

# INFLUÊNCIA DOS HORMÔNIOS SEXUAIS NA HOMEOSTASIA DO PERIODONTO: UMA REVISÃO DE LITERATURA.

## THE INFLUENCE OF SEX HORMONES ON PERIODONTIUM HOMEOSTASIS: A LITERATURE REVIEW

Júlia Rosa Michelato<sup>1</sup>, Rafael Ferreira<sup>2</sup>, Matheus Völz Cardoso<sup>3</sup>, Gustavo Gonçalves do Prado Manfredi<sup>2,3</sup>, Ísis de Fátima Balderrama<sup>4</sup>, Vitor de Toledo Stuani<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Universidade Estadual do Norte do Paraná (UENP), Jacarezinho, PR, Brasil.

<sup>2</sup> Disciplina de Periodontia, Faculdade de Odontologia (FAODO), Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), Campo Grande, MS, Brasil.

<sup>3</sup> Departamento de Periodontia, Faculdade de Odontologia de Bauru – Universidade de São Paulo (FOB-USP), Bauru, SP, Brasil.

<sup>4</sup> Departamento de Diagnóstico e Cirurgia da Faculdade de Odontologia de Araraquara - Universidade Estadual Paulista (FOAr/UNESP), Araraquara, SP, Brasil.

JRM: 0000-0001-5214-862X / julia.roosa998@gmail.com

RF: 0000-0001-5879-2782 / rafael\_ferreira@ufms.br

MVC: 0000-0002-7609-8003 / matheusvolz@usp.br

GGPM: 0000-0001-9623-9769 / gustavo.manfredi@usp.br

IFB: 0000-0002-8606-9054 / isisbalderrama@hotmail.com

VTs: 0000-0001-5290-7614 / vitoroledo@usp.br

### Autor correspondente:

Vitor de Toledo Stuani

R. Guilherme de Almeida, 2-55, Bauru-SP, CEP 17012-500

e-mail: vitoroledo@usp.br

### Declaração de conflito de interesse:

Nada a declarar.

### Transferência de direitos autorais:

Todos os autores concordam com o fornecimento de todos os direitos autorais a Revista Brasileira de Pesquisa em Ciências da Saúde.

Influência dos hormônios sexuais na homeostasia do periodonto: uma revisão de literatura.

### RESUMO

**Objetivo:** As manifestações periodontais induzidas pelo biofilme são definidas por sinais e sintomas infecto-inflamatório iniciados pelo acúmulo de biofilme nas superfícies dentárias. No entanto, muitos outros fatores estão associados com a progressão da doença. Dentre estes, os hormônios sexuais são comumente citados. Assim, o objetivo desta revisão narrativa é inspecionar na literatura evidências que apontem para a presença ou ausência de influência dos níveis dos hormônios sexuais sobre a saúde periodontal ou sobre a progressão da gengivite e

periodontite. **Fonte dos dados:** Para esta revisão foi realizada uma busca por artigos pertinentes ao tema nas bases de dados PubMed, Lilacs e Science Direct, não havendo restrição de modelo experimental do estudo. **Síntese dos dados:** O resultado deste levantamento não levou a respostas definitivas quanto à influência dos hormônios sexuais sobre os tecidos do periodonto ou a progressão de quadros de doença periodontal, no entanto as evidências sugerem uma associação positiva entre nível hormonal e aspectos clínicos e histológicos do periodonto frente à inflamação. **Conclusões:** Cabe ao cirurgião-dentista averiguar

o equilíbrio e ciclo hormonal de seus pacientes, implementando um tratamento mais individualizado para cada caso. Para isto, é fundamental o estabelecimento de um diálogo entre o

cirurgião-dentista e uma equipe médica multidisciplinar.

**Descritores:** Estrogênios, Gingivite, Periodontite, Progesterona, Testosterona.

Enviado: 06/2021

Aceito: 09/2021

Revisado: 11/2021

## INTRODUÇÃO

Segundo o consenso do Workshop Mundial para a Classificação das Doenças e Condições Periodontais e Peri-Implantares, a gengivite induzida pelo biofilme é caracterizada por uma série de sinais e sintomas inflamatórios no tecido gengival iniciado pelo acúmulo de biofilme microbiano na superfície dentária<sup>1</sup>. Por sua vez, a periodontite é definida como uma doença inflamatória crônica multifatorial que está associada à presença de um biofilme disbiótico e a uma destruição progressiva dos tecidos de suporte dentários<sup>2</sup>.

Sabe-se que inúmeros fatores influenciam a progressão e/ou severidade da doença periodontal, havendo variações individuais dependendo de fatores locais, sistêmicos e ambientais<sup>3</sup>. Dentre os fatores que podem influenciar na sua progressão estão o tabagismo, aumento da idade, uso de certos medicamentos, sexo, deficiência nutricional, estresse, deficiência imunológica, predisposição genética, diabetes, AIDS, osteoporose, alterações hormonais, entre outros<sup>4</sup>.

As alterações hormonais ocorrem ao longo da vida de todo indivíduo, visto que hormônios sexuais são responsáveis por mediar o desenvolvimento e a fisiologia dos caracteres sexuais primários e secundários, agindo através de receptores específicos nas células alvo<sup>5</sup>.

No organismo feminino, as modificações de estrógeno e progesterona que ocorrem com a puberdade, gestação, ovulação, menopausa e durante o uso de contraceptivos orais, podem modificar a resposta do hospedeiro a placa bacteriana

e, assim, influenciar a evolução da doença periodontal<sup>6</sup>. Vale salientar, contudo, que a inflamação gengival não é um fenômeno decorrente da alteração hormonal, mas apenas tem seu curso modificado pela mesma frente ao biofilme e a resistência imunológica do hospedeiro<sup>7</sup>.

Na literatura, os autores apontam que o estrógeno pode diminuir a defesa do periodonto por meio da diminuição da ceratinização e aumento do glicogênio, diminuindo assim a efetividade da barreira epitelial, além de aumentar a fagocitose de leucócitos e aumentar a proliferação de vasos sanguíneos<sup>8,9</sup>. A progesterona, por sua vez, leva a vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular e na produção de prostaglandinas e mediadores inflamatórios<sup>10</sup>. Outros autores também falam sobre a atuação da progesterona no processo de reparo e manutenção tecidual, pois modifica a quantidade e o padrão do colágeno na gengiva e aumenta a degradação de folato<sup>11</sup>.

Desta forma, o objetivo dessa revisão de literatura é buscar na literatura as evidências científicas a respeito da influência dos hormônios sexuais nos tecidos periodontais, preparando o clínico para lidar com estes cenários.

## MATERIAIS E MÉTODOS

### Estratégia de busca

Para a realização desta revisão de literatura, foram pesquisados artigos nas bases de dados PubMed, Lilacs e Science Direct. A busca incluiu artigos publicados até julho de 2019, sem restrição de idioma, a partir da articulação termos “gingivitis”, “hormones”, “estrogens”, “progesterone”,

“testosterone”, “dental plaque”, “periodontal disease”, “menstrual cycle”, “menopause”, “pregnancy” e “contraceptive agents” com operadores Booleanos “AND” e “OR”.

### **Critérios de inclusão**

Como critério de inclusão, foram selecionados artigos que discutissem a interferência dos hormônios nos tratamentos periodontais. Assim, foram incluídos estudos prospectivos, retrospectivos, caso-controle, transversais, relatos de casos e revisões sistemáticas e narrativas.

### **Escalas quantitativas e qualitativas usadas para avaliação dos trabalhos**

Por se tratar de uma revisão de literatura analítica, não foram adotadas escalas de avaliação de qualidade dos estudos, permitindo uma maior expansão e abordagem narrativa analítica de uma maior quantidade de estudos presentes nas bases de dados.

- Desfecho primário: Evidenciar influência da ação hormonal na implementação e desfecho do tratamento periodontal.

- Desfecho secundário: Relatar os efeitos hormonais sobre o periodonto, os possíveis diagnósticos e tratamentos da doença periodontal influenciada pela ação hormonal.

## **REVISÃO DE LITERATURA**

A medicina periodontal é um ramo da periodontia cujo objetivo é estabelecer relações a condição do periodonto e a saúde sistêmica de um indivíduo<sup>12</sup>. Nos últimos anos, muitos esforços têm sido feitos para buscar compreender os mecanismos que estabelecem esta via de influência mútua entre o periodonto e os demais órgãos. Um exemplo de como questões sistêmicas podem atuar na saúde periodontal são as alterações nos hormônios sexuais, podendo causar uma modificação da resposta do hospedeiro ao biofilme dental através de receptores específicos no periodonto<sup>13</sup>.

Atualmente, sabe-se que alterações dos hormônios sexuais podem influenciar a inflamação gengival pelo fato de a gengiva ser um tecido alvo destes hormônios. Assim,

a presença de receptores na mucosa oral reage de maneira sensível a mudanças hormonais em níveis elevados, causando um aumento da inflamação dos tecidos periodontais<sup>14</sup>, independente da alteração na higiene bucal<sup>15</sup>.

### **Estrógeno e progesterona**

O estrógeno e a progesterona são os principais hormônios sexuais femininos e exercem diferentes funções no corpo da mulher. O estrógeno é essencial para o desenvolvimento e manutenção das características sexuais secundárias, sendo responsável em grande parte pelas mudanças no corpo feminino durante a puberdade, bem como pelo desenvolvimento esquelético<sup>15,16</sup>. Por sua vez, a progesterona tem importante ação no metabolismo ósseo, agindo nos processos de reabsorção e formação óssea<sup>17</sup>. Estes hormônios também exercem função no periodonto em decorrência da presença de receptores específicos na região, podendo resultar em eventos diversos<sup>13</sup>.

Dessa maneira, o estrógeno parece ser responsável por diminuir a efetividade da barreira epitelial ao diminuir a ceratinização e aumentar o glicogênio epitelial, reduzindo os mecanismos de defesa do periodonto<sup>18</sup>. Além disso, ele é responsável pelo aumento da proliferação celular nos vasos sanguíneos<sup>9</sup> e pode levar à diminuição da defesa do indivíduo através da fagocitose de leucócitos polimorfonucleares e supressão da produção leucocitária pela medula óssea<sup>8</sup>.

Em contrapartida, a progesterona atua na vasodilatação, no aumento da permeabilidade vascular<sup>10</sup>, no aumento na produção de prostaglandinas e de mediadores inflamatórios<sup>19</sup> e no processo de reparo e manutenção tecidual, pois modifica a taxa e padrão do colágeno na gengiva e aumenta a degradação metabólica do folato<sup>11</sup>.

Dessa maneira, as altas concentrações desses hormônios sexuais no tecido gengival, saliva e fluido crevicular podem modificar a resposta inflamatória tecidual ao biofilme, influenciar sua microbiota, levar a alterações vasculares e estimular a produção de prostaglandinas<sup>20</sup>.

### Gestação

Durante o período gestacional, as taxas hormonais de estrogênio e progesterona são mantidas elevadas em nível semelhante ao da fase lútea, o que acaba exacerbando a inflamação gengival já iniciada pela presença do biofilme<sup>21</sup>. Em decorrência deste quadro, a prevalência e severidade da gengivite em gestantes é comumente elevada, independente do índice de placa apresentado<sup>1</sup>. Parte desta alteração tem sido atribuída por alguns autores como em decorrência de mudanças na microbiota do sulco gengival, havendo um aumento de microrganismos como a *Prevotella intermedia*<sup>22</sup>. Além disto, os hormônios têm sido relacionados ao aumento do sangramento gengival e da profundidade de sondagem durante a gravidez, sendo a perda de inserção irrelevante<sup>23</sup>. Assim, os níveis elevados de hormônios exercem influência no tecido gengival, mas não na inserção periodontal<sup>23</sup>. Dessa maneira, quando os hormônios retomam seus níveis normais no período pós-parto, os tecidos gengivais também retornam ao seu estado de saúde. No entanto, se já existir susceptibilidade à destruição periodontal ou condição inflamatória preexistente, um tratamento precisa ser realizado afim de tratar e prevenir a destruição dos tecidos de suporte periodontal<sup>24</sup>.

### Reposição hormonal (uso de contraceptivos orais)

Os contraceptivos orais são medicamentos que tem a capacidade de simular um estado de gravidez através de compostos semelhantes aos hormônios ovarianos, causando a elevação dos níveis hormonais no plasma sanguíneo<sup>25</sup>. Variados estudos investigaram a interação destes medicamentos com a saúde periodontal, sendo que as pesquisas mais antigas demonstram que mulheres que fazem o uso de contraceptivos orais tem maior risco de desenvolver doenças gengivais<sup>26</sup>. No entanto, isso se deve principalmente às altas dosagens hormonais presentes nessas drogas inicialmente. Dessa forma, estudos utilizando formulações atuais são fundamentais para elucidar qual a influência

destas novas composições na saúde periodontal das mulheres.

Segundo Domingues et al. (2011), os contraceptivos podem levar a um aumento da inflamação gengival independente do acúmulo de placa ou duração total do uso. Em contrapartida, Santos et al. (2008) afirmam que não houve influência do medicamento na condição periodontal. Esta discordância de resultados indica a necessidade de mais estudos dentro da área.

### Ciclo menstrual

O ciclo menstrual é responsável pela ovulação e tem duração de 25 a 30 dias, sendo controlado pelos hormônios sexuais e dividido em duas fases: a folicular e a lútea<sup>10</sup>. Na fase folicular, que também pode ser denominada proliferativa, ocorre um aumento nos níveis de estrogênio. Concomitante, o hormônio luteinizante estimula a secreção de progesterona e a ovulação. Após a ovulação, ocorre a fase lútea, ou secretora, onde há um aumento na secreção de progesterona e estrogênio, ao final dessa fase, se não houver fertilização, os níveis plasmáticos da progesterona e do estradiol diminuem, levando a descamação do endométrio e a menstruação<sup>10</sup>.

A literatura fornece dados consistente apoiando o fato de que os hormônios sexuais não são capazes de causar danos aos tecidos periodontais clinicamente saudáveis por si só, mas alterações hormonais que transcorrem durante o ciclo menstrual podem agravar uma gengivite pré-existente<sup>29</sup>. Dessa maneira, as pesquisas científicas buscam por evidências de alterações periodontais durante as fases de menstruação, ovulação e pré-menstruação, uma vez que há flutuação hormonal nesses diferentes períodos, modificando a resposta inflamatória da mulher<sup>30</sup>.

Diversos fatores são avaliados nestes estudos, como o índice de placa, o índice gengival, o índice de sangramento papilar, a profundidade de sondagem, o registro de temperatura gengival e o fluido crevicular gengival. Ao comparar mulheres com gengiva saudável e com gengivite crônica, observou-se que ao longo das fases de menstruação, ovulação e pré-menstruação, mulheres periodontalmente estáveis

passaram por mudanças insignificantes nos tecidos gengivais, enquanto que nas mulheres com gengivite, o quadro de inflamação se agravou durante as fases de ovulação e pré-menstruação comparada a fase de menstruação<sup>31</sup>. No entanto, estudos ainda são necessários para obter respostas mais conclusivas sobre as alterações, o porquê elas ocorrem e o significado clínico das mesmas.

### Menopausa

A menopausa é definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS), como 12 meses de amenorreia consecutiva sem causa aparente, não havendo uma idade definida para ocorrer, porém sendo a idade média 50 anos<sup>32</sup>. Durante o período da menopausa diversas alterações sistêmicas e bucais ocorrem, dentre estas, pode ser citada a diminuição do fluxo e alteração da composição salivar, o que contribui para o aparecimento de certas condições bucais como a gengivoestomatite menopausal<sup>33</sup>. Além disso, a menopausa também interfere nos tecidos periodontais, sendo que o epitélio gengival se torna mais fino, atrófico e mais propenso a alterações inflamatórias<sup>34</sup>.

A osteoporose é uma condição que geralmente afeta mulheres pós-menopausa, que leva a diminuição da densidade mineral óssea devido a deficiência de estrógeno<sup>35</sup>. A osteoporose é apontada como um fator de risco para doença periodontal, mas os estudos existentes na literatura ainda são controversos<sup>36</sup>. Alguns estudos observaram que mulheres com quadro clínico de osteoporose apresentam inflamação gengival mais acentuada, e também maiores valores de perda de inserção clínica e recessão gengival, quando comparadas a mulheres com densidade óssea normal<sup>37</sup>. Assim, tem-se a hipótese de que a diminuição dos níveis de estrógeno causada pela menopausa influencia na remodelação óssea em locais com presença de processo inflamatório<sup>38</sup>. No entanto, fatores como idade, tabagismo e índice de placa devem ser considerados ao analisar esta influência, conforme notado por Alves (2015), onde os resultados ajustados para estes fatores indicaram diferença mínima entre os grupos.

Entretanto, a relação entre a doença

periodontal e a menopausa ainda não é totalmente compreendida, enquanto alguns estudos aponta a relação da osteoporose com alterações periodontais<sup>40</sup>, outros não conseguiram demonstrar a mesma relação<sup>41</sup>. Sendo assim, mais estudos são necessários para investigar a relação entre essas duas condições.

### Testosterona

A testosterona, é o principal hormônio sexual masculino responsável pelo desenvolvimento das características sexuais primárias e secundárias<sup>42</sup>. No entanto, seus efeitos sobre a inflamação ainda são incertos, inclusive na doença periodontal<sup>43</sup>. Sabe-se que ele contribui para a inflamação por meio de influência nas atividades de células presentes no processo inflamatório, como leucócitos, neutrófilos, monócitos, macrófagos, mastócitos e plaquetas<sup>44</sup>. Assim, alguns estudos partem da premissa de que o hormônio desempenha influência sobre a resposta inflamatória e no metabolismo ósseo, não somente na homeostasia dos tecidos, mas também na presença de inflamação crônica<sup>45</sup>.

Os níveis de testosterona também variam, sendo analisados em estado de normalidade, sub-fisiológicos e supra-fisiológicos<sup>46</sup>. Dessa maneira, foi observado que em níveis sub e supra-fisiológicos de testosterona o metabolismo ósseo é influenciado na presença de inflamação, levando a um aumento da perda de altura do osso alveolar em comparação aos níveis normais de testosterona<sup>45,47</sup>. Contudo, os estudos investigando a ação da testosterona são em sua maioria são pré-clínicos, o que compromete uma direta migração dos achados para a fisiologia humana.

### Importância do cirurgião-dentista ao paciente com alteração hormonal

Como já mencionado, os hormônios sexuais possuem o potencial de alterar a progressão da doença periodontal, e não de agir como fator etiológico da doença. Dessa maneira, cabe ao cirurgião-dentista realizar o tratamento básico periodontal e fornecer instruções de higiene para promover a saúde bucal de pacientes com variações hormonais, prevenindo o potencial

deletério deste quadro sobre periodontos já inflamados<sup>48</sup>.

Algumas vezes, as alterações dos tecidos orais gerada pelos hormônios podem surgir anteriormente às manifestações sistêmicas do quadro, podendo assim ser detectada prematuramente a necessidade de equilíbrio hormonal. Tais alterações nos tecidos gengivais podem variar, apresentando-se desde um edema moderado até uma inflamação de maior gravidade com abundante sangramento gengival e hiperplasia<sup>14</sup>. Dessa maneira, também cabe ao cirurgião-dentista este papel de vigilância, instruindo seus pacientes a procurar por ajuda médica em situações suspeitas. Além disto, cabe a ele personalizar a terapia periodontal segundo a individualidade de cada paciente<sup>48</sup>.

## CONCLUSÃO

Embora a literatura ainda não seja definitiva quanto ao papel e importância dos hormônios sexuais sobre a condição dos tecidos periodontais e a evolução da doença periodontal, uma soma significativa de achados parece indicar uma associação positiva entre estes dois pontos. Assim, cabe ao cirurgião-dentista informar aos pacientes com desequilíbrio hormonal a importância de avaliações periódicas e do controle de placa, evitando que a inflamação seja exacerbada pelos hormônios. Em alguns casos, uma abordagem multidisciplinar entre a equipe médica e o cirurgião-dentista é necessária, onde é realizada uma terapia de reposição e controle hormonal juntamente com a terapia periodontal, tendo como objetivo proporcionar uma melhor qualidade de vida ao paciente.

## ABSTRACT

The periodontal affections induced by the biofilm are defined by infectious-inflammatory signs and symptoms initiated by the accumulation of biofilm on the dental surfaces. However, many other factors are associated with the progression of these diseases. Among them, sex hormones are commonly referred to. Thus, the objective of this narrative review is to search the literature

for evidences that indicate the presence or absence of influence of the levels of sex hormones on periodontal health or on the progression of gingivitis and periodontitis. For this review, articles relevant to the topic were searched in PubMed, Lilacs and Science Direct databases, with no restriction on the experimental model of the study. The result of this survey did not lead to a definitive answer regarding the influence of sexual hormones on periodontal tissues or at the progression of periodontal disease, however the evidence suggests a positive association between hormonal level and clinical and histological aspects of the periodontium in the presence of inflammation. Because of this, it is up to the dentists to ascertain the balance and hormonal cycle of their patients, implementing a more individualized treatment for each case. For this, it is essential to establish a dialogue between the dentist and a multidisciplinary medical team.

Uniterms: Estrogens, Gingivitis, Periodontitis, Progesterone, Testosterone.

**Conflito de interesse:** nenhum.

## REFERÊNCIAS

1. Murakami S, Mealey BL, Mariotti A, Chapple ILC. Dental plaque-induced gingival conditions. *J Periodontol.* 2018;89(Suppl 1):S17–S27.
2. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol.* 2018;89(Suppl 1):S173–S182.
3. Goodson JM, Dewhirst FE, Brunetti A. Prostaglandin E; levels and human periodontal disease. *Prostaglandins.* 1974;6:81-85.
4. Sonis ST, Fazio RC, Fang L. Princípios e prática de medicina oral. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996.
5. Vitale MSS, Medeiros EHGR. Adolescência uma abordagem ambulatorial.

Ed Manole: Barueri; 2008:97-114.

6. Goldman HM, Cohen DW. *Periodontia*. 6a ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 1983.

7. Hugoson A. Gingival inflammation and female sex hormones. A clinical investigation of pregnant women and experimental studies in dogs. *J Periodontal Res Suppl*. 1970;5:1-18.

8. Josefsson E, Tarkowski A, Carlsten H. Anti-inflammatory properties of estrogen. *Cell Immunol*. 1992;142:67-78.

9. Lindhe J, Branemark PI. Changes in vascular permeability after local application of sex hormones. *J Periodontal Res*. 1967;2:259-265.

10. Mascarenhas P, Gapski R, Al-Shammari K, Wang HL. Influence of sex hormones on the periodontium. *J Clin Periodontol*. 2003;30:671-681.

11. Thomson ME, Pack ARC. Effects of extended systemic and topical folate supplementation on gingivitis in pregnancy. *J Clin Periodontol*. 1982;9:275-280.

12. Williams RC, Offenbacher S. *Periodontal medicine: The emergence of a new branch of periodontology*. *Periodontol* 2000. 2000;23:9-12.

13. Vittek J, Hernandez J, Wenk E, Rappaport S, Southern A. Specific estrogen receptors in human gingiva. *J Clin Endocrinol Metab*. 1982;54:608-612.

14. Arora V, Nikhil V, Suri NK, Arora P. Cold Atmospheric Plasma (CAP) in Dentistry. *Dent*. 2014;4(1):189-193.

15. Güncü GN, Tözüm, TF, Çaglayan F. (2005) Effects of endogenous sex hormones on the periodontium. Review of the literature. *Australian Dent*. 2005;50(3):138-45.

16. Tözüm TF, Oppenlander M, Koh-Paige AJ, Robins D, McCauley LK. Effects of sex steroid receptor specificity in the regulation

of skeletal metabolism. *Calcif Tissue Int*. 2004;75:60-70.

17. Gallagher JC, Kable WT, Goldgar D. Effect of progestin therapy on cortical and trabecular bone: comparison with estrogen. *Am J Med*. 1991;90:171-178.

18. Sooriyamoorthy M, Gower DB. Hormonal influences on gingival tissue: relationship to periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 1989;16:201-208.

19. Elattar TM. Prostaglandin E2 in human gingiva in health and disease and its stimulation by female sex steroids. *Prostaglandins*. 1976;11:331-341.

20. Cohen S, Underwood LG, Gottlieb BH. *Social support measurement and intervention: A guide for health and social scientists* (pp. 53-85). Oxford University Press, NY; 2000.

21. Lindhe J. *Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral*. 5ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010.

22. Kornman KS, Loesche WJ. The subgingival microbial flora during pregnancy. *J Periodontal Res*. 1980;15(2):111-22.

23. Tilakaratne A, Soory M, Ranasinghe AW, Corea M, Ekabayake MC, de Silva M. Periodontal disease status during pregnancy and 3 months post-partum in a rural population of Sri-Lankan women. *J Clin Periodontol*. 2000;27:787-792.

24. Fernandes M, Oppermann R, Rosing C. Manejo periodontal da paciente mulher. In: *Periodontia Médica: uma abordagem integrada*. (Brunetti MC), São Paulo. Ed Senac São Paulo, 2004:273-296.

25. Cormack DH. *O Sistema Reprodutor Feminino*. In: *Fundamentos de Histologia*. CORMACK DH. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1993.

26. Kalkwarf KL. Effect of oral contraceptive therapy on gingival inflammation in humans. *J. Periodontol*.

1978;49:560–563.

27. Domingues RS, Ferraz BF, Greggi SL, Rezende ML, Passanezi E, Sant Ana AC. Influence of combined oral contraceptives on the periodontal condition. *J Appl Oral Sci*. 2012;20(2):253-59.

28. Santos PAT, Fortes TMV, Cabral MCB, Novaes SMA. Influência dos hormônios sexuais sobre os tecidos periodontais em usuárias de contraceptivos hormonais. *R Periodontia*. 2008;18(1):55-63.

29. Holm-Pedersen P, Løe H. Flow of gingival exudate as related to menstruation and pregnancy. *J Periodont Res*. 1967;2:13–20.

30. Brannstrom M, Friden BE, Jasper M, Norman RJ. Variations in peripheral blood levels of immunoreactive tumor necrosis factor alpha (TNFalpha) throughout the menstrual cycle and secretion of TNFalpha from the human corpus luteum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1999;83:213–217.

31. Shourie V, Dwarakanath CD, Prashanth GV, Alampalli RV, Padmanabhan S, Bali S. The effect of menstrual cycle on periodontal health—a clinical and microbiological study. *Oral Health Prev Dent*. 2012;10:185–92.

32. Brunetti MC. *Periodontia médica: uma abordagem integrada*. São Paulo: Senac. 2004.

33. Frutos R, Rodríguez S, Miralles-Jorda L, Machuca G. Oral manifestations and dental treatment in menopause. *Med Oral*. 2002;7(1):26–30, 31-5.

34. Mariotti A. Estrogen and extracellular matrix influence human gingival fibroblast proliferation and protein production. *J Periodontol* 2005;76:1391-1397.

35. Levin VA, Jiang X, Kagan R. Estrogen therapy for osteoporosis in the modern era. *Osteoporos Int*. 2018;29(5):1049-55.

36. Lerner UH. Bone Remodeling in

Post-menopausal Osteoporosis. *J Dent Res*. 2006; 85:584-595.

37. Sultan N, Rao J. Association between periodontal disease and bone mineral density in postmenopausal women: a cross sectional study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011;16:440-7.

38. Lundström A, Jendle J, Stenström B, Toss G, Ravalid N. Periodontal conditions in 70-year-old women with osteoporosis. *Swed Dent J*. 2001;25(3):89-96.

39. Alves RC, Felix SA, Rodriguez-Archilla A, Oliveira P, Brito J, Santos JM. Relationship between menopause and periodontal disease: a cross-sectional study in a Portuguese population. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8:11412–11419.

40. Renvert S, Berglund J, Persson RE, Persson GR. Osteoporosis and periodontitis in older subjects participating in the Swedish National Survey on Aging and Care (SNAC-Blekinge). *Acta Odontol Scand*. 2011;69:201-207.

41. Famili P, Cauley J, Suzuki JB, Weyant R. Longitudinal study of periodontal disease and edentulism with rates of bone loss in older women. *J Periodontol*. 2005;76:1115.

42. Harvey J, Berry JA. Andropause in the aging male. *J Nurse Pract*. 2009;5:207-212.

43. Gilliver SC. Sex steroids as inflammatory regulators. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010;120:105-115.

44. Chao TC, Van Alten PJ, Walter RJ. Steroid sex hormones and macrophage function: Modulation of reactive oxygen intermediates and nitrite release. *Am J Reprod Immunol*. 1994;32:43-52.

45. Steffens JP, Coimbra LS, Ramalho-Lucas PD, Rossa C, Jr, Spolidorio LC. The effect of supra- and subphysiologic testosterone levels on ligature-induced bone loss in rats—a radiographic and histologic pilot

study. J Periodontol. 2012;83:1432–1439.

46. Gonçalves V, Ortega AC, Steffens J, Spolidorio D, Rossa C, Spolidorio LC. Long- term testosterone depletion attenuates inflammatory bone resorption in the ligature-induced periodontal disease model. Journal of Periodontology 2018;89:466-475.

47. Steffens JP, Herrera BS, Coimbra LS, et al. Testosterone regulates bone response to inflammation. Horm Metab Res. 2014;46:193–200.

48. Otomo-Corgel J. Dental management of the female patient. Periodontol 2000 2013; 61: 219–231.