

Influência das alterações hormonais advindas do climatério nos tecidos bucais

Influence of climacteric hormonal changes on buccal tissues

Natália Pereira de Oliveira¹, Nicolás Antonio Douglas Gomez²

¹Universidade Metodista de São Paulo (UMESP) - São Bernardo do Campo (SP), Brasil.

²Faculdade de Medicina do ABC (FMABC) - Santo André (SP), Brasil.

DOI: <https://dx.doi.org/10.7322/abcshs.v44i3.1179>

RESUMO

Durante o climatério, período em que as gônadas femininas cessam sua função, a deficiência de estrógenos, especialmente do estradiol, provoca alterações importantes na cavidade bucal, interferindo em mecanismos inflamatórios, secreção salivar, metabolismo do colágeno, entre outros. Por meio de uma revisão de literatura, esse estudo teve como objetivo, ver a influência das alterações hormonais advindas do período de climatério nos tecidos bucais, proporcionando ao cirurgião dentista informações em relação às consequências e cuidados relacionados a esta fase da vida da mulher. Nesse período, as mulheres tornam-se mais suscetíveis a alterações tais como: osteopenia e osteoporose dos maxilares, hipossalivação, doenças periodontais, entre outros. O tratamento preventivo por meio de remoção de placa, adequação do meio bucal e orientação antes e durante o climatério são os melhores meios de minimizar os problemas bucais advindos dessa fase da vida da mulher.

Palavras-chave: climatério; hormônios esteroides gonadais; estrogênios; saúde bucal

ABSTRACT

During the climacteric period, when female gonads cease their function, estrogen deficiency, especially estradiol, causes important changes in the oral cavity, interfering in inflammatory mechanisms, salivary secretion, collagen metabolism, among others. Through a literature review, this study aimed to see the influence of the hormonal changes from the climacteric period in the oral tissues, providing the dentist surgeon with information regarding the consequences and care related to this phase of the woman's life. In this period, women become more susceptible to changes such as: osteopenia and osteoporosis of the jaws, hyposalivation, periodontal diseases, among others. Preventive treatment through removal of plaque, adequacy of the buccal environment and orientation before and during climacteric are the best means of minimizing oral problems arising from this phase of a woman's life.

Keywords: climacteric; gonadal steroid hormones; estrogens; oral health.

Recebido em: 30/06/2018

Revisado em: 12/03/2019

Aprovado em: 16/04/2019

Autor para correspondência: Natália Pereira de Oliveira - Universidade Metodista São Paulo - Rua Alfeu Tavares, 149 - Rudge Ramos - CEP: 09641-000 - São Bernardo do Campo (SP), Brasil - E-mail: nataliapereira.tr@gmail.com

Conflito de interesses: nada a declarar.

INTRODUÇÃO

Os seres humanos sofrem diversas alterações sistêmicas durante a vida que podem ser fisiológicas provocadas pelo envelhecimento ou patológicas. Muitas dessas mudanças ocorrem no sistema hormonal. No sistema reprodutor masculino predomina a testosterona e no feminino os estrógenos (estradiol, estrona e estriol) e a sua deficiência ou excesso promove alterações importantes¹.

Durante a vida, as mulheres passam por períodos de evolução sexual como a puberdade e maturidade chegando à senectude¹. Nessas fases apresentam diferentes índices de concentração dos hormônios sexuais: estrógenos e progesterona. Tais hormônios atuam em diferentes funções do organismo e sua baixa concentração durante o climatério provoca alterações sistêmicas importantes, afetando inclusive, os tecidos da cavidade bucal e favorecendo o aparecimento de perdas dentárias²⁻⁵ descamações e retrações gengivais^{2,3,6,7}, problemas periodontais^{2,3,5,6}, entre outros distúrbios⁸⁻¹⁷ destacando-se osteopenia e osteoporose dos maxilares^{2,6,8,18,19} e a gengivoestomatite menopáusica^{3,7,20}.

Os estrógenos podem minimizar ou inibir a resposta inflamatória^{2,3}. Além disso, inibem a liberação de substâncias que favorecem a atividade dos osteoclastos e atuam no metabolismo do colágeno. Sua deficiência durante o climatério favorece a produção de citocinas pró-inflamatórias² como as interleucinas⁴ 1 e 6 que estão envolvidas na promoção da reabsorção óssea, favorecendo a resposta inflamatória e relacionando-se com as desordens bucais citadas anteriormente.

Quando estudada a relação entre o climatério e os tecidos dentais, estudo atribuiu à deficiência de estrógenos a redução da dentinogênese em incisivos inferiores de ratos. Foi encontrada redução significativa nas proteínas específicas dos odontoblastos e uma redução da camada pré dentinária nesses elementos²¹.

Diante do exposto, esse estudo teve como objetivo, ver a influência das alterações hormonais advindas do período de climatério nos tecidos bucais, proporcionando ao cirurgião dentista informações em relação às consequências e cuidados relacionados a esta fase da vida da mulher.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão sistemática da literatura, onde a pergunta de pesquisa foi: o que os estudos na literatura mostram a respeito da influência das alterações hormonais durante o climatério nos tecidos bucais e qual seria o papel do cirurgião dentista nesses casos? A busca de artigos foi realizada nas bases eletrônicas, SciELO, PubMed e Google Scholar por meio das palavras-chaves em português e inglês selecionadas de acordo com a classificação dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): menopausa/menopause, climatério/climateric, saúde oral/oral health, hormônios esteroides gonadais/gonadal steroid hormones, estrógenos/estrogens, além de busca realizada nas

referências dos artigos. Assim, foram encontrados 52 estudos ao todo nas bases de dados, após os critérios de seleção restaram 29 artigos em português e inglês que foram julgados úteis ao estudo. Em relação aos critérios de seleção, primeiramente analisou-se os resumos dos artigos com o objetivo de selecionar apenas os que realmente acrescentavam conhecimento à pergunta estabelecida. Foram incluídos artigos originais e revisões de literatura publicados entre 2000 e 2016 em estudos desenvolvidos no Brasil e no exterior. Foram excluídos os artigos anteriores ao ano 2000, aqueles que não respondiam a pergunta proposta pelo nosso estudo e os que apresentavam parâmetros semelhantes. A Tabela 1 mostra a relação de artigos por tema e suas principais conclusões. Ao final, todos os artigos selecionados foram lidos na íntegra e analisados.

RESULTADOS

Foram encontrados 52 artigos por meio da pesquisa nas bases de dados. Desses, 13 foi excluído devido ao resumo não coincidir com a proposta de nosso estudo. Dos 39 restantes, 4 apresentaram parâmetros semelhantes e 8 haviam sido publicados anteriormente ao ano 2000. Assim, 27 artigos foram selecionados para sua leitura na íntegra. Durante sua análise, foram consultadas as referências e mais 2 artigos que se encaixaram na proposta e nos critérios de seleção de nosso estudo foram selecionados.

DISCUSSÃO

Os estrógenos desenvolvem os órgãos genitais, mamas e determinam as características sexuais secundárias femininas até que a mulher evolui à fase de climatério¹.

Sistemicamente, os estrógenos ainda, interferem no funcionamento do músculo esquelético e segundo Vasconcelos e Rodrigues-Garcia⁸ agem como adutor muscular e no fortalecimento do músculo esquelético. Seus resultados apontaram uma maior força de mordida durante o pico de estrógenos e uma menor força durante seus menores níveis de concentração concordando com o estudo de Brown *et al.*¹⁰ Já estudo realizado por Bell *et al.*⁹, encontrou correlação negativa entre os estrógenos e a taxa de produção de força muscular quando avaliados os gêneros masculino e feminino combinados. Quando avaliados individualmente, as mulheres apresentaram correlação negativa entre os estrógenos e a rigidez muscular concordando com os estudos supracitados.

Em relação à associação dos estrógenos com a nocicepção, estudo¹¹ realizado em ratos atribui a este um efeito antinociceptivo, outro¹² um efeito pró nociceptivo. Em contrapartida, os estudos realizados em humanos^{13,14}, concluíram não haver associação entre o limiar de dor e a concentração de estrógenos, bem como entre este e o efeito de analgesia local usado na odontologia.

Ao analisarmos a saúde bucal, é comum o aparecimento de decimações gengivais (o metabolismo do colágeno também é afetado)^{3,7} e o agravamento de doenças periodontais, em virtude de alterações periodontais progressas. A doença periodontal tem caráter crônico e infeccioso e se dá por meio da exposição do periodonto de proteção ou sustentação a periodontopatógenos que se aderem no elemento dentário através da placa bacteriana. Estes produzem lipopolissacarídeos e toxinas que resultam em uma resposta inflamatória. A inflamação provoca produção de citocinas e mediadores que causam destruição dos microrganismos e do tecido sadio⁷.

A queda de hormônios sexuais favorece a adesão de bactérias e modifica o metabolismo tecidual em relação à resposta inflamatória e imunológica^{2,3}, pois tendo o estrogênio efeito anti-inflamatório, sua deficiência exclusivamente quando há presença de placa bacteriana torna-se um agravante ao desenvolvimento de gengivite: inflamação da gengiva apresentando sinais de sangramento e edema com caráter reversível. A gengivite é o primeiro estágio da doença periodontal^{2,7}.

Quando o periodonto de sustentação é atingido ocorre a periodontite, advinda também do acúmulo local de biofilme bacteriano que pode resultar em perda de inserção dentária, aumento da profundidade de sondagem evidenciando bolsas periodontais e mobilidade⁷, acarretando na perda de dentes, que durante esse período, poderia aumentar cerca de 4 vezes^{3,6}.

Além disso, ainda em relação a resposta inflamatória, os estrogênios provocam uma inibição da quimiotaxia dos leucócitos e diminuem a produção de citocinas pró-inflamatórias² como as interleucinas⁴ 1 e 6: citocinas que estão envolvidas na estimulação de reabsorção óssea e na promoção da degradação de tecidos². Assim, sua deficiência durante o climatério estaria diretamente associada à reabsorção óssea e ao aparecimento de osteoporose nas mulheres^{1,2}, pois sua baixa concentração também diminui a absorção de cálcio^{1,7}, aumentando a excreção deste pela urina¹.

Os osteoblastos produzem um fator de crescimento denominado TGF-beta que favorece a atividade osteoblástica. Ao produzirem o TGF-beta, os osteoblastos depositam-no na matriz óssea e os osteoclastos liberam-no quando realizam sua atividade reabsortiva. Ao ser liberado, o TGF-beta estimula a proliferação e diferenciação osteoblástica⁴. Segundo literatura, os estrogênios induziriam a transcrição de genes para produção desse fator⁵ e ainda, antecipariam a sua liberação da matriz óssea^{4,5}.

Os estrogênios ainda, ao se ligarem em seus receptores específicos nos osteoblastos, inibem a liberação de substâncias que favorecem a atividade dos osteoclastos e estimulam os fatores que inibem essas células⁵. Estudos associam uma maior densidade mineral óssea a menos perdas dentárias^{3,6,7}.

Pode ser característico desse período também o surgimento das cáries radiculares. A cárie é uma doença de etiologia multifatorial

Tabela 1: Relação de artigos por tema e suas principais conclusões.

| Tema principal | Nº de artigos | Natureza dos artigos | Principais Conclusões |
|----------------------------------|---------------|--|--|
| Distúrbios periodontais e ósseos | 5 | 4 Revisões de literatura 1 Artigo Original | Alterações na concentração dos hormônios sexuais têm efeito modulatório na resposta inflamatória quando há ocorrência de doenças periodontais; Mais estudos são necessários; Quanto menor a densidade mineral óssea lombar, menor a quantidade de dentes em mulheres na pós-menopausa. |
| Músculo | 3 | 1 Tese 2 Artigos Originais | Flutuações hormonais dos hormônios sexuais femininos influenciam nas propriedades musculares. |
| Nocicepção | 4 | 1 Dissertação 3 Artigos Originais | A sensibilidade dolorosa e parâmetros anestésicos não foram diferentes nas diferentes concentrações dos hormônios sexuais; Estrógenos facilitam a transmissão da nocicepção pela medula espinal em ratos; Em humanos, ao contrário de animais experimentais, mudanças nos níveis de estrogênio têm pouca influência na nocicepção. |
| Glândula Salivar | 3 | 2 Revisões de literatura 1 Artigo Original | A ovariectomia não altera morfológicamente a glândula salivar, porém retarda o processo regenerativo glandular em sua fase inicial; Deve-se analisar as consequências das alterações de fluxo salivar, avaliando tratamento adequado. |
| Osseointegração de implantes | 3 | 1 Revisão de literatura 1 Tese 1 Artigo original | Indivíduos osteoporóticos apresentam maior taxa de perda dos implantes, porém não há conclusão final a ser feita no momento; A deficiência de estrogênio induzida pela ovariectomia afetou negativamente o osso preexistente e neoformado ao redor de implantes de titânio inseridos em tibia de ratas. |
| Tecido dentário | 3 | 3 Artigos originais | A deficiência de estrogênio reduz a capacidade dentinogênica e a deposição de cálcio nos incisivos de ratos; |
| Uso de Bisfosfonatos | 4 | 2 Revisões de literatura 1 Artigo original | O tipo, administração e tempo de uso dos bisfosfonatos influenciam no desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares, os mais envolvidos são o zolendronato e pamidronato via intravenosa e alendronato via oral. |
| Cuidados Bucais na Menopausa | 5 | 5 Revisões de literatura | Tratamento preventivo, orientações sobre cuidados de higiene bucal, realização de avaliações odontológicas periódicas, instrumentação periodontal; Anamnese e exame clínico são importantes para o diagnóstico. |

(placa bacteriana, dieta, saliva), infecciosa e transmissível. Seu contágio se dá por meio da ação de microorganismos do grupo Mutans, enzimas presentes na placa bacteriana e na película adquirida do esmalte que metabolizam os carboidratos fermentáveis da dieta, especialmente a sacarose⁷.

Com a suscetibilidade que está exposta a desenvolverem retrações gengivais decorrentes da reabsorção óssea, torna-se de maior risco a incidência de exposição das raízes que culminado a uma dieta rica em sacarose e má higienização, favorece a instalação da doença. Além disso, pode ser comum a presença de uma condição conhecida como gengivostomatite menopáusicas, caracterizada por dor, ardor, gosto alterado, ressecamento da boca e uma coloração peculiar das gengivas que pode ir desde o rosa pálido a um tom vermelho intenso^{3,7}.

O papel dos hormônios sexuais femininos nas glândulas salivares ainda não é bem estabelecido, mas já se identificou a presença de receptores para estrógeno e progesterona nessas estruturas¹⁵. Outro trabalho ainda atribui a deficiência de estrógenos durante o climatério como uma das possíveis causas de mudanças atróficas no epitélio oral²⁰.

Colombo *et al.*¹⁵, ao estudar o papel dos hormônios sexuais femininos na regeneração da glândula parótida em ratas, concluiu que a ovariectomia retardou a fase inicial do processo de regeneração da glândula, e ainda, as não regeneradas exibiram grânulos de secreção que provocariam a diminuição do fluxo salivar concordando com outro estudo¹⁶ que encontrou uma diminuição significativa do fluxo salivar em pacientes histerectomizadas.

Em relação à atuação dos estrógenos nos tecido dentários, os estrógenos aumentam a hidroxilação do hormônio 25-HCC, interferindo na remodelação dentinária¹. Tal fato vai de encontro a estudos realizados concordantes entre si^{21,22}. Um dos autores atribuiu à deficiência de estrógenos a redução da dentinogênese em incisivos inferiores de ratos. No presente trabalho, encontraram redução significativa nas proteínas específicas dos odontoblastos, além de uma redução da camada pré dentinária nesses incisivos, culminando a redução da resistência a compressão e conteúdo de cálcio²¹. Quando estudada a polpa, encontrou-se menor nível de irrigação sanguínea em presença da baixa concentração de estrógenos e um aumento significativo na alta concentração²², concordando com trabalho realizado por Wang *et al.*²³ que também verificou diminuição da diferenciação odontogênica nas células tronco da polpa, quando da deficiência de estrógenos.

Todas essas desordens afetam diretamente os diferentes tratamentos odontológicos. A prevalência de hipossalivação/psialoquese¹⁵ culminado a uma possível dentinogênese deficiente^{1,21,22} pode predispor ao aparecimento/progressão de lesões cariosas e a dificuldade de retenção e adaptação de próteses removíveis. Sabe-se que a saliva desenvolve um importante papel protetor, destacando seu efeito tampão¹ frente aos processos de desmineralização do esmalte, além da importância da tensão superficial

para adesão das próteses. Além disso, o risco de infecções orais oportunistas como a candidíase aumenta, pois se encontra na saliva algumas enzimas/proteínas capazes de inibir o crescimento da *Candida*, levedura envolvida na etiologia da infecção¹⁷.

Diante da grande incidência de osteoporose devido, entre outros, a deficiência estrogênica em mulheres climatéricas^{24,25}, muitos médicos têm optado pela terapia com bisfosfonatos e entre eles, os bisfosfonatos nitrogenados como o alendronato de sódio. Estes por sua vez, trabalham na inibição da remodelação óssea iniciada pelos osteoclastos, assim, inibindo a reabsorção e o índice de turnover ósseo²⁶.

Duarte *et al.*¹⁸ estudou a respeito do impacto da deficiência de estrógenos e suas diferentes terapias sobre o tecido ósseo ao redor de implantes. Os resultados demonstraram que a terapia de reposição de estrógenos e o alendronato foram capazes de prevenir a influência negativa da deficiência de estrógenos no osso ao redor dos implantes e ainda, somente o alendronato foi capaz de prevenir a progressão da perda óssea proveniente da periodontite induzida concordando com outro trabalho²⁷ que demonstrou que a terapia com 70 µg/kg de alendronato de sódio (Teiroc; Teijin, Osaka, Japão) injetado por via subcutânea duas vezes por semana resultou em um aumento do torque de remoção dos implantes em ratas ovariectomizadas e influenciou de maneira positiva no processo de reparação destes.

Ainda assim, o risco de desenvolvimento de necrose dos maxilares na instalação de implantes ou em qualquer procedimento cruento em pacientes fazendo uso desse fármaco existe e é bem estabelecido na literatura através de inúmeros relatos e séries de casos em que o único denominador comum entre os pacientes é o uso do medicamento. Em estudo de revisão²⁸, o autor salienta que não se trata de uma contraindicação absoluta, mas que se deve orientar acima de tudo, a rigorosa higienização bucal e a constante avaliação por parte do cirurgião dentista (principalmente no uso contínuo por mais de 3 anos), atentando para diversos fatores como tempo e forma de administração.

A literatura ainda apresenta trabalho realizado por Robert Marx *et al.*²⁹ que avaliando o risco de osteonecrose em mandíbula por pacientes osteoporóticos fazendo uso de bisfosfonatos, concluiu que além da frequência com que o fármaco é utilizado, a forma de administração também influencia no risco. O uso de alendronato endovenoso parece aumentar as chances de desenvolvimento de osteonecrose, enquanto que na utilização via oral os riscos são menores, porém existem. A utilização de um exame marcador de supressão óssea do telopeptídeo C-terminal de jejum pela manhã segundo o autor, torna-se um importante exame complementar para o cirurgião dentista nessa situação, indicando os pacientes de alto, médio e baixo risco ao desenvolvimento de necrose. Tal estudo parece enfatizar a necessidade da individualização da terapia adotada para cada paciente, avaliando diversos fatores importantes e característicos de cada um, como a presença de comorbidades, tempo e forma de administração do fármaco e urgência do procedimento cirúrgico a ser realizado.

Assim, diante das manifestações nos tecidos bucais provocadas pela deficiência de estrogênios, torna-se imprescindível o conhecimento e a atuação do cirurgião dentista nesse âmbito. Antes de qualquer conduta, salienta-se a importância da anamnese e exame físico bem detalhado, onde poderá haver uma má interação entre o médico ginecologista e o profissional dentista.

Silva *et al.*¹⁷, em revisão de literatura, verificou que a prescrição de salivas artificiais, dieta com alimentos estimuladores da produção salivar, ingestão de água e bebidas frescas e uso de goma de mascar com xilitol para pacientes dentados podem trazer algum conforto para esses pacientes, porém atentam ao fato de que sempre que possível tratar a causa, essa seria a melhor conduta. O profissional ainda pode lançar mão da manipulação das glândulas salivares, associado à anamnese/exame físico sistemático e um possível teste de sialometria para diagnosticar a hipossalivação presente.

Diante da necessidade de instalação de implantes ou qualquer procedimento cirúrgico numa paciente com esse quadro, torna-se essencial o conhecimento profissional a respeito dos exames complementares a serem realizados como, por exemplo, o marcador de supressão óssea do telopeptídeo C-terminal de jejum²⁹. Dessa forma, o cirurgião dentista poderia identificar os pacientes de alto, baixo e médio risco para desenvolvimento de osteonecrose e junto ao exame clínico e físico chegar a um diagnóstico e terapia corretos²⁸.

A higiene bucal, dieta e hábitos dessas mulheres também devem ser orientados pelo dentista. A má higienização de dentes, gengiva, língua e próteses, uma dieta rica em sacarose e hábitos deletérios como o tabagismo aumenta ainda mais os riscos ao desenvolvimento de todas as doenças citadas anteriormente, tais como os problemas periodontais, ósseos, hipossalivação, entre outros^{3,7}.

Salienta-se a importância da higiene através dos diferentes tipos de escovas (unitufo, bitufo e interproximais caso necessário), o uso de dentífricos fluoretados e do fio dental diariamente.

Torna-se válido também, o uso de enxaguantes bucais a base de clorexidina 0,12% (10 mL após escovação diurna e noturna) que auxiliam tanto no controle de placa bacteriana quanto na prevenção de cáries devido sua ação reduzindo a flora de *Streptococcus mutans*. Deve-se atentar para a importância do acompanhamento profissional devido a possíveis efeitos adversos como mancha-mento dos dentes e perda de paladar transitória³⁰.

A profilaxia e raspagem sub e supragengival para remoção de placa bacteriana e cálculo também devem ser efetuadas, evidenciando remoção de bactérias e patógenos. Assim, a aplicação de vernizes e géis fluoretados também deve ser realizada quando necessário³⁰.

A prevenção^{3,7,17,28}, o rigoroso controle de placa e a educação em saúde bucal nos períodos da vida feminina antecedentes ao climatério, e ainda, durante este é o melhor meio de minimizar a maioria dos problemas bucais nessa fase, destacando-se as perdas dentárias advindas de todas outras desordens⁷.

CONCLUSÃO

A deficiência de estrogênios no período de climatério influencia de maneira negativa a saúde bucal feminina, interferindo entre outros, no metabolismo ósseo, cálcio e do colágeno e em eventos inflamatórios. Consequentemente, essas mulheres tornam-se mais suscetíveis a alterações, tais como: hipossalivação, osteoporose/osteopenia dos maxilares, gengivostomatite menopáusicas, problemas na remodelação dentinária, doenças periodontais e perdas dentárias. O tratamento preventivo por meio de remoção de placa sub e supra gengival, adequação do meio bucal e orientação de higiene e dieta antes e durante o climatério são os melhores meios de minimizar os problemas bucais advindos dessa fase da vida da mulher.

REFERÊNCIAS

- Bydlowski SP. Fisiologia da gônada feminina. In: Douglas CR. Tratado de fisiologia aplicada às ciências médicas. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006.
- Santos JF, Pillon FL. A influência dos hormônios sexuais femininos sobre a manifestação clínica das doenças periodontais - revisão de literatura. Rev Periodontia. 2009;19(3):34-40.
- Spezzia S, Calvoso Júnior R. A saúde bucal da mulher no climatério. Clípe Odonto. 2012;4(1):43-7.
- Amadei SU, Silveira VAS, Pereira AC, Carvalho YR, Rocha RF. A influência da deficiência estrogênica no processo de remodelação e reparação óssea. J Bras Patol Med Lab. 2006;42(1):5-12. <http://dx.doi.org/10.1590/S1676-24442006000100003>
- Ramalho ACR, Lazaretti-Castro M, Cohen-Solal ME, Vernejoul MC. Por que estrogênio e Raloxifeno melhoram a densidade mineral óssea? Mecanismo de ação do estrogênio e de um Modulador Seletivo do Receptor de Estrogênio (SERM) no Osso. Arq Bras Endocrinol Metab. 2000;44(6):471-82. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302000000600005>
- Lopes FF, Rodrigues VA, Cruz MCFN, Oliveira AEF. Perda dentária em mulheres na pós menopausa e sua relação com a osteoporose. RPG Rev Pós Grad. 2006;13(2):152-6.
- Spezzia S, Calvoso Júnior R. Climatério, doenças periodontais e cáries radiculares. Rev Periodontia. 2013;23(3):39-45.
- Vasconcelos LMR, Rodrigues-Garcia RCM. Influência da flutuação hormonal do ciclo menstrual na força máxima de mordida de portadoras de desordens temporomandibulares. Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba. Piracicaba: 2009.
- Bell DR, Blackburn JT, Norcorss MC, Ondrak KS, Hudson JD, Hackney AC, *et al.* Estrogen and muscle stiffness have a negative relationship in females. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2012;20(2):361-7. <http://dx.doi.org/10.1007/s00167-011-1577-y>
- Brown M, Ferreira JA, Foley AM, Hemmann KM. A rehabilitation exercise program to remediate skeletal muscle atrophy in an estrogen-deficient organism may be ineffective. Eur J Appl Physiol. 2012;112(1):91-104. <http://dx.doi.org/10.1007/s00421-011-1925-0>

11. Cao DY, Ji Y, Tang B, Traub RB. Estrogen receptor β activation is antinociceptive in a model of visceral pain in the rat. *J Pain*. 2012;13(7):685-94. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2012.04.010>
12. Zhang Y, Lü N, Zhao ZQ, Zhang YQ. Involvement of estrogen in rapid pain modulation in the rat spinal cord. *Neurochem Res*. 2012;37(12):2697-2705. <http://dx.doi.org/10.1007/s11064-012-0859-1>
13. Stening KD, Berg G, Hammar M, Voster H, Eriksson O, Amandusson A, *et al*. Influence of estrogen levels on thermal perception, pain thresholds, and pain tolerance: studies on women undergoing in vitro fertilization. *J Pain*. 2012;13(5):459-66. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2012.01.446>
14. Tófoli GR, Ranali J. Interferência do ciclo menstrual na dor e anestesia local em odontologia. Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba. Piracicaba: 2004.
15. Colombo CED, Ferreira SCX, Junqueira JC, Balducci I, Carvalho YR. Influência da ovariectomia na atrofia e regeneração da glândula parótida: estudo histológico em ratas. *Cienc Odontol Bras*. 2003;6(4):70-8.
16. Oleg O, Ivan S, Marina S. The effect of hormone deficiency on dental health of postmenopausal women. *Guident*. 2015;8(5):52-3.
17. Silva IJO, Almeida ARP, Falcão NC, Freitas Junior AC, Bento PM, Queiroz JRC. Hipossalivação: etiologia, diagnóstico e tratamento. *Rev Bahia Odonto*. 2016;7(2):140-6. <http://dx.doi.org/10.17267/2238-2720revbahianaodonto.v7i2.856>
18. Duarte PM, Nociti Junior FH. Impacto da deficiência de estrógeno e suas terapias sobre o tecido ósseo ao redor de implantes de titânio e na periodontite em ratas ovariectomizadas. Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba. Piracicaba: 2004.
19. Segato E, Relvas MMM. Efeitos da menopausa na osteointegração e sobrevivência dos implantes dentários. Disponível em: <https://repositorio.cespu.pt/handle/20.500.11816/2619>. Acesso em: 04 jul. 2018.
20. Gurvits GE, Tan A. Burning mouth syndrome. *World J Gastroenterol*. 2013;19(5):665-72. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v19.i5.665>
21. Xu T, Yan M, Wang Y, Wang Z, Xie L, Tang C, *et al*. Estrogen deficiency reduces the dentinogenic capacity of rat lower incisors. *J Mol Histol*. 2014;45(1):11-19. <http://dx.doi.org/10.1007/s10735-013-9533-4>
22. Dezeletovic B, Grga D, Krsljak E, Stratimirovic D, Brkovic B, Stojic D. Dental pulp blood flow and its oscillations in women with different estrogen status. *J Endod*. 2012;38(9):1187-91. <http://dx.doi.org/10.1016/j.joen.2012.06.009>
23. Wang Y, Yan M, Yu Y, Wu J, Yu J, Fan Z. Estrogen deficiency inhibits the odonto/osteogenic differentiation of dental pulp stem cells via activation of the NF- κ B pathway. *Cell Tissue Res*. 2013;352(3):551-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s00441-013-1604-z>
24. Giro G, Chambrone L, Goldstein A, Rodrigues JA, Zenóbio E, Feres M, *et al*. Impact of osteoporosis in dental implants: a systematic review. *World J Orthop*. 2015;6(2):311-5. <http://dx.doi.org/10.5312/wjo.v6.i2.311>
25. Fonseca AM, Bagnoli VR, Arie WMY. A dúvida do ginecologista: prescrever ou não hormônios na mulher no climatério? *Rev Assoc Med Bras*. 2009;55(5):497-520. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302009000500006>
26. Sampaio FC, Veloso HHP, Barbosa DN. Mecanismos de ação dos bisfosfonatos e sua influência no prognóstico do tratamento endodôntico. *Rev Fac Odontol*. 2010;51(1):31-8.
27. Narai S, Nagahata S. Effects of alendronate on the removal torque of implants in rats with induced osteoporosis. *J Oral Maxillofac Implants* 2003;18(2):218-23.
28. Borges OM, Freddo AL. Instalação de implantes em pacientes que fazem uso de bisfosfonatos: uma revisão de literatura. Monografia (Conclusão de Curso) -Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre: 2015.
29. Marx RE, Cillo Jr JE, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate - induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention and treatment. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007;65(12):2397-410. <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2007.08.003>
30. Dutt P, Chaudhary SR, Kumar P. Oral health and menopause: a comprehensive review on current knowledge and associated dental management. *Ann Med Health Sci Res*. 2013;3(3):320-3. <http://dx.doi.org/10.4103/2141-9248.117926>

