento subclínico significativo nos níveis de IL-6 durante o pico de progesterona (10,1 pg/amostra) em comparação com a ovulação (5,9 pg/amostra). Este aumento no pico de progesterona não é, no entanto acompanhado de alterações clínicas no periodonto. Os parâmetros clínicos, como o IP e o BOP, mantiveram-se estáveis, sugerindo que a saúde periodontal foi preservada ao longo de todo o ciclo. Estes autores concluem que, durante o ciclo menstrual, a inflamação gengival é mínima e, se, houver um bom controle da placa bacteriana, as alterações hormonais têm

uma influência limitada na saúde periodontal. Isso sugere que, embora as flutuações hormonais possam afetar os níveis de citocinas, elas não necessariamente resultam em alterações clínicas perceptíveis no periodonto.

Ao contrário do estudo anterior, Khosravisamani et al., (2014) observaram que as flutuações nos níveis das hormonas sexuais durante o ciclo menstrual afetam significativamente a resposta inflamatória no periodonto. As alterações nos níveis de progesterona e estrogénio ao longo do ciclo estão associadas a um aumento da produção de citocinas inflamatórias, como a IL-1 β e o TNF- α , no fluido crevicular gengival, particularmente durante a fase de ovulação. Essas mudanças hormonais parecem influenciar a gravidade da inflamação gengival e a resposta inflamatória do sistema imunitário nos tecidos periodontais como referido por outros autores (Baser et al., 2009 ; Buduneli et al., 2011). Foi também detectada uma relação positiva e significativa entre o índice de sangramento gengival e a progesterona salivar quando comparamos as fases de ovulação e de pré-menstruação.

No estudo de Alves et al. (2017) a concentração salivar de progesterona aumentada durante o ciclo menstrual associou-se positivamente com dor profunda na face e um elevado limiar ao gosto salgado. Os baixos níveis de estrogénio na fase menstrual do ciclo associaram-se com um elevado limiar para a dor no antebraço e braço e para o tacto e dor superficial. Os mecanismos de controle da microcirculação da polpa dentária e neuromodulação sensorial são influenciados pelos níveis endógenos de estrogénio durante o ciclo menstrual em concordância com Jukic et al. (2003).

No estudo de Dzeletovic et al. (2012), o fluxo sanguíneo da polpa dentária variou significativamente durante o ciclo menstrual em mulheres jovens, sendo maior na fase de meio do ciclo (com níveis elevados de estrogénio) em comparação com a fase menstrual (níveis baixos de estrogénio). Existe uma correlação significativa entre os baixos níveis séricos de estrogénio e a diminuição de PBF assim como observado por Mariotti e Mawhinney (2013).

Em resumo, ambos os estudos, Alves et al. (2017) e Dzeletovic et al. (2012) investigaram os efeitos dos níveis de estrogénio em mulheres durante diferentes fases do ciclo menstrual. Os dois estudos encontraram diferenças significativas nos parâmetros medidos (sensibilidade neuronal e fluxo sanguíneo pulpar dental, respectivamente) entre as fases do

ciclo menstrual com altos e baixos níveis de estrogênio corroboradas por Jukic et al. (2003) e Dale et al. (2002)

Gravidez

Os níveis hormonais alteram-se consideravelmente durante a gravidez observando-se um aumento progressivo nas concentrações de progesterona e estrogênio entre o primeiro, segundo e terceiro trimestre. Um aumento do nível de progesterona, em particular, pode causar doenças nas gengivas em qualquer altura entre o segundo e o oitavo mês de gravidez: gengivite da gravidez.

O aumento das concentrações das hormonas femininas parecem promover um microambiente adequado para o desenvolvimento de bactérias periodopatogénicas. No estudo de Yokoyama et al., (2008) foram detetadas *P. intermedia*, *A. actinomycetemcomitans*, e *P. gingivalis* em números aumentados em saliva de grávidas, relativamente ao grupo controle. Ainda assim não foram observadas correlações significativas com a condição periodontal. No entanto, para além destes, Yokoyama detetou a presença de *C. rectus*, associou a mesma com os níveis aumentados de estradiol, também na saliva das grávidas e com um aumento de PD e BOP. Esta alteração no microbioma oral associado ao aumento do estrogénio já foi visto por outros autores (Vieira et al., 2017)

No estudo de Carrillo-de-Albornoz et al. (2010), assim como no anterior foram igualmente detetadas durante a gravidez os organismos *P. intermedia* *P. gingivalis*, *A. Actinomycetemcomitans* e *C. rectus*, sendo que a maior proporção observada foi de *F. nucleatum*. As espécies associadas ao aumento do GI e concomitantemente ao aumento de progesterona foram *P. gingivalis* e *P. intermedia*. A presença de *P. gingivalis* também se associou positivamente com o aumento de estradiol. Apenas *P. intermedia* se associou ao aumento de GI e IP. Este agravamento na condição gengival diminuiu (IG) após o parto, a assim como a microflora sofreu uma alteração qualitativa como observado por outros autores (Kornman e Loesche 1980; Kornman e Loesche 1982) apesar do aumento do IP. No estudo de Figueiro et al., (2010) não foi identificada uma correlação direta entre os níveis de progesterona e estradiol os marcadores inflamatórios avaliados, sugerindo que, apesar das mudanças hormonais durante a gravidez, essas alterações podem não ter um impacto direto na resposta inflamatória local dos tecidos gengivais. A ausência de diferenças significativas nos níveis de IL-1 β e PGE2 ao longo do estudo reforça essa ideia,

indicando que outros fatores ambientais podem estar envolvidos nas mudanças gengivais observadas. Como nos 2 estudos referidos anteriormente os resultados indicaram um aumento significativo da inflamação gengival durante a gravidez (GI) no entanto o IP manteve-se baixo.

Em relação ao estudo de Lu et al., (2016) grávidas já com periodontite instalada apresentavam bactérias periodontopatogénicas também identificadas no grupo de grávidas saudáveis: *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia* e *Treponema denticola*. Igualmente foram detetadas 3 vírus herpes: EBV, HCMV e HSV. A presença destes microrganismos não se relacionou com os níveis de progesterona e estradiol e apenas a coinfeção por EBV e *P. gingivalis* se associou com o agravamento da periodontite nas grávidas. A *P. gingivalis* do biofilme acaba por permitir o desenvolvimento de vírus em latência como o EBV que se infiltram posteriormente no periodonto como observado anteriormente por outros autores (Slots, 2009)

De acordo com os resultados de Gursoy, et al (2016) os níveis salivares de beta-defensina humana (hBD)-1 e 2, e de péptido neutrofílico humano (HNP)-1, apresentaram uma pequena flutuação mas, em geral, diminuíram. Isto sugere que a supressão da hBD-1, hBD-2 e HNP-1 salivar durante a gravidez está provavelmente relacionada com o aumento do estradiol e da progesterona, tal como relatado por Gursoy et al. em 2010 e 2014, que observaram que, apesar da resposta inflamatória nos tecidos gengivais, as actividades metaloproteicas dos neutrófilos e a cascata de citocinas relacionadas são suprimidas na cavidade oral ao longo da gestação.

Também se verificam resultados transversalmente idênticos no estudo de Massoni e colaboradores (2019) onde se verificou uma correlação positiva entre os níveis séricos de progesterona e a presença de *P. gingivalis* no primeiro trimestre e que essa bactéria estava presente em mais de metade das grávidas no segundo trimestre (52%). Mais uma vez, esta informação sugere que as flutuações hormonais podem influenciar a presença de agentes patogénicos específicos. Apesar destas associações, a saúde periodontal global dos participantes não apresentou variação significativa entre os diferentes trimestres, sugerindo que, embora as alterações hormonais possam afectar certas bactérias, não se traduzem necessariamente num impacto mensurável do estado periodontal.

É necessário ter em conta, para todos os estudos realizados durante a gravidez outros fatores que podem contribuir negativamente para a saúde oral tais como um maior consumo de alimentos ricos em açúcar, especialmente entre as refeições principais, o aumento da acidez bucal devido a episódios de vômito, a negligência com a higiene oral e mesmo a tendência a adiar os tratamentos odontológicos até o término da gravidez. (Jahan et al., 2022).

Menopausa

As alterações hormonais devidas à menopausa, nomeadamente a diminuição dos estrogénios, e também a toma de medicação específica por parte das mulheres mais velhas podem provocar manifestações orais com impacto negativo na sua qualidade de vida. Estas incluem diminuição do fluxo salivar, glossidinia, alteração do paladar, maior sensibilidade a alimentos e bebidas, predisposição para degeneração da articulação temporomandibular (ATM), aumento da perda óssea alveolar (Robinson et al., 2020)

No estudo de 2007, Caisey e colaboradores procuraram alterações na hidratação da superfície dos lábios, nas propriedades mecânicas dos lábios e na acuidade tátil dos lábios associadas à flutuação hormonal em mulheres de todas as idades. Não encontraram um efeito significativo nas propriedades dos lábios, mas apenas observaram uma tendência quando compararam mulheres na menopausa com ou sem terapia hormonal de substituição: lábios mais escuros e uma perda de água transepidermica mais baixa. Esta diminuição pode refletir-se numa função de barreira prejudicada e conduzir mais tarde à queilite crónica, como observado por Wang e colaboradores, 2022.

Giuca et al. (2009) observaram que a terapia hormonal de substituição e a fitoterapia proporcionam um aumento mais prolongado do estrogénio biodisponível o que tem um efeito direto na saúde oral. Parametros/sintomas como hipossalivação, gengivite (IG), alterações no gosto e sangramento gengival (GBI) melhoravam ou desapareciam quando as mulheres em menopausa faziam ambas as terapias sendo a eficácia da terapia com estrogénio mais notória na reversão da hipossalivação.

No estudo de Wang et al. (2015), os autores testaram se mulheres com baixos níveis séricos de estradiol poderiam estar predispostas à perda óssea alveolar e se o uso de terapia

hormonal de substituição na pós-menopausa poderia reverter a perda óssea oral. Os resultados sugerem que a terapia de substituição tem um efeito protetor na perda de osso alveolar em mulheres pós-menopáusicas. A perda de osso alveolar resulta num enfraquecimento das estruturas de suporte dos dentes e predispõe o paciente à mobilidade e perda dentária em concordância com estudos de Lamonte et al., 2013.

Já anteriormente, Dzeletovic et al. (2012) observou uma diminuição do fluxo sanguíneo da polpa dentária nas mulheres pós-menopáusicas associando-o com os baixos níveis séricos de estrogénio. Esta alteração na microcirculação pulpar tem impacto na vitalidade dos dentes como observado anteriormente por Mariotti e Mawhinney (2013).

Os resultados que se observaram nos estudos incluídos possuem, no entanto, algumas limitações que incluem a o número de participantes por vezes baixo, a falta de homogeneidade entre os grupos de mulheres e a elevada taxa de abandono do estudo. Ainda, torna-se difícil comparar concentrações hormonais avaliadas em diferentes dias, por vezes da mesma fase em estudo, assim como efetuar essas comparações em amostras biológicas diferentes: soro ou saliva.

III. CONCLUSÃO

Com base nos estudos incluídos na presente revisão sistemática, podemos concluir que as alterações hormonais femininas que ocorrem na vida das mulheres, principalmente durante o ciclo menstrual, gravidez e menopausa tem um impacto negativo na saúde oral. A hipersensibilidade dentária e gengival, a hipossalivação, glossidinia, cárie e doença periodontal estão entre as manifestações orais mais communmente associadas às flutuações de estrogénio e progesterona, sendo essencial informar as pacientes sobre estes periodos de transição hormonal. Essa consciencialização permite que estejam mais atentas a quaisquer alterações na cavidade bucal e procurem orientação profissional quando necessário.

IV. BIBLIOGRAFIA

- Abdullah, M., Ahsan, N., Akhand, A. A., Arora, S., Baharuddin, N. A., Chan, S. W., Cheah, C. W., Cooper, P. R., Hariri, F., Wan Hassan, W. N., M. Hussaini, H., Wan-Ibrahim, W. I., Ishak, R., Karim, M. M., Abu Kassim, N. L., J. Kleverlaan, C. Mohtarrudin, N., Musa, S., Romano, N., Perera, I., Perera, M., Rachmawati, D., Radzi, Z., Rahman, M. T., Ramachandra, S. S., Tilakaratne, A., Tilakaratne, W.M., Toh, W. S., Vaithilingam, R. D., J. Waddington, R., & Yahya, N. A. (2023) *Immunology for Dentistry* (eds M.T. Rahman, W. Teughels and R.J. Lamont). <https://doi.org/10.1002/9781119893035.index>
- Ali K. & Prabhakar E. (2019). *Essential Physiology for Dental Students*. Wiley Blackwell
- Alves, B., Ibuki, F., Gonçalves, A. S., Teixeira, M. J., & De Siqueira, S. R. D. T. (2017). Influence of Sexual Hormones on Neural Orofacial Perception. *Pain medicine (Malden, Mass.)*, 18(8), 1549–1556. <https://doi.org/10.1093/pm/pnw272>
- Barranca-Enríquez, A., & Romo-González, T. (2022). Your health is in your mouth: A comprehensive view to promote general wellness. *Frontiers in oral health*, 3, 971223. <https://doi.org/10.3389/froh.2022.971223>
- Baser, U., Cekici, A., Tanrikulu-Kucuk, S., Kantarci, A., Ademoglu, E., & Yalcin, F. (2009). Gingival inflammation and interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha levels in gingival crevicular fluid during the menstrual cycle. *Journal of periodontology*, 80(12), 1983–1990. <https://doi.org/10.1902/jop.2009.090076>
- Bhardwaj, A., & Bhardwaj, S. V. (2012). Effect of menopause on women's periodontium. *Journal of mid-life health*, 3(1), 5–9. <https://doi.org/10.4103/0976-7800.98810>
- Buduneli, N., & Kinane, D. F. (2011). Host-derived diagnostic markers related to soft tissue destruction and bone degradation in periodontitis. *Journal of clinical periodontology*, 38 Suppl 11, 85–105. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2010.01670.x>
- Caisey, L., Gubanova, E., Camus, C., Lapatina, N., Smetnik, V., & Lévêque, J. L. (2008). Influence of age and hormone replacement therapy on the functional properties of the lips. *Skin research and technology : official journal of International Society for Bioengineering and the Skin (ISBS) [and] International Society for Digital Imaging of Skin (ISDIS) [and] International Society for Skin Imaging (ISSI)*, 14(2), 220–225. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0846.2007.00283.x>
- Carrillo-de-Albornoz, A., Figuero, E., Herrera, D., & Bascones-Martínez, A. (2010). Gingival changes during pregnancy: II. Influence of hormonal variations on the subgingival biofilm. *Journal of clinical periodontology*, 37(3), 230–240. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2009.01514.x>
- Chen, P., Li, B., & Ou-Yang, L. (2022). Role of estrogen receptors in health and disease. *Frontiers in endocrinology*, 13, 839005. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.839005>

- Dale, J. B., Sarich, S. L., Bretz, T. M., Hatton, J. F., & Zachow, R. J. (2002). Hormonal regulation of androgen receptor messenger ribonucleic acid expression in human tooth pulp. *Journal of dental research*, *81*(5), 360–365. <https://doi.org/10.1177/154405910208100514Dzeletovic>, B., Grga, D., Krsljak, E., Stratimirovic, D., Brkovic, B., & Stojic, D. (2012). Dental pulp blood flow and its oscillations in women with different estrogen status. *Journal of endodontics*, *38*(9), 1187–1191. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2012.06.009>
- Ellmann, S., Sticht, H., Thiel, F., Beckmann, M. W., Strick, R., & Strissel, P. L. (2009). Estrogen and progesterone receptors: from molecular structures to clinical targets. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, *66*(15), 2405–2426. <https://doi.org/10.1007/s00018-009-0017-3>
- Figuro, E., Carrillo-de-Albornoz, A., Herrera, D., & Bascones-Martínez, A. (2010). Gingival changes during pregnancy: I. Influence of hormonal variations on clinical and immunological parameters. *Journal of clinical periodontology*, *37*(3), 220–229. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2009.01516.x>
- Fuentes, N., & Silveyra, P. (2019). Estrogen receptor signaling mechanisms. *Advances in protein chemistry and structural biology*, *116*, 135–170. <https://doi.org/10.1016/bs.apcsb.2019.01.001>
- Gatenby, C., & Simpson, P. (2024). Menopause: Physiology, definitions, and symptoms. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*, *38*(1), 101855. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2023.101855>
- Gasner, N. S., & Schure, R. S. (2023). *Periodontal Disease*. Treasure Island: StatPearls [Internet]. Gürsoy, M., Gürsoy, U. K., Liukkonen, A., Kauko, T., Penkkala, S., & Könönen, E. (2016). Salivary antimicrobial defensins in pregnancy. *Journal of clinical periodontology*, *43*(10), 807–815. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12581>
- Gil-Montoya, J. A., Rivero-Blanco, T., Leon-Rios, X., Exposito-Ruiz, M., Pérez-Castillo, I., & Aguilar-Cordero, M. J. (2023). Oral and general health conditions involved in periodontal status during pregnancy: a prospective cohort study. *Archives of gynecology and obstetrics*, *308*(6), 1765–1773. <https://doi.org/10.1007/s00404-022-06843-3>
- Giuca, M. R., Carli, E., Pasini, M., Bonfigli, D., & Cappè, M. R. (2009). Evaluation of efficacy of estrogen and phytotherapy in oral cavity alterations of women in menopause. *Minerva ginecologica*, *61*(1), 13–22
- Grimm, M., Biegner, T., Teriete, P., Hoefert, S., Krimmel, M., Munz, A., & Reinert, S. (2016). Estrogen and Progesterone hormone receptor expression in oral cavity cancer. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*, *21*(5), e554–e558
- Hariri R, Alzoubi EE. Oral manifestations of menopause. *J Dent Health Oral Disord Ther*. 2017;7(4):306–309. DOI: 10.15406/jdhodt.2017.07.00247
- Harper-Harrison, G., Carlson, K., & Shanahan, M. M. (2024). *Hormone Replacement Therapy*. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Islam, N. A. B., & Haque, A. (2024). Pregnancy-related dental problems: A review. *Heliyon*, *10*(3), e24259. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e24259>

- Jafri, Z., Bhardwaj, A., Sawai, M., & Sultan, N. (2015). Influence of female sex hormones on periodontium: A case series. *Journal of natural science, biology, and medicine*, 6(Suppl 1), S146–S149. <https://doi.org/10.4103/0976-9668.166124>
- Jahan, S. S., Hoque Apu, E., Sultana, Z. Z., Islam, M. I., & Siddika, N. (2022). Oral Healthcare during Pregnancy: Its Importance and Challenges in Lower-Middle-Income Countries (LMICs). *International journal of environmental research and public health*, 19(17), 10681. <https://doi.org/10.3390/ijerph191710681>
- Jukić, S., Prpić-Mehićić, G., Talan-Hranilović, J., Miletić, I., Segović, S., & Anić, I. (2003). Estrogen receptors in human pulp tissue. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 95(3), 340–344. <https://doi.org/10.1067/moe.2003.9>
- Kessler J. L. (2017). A Literature Review on Women's Oral Health Across the Life Span. *Nursing for women's health*, 21(2), 108–121. <https://doi.org/10.1016/j.nwh.2017.02.010>
- Khosravisamani, M., Maliji, G., Seyfi, S., Azadmehr, A., Abd Nikfarjam, B., Madadi, S., & Jafari, S. (2014). Effect of the menstrual cycle on inflammatory cytokines in the periodontium. *Journal of periodontal research*, 49(6), 770–776. <https://doi.org/10.1111/jre.12161>
- Kornman, K. S., & Loesche, W. J. (1980). The subgingival microbial flora during pregnancy. *Journal of periodontal research*, 15(2), 111–122. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.1980.tb00265.x>
- Kornman, K. S., & Loesche, W. J. (1982). Effects of estradiol and progesterone on *Bacteroides melaninogenicus* and *Bacteroides gingivalis*. *Infection and immunity*, 35(1), 256–263. <https://doi.org/10.1128/iai.35.1.256-263.1982>
- LaMonte, M. J., Hovey, K. M., Genco, R. J., Millen, A. E., Trevisan, M., & Wactawski-Wende, J. (2013). Five-year changes in periodontal disease measures among postmenopausal females: the Buffalo OsteoPerio study. *Journal of periodontology*, 84(5), 572–584. <https://doi.org/10.1902/jop.2012.120137>
- Lu, H., Zhu, C., Li, F., Xu, W., Tao, D., & Feng, X. (2016). Putative periodontopathic bacteria and herpesviruses in pregnant women: a case-control study. *Scientific reports*, 6, 27796. <https://doi.org/10.1038/srep27796>
- Machado, F. C., Cesar, D. E., Assis, A. V. D. A., Diniz, C. G. & Ribeiro, R. A. Detection and enumeration of periodontopathogenic bacteria in subgingival biofilm of pregnant women. *Braz. Oral Res.* 26(5), 443–9 (2012).
- Markou, E., Boura, E., Tsalikis, L., Deligianidis, A., & Konstantinidis, A. (2011). The influence of sex hormones on proinflammatory cytokines in gingiva of periodontally healthy premenopausal women. *Journal of periodontal research*, 46(5), 528–532. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2011.01369.x>
- Mariotti, A., & Mawhinney, M. (2013). Endocrinology of sex steroid hormones and cell dynamics in the periodontium. *Periodontology* 2000, 61(1), 69–88. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2011.00424.x>
- Massoni, R. S. S., Aranha, A. M. F., Matos, F. Z., Guedes, O. A., Borges, Á. H., Miotto, M., & Porto, A. N. (2019). Correlation of periodontal and microbiological evaluations, with serum levels of estradiol and progesterone, during different trimesters of gestation. *Scientific reports*, 9(1), 11762. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48288-w>

- Oh, M. R., Park, J. H., Park, S. K., & Park, S. H. (2024). Efficacy of plant-derived dietary supplements in improving overall menopausal symptoms in women: An updated systematic review and meta-analysis. *Phytotherapy research : PTR*, 38(3), 1294–1309. <https://doi.org/10.1002/ptr.8112>
- Park, C. J., Lin, P. C., Zhou, S., Barakat, R., Bashir, S. T., Choi, J. M., Cacioppo, J. A., Oakley, O. R., Duffy, D. M., Lydon, J. P., & Ko, C. J. (2020). Progesterone Receptor Serves the Ovary as a Trigger of Ovulation and a Terminator of Inflammation. *Cell reports*, 31(2), 107496. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.03.060>
- Peruga, M., Piwnik, J., & Lis, J. (2023). The Impact of Progesterone and Estrogen on the Tooth Mobility. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 59(2), 258. <https://doi.org/10.3390/medicina59020258>,
- Rahman M.T., Teughel W., Lamont R.J. (2023) Immunology for denstistry. John Wikey and Son
- Robinson, J. L., Johnson, P. M., Kister, K., Yin, M. T., Chen, J., & Wadhwa, S. (2020). Estrogen signaling impacts temporomandibular joint and periodontal disease pathology. *Odontology*, 108(2), 153–165. <https://doi.org/10.1007/s10266-019-00439-1r>
- Slots, J. (2010). Herpesviral-bacterial interactions in periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 52(1), 117–140. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2009.00308.x>
- Stevenson, J. C. (2011). A woman's journey through the reproductive, transitional and post-menopausal periods of life: impact on cardiovascular and musculo-skeletal risk and the role of estrogen replacement. *Maturitas*, 70(2), 197–205. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.05.017>
- Tilakaradne, A. (2023). Sex Hormone Modulation in Periodontal Inflammation and Healing. In *Immunology for Dentistry* (eds M.T. Rahman, W. Teughels and R.J. Lamont). <https://doi.org/10.1002/9781119893035.ch11>
- Vieira, A. T., Castelo, P. M., Ribeiro, D. A., & Ferreira, C. M. (2017). Influence of Oral and Gut Microbiota in the Health of Menopausal Women. *Frontiers in microbiology*, 8, 1884.
- Wade, W. G. The Oral Microbiome in Health and Disease. *Pharmacol. Res.* 2013, 69, 137–143. [10.1016/j.phrs.2012.11.006](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2012.11.006).
- Wang, Y., LaMonte, M. J., Hovey, K. M., Mai, X., Tezal, M., Millen, A. E., Ochs-Balcom, H. M., Genco, R. J., Barnabei, V. M., & Wactawski-Wende, J. (2015). Association of serum 17 β -estradiol concentration, hormone therapy, and alveolar crest height in postmenopausal women. *Journal of periodontology*, 86(4), 595–605. <https://doi.org/10.1902/jop.2015.140533>
- Wang, Y., Lin, L., Wang, Y., Wei, M., Wei, J., Cui, Y., Ren, Y., & Wang, X. (2022). Analysis of clinical presentations, lip transepidermal water loss and associated dermatological conditions in patients with chronic cheilitis. *Scientific reports*, 12(1), 22497. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-27115-9>
- Widmaier, P., Raff H., Strang K.T., Shoeppe T. C., Vander J. (2019) Vander's human physiology: the mechanisms of body function. McGraw-Hill Education

- WHO (2018, 10/05). *Global oral health status report. Towards universal health coverage for oral health by 2030*. World Health Organizations. <https://www.who.int/team/noncommunicable-diseases/global-status-report-on-oral-health-2022>
- Yokoyama, M., Hinode, D., Yoshioka, M., Fukui, M., Tanabe, S., Grenier, D., & Ito, H. O. (2008). Relationship between *Campylobacter rectus* and periodontal status during pregnancy. *Oral microbiology and immunology*, 23(1), 55–59. <https://doi.org/10.1111/j.1399-302X.2007.00391.x>