

**AMANDA FRANCIOLI AGRA**

**Efeitos do estrógeno sobre a microbiota oral e sua relação com a doença  
periodontal.**

**ARAÇATUBA – SP**

2009

# **AMANDA FRANCIOLI AGRA**

## **Efeitos do estrogênio sobre a microbiota oral e sua relação com a doença periodontal.**

Trabalho de Conclusão de Curso como parte dos requisitos para a obtenção do título de Graduação em Odontologia da Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

Orientador: Professor Dr. Valdir Gouveia Garcia

Co- orientador: Dr. Leandro Araújo Fernandes

**ARAÇATUBA – SP**

2009

## **DEDICATÓRIA**

### **Aos meus amados pais, Edmilson e Rosimar**

Que me trouxeram ao mundo, me mostraram sempre o significado da palavra amor e me ensinaram a viver a vida baseada em verdade e dignidade.

A vocês que me ensinaram os melhores valores que eu podia aprender e que se doaram, sempre, renunciando seus sonhos pra que eu, muitas vezes, pudesse realizar os meus, meu eterno amor e gratidão.

Obrigado pelo amor, carinho, compreensão e principalmente pela educação rara que me concederam.

Quero que saibam sempre, que se hoje cheguei aqui, vocês são os maiores responsáveis.

Minha fortaleza, meu exemplo, minha vida, minha família !

Amo vocês incondicionalmente e jamais encontraria palavras que estejam à altura desse amor.

### **Ao meu amado irmão, Pedro**

Um pedaço de mim, que apesar de ainda ser um garotinho, com certeza será um grande homem.

Obrigado por existir e por estar comigo sempre.

Te amo, pra sempre !

### **À minha querida família**

Obrigado pela força, pelo apoio, pelo amor, carinho, dedicação e por acreditarem no meu sonho e na minha capacidade.

Aos amados avós, Jaci, Jayro, Manuel (in memorian) e Maria, minha eterna gratidão por me presentear com esta família tão linda.

Vô Né, sei que ai do céu você está vendo a minha vitória, e espero que esteja tão orgulhoso quanto eu. Queria muito que o senhor estivesse aqui!

Aos tios, tias, primos e primas, obrigado por tudo.

Meus amores, minha família !

## **AGRADECIMENTOS ESPECIAIS**

### **A Deus**

Que me deu a existência e me forneceu sustento espiritual pra chegar aonde cheguei.  
O Pai do Amor que guiou meus passos até aqui e com certeza me guiará por toda minha vida,  
pois conquistar esse sonho tão querido, não é o limite para mim.  
Dá-me discernimento e sabedoria para lidar com as façanhas da vida Senhor !  
Meu eterno amor e gratidão a Ti, meu Deus !

### **Aos meus pais e familiares**

Pelo incentivo, confiança e amor que vocês representam.  
Essa conquista também é de vocês !

### **Ao meu orientador, Professor Dr. Valdir Golveia Garcia**

Querido professor, agradeço de coração toda força, reconhecimento e confiança.  
Um dia o senhor me chamou pra conversar e me disse que me faria gostar da periodontia , e  
hoje, nesse ano de conquistas fundamentais na minha vida, depois de tantos contratemplos,  
tenho muito orgulho, da periodontia e deste trabalho. Agradeço-lhe o incentivo e com todo  
carinho e respeito, desejo que Deus o abençoe sempre e ilumine seus caminhos.  
Minha gratidão, em meu nome e em nome da minha família.

## AGRADECIMENTOS

À *Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP*, na pessoa de seu diretor *Prof. Dr. Pedro Felício Estrada Bernabé*, pela acolhida durante o curso de graduação e pós-graduação e pela oportunidade de crescimento pessoal e profissional.

A *todos os departamentos da Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP*, representado por todos os seus professores e funcionários, pela oportunidade de cursar minha graduação e pelo convívio com tantas pessoas maravilhosas.

Ao *Departamento de Cirurgia e Clínica Integrada da Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP*, representado por todos os seus professores e funcionários, pela oportunidade de convívio e ajuda no meu trabalho.

Ao meu *Co- orientador, Doutorando Leandro Araujo Fernandes*, sou grata por todo apoio fornecido e todo ensinamento, sempre solícito, nunca me negou ajuda. Obrigada por tudo.

Ao meu querido colaborador *Erivan Gualberto Jr.*, agradeço-lhe infinitamente toda ajuda oferecida. Muito obrigado pela convivência, disponibilidade e prestatividade durante a realização deste trabalho.

Aos meus queridos colaboradores e companheiros de departamento *Ricardo e Murilo*, obrigado pela colaboração, pela companhia, pelas caronas e risadas. Desejo um mundo de coisas boas e muito sucesso a vocês.

À minha grande amiga, tia e madrinha *Edileuza*, em especial a você, que foi, antes de qualquer coisa, meu exemplo, minha orientação e tantas vezes meu socorro. Se hoje estou aqui, saiba que você foi mais que fundamental.

Ao meu grande amor *Eduardo Ferraz Ribeiro do Valle Neto*, o Lindo, que fez a minha vida ter sentido, dentro e fora de Araçatuba. Que me deu os melhores e mais felizes dias da minha vida e dividiu comigo todos dos momentos mais importantes até hoje, mesmo quando ausente.

Obrigado por me ensinar a amar e por tudo que passamos e planejamos juntos.

Tenho certeza que logo verei você vencer a mesma etapa que estou vencendo hoje, e que vou ter tanto orgulho de você quanto você deve estar sentindo agora. Te amo!

À *minha grande amiga e companheira de turma Ebele Adaobi*, obrigado por todos os momentos, todas as risadas e choros, todas as conversas, todo estudo e toda farras que fizemos juntas. Te levarei comigo sempre, te amo amiga .

Ao *meu querido amigo e companheiro de todos os dias Renan Braguini*, obrigado por cada riso, cada bronca, cada segundo. Amigo eterno, vou sentir saudades das nossas conversas e jamais esquecerei de nenhuma das risadas que demos juntos desde que nos conhecemos.

À *minha querida amiga Marisol Corvino*, que depois de três anos sem muita conversa, se tornou neste ano tão importante, uma pessoa fundamental. Obrigado por cuidar de mim, vou sentir saudades demais.

Aos *meus grandes amigos, Nayara e Michael*, por todo carinho e todo apoio que me deram sempre. Obrigado por apostarem em mim e por estarem sempre presentes, mesmo com toda essa distância. Amo vocês.

Ao *meu grande amigo Rodrigo de Assis André*, que me deu todo colo e consolo quando estive em momentos difíceis na faculdade, que me deu grandes momentos de alegria e grandes broncas quando necessárias. Obrigado por tudo, te adoro.

Aos *meus primos queridos*, que pequenos ou grandes, companheiros de baladas, de boas conversas ou de grandes farras, formam essa família tão unida e feliz que eu tenho. Amo vocês.

A *todos os meus colegas da faculdade*, que fizeram parte desses quatro anos da minha vida e que fazem parte dessa conquista.

A *todos os meus amigos de verdade e familiares queridos*, por todas as coisas boas que vocês representam.

Essa vitória é por vocês. Amo vocês.

## EPÍGRAFE

*“Tudo o que é verdadeiro, tudo o que é honesto, tudo o que é justo, tudo o que é puro, tudo o que é amável, tudo o que é de boa fama, se há alguma virtude, e se há algum louvor, nisso pensai.”*

*Filipenses 4 : 8*

AGRA, A.F. **Efeitos do estrógeno sobre a microbiota oral e sua relação com a doença periodontal.** Trabalho de conclusão de curso. Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2009.

### RESUMO

O objetivo deste estudo foi relatar os efeitos do estrógeno na microbiota oral, na susceptibilidade do hospedeiro e na densidade óssea, estabelecendo uma relação entre os níveis de estrógeno com a doença periodontal. A etiologia da doença periodontal considera três fatores como determinantes: iniciada por patógenos invasivos; é dependente de um hospedeiro suscetível; e é modulado pela presença de “bactérias benéficas” que têm papel significativo na contenção da doença, limitando a progressão do patógeno. A suscetibilidade do hospedeiro é dependente de fatores locais e sistêmicos, hereditários, ambientais ou comportamentais, portanto, sistemas endócrinos em desequilíbrio podem ter um impacto importante na periodontopatogênese. O estrógeno é um hormônio sexual feminino, responsável por alterações fisiológicas, em fases específicas da vida, induzindo crescimento, desenvolvimento e ações biológicas sobre sistemas orgânicos, incluindo a cavidade oral. A literatura relata presença considerável de estrógeno nos tecidos e bolsas periodontais, além de receptores para este hormônio dentro dos tecidos gengivais. Sua presença foi relacionada às mudanças na colonização bacteriana, densidade óssea, alteração da resposta inflamatória e do conteúdo da placa subgengival. A partir da relação entre produção de prostaglandina e da densidade óssea com níveis de estrógeno, especula-se que níveis circulantes normais deste hormônio podem ser essenciais para a proteção periodontal. A influência do estrógeno na microbiota expressa sua relação direta com a proporção de periodontopatógenos, tais como *Prevotella intermédia* e espécies de *Capnocytophaga* e em variáveis menores sobre *Porphyromonas gingivalis* e *A.actinomycetemcomitans*, favorecendo a progressão e agravando a doença periodontal pré-existente. Esses efeitos variam de acordo com períodos da vida e com as respostas individuais dos periodontos, e tornam-se secundários à saúde periodontal frente a um bom controle de placa.

**Palavras-chave:** Bactérias. Estradiol. Hormônios. Periodonto. Periodontite.



AGRA, A.F. **Effects of estrogen on the oral microbiota and its relationship to periodontal disease.** Trabalho de conclusão de curso. Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2009.

### **ABSTRACT**

The aim of this study was evaluate the effects of estrogen in the oral microbiota and susceptibility's host and bone density, establishing a relationship between the levels of estrogen with periodontal disease. The etiology of periodontal disease considers three factors determinants: the invasive pathogens, it is host susceptible dependent and modulated by "beneficial bacteria" that limited the progression of the pathogen. The susceptibility's host is the local, systemic, hereditary, environmental and behavioral factors dependent. The estrogen, hormone female sex, is liable for physiological changes; it induce growth, development and biological actions, included the oral cavity. The literature reports the presence of estrogen and its receptors in periodontal and gingival tissues. Its presence was related to changes in bacterial colonization, bone density, change in inflammatory response and the content of subgingival plaque. The prostaglandin production, bone density and levels of estrogen indicated that normal level's estrogen may be essential for periodontal protection. The estrogen influence on the microbial flora express their relationship with the periodontal pathogens, such as *Prevotella intermedia*, *Capnocytophaga*, *Porphyromonas gingivalis* and *A.actinomycetemcomitans* species, encouraging development and exacerbating the periodontal disease. These effects vary with periods of the life and the periodontium individual responses; and they become secondary to periodontal health front of a good control plaque.

**Keywords:** Bacteria. Estradiol. Hormones. Periodontium. Periodontitis

## Lista de Figuras

<b>Figura 1.</b>	Esquema do sistema de anéis de carbono que formam a estrutura dos estrogênios	<b>15</b>
<b>Figura 2.</b>	Receptor de estrógeno	<b>16</b>
<b>Figura 3.</b>	Padrão de níveis hormonais durante o ciclo menstrual	<b>17</b>
<b>Figura 4.</b>	Aparência clínica da gengivite na gravidez	<b>18</b>
<b>Figura 5.</b>	Aspecto clínico de dentes posteriores de grávidas com gengivite	<b>19</b>
<b>Figura 6.</b>	Painel de Socransky	<b>20</b>

### Lista de Abreviaturas

<b>FSH =</b>	hormônio foliculo-estimulante
<b>GCF =</b>	fluido crevicular gengival
<b>IL-1 =</b>	interleucina 1
<b>IL-6 =</b>	interleucina 6
<b>LH =</b>	hormônio luteinizante
<b>PMN =</b>	Polimorfonucleares

## Sumário

<b>1. Introdução</b>	<b>1</b>
<b>2. Revisão de Literatura</b>	<b>3</b>
<b>3. Discussão</b>	<b>11</b>
<b>4. Conclusão</b>	<b>14</b>
<b>5. Referências</b>	<b>21</b>

## INTRODUÇÃO

Diferentes bactérias que colonizam a cavidade oral podem afetar o delicado equilíbrio das interações hospedeiro- bactéria que levam à saúde ou à doença. O conceito atual sobre a etiologia da doença periodontal, considera três fatores como determinantes: é iniciada por patógenos invasivos que colonizam os biofilmes da placa dentária na superfície da raiz ou do dente; é dependente de um hospedeiro suscetível; e é modulado pela presença ou ausência de uma pequena proporção de “bactérias benéficas” que limitam a progressão dos patógenos (Carranza, 1979; Armitage, 1999).

A placa bacteriana tem sido estabelecida como principal fator etiológico da doença periodontal (Loe, 1965) e apesar das dificuldades inerentes para a caracterização da microbiologia destas doenças, o painel de Socransky determinou alguns complexos de microorganismos subgingivais, dos quais evidenciou os microorganismos de maior periodontopatogenicidade. São eles, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythensis*, *Treponema denticola*, *Porphyromonas gingivalis* e *Prevotella intermedia* (Socransky et al., 1998)

A suscetibilidade do hospedeiro é dependente de fatores locais e sistêmicos, hereditários, ambientais ou comportamentais, podendo alterar severidade e progressão da doença (Lang, Navot e Schenker, 1983). Os hormônios são moléculas específicas reguladoras que modulam reprodução, crescimento e desenvolvimento, manutenção do ambiente interno, bem como produção de energia, utilização e armazenamento (Mariotti, 1994). Os efeitos hormonais podem refletir em alterações fisiológicas ou patológicas em quase todos os tipos de tecidos do corpo. O estrógeno é um hormônio sexual feminino, responsável por alterações fisiológicas, em fases específicas da vida, induzindo crescimento, desenvolvimento e ações biológicas sobre sistemas orgânicos, incluindo a cavidade oral (Mariotti, 1994; Marcarenhas et al., 2003). Números consideráveis de hormônios sexuais, principalmente o estrógeno, já foram localizados nos tecidos periodontais (Gornstein et al., 1999; Kornman e Loesche, 1980), além de receptores para estes hormônios dentro dos tecidos gengivais (Vittekk et al., 1982b; Lewko e Anderson, 1986), e sua presença foi relacionada às mudanças na colonização bacteriana (Klinger et al., 1998; Mariotti, 1994), diminuição da densidade óssea pela reabsorção (Reinhardt et al., 1999), alteração da resposta inflamatória (Hugoson, 1970) e do conteúdo da placa subgingival (Jensen, Liljemark e Bloomquist, 1981), portanto sistemas endócrinos em desequilíbrio podem ter um impacto importante na periodontopatogênese e a partir da relação entre produção de prostaglandina e níveis de estrógeno, especula-se que

níveis circulantes normais deste hormônio podem ser essenciais para a proteção periodontal (Mascarenhas et al., 2003).

Alterações nos níveis de estrógeno como ocorre na menstruação, na presença de suplementos hormonais, por exemplo, contraceptivos orais, ou durante a gravidez, têm sido, por muito tempo, associadas a alterações periodontopatogênicas (Abraham-Inpijn et al., 1996; Brian et al., 2007; Hugoson, 1970; Jensen et al., 1981; Kornman e Loesche, 1980), associadas com o desenvolvimento de gengivite e periodontite e também com aumento do fluido crevicular gengival (GCF) estudados em humanos (Jensen, Liljemark e Bloomquist, 1981; Brian et al., 2007) e animais (Lindhe, Attsrom e Bjorn, 1968a, 1968b).

O objetivo deste estudo foi fazer uma revisão de literatura sobre os efeitos do estrógeno na microbiota oral e sua relação com a doença periodontal, abordando a relação entre suas funções, seus receptores e seus mecanismos de ação com sua influência no tecido ósseo, na microbiota oral e na saúde periodontal.

## REVISÃO DE LITERATURA

Devido à sua complexidade e diversidade, os hormônios são difíceis de organizar em grupos, embora possam ser divididos em quatro subgrupos baseados na sua estrutura química: esteróides, glicoproteínas, polipeptídeos e aminas (Mascarenhas et al., 2003).

Os hormônios sexuais são derivados a partir do colesterol e, como uma estrutura comum, tem três anéis de seis átomos de carbono e possuem um papel importante na manutenção e na integridade do esqueleto, incluindo o osso alveolar (Mascarenhas et al., 2003; Mariotti, 1994). Entre estes, o estrógeno tem sido o maior relacionado com a patogênese periodontal (Mealey e Moritz, 2003).

### Estrógeno

Hormônio responsável por alterações fisiológicas em mulheres em fases específicas de suas vidas (Mascarenhas et al., 2003) e possui além dos três anéis de seis átomos e um anel com cinco átomos de carbono (Figura 1). As alterações começam na puberdade, induzindo várias das alterações no desenvolvimento puberal feminino, e a progesterona atua sinergicamente com o estrógeno para controlar o ciclo menstrual e juntas inibem a secreção de folitropina pela glândula pituitária anterior (Amar e Chung, 1994). Ambas os hormônios também são conhecidos por promover anabolismo e crescimento protéico (Soory, 2000a) e por ter grandes ações biológicas que podem afetar diferentes sistemas orgânicos (Mariotti, 1994; Lundgren, 1973a, 1973b).

O estrogênio mais potente e abundante na mulher é o estradiol, produzidos pelos ovários, placenta e tecidos periféricos (Mariotti, 1994); o estroma por sua vez também é produzido pelos ovários e torna-se o mais abundante após a menopausa (Yen, 1977; Weinstein et al., 1976; Carr e Bradshaw, 2001); por fim, o estriol é formado pela conversão extragonadal de estroma e estradiol em tecidos periféricos (Siiteri e Macdonald, 1973).

Seu mecanismo de ação começa com seu transporte na corrente sanguínea, em sua maioria vinculados a proteínas transportadoras, restando somente 2% na forma livre (Wu et al., 1976). Por difusão o hormônio pode entrar na célula e ligar-se a receptores no citoplasma ou núcleo (Hansen, Welshons e Gorski, 1988), de alta especificidade, ampla variedade de resposta, de semelhante estrutura e mecanismo de ação (Giguere et al., 1987; Evans, 1988; Vittek et al., 1982b). Os receptores de estrógeno (Figura 2) são subunidades protéicas assimétricas, com elevado grau de homologia, divididas em seis seções, A-F (Krust et al.,

1986). Responsáveis por reter o estrógeno e iniciar ações, os receptores são sensíveis ao calor e a enzimas proteolíticas (Lewko e Anderson, 1986; Vittek et al., 1982b). A forma ativa com receptor ativa a transcrição de genes, sendo assim metabolizado e eliminado (Mariotti, 1994). Estrogênios são metabolizados nos tecidos gengivais por meio de  $17\beta$ -óxido-redução e hidroxilação (Holmes e Elattar, 1977). Documentado que este bioprocesso de ativação nos tecidos gengivais de humanos e animais ocorre em tecidos saudáveis ou com inflamações crônicas, sendo o tecido inflamado de duas a três vezes mais capaz de tal metabolização, já que a presença de mais fibroblastos contribui para a enzima conversão (Elattar e Hugoson, 1974, 1977; Holmes e El attar, 1977).

As atividades biológicas dos estrogênios em mulheres incluem: (1) desenvolvimento, crescimento e manutenção das características sexuais secundárias; (2) crescimento fetal; (3) pulsátil de liberação luteinizante hormônio (LH), a partir do sistema nervoso central; (4) espessamento da mucosa vaginal; (5) ductais no desenvolvimento da mama (Mariotti, 1994).

### **Estrógeno e tecido periodontal**

O periodonto é um tecido único, complexo, composto por gengiva, ligamento periodontal, cemento e osso alveolar (Mariotti, 1994), portanto a doença periodontal tem caráter destrutivo e progressivo e é caracterizada pela reabsorção óssea e perda de inserção, destruindo tecido conjuntivo e ósseo (Armitage, 1999).

A significativa diminuição da produção e secreção de estrógeno é considerada um dos fatores patogênicos dominantes para a osteoporose em mulheres (Albuquerque et al., 2004, Tezal et al., 2000; Reinhardt et al., 1999). A osteoporose, por sua vez, é definida como uma doença sistêmica, caracterizada por uma diminuição da densidade mineral óssea, de pelo menos 2,5 vezes dos valores normais, caracterizada pela redução da massa óssea e pela deterioração da microarquitetura tanto do osso cortical como trabecular, resultante de desequilíbrio entre a reabsorção e a aposição óssea (Albuquerque et al., 2004, Tezal et al., 2000; Reinhardt et al., 1999).

A perda óssea é um fator de risco comum à doença periodontal e tanto a doença periodontal como a osteoporose começam a mostrar seus efeitos após 35 anos de idade. Além disso, tem sido sugerido que fatores sistêmicos responsáveis pela osteoporose podem interagir com fatores locais da doença periodontal aumentando o padrão de perda óssea alveolar (Hildebolt et al., 2000).

A presença de lipopolissacarídeos e endotoxinas derivadas dos microrganismos (gram-negativas) ativam várias células do hospedeiro a liberar citocinas inflamatórias como a



interleucina 1 (IL-1). A IL-1 é um dos mais potentes mediadores de reabsorção óssea, estimulando a diferenciação e ativação dos osteoclastos e inibindo também a formação óssea (Engelbrecht et al., 2002).

O estrógeno tem efeito inibidor sobre ação osteoclástica (Katz e Epstein, 1993), resultando em uma maior atividade destas células em estrógeno-deficientes, diminuindo a densidade óssea (White, 2002; Payne et al., 1997).

Especificamente, o estrógeno pode influenciar a diferenciação de epitélio escamoso estratificado, bem como a síntese e manutenção fibrosa de colágeno (Eriksen et al., 1988). Os receptores de estrógeno foram encontrados em osteoblastos, fornecendo um mecanismo para a ação direta sobre a densidade óssea (Eriksen et al., 1988; Komm et al., 1988), assim como foram localizados dispersos entre fibroblastos da lâmina própria (Aufdemorte e Sheridan, 1981) e do ligamento periodontal (Nanba et al., 1989a), provando a ação direta do estrógeno sobre os diferentes tecidos periodontais.

Clinicamente, pacientes estrógenos-suficientes foram notificados para ter mais placa, sem aumento de inflamação gengival, quando comparados com pacientes com níveis insuficientes de estrogênios (Reinhardt et al., 1999), sugerindo que mediadores inflamatórios, como as prostaglandinas podem ser afetados indiretamente por níveis alterados de estrógeno, através do envolvimento de estradiol e progesterona, e, por isso, especula-se que níveis circulantes normais de estrógeno poderiam ser essenciais para a proteção periodontal.

A diminuição da queratinização tecidual (Mariotti, 1994; Vittek et al., 1982b), o aumento da permeabilidade vascular (Vittek et al., 1982b; Abraham-Inpijn et al., 1996; Mascarenhas et al. 2003; Mealey e Moritz, 2003), a diminuição da capacidade de regeneração tecidual (Abraham-Inpijn et al., 1996; Mascarenhas et al., 2003) e a substituição da necessidade de naphthaquinona, vitamina K, que certas bactérias *Bacteroides* têm (Kornman e Loesche, 1982; Jensen, Liljemark e Bloomquist, 1981; Mascarenhas et al., 2003; Mealey e Moritz, 2003), são as principais implicações do estrógeno nos tecidos periodontais. Assim como foram documentados que ocorrem alterações no metabolismo dos tecidos, causadas pela resposta inflamatória do estrógeno (Loe, 1965; Loe e Silness, 1963) e como tem sido demonstrado que níveis elevados de estrógeno inibe a quimiotaxia (Loe, 1965; Loe e Silness, 1963; Ito et al., 1995) e estimula fagocitose (Hofman et al., 1986) de leucócitos polimorfonucleares (PMN) e estão associados com a gengivite .

Vários fatores podem influenciar no modo como o estrógeno afeta o periodonto, portanto, devemos sempre considerar a idade, os períodos analisados e se há ou não reposição hormonal, associando assim a avaliação quantitativa de estrógeno e a resposta do indivíduo.

## Idade

Períodos de alterações hormonais naturais, como a puberdade e menopausa causam alterações biológicas nos tecidos periodontais que devem ser analisadas.

A puberdade é um processo complexo de maturação sexual, resultando na capacidade de reprodução e responsável por alterações físicas e comportamentais relacionadas com aumento de hormônios sexuais, masculinos e femininos (Buchanan, Eccles e Becker, 1992). Durante a puberdade a produção de hormônios sexuais, estrógeno e progesterona, aumentam para um nível que permanece constante durante todo período reprodutivo (Mascarenhas et al., 2003).

Essas mudanças de níveis hormonais, principalmente o estrógeno no caso do sexo feminino, estão relacionadas com aumento de gengivite (Mombelli et al., 1989a), aumentando a resposta inflamatória à placa bacteriana (Sutcliffe, 1972; Hefti, Engelberger e Buttner 1981; Stamm, 1986; Mariotti, 1994; Nakagawa et al., 1994), sem indicar necessário aumento de placa (Sutcliffe, 1972). Este período de oscilação foi caracterizado por alargamento gengival marginal e interdental, com lingual inalterada (Genco et al., 2000), com aumento de sangramento gengival (Gusberti et al., 1990). Lembrando que a idade não é um bom preditor para início da puberdade, podemos considerar errôneos os estudos que não fizeram a contagem hormonal para determinar o momento da puberdade (Mariotti, 1994). Alguns documentos relatam não haver relação entre estas oscilações de estrogênio na puberdade e alterações periodontais (Yanover e Ellen, 1986; Tiainen et al., 1992).

Alterações na microflora subgengival também foram encontradas, aumentando as contagens bacterianas G+, como Gusberti (1990) observou uma tendência de aumento de *A. odontolyticus*, característico de gengivite necrosante aguda (Loesche et al., 1982), com papel desconhecido na doença periodontal. E contagens de G-, como espécies *Bacteróides melaninogenicus* (Kornman e Loesche, 1982), *P. intermédia* (Delaney et al., 1986; Gusberti et al., 1990; Nakagawa et al., 1991, 1994) e *Capnocytophaga* (Yanover e Ellen, 1986; Gusberti et al., 1990).

O fator essencial para o crescimento de *P. intermédia* é explicado pela substituição de vitamina K por estrógeno, que vai servir como substrato (Kornman e Loesche, 1980). No caso das espécies de *Capnocytophaga*, características de periodontite juvenil (Newman et al., 1976; Slots, 1976), possuem grande variedade com diferentes potenciais patogênicos (Shurin et al.,

1979) e seu crescimento tem sido associado ao aumento de tendência de sangramento durante esse período (Gusberti et al., 1990).

A menopausa, por sua vez, ocorre entre a fase final reprodutora e o início da senilidade, período em que se tem a interrupção da menstruação, caracterizada a partir de doze meses consecutivos de amenorréia (World Health Organization, 1981; NIH State-of-Science Panel, 2005).

Um estudo epidemiológico (Halbe et al., 1990), mostrou que entre mulheres brasileiras a média etária da menopausa é de 47,7 anos e é caracterizada por desconfortos bucais, como dor, ardência, alteração de paladar, secura e perda óssea alveolar resultante da osteoporose (Zachariasen, 1993; Payne et al., 1997). Resultado da diminuição de estrogênios circulantes nas mulheres, esta condição está associada à maior frequência de perda óssea alveolar em altura, bem como a densidade óssea crestal e subcrestal (Richelson et al., 1984; Steinberg et al., 1989; Payne et al., 1999).

No período entre a pré e pós menopausa, a concentração de estrógeno cai enquanto a de hormônio folículo-estimulante (FSH) e LH aumentam (Monroe e Menon, 1977). Conseqüentemente, todos os efeitos do estrógeno são reduzidos, comprometendo o efeito antiinflamatório da presença desse hormônio no periodonto (Mascarenhas et al., 2003). Osteoporose é um grande problema de saúde em mulheres pós menopausa (Mascarenhas et al., 2003), pois a deficiência de estrógeno é o fator de risco para esta e para doença periodontal (Reinhardt et al., 1999).

### **Ciclo menstrual**

O ciclo menstrual é controlado pela secreção de hormônios sexuais num período de 25 - 30 dias e é responsável pela ovulação contínua até a menopausa (McCartney et al., 2002).

Nos humanos o ciclo menstrual pode ser dividido em duas fases: folicular ou proliferativa e lútea ou secretória. Durante esta primeira fase, há um grande aumento nos níveis de estrógeno e ao mesmo tempo LH estimula secreção de progesterona e ovulação. Depois da ovulação, a fase lútea é caracterizada pelo aumento de secreção de progesterona e estrógeno, e se não houver fecundação o declínio dos níveis plasmáticos de estradiol e progesterona eliminam o corpo lúteo (Laufer, Navot e Schenker, 1982; Mariotti, 1994).

Níveis hormonais plasmáticos de estrógeno, progesterona, LH e FSH, durante o ciclo menstrual (Figura 3.), sofrem grandes oscilações (Yen, 1991a; Mealey e Moritz, 2003).

Geralmente, o periodonto não apresenta alterações evidentes durante o ciclo menstrual, no entanto achados clínicos revelam sangramento e aumento de exudato gengival

(Grant et al, 1988; Lindhe e Attstrom, 1967), inflamação gengival e hiperplasia freqüente (Kornman e Loesche, 1980; Hugoson, 1970).

Foi documentado que o aumento de exudato ocorre durante a ovulação e que volta ao valores basais normais durante a menstruação, e que o GCF em 88% dos indivíduos avaliados aumentou em pelo menos 20% (Lindhe e Attstrom, 1967).

Um estudo recente (Fischer et al., 2008), tentou analisar a microbiologia subgengival durante o ciclo menstrual, com homens em grupo controle, e não obteve resultados estatisticamente consideráveis como em estudos anteriores (Kornman e Loesche, 1980), que documentaram contagens maiores de *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* e *T. forsythia* durante o ciclo.

## **Gravidez**

A gravidez é um dos períodos mais notáveis de alterações hormonais, e devido a continua produção de estrógeno e progesterona pelo corpo lúteo, até o terceiro trimestre os níveis plasmáticos de estrógeno e progesterona atingem um pico que representa de 10 a 30 vezes o nível observado durante o ciclo menstrual (Mascarenhas et al., 2003; Mealey e Moritz, 2003).

Susceptibilidade a infecções, como por exemplo, a infecção periodontal, aumentam durante a gestação devido a alterações no sistema imune, e pode ser explicada pelas alterações hormonais desse período (Mariotti, 1994). Repressão da atividade de células T (Priddy, 1997; Taylor et al., 2002), diminuição de quimiotaxia de neutrófilos (Loe e Silness, 1963; Loe, 1965; Ito et al., 1995), fagocitose alterada de linfócitos (Hofman et al., 1986), depressão na produção de anticorpos (Zachariassen, 1993; Raber-Durlacher et al., 1993), estresse crônico materno e até mesmo deficiência nutricional associada com aumento da demanda da mãe e do feto, são alterações resultantes dos níveis alterados de estrógeno (Mascarenhas et al., 2003).

Essas alterações imunológicas também podem ser responsáveis pelas condições periodontais patológicas durante a gravidez, como a gengivite gravídica (Figura 4. e 5.), granuloma gravídico, periodontite e cárie dental (Hugoson, 1971; diLauro e Tarturo, 1971; Soory, 2000a; Mascarenhas et al., 2003).

Kornman e Loesche (1980) conseguiram conclusões mais significativas com a contagem bacteriana de periodontopatógenos, acompanhamento da inflamação gengival e do fluxo do fluido crevicular gengival (FCG) no estudo de mulheres durante a gravidez (Kornman e Loesche, 1980). Documentos posteriores não conseguiram precisão (Jensen, Liljemark e Bloomquist, 1981), mas mesmo sem estatísticas tão significativas na comparação

de usuários de contraceptivos, demonstrou aumento do FCG de grávidas em até três vezes, quando comparado com não grávidas e contagens de bactérias *Bacteroides* em grávidas, cerca de 55 vezes maiores, quando comparadas com não grávidas.

Patógenos periodontais como *P. intermédia* e *P. gingivalis* podem usar estrógeno como fonte de nutrientes, e essas bactérias estão geralmente aumentadas no fluido crevicular gengival de mulheres grávidas, uma situação que afeta diretamente na gravidade da gengivite durante a gravidez (Loe, 1965; Hugoson, 1971; Kornman e Loesche, 1980; Jensen, Liljemark e Bloomquist, 1981; Raber-Durlacher et al., 1994). Abraham-Inpijn et al. (1996), fez contagens bacterianas e não encontrou grande significância estatística para *P. gingivalis*, mas *P. intermédia* foi identificada em grande quantidade no tecido subgengival durante o desenvolvimento da gengivite em grávidas. Essas alterações geralmente não duram após o parto, e podem causar mobilidade dentária (Cohen et al., 1971; Raber-Durlacher et al., 1994). Achados já notificaram a persistência de *P. intermédia* mesmo após o fim da gravidez (Jonsson, Howland e Bowden, 1988).

Apesar do aumento da tendência de hemorragia e gengivite (Loe, 1965; Arafat, 1974; Miyazaki et al., 1991; Soory, 2000a), maiores profundidades gengivais (Loe e Silness, 1963; Hugoson, 1970; Arafat, 1974; Miyazaki et al., 1991), aumento do FCG e as alterações na microflora subgengival (Hugoson, 1971; Kornman e Loesche, 1980; Jensen, Liljemark e Bloomquist, 1981; Raber-Durlacher et al., 1994), mulheres grávidas com boa saúde, não são susceptíveis a qualquer experiência gengival com grandes implicações (Amar e Chung, 1994).

### **Contraceptivos orais**

Contraceptivos hormonais induzem um estado de gestação, através de hormônios gestacionais, para evitar a ovulação. E os anticoncepcionais orais são a classe de drogas comumente mais utilizadas (Mascarenhas et al., 2002).

Abordada a relação entre estrógeno e níveis de saúde periodontal, foi documentado que inflamação gengival é comumente vista em mulheres tomando contraceptivos (El Ashiry et al., 1970; Hugoson, 1970; Kalkwarf, 1978; Lindhe e Bjorn, 1967;).

Documentos comprovam característico alargamento gengival (Kaufman, 1969; Sperber, 1969); aumento do fluido gengival (Goodson et al., 1974), aumento da microvascularização e de prostaglandinas (Vane, 1976; Kalkwarf, 1978); edema, eritema, hiperplasia e hemorragia (Soorivamoorthy e Gower, 1989; Zachariassen, 1993).

Alguns autores relatam que uso prolongado de hormônios, através de contraceptivos, contribuem para um risco aumentado de ruptura periodontal (Knight e Wade, 1974; Lindhe e Bjorn, 1967, 1968). Há indícios de que estes suplementos hormonais alteram a resposta inflamatória, e possivelmente o conteúdo da placa subgengival (Jensen, Liljemark e Bloomquist, 1981), e mesmo este estudo não apresentando grande significância estatística em relação ao uso de contraceptivos, apresentou aumento na recuperação bacteriana da espécie de *Bacteroides* em 16 vezes em relação ao grupo controle.

Muitos dos efeitos deletérios dos contraceptivos descritos por estes estudos estão associados com comprimidos de alta concentração de estrógeno, acima até mesmo dos valores recomendados (Mariotti, 1994). Por isso, experimentos relatam que os contraceptivos da nova geração, que tem níveis de estrógeno mais baixos (50/ $\mu$ g/d), são menos nocivos ou até inertes a qualquer alteração de resposta inflamatória (Preshaw, Knutsen e Mariotti, 2001), gengivite ou periodontite (Soory, 2000a ; Taichman e Eklund, 2005).

O estudo comparativo entre os efeitos de dois contraceptivos orais, em mulheres saudáveis não teve significativa diferença na saúde periodontal, entretanto, relatam alta prevalência de *P. intermédia* após 20 dias do início da prescrição da pílula (Klinger et al., 1998).

Foi publicada recentemente uma investigação (Mullally et al., 2007), que tentou relacionar o uso de contraceptivos orais com periodontite agressiva em jovens e determinou que usuários já com susceptibilidade ou com a doença instalada possuem placa, sangramento, profundidade de bolsa e perda peridental muito maiores que os jovens que não fazem uso de contraceptivos orais.

## DISCUSSÃO

Os estudos mostram que os níveis de estrógeno podem afetar diretamente na gravidade da doença periodontal, porém é bem documentado que boas condições de saúde e higiene oral podem eliminar o aumento de susceptibilidade a doença causada pelo hormônio (Amar e Chung, 1994). Contraditoriamente, existem trabalhos, não tão bem fundamentados, que negam a influência do estrógeno na saúde periodontal (Sorry, 2000; Matchtei et al., 2004).

Além de boa higiene oral, alterações plasmáticas baixas de estrógeno, como no caso de contraceptivos de baixo nível de estrógeno (Mascarenhas et al., 2003) e ciclos menstruais regulares, podem não ser suficientes para causar alterações a nível periodontal e nem alterações significativas nas contagens periodontais (Jensen, Liljemark e Bloomquist, 1981, Abraham-Inpijn et al., 1996).

Flutuações nos níveis séricos de estrógeno, em diferentes períodos ou fases da vida, causam nos tecidos acessórios um aumento de volume, vazão, hiperemia e alarga superfícies microvasculares (Spaziani, 1975; Hugoson, 1970; Kornman e Loesche, 1980; Mealey e Moritz, 2003; Vittek et al., 1982b; Abraham-Inpijn et al., 1996; Mascarenhas et al. 2003). A alteração da permeabilidade capilar, estimula a liberação de mediadores como adenosina, bradicinina, prostaglandina, histamina, acetilcolina, entre outros (Abraham-Inpijn et al., 1996; Reinhardt et al., 1999), e apesar de nenhum destes mediadores ser capaz de mimetizar os aspectos qualitativos e quantitativos das mudanças no fluxo sanguíneo (Magness e Rosenfeld, 1992), o aumento na produção de prostaglandinas sugere um efeito protetor sobre o periodonto de pacientes estrógeno-suficientes (Reinhardt et al., 1999).

O aumento do fluido crevicular gengival relatado em diferentes estudos (Lindhe e Attstrom, 1967; Kornman e Loesche, 1980; Jensen, Liljemark e Bloomquist, 1981), está relacionado diretamente com o aumento da permeabilidade dos vasos sanguíneos dentogengivais e da circulação intersticial para o sulco modificada por níveis elevados desse hormônio (Cimasoni, 1983).

Estrogênios inibem a liberação de citocinas pró células de medula humana, IL-6 (Tabibzadeh et al., 1989; Gordon et al., 2001), causam redução de células T mediada por inflamação e produção de leucócitos suprimem a medula óssea (Priddy, 1997; Taylor et al.,

2002). A modulação do sistema imune pelo estrógeno também se dá pela presença de receptores para estes hormônios em componentes deste sistema (Ahmed, 1988). Além disso, o estrógeno eleva um número de células imunes-sensíveis, incluindo células CD1 (principalmente células de Langerhans) e células CD3 (maioria dos linfócitos T maduros) no epitélio gengival, bem como células CD4 (Células T helper) no epitélio gengival e sulcular (Raber-Durlacher et al., 1993). Característico também por inibir a quimiotaxia em 28% (Loe, 1965; Loe e Silness, 1963; Ito et al., 1995; Miyagi et al., 1992) e estimular fagocitose de PMN leucócitos (Nicol et al., 1964; Hofman et al., 1986).

O aumento da taxa de metabolismo do folato na mucosa oral, pelo estrógeno, inibe a reparação tecidual (Pack e Thompson, 1980, 1982; Abraham-Inpijn et al., 1996; Mascarenhas et al., 2003). Os estrogênios agem de forma direta diminuindo a queratinização epitelial e proliferação de queratinócitos (Richman e Abarbanel, 1943a). Inibem osteoclastos (Katz e Epstein, 1993; Reinhardt et al., 1999) e apresentam receptores em osteoblastos (Eriksen et al., 1988; Komm et al., 1988), alterando diretamente na densidade densidade óssea alveolar e reabsorção óssea no periodonto. Conseqüentemente, sua deficiência causa diminuição da massa óssea pela ação osteoclástica, aumentando risco de progressão e gravidade da osteoporose e da doença periodontal (White, 2002).

Em relação aos fibroblastos, Shklar e Glickman (1965) detalham estrógeno-estimulação de fibroblastos jovens, outros (Fekuda, 1971; Mariotti, 1991) indicam proliferação de fibroblastos e maturação do colágeno, porém, Lundgren, Magnusson e Lindhe (1970) negam qualquer tipo de alteração. Não há comprovação se os estrogênios agem diretamente na modulação da função celular ou se por estimulação autócrina e parácrina de fatores de crescimento como imunoglobilinas (McCarty et al., 1991).

Alterações nas peroxidases salivares, que controlam acúmulo de placa superficial e tem atividade contra ampla variedade de bactérias (Hoogendorn e Moore, 1973), são controlados por estrogênios (Kimura et al. 1983). A deficiência de estrógeno diminui a biossíntese destas enzimas prejudicando a defesa e diminuindo a destruição bacteriana (Soorivamoorthy e Gower, 1989). Além deste mecanismo, o estrógeno pode substituir a necessidade de menadiona que certas bactérias têm, estimulando sua progressão e crescimento de algumas bactérias (Kornman e Loesche, 1982; Jensen, Liljemark e Bloomquist, 1981; Mascarenhas et al., 2003; Mealey e Moritz, 2003).

Procurou-se estabelecer uma relação entre as oscilações de níveis séricos de estrógeno com as bactérias periodontopatogênicas determinadas no painel de Socransky (Figura 6.), em diferentes períodos e condições durante a vida. Durante a puberdade, Gusberti (1990)



observou aumento nas contagens bacterianas de *A. odontolyticus*; no estudo de Kornman e Loesche (1982) obtiveram aumento nas contagens de espécies *Bacteroides melaninogenicus*; Delaney et al. (1986), Gusberti et al. (1990) e Nakagawa et al. (1991, 1994) documentaram quantidades estatisticamente elevadas de *P. intermédia*; e Yanover e Ellen (1986) e Gusberti et al. (1990) grandes quantidades de *Capnocytophaga*. O ciclo menstrual por sua vez, sofre grandes alterações bacterianas durante a ovulação, Kornman e Loesche (1980) documentaram contagens maiores de *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* e *T. forsythia* durante o ciclo, porém Fischer et al. (2008) não conseguiu proporções estatisticamente significantes dessas variáveis. A gravidez indicou proporções elevadas de *P. intermédia* (Kornman e Loesche, 1980; Jensen, Liljemark e Bloomquist, 1981; Loe, 1965; Hugoson, 1971; Raber-Durlacher et al., 1994; Abraham-Inpijn et al., 1996) e *P. gingivalis* (Loe, 1965; Hugoson, 1971; Raber-Durlacher et al., 1994). Na contagem de bactérias com pacientes em utilização de contraceptivos orais, Jensen, Liljemark e Bloomquist (1981) observaram elevadas contagens de *Bacteroides* e Klinger et al. (1998) elevadas contagens de *P. intermédia* após do início da prescrição da pílula.

As diferenças nas contagens bacterianas dos trabalhos analisados e na controvérsia entre dados estatisticamente comprovados ou não, devem-se provavelmente as condições ótimas de saúde oral e orientação satisfatória de higiene bucal dos pacientes que forneceram as amostras; aos métodos diferentes de avaliação das bactérias utilizados; e ausência de avaliações de alteração hormonal antes das coletas (Amar e Chung, 1994; Mariotti, 1994).

Os efeitos vasculares do estrógeno nos tecidos periodontais, edema, eritema, hiperplasia e hemorragia (Soorivamoorthy e Gower, 1989; Zachariasen, 1993), somados aos efeitos no sistema imune alterando a resposta inflamatória frente à placa bacteriana (Lindhe e Bjorn, 1968; Hugoson, 1970; Mariotti, 1994; Genco et al., 2000), aliados aos efeitos na microarquitetura do osso alveolar (Reinhardt et al., 1999; White, 2002) e complementados pela flora microbiana periodontopatogênica característica da presença elevada de estrógeno, indicam comprometimento da saúde periodontal.

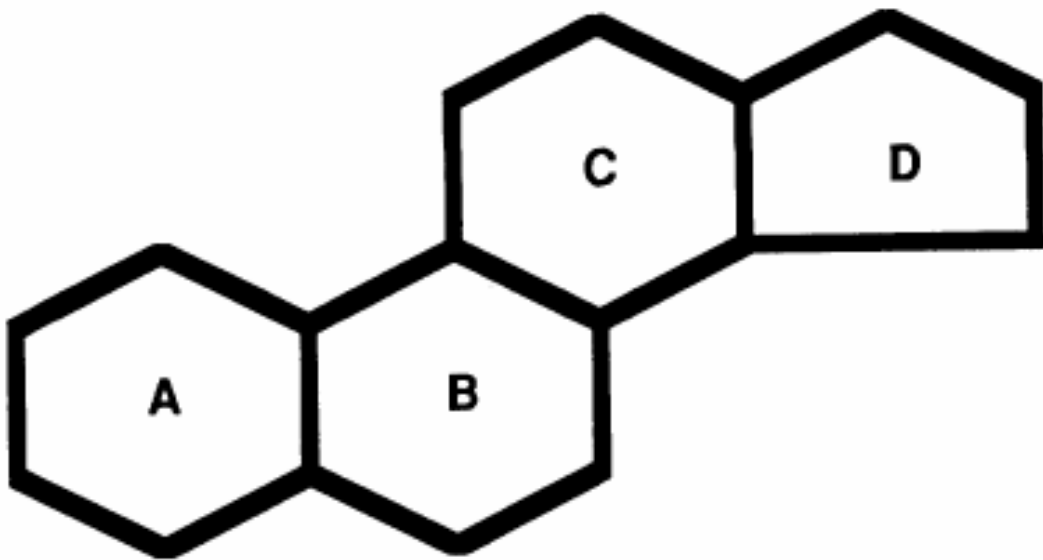
Essa relação determina um aumento de periodontopatógenos e de susceptibilidade, mas não determina um aumento de prevalência de doença periodontal, significando somente um risco aumentado de progressão e afetando diretamente na gravidade de doença pré-existente (Reddy, 2002).

## CONCLUSÃO

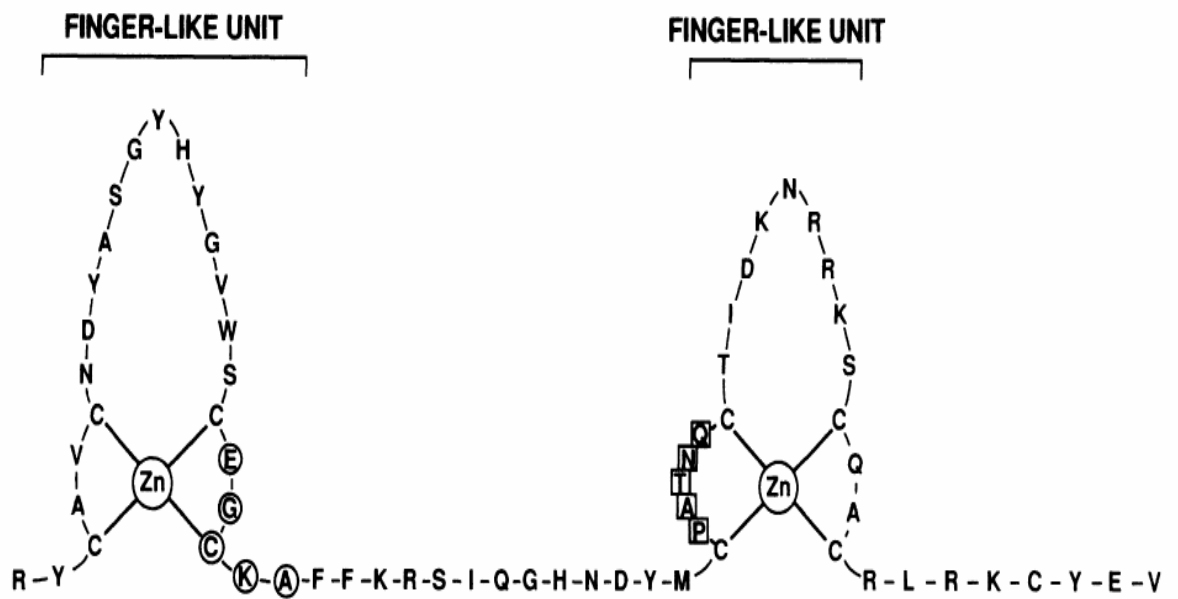
O estrógeno exerce um papel importante, influenciando na progressão e cicatrização da doença periodontal, gerando efeitos fisiológicos e patológicos, alterando estrutura fibrosa e óssea, o funcionamento da vascularização, da inflamação, do sistema imune, e colonização bacteriana deste tecido.

A flora microbiana oral sofre alterações diretas e restritas a períodos e condições de grandes níveis séricos hormonais (puberdade, ciclo menstrual, gravidez e uso de contraceptivos orais). A contagem bacteriana mais afetada é de *P. intermédia*, que foi aumentada pela ação dos altos níveis de estrógeno, o mesmo ocorreu com a contagem de *P. gingivalis* e *Capnocytophaga*. A densidade óssea, por sua vez, sofre os efeitos do déficit de estrógeno, indicando que pacientes estrógenos-deficientes têm sua densidade óssea diminuída em relação a pacientes estrógeno-suficientes.

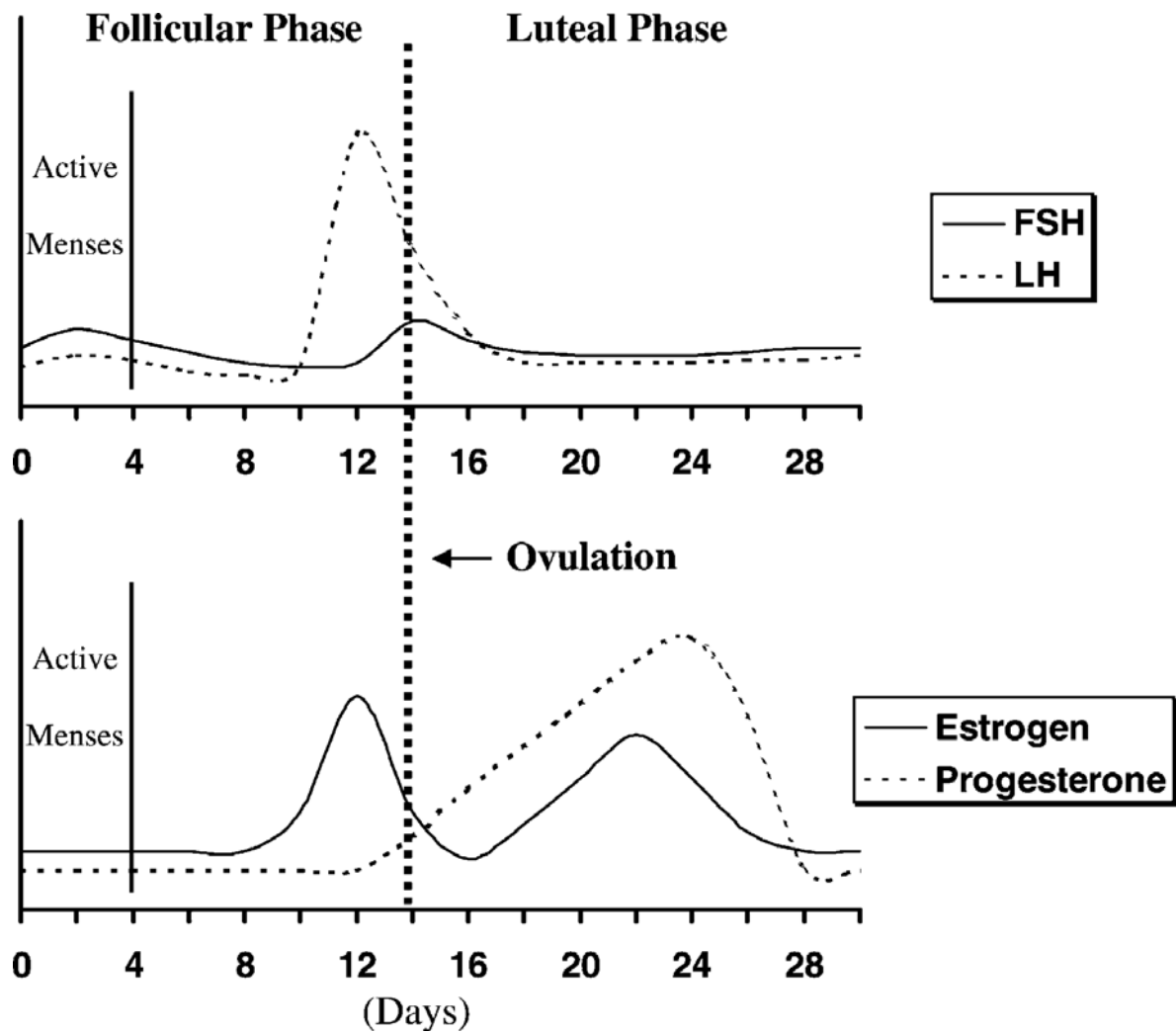
O estrógeno desempenha um importante papel na manutenção da densidade óssea, podendo dificultar a progressão da doença periodontal. Seus efeitos seletivos sobre periodontopatógenos e sobre a inflamação foram vistos somente nos seus períodos de altos níveis circulantes. Frente a tais evidências, conclui-se que níveis normais circulantes de estrógenos podem ter efeito protetor aos tecidos periodontais. Os efeitos indesejáveis do estrógeno podem ser minimizados por um bom controle de placa, bem como substituição de terapias hormonais, porém, o verdadeiro mecanismo destas interações precisa continuar a ser estudado.



**Figura 1** Esquema do sistema de anéis que formam a estrutura dos estrogênios. Os três anéis de seis átomos de carbono e um anel de cinco átomos de carbono são identificadas como anéis A, B, C e D.  
(Mariotti, 1994)



**Figura 2** Receptor de estrógeno  
(Mariotti, 1994)



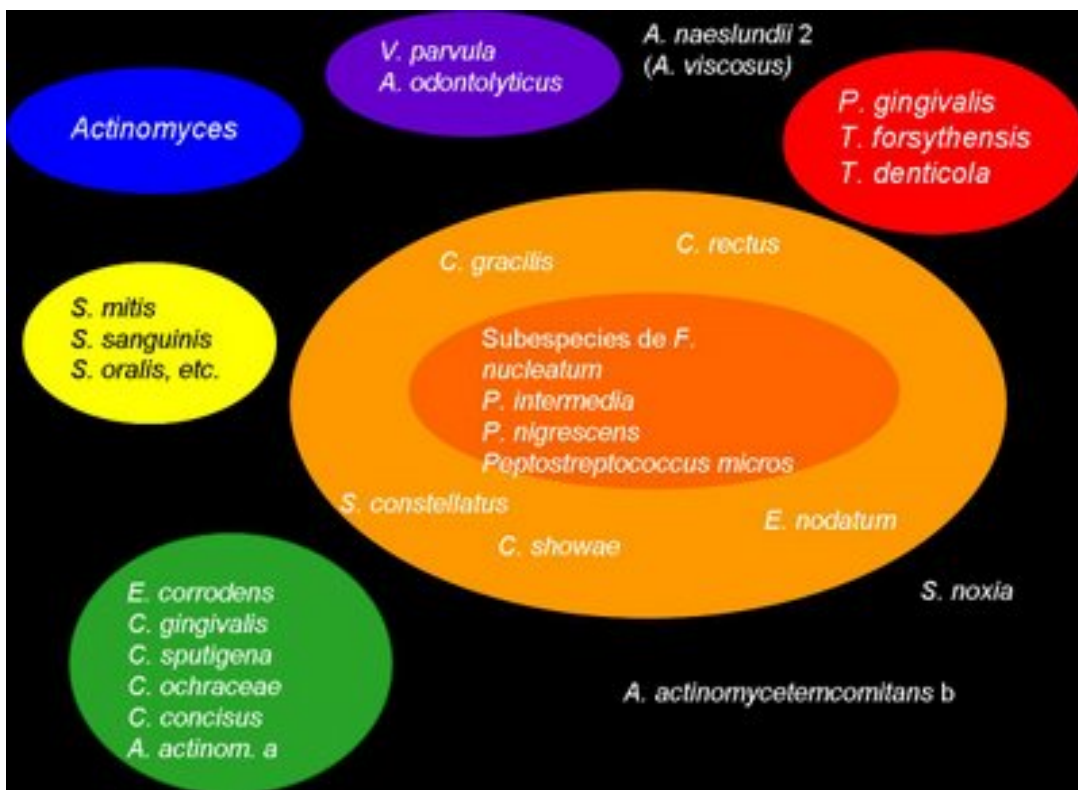
**Figura 3** Padrão de níveis hormonais durante o ciclo menstrual. Acompanhando concentrações plasmáticas de estrógeno, progesterona, LH e FSH nas fases folicular e lútea. (Mealey e Moritz, 2003)



**Figura 4** Aparência clínica da gengivite na gravidez.  
Significante alargamento gengival generalizado e inflamação evidente.  
(Mealey e Moritz, 2003)



**Figura 5** Aspecto clínico de dentes posteriores de grávidas com gengivite.  
(Mealey e Moritz, 2003)



**Figura 6 Painel de complexos microbianos de Socransky.**

Amarelo: espécies de *Streptococcus*, capaz de coagregar espécies do mesmo gênero.

Roxo: *Actinomyces odontolyticus* e *Veillonella parvula* (único gram-negativo e anaeróbico entre colonizadores primários).

Azul: todas as espécies de *Actinomyces* exceto *A. viscosus*.

Verde: anaeróbios, gram-negativos facultativos.

Laranja: Todas as anaeróbias e principalmente Gram-negativas (exceto *Streptococcus constellatus*, *Peptostreptococcus micros* e *Eubacterium nodatum*, os quais são gram-positivas). Iniciam a fase de remodelação da placa supragingival.

Vermelho: anaeróbios mais fortemente associados com periodontite.

(Socransky et al., 1998)



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABRAHAM-INPIJN, L.; POLSACHEVA, O. V.; RABER-DURLACHER, J. E. The significance of endocrine factors and microorganisms in the development of gingivitis in pregnant women. **Stomatologia** (Mosk). v.75, n.3, p.15-18, 1996.
- AHMED, A. S. Sex Steroids, Sex Steroid Receptors, and Autoimmune Diseases. In: *Steroid Receptors and Disease*, **Marcel Dekker**, New York, p. 289-316, 1988.
- ALBUQUERQUE, C.F.M.; PINTO-NETO A.M.; LOWCZYK, D.J.; PALLOS, D. Doença periodontal e osteoporose em mulheres na pós-menopausa. **Femina**, v.32, n.4, p. 315-321, 2004.
- AMAR, S.; CHUNG, K. Influence of hormonal variation on the periodontium of women. **Periodontol 2000**, v. 6, p. 79–87, 1994.
- ARAFAT, A. H. Periodontal Status during Pregnancy. **J. Periodontol** v.45, p. 641-643, 1974.
- ARMITAGE, G. C. Development of classification system for periodontal disease and conditions. **Ann Periodontol.**, v. 4, n.1, p. 1-6, 1999.
- AUFDEMORTE, T. B.; SHERIDAN, P. J. Nuclear Uptake of Sex Steroids in Gingiva of the Baboon. **J. Periodontol.**, v.52, p.430-434, 1981.
- BUCHANAN, C. M.; ECCLES, J. S.; BECKER, J. B. Are adolescents the victims of raging hormones: evidence for activational effects of hormones on moods and behavior at adolescence. **Psychological Bulletin** p.111, 1992.
- CARR, B. R.; BRADSHAW, K. D. Disorders of the ovary and female reproductive tract. In: BRAUNWELD, E.; FAUCI, A.; KASPER, D.; HAUSER, C.; LONGO, D.; JAMESON, J. **Harrison's Principles of Internal Medicine**. New York: McGraw-Hill, 2001. part.15, v. 2, p. 2154–2168.

CARRANZA, F. A. Endocrinologic influences in the aetiology of periodontal disease. In: **Glickmans's Clinical periodontology**. W B Saunders Company. Philadelphia, 1979, p. 509-514.

CIMASONI, G. Recent Concepts on the Mechanism of Gingival Fluid Production. In: **Crevicular Fluid Update**. Basel: Karger, 1983, p. 24-28.

COHEN, D. W.; SHAPIRO J.; FRIEDMAN, L.; KYLE, G. C.; FRANKLIN, S. A longitudinal investigation of the periodontal changes during pregnancy and fifteen months post-partum: Clinical, endocrinological, and microbial aspects. **J Clin Periodontol**. v.42, p. 653–657, 1971.

DELANEY, J.; RATZAN, S.; KORNMAN, K. Subgingival microbiota associated with puberty: studies of pre-, circum, and postpubertal human females. **Pediatr Dent**. v. 8, p. 268–275, 1986.

DILAURO, F. e TARTARO, S. Effect of pregnancy on the oral cavity. **Archivio Stomatologico**, v. 12, p. 241–247.

EL-ASHIRY, G. M., EL-KAFRAWY, A. H.; NASR, M. F.; YOUNIS N. Comparative Study of the Influence of Pregnancy and Oral Contraceptives on the Gingivae. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, v.30, p.412-415, 1970.

ELATTAR, T. M. A.; HUGOSON, A. Comparative Metabolism of Female Sex Steroids in Normal and Chronically Inflamed Gingiva of the Dog. **J. Periodont. Res.**, v.9, p.284-289, 1974.

ELATTAR, T. M. A.; HUGOSON, A. The *In Vitro* Conversion of Female Sex Steroid Oestrone in Normal and Inflamed Human Gingiva. **Arch. Oral Biol.**, v.19, p. 425-129, 1977.

ENGBRETSON, S.P.; GRBIC, J. T.; SINGER, R.; LAMSTER, I.B. GCF IL-1b profiles in periodontal disease. **J Clin Periodontol**. v.29, n. 1, p.48-53, 2002.

ERIKSEN, E. F.; COLVARD, D. S.; BERG, N. J.; GRAHAM, M. L.; MANN, K. G.; SPELSBERG, T. C.; RIGGS, B. L. Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast-like cells. **Science** v.241, p.84–86, 1988.

EVANS, R. M. The Steroid and Thyroid Hormone Receptor Superfamily. **Science** v.24, p. 889-895, 1988.

FISCHER, C. C.; PERSSON, R. E.; PERSSON, G. R. Influence of the Menstrual Cycle on the Oral Microbial Flora in Women: A Case-Control Study Including Men as Control Subjects. **J Periodontol.** v.79, p. 1966- 1973, 2008.

FUKUDA, H. Experimental Studies on the Effects of Sex Hormones on the Proliferation of Cells Derived from the Gingival Tissues in Tissue Culture. **Shikwa Gakuho** v.71, p.1214-1232, 1971.

GENCO, R. J.; ROSE, L. F.; GENCO, R. J.; MEALEY, B. L.; COHEN, D. W. **Periodontal medicine.** Hamilton, Ontario, BC. Decker Inc., 2000, p.11–34.

GIGUERE, V.; ONG E. S.; SEGUI, P.; EVANS, R. M. Identification of a Receptor for the Morphogen Retinoic Acid. **Nature**, London, v. 330, p. 624-629, 1987.

GOODSON, J.; DEWHIRST, F.; BRUNETTI, A. Prostaglandin E2 levels and human periodontal disease. **Prostaglandins** v.6, p. 81, 1974.

GORNSTEIN, R. A.; LAPP, C. A.; BUSTOS-VALDES, S. M.; ZAMORANO, P. Androgens modulate interleukin-6 production by gingival fibroblasts in vitro. **Journal of Periodontology** v.70, p.604–609, 1999.

GRANT, D.; STERN, J.; LISTGARTEN, M. The epidemiology, etiology and public health aspects of periodontal disease. In: GRANT, D.; STERN, J.; LISTGARTEN, M. (Ed.). **Periodontics.** St Louis : Mosby, p. 229, 332-335, 1988.

GUSBERTI, F.; MOMBELLI, A.; LANG, N.; MINDER, C. Changes in subgingival microbiota during puberty. **J Clin Periodontol** v. 17, p. 685–692, 1990.

HALBE, H. W.; FONSECA, A. M.; ASSIS, J. S.; VITORIA, S. M.; ARIE, M. H. A.; ELIAS, D. S.; MELO, N. R.; BRAGNOLI, V.R. Aspectos epidemiológicos e clínicos em 1319 pacientes climatéricas. **Ginecol Obstet.** v.1, p.182-193, 1990.

HANSEN, C. J.; WELSHONS W. V.; GORSKI, J. Toward a More Unified Model of Steroid Hormone Receptor Structure and Function. In: **Steroid Receptors and Disease**, (P. J. Sheridan, K. Blum, and M. C. Trachtenberg, Eds.) Marcel Dekker, New York, 1988, p. 3- 22.

HEFTI, A.; ENGELBERGER, T.; BUTTNER, M. Gingivitis in Basel Schoolchildren. **Helv. Odontol. Acta** v.25, p. 25-42, 1981.

HILDEBOLT, C. F.; PILGRAM, T. K.; YOKOYAMA-CROTHERS, N.; VANNIER, M. W.; DOTSON, M.; MUCKERMAN, J. et al. Alveolar bone height and postcranial bone mineral density: negative effects of cigarette smoking and parity. **J Periodontol.** v.71, n.5, p. 683-689, 2000.

HOFMANN, R.; LEHMER, A.; BRAUN, J.; BAUER, S. Activity of phagocytic granulocytes in patients with prostatic cancer. **Urology Research** v.14, p. 327–330, 1986.

HOLMES, L. G.; EL ATTAR, T. M. A. Gingival inflammation assessed by histology. 'H-estrone metabolism and prostaglandin E; levels. **Journal of Periodonial Research** v.12, p. 500-509, 1977.

HOLM-PEDERSEN, P.; LOE, H. Flow of Gingival Exudate as Related to Menstruation. **J. Periodont. Res.** v.2, p.13-20, 1967.

HOOGENDOM, H.; MOORE, W. R. Lactoperoxidase in the prevention of plaque accumulation, gingivitis and dental caries (1). **Odontologisk Revy** v.1A, p.355-366, 1973.

HUGOSON, A. Gingival inflammation and female sex hormones. A clinical investigation of pregnant women and experimental studies in dogs. **J Periodontal Res** v.5, p. 1–18, 1970.

HUGOSON, A.: Gingivitis in Pregnant Women. A Longitudinal Clinical Study. **Odontologisk Revy** v.22, p.65-84, 1971.

ITO, I.; HAYASHI, T.; YAMADA, K.; KUZUYA, M.; NAITO, M.; IGUCHI, A. Physiological concentration of estradiol inhibits polymorphonuclear leukocyte chemotaxis via a receptor mediated system. **Life Sciences** v.56, p.2247–2253, 1995.

JENSEN, J.; LILJEMARK, W.; BLOOMQUIST, C. The effect of female sex hormones on subgingival plaque. **J Periodontol** v.52, p.599-602, 1981.

JONSSON, R.; HOWLAND, B. E.; BOWDEN, G. H. Relationships between periodontal health, salivary steroids, and *Bacteroides intermedius* in males, pregnant and nonpregnant women. **Journal of Dental Research** v.67, p.1062–1069, 1988.

KALKWARF, K. Effect of oral contraceptive therapy on gingival inflammation in humans. **J Periodontol** v.49, p.560-563, 1978.

KATZ, I. A.; EPSTEIN, S. Bone mineral metabolism at the menopause: determinants and markers. In **Humoral factors in the regulation of tissue growth**, ed. Piero. P. F., v.5. New York: Springer- Verlag, 1993, p. 211–223.

KAUFMAN, A. Y. An Oral Contraceptive as an Etiologic Factor in Producing Hyperplastic Gingivitis and a Neoplasm of the Pregnancy Tumor Type. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.** v.28, p.666-670, 1969.

KIMURA, S.; ELCE, J. S.; JELLINCK, P. H. Immunological relationship between peroxidases in eosinophils, uterus and other tissues of the rat. **Biochemical Journal** v.213, p.165-169, 1983.

KLINGER, G.; EICK, S.; KLINGER, G.; PFISTER, W.; GRASER, T.; MOORE, C.; OETTEL, M. Influence of hormonal contraceptives on microbial flora of gingival sulcus. **Contraception** v.57, p.381-384, 1998.

KNIGHT, G.M.; WADE, A. B. The effect of hormonal contraceptives on the human periodontium. **J Periodontal Res** v.9, p.18-22, 1974.

KOMM, B. S.; TERPENING, C. M.; BENZ, D. J.; GRAEME, K. A.; GALLEGOS, A.; KORC, M.; GREENE, G. L.; O'MALLEY, B. W.; HAUSSLER, M. R. Estrogen binding, receptor mRNA, and biologic response in osteoblastlike osteosarcoma cells. **Science** v.241, p.81-84, 1988.

KORNMAN, K. S.; LOESCHE, W.J. The subgingival microflora during pregnancy. **J Periodontal Res** v.15, p.111-122, 1980.

KORNMAN, K.S.; LOESCHE, W. J. Effects of estradiol and progesterone on *Bacteroides melaninogenicus* and *Bacteroides gingivalis*. **Infect Immun** v.35, p. 256-263, 1982.

KRUST, A.; GREEN, S.; ARGOS, P.; KUMAR, V.; WALTER, P.; BORNERT, J. M.; CHAMBON, P. S. O. The Chicken Oestrogen Receptor Sequence: Homology with v-erbA and the Human Oestrogen and Glucocorticoid Receptors. **EMBO J.** v.5, p.891-897, 1986.

LANG, N. P.; KIEL, R. A.; ANDERHALDEN, K. Clinical and microbiological effects of subgingival restorations with overhanging or clinically perfect margins. **Journal of Clinical Periodontology** v.10, p. 563-578, 1983.

LAUFER, N.; NAVOT, D.; SCHENKER, J. G. The pattern of luteal phase plasma progesterone and estradiol in fertile cycles. **American Journal of Obstetrics and Gynecology** v.143, p. 808-813, 1982.

LEWKO, W. M.; ANDERSON, A. Estrogen Receptors and Growth Response in Cultured Human Periodontal Ligament Cells. **Life Sci.** v.39, p.1201-1206, 1986.

LINDHE, J.; ATTSTROM, R. Gingival Exudation during the Menstrual Cycle. **J. Periodont. Res.** 2:194-198 (1967).

LINDHE. J.. ATTSTROM, R. & BJORN. A. L. Influences of sex hormones on gingival exudation in gingivitis free female dogs. **Journal of Periodontal Research** v.3, 273-278, 1968a.

LINDHE, J.; ATTSROM, R.; BJORN, A.L. Influence of Sex Hormones on Gingival Exudation in Dogs with Chronic Gingivitis. **J. Periodont. Res.** v.3, p.279-283, 1968b.

LINDHE, J.; BJORN, A. L. Influence of hormonal contraceptives on the gingiva of women. **Journal of Periodontal Research** v.2, i-6, 1967.

LOE, H.; SILNESS, J. Periodontal disease in pregnancy. I. Prevalence and severity. **Acta Odontologica Scandanavia** v.21, p.533–551, 1963.

LOE, H. Periodontal changes in pregnancy. **J Periodontol** v.36, p.209–217, 1965.

LOESCHE, W. J.; SYED, S. A.; LAUGHON, B. E.; STOLL, J. The bacteriology of acute necrotizing ulcerative gingivitis. **Journal of Periodontology** v.53, p.223-230, 1982.

LUNDGREN, D. Influence of estrogen and progesterone on exudation, inflammatory cell migration and granulation tissue formation in preformed cavities. **Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery** v.7, p.10–1, 1973a.

LUNDGREN, D. Influence of estrogen and progesterone on vascularization of granulation tissue in preformed cavities. A microangiographic study. **Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery** v.7, p.85–90, 1973b.

LUNDGREN, D.; MAGNUSSON, B.; LINDBE, J. Connective tissue alterations in gingivae of rats treated with estrogen and progesterone. A histologic and autoradiographic study. In manuscript. 1970.

MACHTEI, E. E.; MAHLER, D.; SANDURI, H.; PELED, M. The effect of menstrual cycle on periodontal health. **J Periodontol.** v. 75, p.408-412, 2004.

MAGNESS, R. R.; ROSENFELD, C. R.: Steroid Control of Blood Vessel Function. In: *Steroid Hormones and Uterine Bleeding* (N. J. Alexander and C.d'Arcangues, Eds.), Washington D. C. : AAAS Press, 1992, p. 107-120.

MARIOTTI, A. The Effects of Estrogen on Gingival Fibroblast Proliferation. **J. Dent. Res.** v.70, p.352, 1991.

MARIOTTI, A. Sex steroid hormones and cell dynamics in the periodontium. **Crit Rev Oral Biol Med** v.5, p.27–53, 1994.

MASCARENHAS, P.; GAPSKI, R.; AL-SHAMMARI, K.; WANG, H-L. Influence of sex hormones on the periodontium. **J Clin Periodontol** v.30, p. 671-681, 2003.

MCCARTNEY, C. R.; GINGRICH, M. B.; HU, Y.; EVANS, W. S.; MARSHALL, J. C. Hypothalamic regulation of cyclic ovulation: evidence that the increase in gonadotropin-releasing hormone pulse frequency during the follicular phase reflects the gradual loss of the restraining effects of progesterone. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism** v.87, p.2194–2200, 2002.

MCCARTY, K. S., Jr and K. S. MCCARTY, Sr.: Steroid Modulation of the Expression of Growth Factors and Oncogenes in Breast Cancer. In: *Regulatory Mechanisms in Breast Cancer* (M. E. Lippman and R. Dickson, Eds.) Boston: Kluwer Academic Publishers, 1991, p. 197-220.

MEALEY, B. L.; MORITZ, A. J. Hormonal influences: effects of diabetes mellitus and endogenous female sex steroid hormones on the periodontium. **Periodontology 2000**, v. 32, p.59–81, 2003.

MIYAGI, M.; AOYAMA, H.; MORISHITA, M.; IWAMOTO, Y. Effects of Sex Hormones on Chemotaxis of Human Peripheral Polymorphonuclear Leukocytes and Monocytes. **J. Periodontol.** v.63, p.28-32, 1992.



MIYAZAKI, H.; YAMASHITA, Y.; SHIRAHAMA, R.; GOTO-KIMURA, K.; SHIMADA, N.; SOGAME, A.; TAKEHARA, T. Periodontal Condition of Pregnant Women Assessed by CPITN. **J.Clin. Periodontol.** v.18, p.751-754, 1991.

MOMBELLI, A.; GUSBERTI, F. A; VAN OOSTEN, M. A. C. ; LANG, N. P. Gingival health and gingivitis development during puberty, A 4-year longitudinal study. **Journal of Clinical Periodontology** v.16, p.451-456, 1989.

MONROE, S. E.; MENON, K. M. Changes in reproductive hormone secretion during the climacteric and postmenopausal periods. **Clinical Obstetrics and Gynecology** v.20, p.113–122, 1977.

MULLALLY, B. H.; COULTER, W. A.; HUTCHINSON, J. D.; CLARKE, H.A. Current Oral Contraceptive Status and Periodontitis in Young Adults. **J Periodontol** v.78, p.1031-1036, 2007.

National Institutes of health State-of-Science Conference Statement: Management of Menopause-Related Symptoms. NIH State-of-Science Panel. **Ann Inter Med.**v.142, p.1003-1013, 2005.

NAKAGAWA, S.; FUJII, H.; MACHIDA, Y.; OKUDA, K. A longitudinal study from prepuberty to puberty of gingivitis. Correlation between the occurrence of *Prevotella intermedia* and sex hormones. **J Clin Periodontol** v.21, p. 658–665, 1994.

NAKAGAWA, S.; TONOJI, N.; KUBO, S.; MACHIDA, Y.; OKUDA, K.; TAKAZOE, I. Subgingival microflora in children of early childhood, school age, and circumpuberty. The proportion and frequency of gram negative bacteria in periodontally healthy and gingivitis groups. **Jpn J Pediatr Dent** v. 29, p. 72–85, 1991.

NANBA, H.; NOMURA, Y.; KINOSHITA, M.; SHIMIZU, H.; ONO, K.; GOTO, H.; ARAI, H.; TAKIGAWA, M.; MURAYAMA, Y. Periodontal tissues and sex hormones- Effects of sex hormones on metabolism of fibroblasts derived from periodontal ligament. **Nippon Shishubyo Gakkai Kaishi** v.31, p.166–175, 1989a.

NEWMAN, M. G.; SOCRANSKY, S. S.; SAVITT, E. D.; PROPAS, D. A.; CRAWFORD, A. Studies on the microbiology of periodontosis. *Journal of Periodontology* v. 47, p.373-379, 1976.

NICOL, T. D.; BILBEY L. J.; CHARLES, L. M.; CORDINGLEY, J. L.; VERNON-ROBERTS, B. Oestrogen: the natural stimulant of body defence. *Endocr.* v.30, p. 277-291, 1964.

PACK, A. R. C.; THOMSON, M. E. Effects of topical and systemic folic acid supplementation on gingivitis in pregnancy. *J Clin Periodontol* v.7, p. 402–414, 1980.

PALLOS, D.; CESCHIN, A.; VICTOR, G. A.; BULHÕES, R. C.; QUIRINO, M. R. S. Menopausa: fator de risco para doença periodontal? *Rev Bras Ginecol Obstet.* v.28, n.5, p.292-297, 2006.

PAYNE, J. B.; ZACHS, N. R.; REINHARDT, R. A.; NUMMIKOSKI, P. V.; PATIL, K. The association between estrogen status and alveolar bone density changes in postmenopausal women with a history of periodontitis. *J Periodontol.* v.68(1), p.24-31, 1997.

PAYNE, J. B.; REINHARDT, R. A.; NUMMIKOSKI, P.V.; PATIL, K. D. Longitudinal alveolar bone loss in postmenopausal osteoporotic/osteopenic women. *Osteoporosis International* v.10, p. 34–40, 1999.

PRESHAW, P. M.; KNUTSEN, M. A.; MARIOTTI, A. Experimental gingivitis in women using oral contraceptives. *J Dent Res* v.80, p.2011-2015, 2001.

PRIDDY, K. D. Immunologic adaptations during pregnancy. *Journal of Obstetrics, Gynecology and Neonatal Nursing* v.26, p. 388–394, 1997.

RABER-DURLACHER, J.E.; LEENE, W.; PALMER-BOUVA, C. C. R.; RABER, J.; ABRAHAM-LIPIJN, L. Experimental gingivitis during pregnancy and post-partum: immunohistochemical aspects. *J Periodontol* v.64, p.211–218, 1993.

RABER-DURLACHER, J. E.; VAN STEENBERGEN, T.M.; VAN DER VELDEN, U. Experimental gingivitis during pregnancy and post-partum; clinical, endocrinological and microbiological aspects. **J Clin Periodontol** v. 21, p. 549–558, 1994.

REDDY, M. S. Oral osteoporosis: is there an association between periodontitis and osteoporosis? **Compend Contin Educ Dent.** v. 23(10 Suppl), p.21-28, 2002.

REINHARDT, R. A.; PAYNE, J. B.; MAZE, C. A.; PATIL, K. D.; GALLAGHER, S. J.; MATTSON, J. S. Influence of estrogen and osteopenia/ osteoporosis on clinical periodontitis in postmenopausal women. **Journal of Periodontology** v.70, p.823–828, 1999.

RICHELSON, L. S.; WANNER, H. W.; MELTON, L. J.; RIGGS, L. B. Relative Contributions of Aging and Estrogen Deficiency to Postmenopausal Bone Loss. **N. Engl. J. Med.** v.311, p.1273-1275, 1984.

RICHMAN, M. J.; ABARBANEL, A. R. Effects of Estradiol, Testosterone, Diethylstilbesterol and Several of Their Derivatives Upon the Human Oral Mucous Membrane. **J. Am. Dent. Assoc.** v.30, p.913-923, 1943a.

SHKLAR, G.; GLICKMAN, I. The effect of estrogenic hormone on the periodontium of white mice. /. **Periodont.** v.27, p. 16-23, 1965.

SIITERI, P. K.; MACDONALD, P. C. Role of Extraglandular Estrogen in Human Endocrinology. In: Handbook of Physiology, Section 7: Endocrinology. Volume II. Female Reproductive System, (R. O. Greep and E. B. Astwood, Eds.) Washington, D.C: American Physiology Society, 1973, p. 615-630.

SHURIN, S. B.; SOCRANSKY, S. S.; SWEENEY, E.; STOSSEL, T. P. A neutrophil disorder • induced by *Capnocytophaga*, a dental micro-organism. **New England Journal of Medicine** v.301, p.849-854, 1979.

SLOTS, J. The predominant cultivable organisms in juvenile periodontitis. **Scandinavian Journal of Dental Research** v.84, p.1-10, 1976.

SOCRANSKY, S. S.; HAFFAJEE, A. D.; CUGINI, M. A.; SMITH, C.; KENT, R. L. Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. **J Clin Periodontol** v. 25, p. 134-144, 1998.

SOORIVAMOORTHY, M.; GOWER, D.B. Hormonal influences on gingival tissue: relationship to periodontal disease. **J Clin Periodontol** v. 16, p. 201-208, 1989.

SOORY, M. Hormonal factors in periodontal disease. **Dentistry Update** v. 27, p. 380–383, 2000a.

SPAZIANI, E. Accessory Reproductive Organs in Mammals: Control of Cell and Tissue Transport by Sex Hormones. **Pharmacol Rev.** v. 27, p.207-286, 1975.

SPERBER, G. H. Oral Contraceptive Hypertrophic Gingivitis. **J. Dent. Assoc. S. Africa.** v. 24, p. 37-40, 1969.

STAMM, J. W. Epidemiology of gingivitis. **J Clin Periodontol**, v. 13, n. 5, p. 360-370, May. 1986.

STEINBERG, K. K.; FRENITITULAER, L. W.; DEPUY, E. G.; MILLER, D. T.; SGOUTAS, D. S.; CORALLI, C. H.; PHILLIPS, D. L.; ROGERS, T. N.; CLARK, R. V. Sex Steroids and Bone Density in Premenopausal and Perimenopausal Women. **J. Clin. Endocrinol Metabol.** v. 69, p. 533-539, 1989.

SUTCLIFFE, P. A longitudinal study of gingivitis and puberty. **Journal of Periodontal Research** v.7, p.52–58, 1972.

TABIBZADEH, S. S.; SANTHANAM, U.; SEHGAL, P. B.; MAY, L. T. Cytokine-Induced Production of IFN- $\gamma$ /IL-6 by Freshly Explanted Human Endometrial Stromal Cells: Modulation by Estradiol 17- $\beta$ . **J. Immunol.** v.142, p.3134- 3139, 1989.

TAICHMAN, L. S.; EKLUND, S. A. Oral contraceptives and periodontal diseases: Rethinking the association based upon analysis of National Health and Nutrition Examination Survey data. **J Periodontol** v.76, p.1374-1385, 2005.

TAYLOR, D. D.; SULLIVAN, S. A.; EBLEN, A. C.; GERCEL-TAYLOR, C. Modulation of Tcell CD3-zeta chain expression during normal pregnancy. **Journal of Reproductive Immunology** v.54, p.15–31, 2002.

TEZAL, M.; WACTAWSKI-WENDE, J.; GROSSI, S. G.; HO, A.W.; DUNFORD, R.; GENCO, R. J. The relationship between bone mineral density and periodontitis in postmenopausal women. **J Periodontol**. v.71, n.9, p.1492-1498, 2000.

THOMSON, M. E.; PACK, A. R. C. Effects of extended systemic and topical folate supplementation on gingivitis in pregnancy. **J Clin Periodontol** v. 9, p. 275–280, 1982.

TIAINEN, L.; ASIKAINEN, S.; SAXE'N, L. Puberty-associated gingivitis. **Community Dent Oral Epidemiol** v.20, p. 87–89, 1992.

VANE, J. Prostaglandins as mediators of inflammation. **Advances of Prostaglandin and Thromboxane Res** v. 2, p.791, 1976.

VITTEK, J.; HERNANDEZ, M.R.; WENK, E.J.; RAPPAPORT, S. C.; SOUTHREN, A. L. Specific estrogen receptors in human gingiva. **J Clin Endocrinol Metab** v.54, p.608-612, 1982b.

WEINSTEIN, R. L.; KELCH, R. P.; JENNER, M.R.; KAPLAN, S. L.; GRUMBACH, M. M. Secretion of Unconjugated Androgens and Estrogens by the Normal and Abnormal Human Testis Before and After Human Chorionic Gonadotropin. **J. Clin. Invest.** v.53, p.1-6, 1974.

WHITE, S.C. Oral radiographic predictors of osteoporosis. **Dentomaxillofac Radiol.** v.31, n.2, p.84-92, 2002.

WORLD HEALTH ORGANIZATION/ ORGANIZACION. Investigaciones sobre La menopausa. Informa de um grupo científico de la OMS. Serie de informes técnicos- 670. Ginebra: OMS, 1981.

WU, C. H.; MOTOHASHI, T.; ABDEL-RAHMAN, H. A.; FLICKINGER, G.L.; MIKHAIL, G. Free and Protein- Bound Plasma Estradiol-17 during the Menstrual Cycle. **J. Clin. Endocrinol Metabol.** v.43, p.436-445, 1976.

YANOVER, L.; ELLEN, R. A clinical and microbiological examination of gingival disease in parapubescent females. **J Periodontol** v.57, p.562–567, 1986.

YEN, S. S. The Biology of Menopause. **J. Reprod. Med.** v. 18, p.287-296, 1977.

YEN, S. S. C. The Human Menstrual Cycle: Neuroendocrine Regulation. In: **Reproductive Endocrinology.** 3rd edition (S. S. C. Yen and R. B. Jaffe, Eds.) Philadelphia : W. B. Saunders Co., 1991a, p. 276.

ZACHARIASEN, R. D. Oral manifestations of menopause. **Compendium.** v. 14, n.12, p.1586-1592, 1993.