

A influência das alterações endócrinas e do estresse durante o ciclo menstrual sobre o periodonto

The influence of stress and endocrine changes during the menstrual cycle on periodontium

Luciana Koser Oliveira¹, Luciana Mattos Barros Oliveira²

¹ *Doutoranda em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde - Universidade Federal da Bahia;* ² *Professora Adjunto do Departamento de Birregulação do Instituto de Ciências da Saúde - Universidade Federal da Bahia*

RESUMO

O caráter multifatorial das doenças periodontais inclui o hospedeiro como fator essencial, quando um desequilíbrio frente à agressão bacteriana e sua capacidade de resposta levariam ao aparecimento de sinais clínicos da inflamação dos tecidos periodontais. Assim, a redução das defesas do hospedeiro, devido às alterações hormonais e/ou fatores psicossociais, resultaria no aparecimento de uma das formas da doença periodontal. Os hormônios sexuais exercem um efeito significativo nas mulheres e, particularmente, no que diz respeito aos tecidos periodontais, influenciam uma série de mudanças em mecanismos celulares. O estrógeno é um dos responsáveis por estas alterações, especialmente as vasculares, e a progesterona estimula a produção de mediadores da inflamação. Nas mulheres, é flagrado um aumento da produção de hormônios sexuais durante a ovulação que resulta no aumento da inflamação gengival. Esta revisão de literatura se propõe a analisar a influência das alterações hormonais e do estresse, durante o ciclo menstrual, sobre o periodonto.

Palavras-chave: Ciclo menstrual. Periodontite. Estresse psicológico.

ABSTRACT

The multifactorial nature of periodontal disease includes the host as an essential factor when an imbalance due to bacterial invasion and its responsiveness would lead to the onset of clinical signs of inflammation of periodontal tissues. Thus, the reduction of host defenses due to hormonal changes and / or psychosocial factors would result in the appearance of one form of periodontal disease. Sex hormones exert a significant effect on women and, particularly with regard to periodontal tissues, influence a number of changes in cellular mechanisms. Estrogen is one of those responsible for these changes, particularly vascular changes and progesterone stimulates the production of inflammatory mediators. In women, it is registered an increased production of sex hormones during ovulation, which results in increased gingival inflammation. This literature review is aimed to analyze the influence of hormonal changes and stress during the menstrual cycle on periodontal status.

Keywords: Menstrual cycle. Periodontitis. Psychological stress.

INTRODUÇÃO

A necessidade de estabelecer uma associação entre periodontite e certas desordens sistêmicas impulsionou inúmeras pesquisas, dentre elas, uma reflexão sobre as questões de saúde específicas da mulher e a doença periodontal. (KREJCI ; BISSADA, 2002; ROSE et al., 2002).

A doença periodontal é uma condição imuno-inflamatória, desencadeada pelo biofilme dental, contendo periodontopatógenos e sua instalação e progressão sofrem variação individual, sendo dependente de fatores do hospedeiro e ambientais. O aumento da secreção de hormônios sexuais é considerado um fator de risco do hospedeiro. Alguns autores comentam que hormônios sexuais podem

induzir a proliferação de periodontopatógenos específicos e o jogo hormonal pode também afetar a resposta imunológica. (KOREEDA et al., 2005; JOHANNSEN et al., 2007; NEWMAN et al., 2007; LINDHE; LANG; KARRING, 2010).

Os efeitos dos hormônios esteroidais sobre o periodonto estão mais evidentes em certos estágios da vida de uma mulher, especialmente durante o ciclo menstrual, quando há um aumento dos hormônios sexuais ou uma significativa oscilação em suas concentrações. A deterioração de condições periodontais já existentes pode estar relacionada e ser atribuída a mudanças dos hormônios esteroidais na circulação sanguínea. (FOLIGNO; FORNI; D'ADDONA, 2010). As flutuações nos hormônios esteroidais sexuais, que são vistos durante o ciclo menstrual, podem impactar na saúde periodontal e estas podem ter efeito direto na inflamação gengival e na alteração de determinadas substâncias no fluido gengival, como a

Recebido: 30 de setembro de 2011; revisado: 20 de dezembro de 2011.
Correspondência / Correspondence: Luciana Koser Oliveira. Av. Garibaldi, nº 1133, Centro Médico Itamaraty, sala 1102, Garibaldi. 40170-130. Salvador, Bahia, Brasil. Tel.: (71) 3245-2521. E-mail: lucianakoser@uol.com.br

interleucina 6 (IL-6), a prostaglandina E₂ (PGE₂), o ativador tissular do plasminogênio (t-PA), e o inibidor 2 do ativador tissular do plasminogênio (PAI2). (BECERIK et al., 2010).

Atualmente, o foco das pesquisas relacionadas ao estresse, como possível fator de risco para a doença periodontal, está no entendimento de como essas alterações ocorrem em nível endócrino-imunológico. Para isso a evolução no campo da Psiconeuroimunologia é de grande importância. (AYUB et al., 2010).

Este artigo se propõe a analisar a influência das alterações hormonais e do estresse, durante o ciclo menstrual, sobre o periodonto, através de uma revisão de literatura.

REVISÃO DE LITERATURA DISCUTIDA

A doença periodontal, suas características e fatores de risco associados

A periodontite é uma condição das mais prevalentes e, por definição, é uma doença inflamatória, de origem bacteriana específica, que afeta as estruturas de suporte do dente. O processo destrutivo se inicia pelo acúmulo de biofilme entre a superfície dentária e a margem gengival e continua pela liberação de produtos tóxicos do referido biofilme, combinados com a resposta do hospedeiro, provocada pelas bactérias e seus produtos. A resposta inflamatória subsequente pode resultar na ulceração gengival, a qual pode permitir a entrada de células bacterianas e seus produtos (incluindo os lipopolissacarídeos, fragmentos de peptídeoglicanos e enzimas hidrolíticas), na corrente sanguínea. (KREJCI; BISSADA, 2002; NEWMAN et al., 2007; LINDHE; LANG ; KARRING, 2010).

A resposta do hospedeiro, frente à infecção periodontal, resulta na produção local de citocinas e mediadores biológicos como prostaglandinas e interleucinas, assim como produção sistêmica de anticorpos. (KREJCI; BISSADA, 2002).

Um fator de risco é definido como um fator de exposição ou um fator que aumenta a probabilidade para a ocorrência de uma doença. Além de determinar quem tem a doença em um determinado momento, os epidemiologistas também estão interessados em prever quem terá a doença. A probabilidade de que uma pessoa tenha uma doença em um período de tempo especificado é chamada de risco. Para qualquer doença determinada, o risco de desenvolver a doença difere entre os indivíduos. As características individuais que os põe entre os de risco aumentado para adquirir uma doença são chamadas de fatores de risco. A exposição a um fator de risco tem que ocorrer antes do início da doença e pode ocorrer em um único momento no tempo, de maneira episódica ou contínua. Os fatores de risco podem ter origem ambiental, comportamental ou biológica e, quando presentes, aumentam as chances do indivíduo desenvolver uma doença. Raramente um

único fator de risco explica o risco individual para uma doença. A identificação e a importância dos fatores de risco são baseadas em conhecimentos correntes e mudam conforme o conhecimento sobre a relação entre os fatores e a doença:

novos fatores podem se tornar importantes, enquanto os fatores identificados anteriormente se tornam menos importantes ou irrelevantes. A quantidade de doença prevenida depende do sucesso da intervenção para reduzir o risco e o número de fatores de risco associados à doença. (NEWMAN et al., 2007; LINDHE; LANG; KARRING, 2010).

Os determinantes de risco ou características de base são fatores de risco que não podem ser modificados, a exemplo dos fatores genéticos, idade, sexo, condição sócio-econômica e estresse. (NEWMAN et al., 2007). As variações dos hormônios sexuais e o estresse podem ser entendidos como tais fatores e, juntos, agregar risco para a ocorrência da doença periodontal em mulheres, ou ainda, agravar a condição de doença já existente.

Influências sobre o periodonto durante o ciclo menstrual

O ciclo menstrual compreende um período de 25 a 30 dias, controlado por secreção de hormônios sexuais, responsável pela continuação da ovulação até a menopausa. São duas as fases compreendidas neste processo: folicular e lútea, respectivamente vinculadas aos eventos pré e pós-ovulação. Na fase folicular, existe um aumento na produção de gonadotropinas (LH e FSH) e estrógeno além de, em uma menor proporção, progesterona. Quando da ovulação, ocorre um aumento expressivo da produção das gonadotropinas e do estrógeno e, clinicamente, um pequeno e gradual aumento do exudato gengival. Na fase lútea ocorre uma diminuição deste exudato gengival, portanto se torna razoável imaginar uma associação entre inflamação gengival local e o aumento dos hormônios sexuais durante uma fase do fluxo menstrual. (MASCARENHAS et al., 2003; MACHTEI et al., 2004; MARIOTTI, 2005).

Os mecanismos de ação dos hormônios esteroidais sexuais sobre o periodonto das mulheres

Os hormônios esteroidais sexuais exercem influências diretas e indiretas na proliferação celular, diferenciação e crescimento em tecidos alvo, incluindo queratinócitos e fibroblastos na gengiva. São duas as teorias sobre a forma de ação dos hormônios sobre estas células: 1) mudanças na efetividade da barreira epitelial provocadas pelo insulto bacteriano; 2) efeito na manutenção e reparo do colágeno. (MEALEY; MORITZ; 2003; JÖNSSON, 2007).

As alterações dos níveis hormonais que ocorrem durante a puberdade, a gravidez, a menstruação e a menopausa, assim como as que são encontradas quando do uso de suplementação hormonal, incluindo os

contraceptivos orais, têm sido associadas com o desenvolvimento da gengivite e bem estabelecidas na literatura. (NEWMAN et al., 2007; LINDHE; LANG; KARRING, 2010).

A progesterona, o estrógeno e a gonadotropina coriônica (durante a gravidez), afetam a microcirculação produzindo mudanças como o aumento das células endoteliais das vênulas, a aderência de granulócitos e das plaquetas nas paredes dos vasos, a formação de microtrombos, a destruição de células perivasculares, o aumento da permeabilidade e da proliferação vasculares. (KREJCI; BISSADA, 2002; MARKOU et al., 2009). Conseqüentemente, desequilíbrios endócrinos de ordem sistêmica podem ter um impacto expressivo na patogênese da doença periodontal e vice-versa; mudanças nas condições periodontais podem estar associadas com variações dos níveis dos hormônios sexuais. Esta associação se torna evidente na descrição da classificação atual das doenças periodontais, que incluem uma categoria de doença associada à condição hormonal: gengivite associada à puberdade, gengivite associada ao ciclo menstrual e gengivite gestacional. (ARMITAGE, 1999; MARKOU et al., 2009).

O estrógeno, especificamente, pode produzir efeitos estimulantes sobre a proliferação de fibroblastos gengivais, assim como parece reduzir a produção de proteínas colagenosas e não-colagenosas. (JÖNSSON, 2007). Além disso, o estrógeno pode influenciar a citodiferenciação do epitélio estratificado escamoso, assim como possui um papel importante na síntese e manutenção das fibras colágenas. Existem receptores de estrógeno nas células, semelhantes aos osteoblastos, que propiciam uma ação direta sobre o osso, enquanto receptores de estrógeno nos fibroblastos do periosteio e do ligamento periodontal possuem mecanismos de atuação direta em diferentes tecidos periodontais. (MARKOU et al., 2009). Nos fibroblastos do ligamento periodontal, em estudos envolvendo cultura *in vitro*, o estrógeno reduziu a síntese de colágeno. (JÖNSSON, 2007; MARKOU et al., 2009). Este hormônio é o maior responsável por alterações vasculares nos tecidos-alvos femininos, estimulando o fluxo sanguíneo do endométrio durante a fase folicular. Na fase lútea, conseqüentemente, há um decréscimo do mesmo. (MARIOTTI, 2005).

Estudos demonstram que um dos efeitos do estrógeno sobre os tecidos periodontais é uma diminuição da queratinização e um aumento do glicogênio epitelial, que resulta na redução da efetividade da barreira epitelial. Alguns sintomas como sangramento e alterações de textura e cor gengivais podem ocorrer durante o ciclo menstrual além de irritabilidade (71,9%), tensão pré-menstrual (50%), dificuldade de concentração (12,5%), depressão

(15,6%), dentre outros, e podem ser explicados devido à possibilidade de redução nos neurotransmissores. (ZUZA et al., 2010). O 17 β estradiol no fluido gengival é correlacionado positivamente, com severidade da profundidade de sondagem, índice gengival e índice de sangramento gengival. (KOREEDA et al., 2005).

A progesterona parece exercer pouca influência na vascularização dos tecidos-alvo sistêmicos, contudo nos tecidos bucais e em particular na gengiva, este hormônio exerce maiores efeitos vasculares que o estrógeno. Além disso, a progesterona reduz a taxa do fluxo corpuscular, o que permite um maior acúmulo de células inflamatórias, aumentando a permeabilidade e a proliferação vascular. (MEALEY; MORITZ, 2003).

Os hormônios sexuais também parecem aumentar a taxa metabólica do folato na mucosa bucal. O folato funciona como um regulador da manutenção tissular e quando o metabolismo é alterado, os estoques de folato podem ficar reduzidos e influenciar o reparo tecidual. (MARKOU et al., 2009).

A dinâmica hormonal durante o ciclo menstrual e seu impacto sobre o sistema imune do hospedeiro

Os principais hormônios sexuais, que exercem influência sobre o periodonto, são estrógeno e progesterona. (JÖNSSON, 2007; MARKOU et al., 2009). Parece haver uma associação direta entre aumento dos níveis destes hormônios e aumento do número de microrganismos anaeróbicos, que possuem um papel importante no desencadeamento e progressão da doença periodontal, principalmente diminuindo a capacidade fagocítica dos leucócitos polimorfonucleares (PMN) e aumentando a secreção de interleucina 1 β (IL-1 β). Além disso, os hormônios sexuais aumentam a permeabilidade vascular e também incrementam a interação de enzimas proteolíticas com a interleucina 6 (IL-6), um mediador da inflamação. (KOREEDA et al., 2005).

Os hormônios sexuais modulam a produção de citocinas e a progesterona faz esta regulação através da redução da produção de IL-6 nos fibroblastos gengivais, chegando à metade dos níveis desta interleucina, quando os valores do referido hormônio estão normais. (MARKOU et al., 2009).

Juntos, a progesterona e o estrógeno podem alterar fatores e respostas imunológicas, incluindo expressão e apresentação antigênica, produção de citocinas e expressão de fatores da apoptose e morte celular. A progesterona estimula a produção de mediadores da inflamação, prostaglandina E₂ (PGE₂) e aumenta os leucócitos PMN no sulco gengival, além de aumentar a quimiotaxia dos PMNs. Na contrapartida, o estradiol regula esta quimiotaxia, reduzindo estes valores. (KOREEDA et al., 2005; JÖNSSON, 2007; MARKOU et al., 2009).

Associação da ocorrência de alterações periodontais vinculadas aos hormônios sexuais e ao estresse no período menstrual

A relação do sistema nervoso central (SNC), interferindo na proteção ou destruição do organismo frente a agentes agressores intra ou extra-corpóreos, é um tema atual e controverso. A doença periodontal induzida por biofilme microbiano é, na maioria das vezes, uma doença crônica, assim como a maioria das doenças de origem da psique, que influenciam o ser humano. Diversos estudos de natureza epidemiológica tem relacionado problemas psicossomáticos com parâmetros clínicos da doença periodontal. As vias de ligação entre o periodonto e o SNC começam com um estímulo físico ou emocional, desencadeando impulsos elétricos e químicos, como o hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) e a adrenalina, capazes de interagir em órgãos endócrinos, como as glândulas adrenais, e em células imuno-inflamatórias específicas, como células Th0 (T *helper*), ambas importantes na etiopatogenia da doença periodontal. (NEWMAN et al., 2007; SEMENOFF SEGUNDO et al., 2007).

Os mecanismos do estresse e doença periodontal são ainda, em muitos pontos, de difícil compreensão. Sabe-se que o estresse conduz a mudanças no eixo hipotálamo-pituitário-adrenal (HPA), capaz de interferir nas intercomunicações dos sistemas, suprimindo o sistema de defesa, estabelecendo-se a doença. Na doença periodontal existem estudos em animais e humanos, que ligam o estresse e suas vias à doença periodontal (SEMENOFF SEGUNDO et al., 2007). A incidência de gengivite ulcerativa necrosante aumenta durante períodos de estresse emocional e fisiológico, sugerindo uma ligação entre os dois. O estresse emocional pode interferir com a função imune normal, podendo resultar em aumento dos níveis de hormônio circulantes, que podem ter impacto no periodonto. (NEWMAN et al., 2007).

O estresse emocional pode alterar a secreção de produtos de defesa do hospedeiro, como por exemplo, diminuindo a produção de imunoglobulina-A (IgA). A IgA é o anticorpo predominante na saliva e pode ser considerado um dos agentes antibacterianos mais importantes para a manutenção da homeostase. A sua diminuição provoca destruição tecidual ativada por produtos bacterianos, provavelmente, mediada por meio de citocinas, liberadas por células do sistema imune ativadas, entre outras, levando a um desequilíbrio na relação parasita-hospedeiro. (AYUB et al., 2010).

A possibilidade do estresse causar um efeito pró ou anti-inflamatório depende de sua intensidade. Nesse sentido, a ativação do sistema imune pelo aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias circulantes (por exemplo, IL-1 e IL-6) estimularia a secreção de ACTH pela glândula pituitária (lobo anterior) e de cortisol, pela glândula adrenal – os maiores moduladores do estresse. (NEWMAN et al., 2007; AYUB et al., 2010).

O cortisol é um glicocorticóide, que ajuda a regular a resposta inflamatória e a atividade linfocitária e parece estar relacionado com o estado periodontal, uma vez que, estudos apontam, que pacientes com níveis elevados de cortisol, apresentam um número maior de sítios com alta da profundidade de sondagem e nível clínico de inserção entre 5 e 7 milímetros. Estes resultados se justificam, baseados na idéia de que elevações nos níveis de cortisol, por um curto período de tempo, reduzem a inflamação através da imunossupressão. Contudo, quando esses níveis persistem por um período de tempo maior, o que se observa, é um quadro de imunossupressão, pois o glicocorticóide perde a habilidade de inibir a resposta inflamatória. Assim, se conclui que o estresse e o cortisol influenciam diretamente a doença periodontal, independentemente dos hábitos de higiene do paciente. Desse modo, é provável, que o estresse esteja relacionado com a destruição periodontal por mecanismos fisiopatológicos e comportamentais. (SEMENOFF SEGUNDO et al., 2007; JOHANNSEN et al., 2007; NEWMAN et al., 2007; AYUB et al., 2010).

Acredita-se que o mecanismo de uma maior progressão da periodontite está ligado à estímulos no eixo HPA, capazes de gerar maior estímulo da glândula adrenal e por consequência, maior quantidade de cortisol e adrenalina, que modificariam o padrão de resposta imunológica no periodonto, conduzindo a maior progressão de doença periodontal. (JOHANNSEN et al., 2007; NEWMAN et al., 2007; SEMENOFF SEGUNDO et al., 2007).

Nos últimos anos, alguns pesquisadores vêm propondo que o estresse, além de causar imunossupressão em quadros crônicos, pode também proporcionar uma maior proteção ao indivíduo, através de melhora da função imune em casos de estresse agudo. Além de o estresse agudo induzir significativa redistribuição de leucócitos dos vasos sanguíneos para os tecidos, por influência de hormônios adrenais, alguns estudos têm mostrado também melhora da imunidade humoral, através do aumento dos níveis de alguns anticorpos, como das imunoglobulinas G e M (IgG e IgM), assim como melhora de parâmetros da imunidade inata, (barreiras físicas e aspectos vascular e celular das respostas inflamatórias). Todavia, quando um quadro de estresse se prolonga por um tempo maior, tornando-se crônico, o que se observa, na maioria das vezes, é a supressão das funções imunes, aumentando com isso, a susceptibilidade à infecções. Neste caso, os hormônios glicocorticóides, como o cortisol, exercem efeitos imunossupressivos, inibindo a produção ou as ações das moléculas pró-inflamatórias. Ocorre, portanto, um desequilíbrio, levando a um domínio das células Th2 (resposta por anticorpos) sobre as células Th1 (resposta celular), promovendo aumento na produção da interleucina-4 (IL-4) e diminuição na produção da interleucina-2 (IL-2). Além disso, é

importante lembrar que a maior parte dos efeitos do estresse é mediada por dois sistemas principais: o sistema nervoso simpático (SNS) e o eixo hipotálamo-pituitário-adrenal (eixo HPA). A ativação do primeiro, (SNS), causa a produção, em maior escala, das catecolaminas, enquanto a ativação do segundo, (eixo HPA), resulta em maior produção de glicocorticóides. Os glicocorticóides, além de continuarem estimulando o hipotálamo a produzir o hormônio liberador de corticotropina (CRH), seguindo o ciclo de ativação do eixo, também atuam na redução da resposta inflamatória (imunossupressão). O CRH, além de estimular a produção de ACTH, estimula a liberação de citocinas por células imunes, como a interleucina-1 (IL-1) pelos macrófagos. Com isso, aumenta a proliferação das células T-auxiliares (Th1 e Th2), ocorrendo uma maior produção e liberação dos seus produtos. As células Th1 produzem IL-2 e interferon- γ (IFN- γ) e as células Th2 produzem IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13. Conclui-se, então, que parece haver um domínio da resposta mediada por anticorpos (Th2) em um determinado momento, acarretando maior dano tecidual pela especificidade, efetividade e tempo de atuação dessa resposta. (AYUB et al., 2010).

Em um estudo que sugere uma associação entre depressão crônica e condição periodontal em mulheres, foi observado que o grupo com depressão crônica possuía periodontite mais severa e altas concentrações de interleucina 6 (IL-6) no fluido gengival que mulheres consideradas saudáveis. As alterações imunológicas nestas pacientes são consideradas um reflexo da exposição crônica ao estresse e podem contribuir para a piora das condições periodontais. (JOHANNSEN et al., 2007).

O padrão da gengivite parece seguir o ciclo normal das alterações hormonais e pode sofrer uma variação significativa de estadiamento. Uma mudança de microbiota, propiciada por estas alterações hormonais, também é notada, principalmente o aumento expressivo de *Prevotella intermedia* e *Porphyromonas gingivalis*. (KREJCI; BISSADA, 2002).

Alguns microorganismos como o *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* e *Prevotella intermedia* sintetizam enzimas do metabolismo dos hormônios esteróides, essenciais para a síntese e catabolismo deles. Os metabólitos esteroidais podem também contribuir para as necessidades nutricionais dos patógenos, ou serem capazes de sintetizar matrizes associadas com mecanismos de evasão do hospedeiro. (FISCHER; PERSSON; PERSSON, 2008).

A literatura relaciona a ocorrência da inflamação gengival severa com o período de ovulação, no qual a secreção do estrógeno está elevada e é percebido, ao exame clínico periodontal, um aumento do sangramento à sondagem. Além disso, a exacerbação da inflamação gengival corresponde ao ciclo menstrual na fase lútea. (KOREEDA et al., 2005; BASER et al., 2009).

CONCLUSÕES

Existem diferenças cruciais entre os indivíduos, no que diz respeito aos fatores do hospedeiro, incluindo os hormônios sexuais, que podem estar implicados no desencadeamento e progressão da doença periodontal. O mecanismo pelo qual os hormônios sexuais exercem algum impacto sobre o periodonto precisa ser melhor esclarecido, uma vez que alterações nos níveis hormonais, durante o ciclo menstrual na fase lútea, refletem inflamação gengival.

A avaliação e a determinação do risco envolvem a identificação de elementos que podem predispor o paciente a desenvolver a doença periodontal ou influenciar a progressão da doença já existente. Esses pacientes deverão ser educados segundo seu risco e, se necessário, deverão ser implementadas estratégias de intervenção.

É de fundamental importância levar em consideração o estado emocional dos pacientes quando se diagnostica e planeja um tratamento periodontal. Mesmo os que estão estabilizados podem, em um dado momento, apresentar quadros de exacerbação da doença provocados por eventos estressantes capazes de ocasionar alterações fisiológicas e comportamentais, incluindo nestes momentos, o período menstrual.

A flutuação dos hormônios sexuais esteróides exerce um impacto expressivo na inflamação gengival durante o período menstrual, embora não sejam necessários ou suficientemente capazes de desencadear, por si só, mudanças gengivais. Contudo, podem alterar as respostas periodontais frente ao insulto bacteriano, o que, indiretamente, contribuiria com a doença periodontal.

REFERÊNCIAS

- ARMITAGE, G. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. **Ann. Periodontol.**, Chicago, v.4, n.1, p.1-6, Dec. 1999.
- AYUB, L.G. et al. Estresse como possível fator de risco para a doença periodontal – revisão de literatura. **R. Periodontia**, Belo Horizonte, v.20, n.3, p.28-36, set. 2010.
- BASER, U. et al. Gingival inflammation and interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha levels in gingival crevicular fluid during the menstrual cycle. **J. Periodontol.**, Indianapolis, v.80, n.12, p.1983-1990, Dec. 2009.
- BECERIK, S. et al. Effects of menstrual cycle on periodontal health and gingival crevicular fluid markers. **J. Periodontol.**, Indianapolis, v.81, n.5, p. 673-681, May 2010.
- 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.**, Indianapolis, v.79, n.10, p.1966-1973, Oct. 2008.
- FOLIGNO, L.; FORNI, F.; D'ADDONA, A. Hormonal influence on the physiology and pathology of the dental gingival unit: the preliminary results of a pilot study. **Minerva Stomatol.**, Torino, v.59, n. 1-2, p.13-21, Jan./Feb. 2010.

- JOHANNSEN, A. et al. Gingival Inflammation, increased periodontal pocket depth and elevated interleukin-6 in gingival crevicular fluid of depressed women on long-term sick leave. **J. Periodontol. Res.**, Copenhagen, v. 42, n. 6, p. 546-552, Dec. 2007.
- JÖNSSON, D. The biological role of the female sex hormone estrogen in the periodontium-studies on human periodontal ligament cells. **Swed. Dent. J. Suppl.**, Malmö, n.187, p.11-54, 2007.
- KOREEDA, N. et al. Periodic exacerbation of gingival inflammation during the menstrual cycle. **J. Oral Sci.**, Tokyo, vol. 47, n.3, p.159-164, Sept. 2005.
- KREJCI, C. B.; BISSADA, N.F. Women's health issues and their relationship to periodontitis. **J. Am. Dent. Assoc.**, Chicago, vol.133, n.3, p. 323-329, Mar. 2002.
- LINDHE, J.; LANG, N. P.; KARRING, T. **Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral**. 5. ed. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan, 2010. 1321 p.
- MACHTEI, E. E. et al. The effect of menstrual cycle on periodontal health. **J. Periodontol.**, Indianapolis, v.75, n.3, p. 408-412, Mar. 2004.
- MARIOTTI, A. J. Estrogen and extracellular matrix influence human gingival fibroblast proliferation and protein production. **J. Periodontol.**, Indianapolis, v.76, n.8, p. 1391-1397, Aug. 2005.
- MARKOU, E. et al. The influence of sex steroid hormones on gingiva of women. **Open Dent. J.**, Hilversum, v.3, p. 114-119, Jun. 2009.
- MASCARENHAS, P. et al. Influence of sex hormones on the periodontium. **J. Clin. Periodontol.**, Copenhagen, v.30, n.8, p. 671-681, Aug. 2003.
- MEALEY, B. L.; MORITZ, A. J. Hormonal influences: effects of diabetes mellitus and endogenous female sex steroid hormones on the periodontium. **Periodontol. 2000**, Copenhagen, v. 32, n.1, p. 59-81, Jun. 2003.
- NEWMAN, M. G. et al. **Periodontia Clínica**. 10. ed. Rio de Janeiro: Ed. Elsevier, 2007. 1328 p.
- ROSE, L. et al. **Medicina Periodontal**. 1. ed. São Paulo: Ed. Santos, 2002. 254 p.
- SEMENOFF SEGUNDO, A. et al. Efeito do estresse crônico na progressão de periodontite induzida por ligadura em ratos. **R. Periodontia**, Belo Horizonte, v. 17, n.3, p.62-66, set. 2007.
- ZUZA, E. P. et al. Avaliação da condição gengival em resposta aos picos hormonais do ciclo reprodutivo da mulher: estudo clínico controlado. **R. Periodontia**, Belo Horizonte, v.20, n.3, p.60-66, set. 2010.