

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE BAURU

ROBERTA SANTOS DOMINGUES

**A influência de contraceptivos orais
combinados na condição periodontal**



BAURU
2009

ROBERTA SANTOS DOMINGUES

A influência de contraceptivos orais combinados na condição periodontal

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo como parte dos requisitos necessários para obtenção de título de mestre em Odontologia.

Área de Concentração: Reabilitação Oral, (opção Periodontia)

Orientador: Prof. Dr. Euloir Passanezi

**BAURU
2009**

Domingues, Roberta Santos

D713i A influência de contraceptivos orais combinados na
condição periodontal / Roberta Santos Domingues. -- Bauru,
2009.

112 p.: il.; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) -- Faculdade de Odontologia
de Bauru. Universidade de São Paulo.

Orientador: Prof. Dr. Euloir Passanezi

Autorizo, exclusivamente pra fins acadêmicos e científicos, a
reprodução total ou parcial desta dissertação, por processos
fotocopiadores e/ou meios eletrônicos.

Assinatura do autor:

Data:

Comitê de Ética no Ensino e Pesquisa em Animais da FOB-USP:
projeto de pesquisa aprovado em 29 de outubro de 2008.

Número do protocolo: 123/2008

FOLHA DE APROVAÇÃO

DADOS CURRICULARES

ROBERTA SANTOS DOMINGUES

06 de outubro de 1982

Nascimento - Rio de Janeiro – RJ

2001 – 2005

Curso de graduação em Odontologia na
Universidade Gama Filho do Rio de Janeiro

2005 – 2007

Especialização em Periodontia pela Faculdade de
Odontologia da Universidade de São Paulo

2007 - 2009

Mestrado em Odontologia, área de concentração -
Reabilitação Oral, opção Periodontia na
Faculdade de Odontologia de Bauru da
Universidade de São Paulo

DEDICATÓRIA

**Dedico este trabalho à
minha família por seu
apoio incondicional, sua
paciência, compreensão e amor!
Mãe, pai, vó e sis, amo muito vocês!**

AGRADECIMENTOS

*Em primeiro lugar agradeço a **Deus**, pois sem Ele não estaria aqui. Agradeço todos os dias pela vida que me deu, por todas as oportunidades que colocou em meu caminho e por ter me abençoado com a família que tenho!*

*Agradeço aos meus pais, **Roberto e Dulce**, por todo o amor e incansável dedicação! Obrigada pela minha educação, por sempre estar ao meu lado, por me apoiar e acreditar em mim, como filha, como ser humano e como profissional! Acho difícil conseguir expressar o quanto os amo e admiro!*

*Às minhas avós, **Nilzete e Dalva**, as pessoas mais fofas do mundo! Não sei o que seria de mim sem suas preces! Obrigada por torcerem e acreditarem sempre em mim! Não consigo imaginar a minha vida sem vocês! As amo demais!*

*À minha irmã e melhor amiga, **Renata**, por me amar de uma maneira tão intensa que acho que nem mereço! Graças a você sei que nunca vou estar sozinha, sempre vou ter em quem contar e com quem posso ser exatamente do jeito que sou! Obrigada por fazer de tudo para me ver feliz! Hey, you 're the best! Te amo muitãozinho sis!*

*Agradeço ao meu amigo **Edson Spinello**, pois sei o quanto acredita no meu potencial e o quanto vibra com minhas vitórias! Spin, é muito bom saber que posso contar com você!*

*Ao meu querido **Nicky**, de quem sinto falta todos os dias desde o momento em que eu acordo. Obrigada por me amar mesmo sem entender o motivo da minha ausência!*

*Ao **Carlos Eduardo P. Repeke**, que através de pequenos momentos e pequenos gestos tenho certeza da parceria, do companheirismo e do amor. É muito bom saber que existimos um para o outro a todo momento!*

*Ao meu orientador **Prof. Dr. Euloir Passanezi**, a quem respeito e admiro imensamente. Obrigada pela confiança depositada em mim, por todos os ensinamentos e pela minha formação na área de Periodontia.*

À **Prof^a. Dr^a. Adriana Campos Sant'Ana Passanezi**, pela co-orientação, pela paciência e por ser tão atenciosa com todos que a rodeiam! Muito obrigada por tudo!

Aos parentes e amigos, **Din, Bel, Pedro, Lucas, Jorginho e Angélica Domingues, Claudemir, Marisa e Henrique Repeke**, por todo o carinho e por torcerem pelo meu sucesso!

À minha amiga **Mônica Lobo** por cuidar de mim, pelo seu apoio incondicional, pela amizade sincera e por estar em minha vida! Obrigada por ser do jeitinho que você é! Conte sempre comigo!

À minha amiga **Leslie Casas** que está sempre disposta a me ouvir e me ajudar e por não deixar que eu me sinta sozinha com a nuvenzinha! Daqui pra frente tudo vai ser diferente! Obrigada pelas “barras”!

À minha amiga **Thaíz Brandão**, por nunca se esquecer de mim e por ser uma amiga em quem não tenho dúvidas que posso sempre confiar! Você mora no meu coração!

Ao meu amigo **Rafael Lara** por ter me estendido a mão quando eu mais precisei e por ser meu amigão! Fininho, continue descontraindo o ambiente! Você é muito especial!

Às amigas, **Mônica Garcia e Samira Salmeron**, pela amizade e por serem minhas bolsas de auxílio à pesquisa com toda a boa vontade do mundo! Adoro vocês!

Aos amigos, **Michelle Aride (Mixalot), Camila Novarino (Comela), Adaiana Maistro, Ludmila Pavan, Marinelle Campos, Felipe Ferreira (Fê), Leandro Lima (Lesão)**, que mesmo longe sei que torcem muito por mim! Tenho sorte de ter amigos como vocês!

Aos amigos, **Pedro Garcia (Isaac), Thiago Ceará, Adalberto Queiroz (Beto) e Marcus Vinícius Laurenti (Marcola)**, pela amizade e carinho que sei que posso sempre contar!

Aos meus colegas da Periodontia, **Bruna Ferraz, Marcus Gustavo Rodrigues e Ana Carolina Morandini**, por terem participado dessa etapa da minha, lhes desejo muito sucesso e muitas conquistas!

*A todos os colegas do mestrado, em especial, à **Fernanda Menechino, Gabriel Bernini, Erivan Ramos Júnior, Mileni S. Fernandes, Aline L. Leite, Elen Tolentino, Bruno Furquim, Fabiano Vieira e Emílio Rodriguez**, obrigada pelos momentos inesquecíveis durante esses dois anos!*

*Aos colegas do doutorado, **Eduardo Figueira, Pedro Coesta, Gabriela Gennaro, Marcela Claudino, Élcia Varize, Leandro Martins e Murilo Auler e Salles**, pela ajuda sempre disposta a dar!*

Aos funcionários do departamento de Periodontia:

***Ivânia Komatsu**, a quem tenho muito que agradecer! Agradeço sua amizade, carinho, atenção e presença em minha vida! Obrigada por me aceitar como sou e saiba que te amo muito!*

***Edilaine Torrecilha (Edi)**, por estar sempre por perto, pelos puxões de orelha, pela amizade e carinho!*

***Fabiana Pedrosa, Marcos Antônio de Godoy (Marcão) e Sandrinha**, obrigada pelos dois anos de convivência!*

*Aos professores da Periodontia, **Prof. Dr. Euloir Passanezi, Prof^a Dr^a Adriana Campos Passanezi Sant`Ana, Prof^a. Dr^a. Maria Lúcia Rubo de Rezende, Prof. Dr. Waldyr Janson e Prof. Dr. Sebastião Luis Aguiar Greghi** pela competência, pela generosidade e por servirem como inspiração para mim que estou só começando!*

*Aos professores da Reabilitação Oral, em especial ao **Prof. Paulo César Rodrigues Conti**, pela paciência, pela ajuda e pela colaboração com minhas pesquisas!*

*À **Débora Blasca**, por estar sempre disponível para me ajudar!*

*Ao **Prof. Dr. José Roberto Pereira Lauris**, pela ajuda com minha análise estatística!*

*Ao pessoal da pós-graduação, em especial à **Ana Letícia Palombo**, quem sempre me tratou com muito carinho e a quem lhe tenho muita consideração! Obrigada!*

*Ao pessoal do biotério, **Luís Carlos da Silva, Erasmo Gonçalves da Silva, Elias e Richard Simões**, que sempre me trataram com muito respeito e educação e por terem feito todo o possível pra me ajudar!*

Agradeço também a todas as mulheres que participaram dessa pesquisa, tornando-a possível de ser realizada!

À CAPES, pela bolsa de estudos concedida.

E a todos que colaboraram direta ou indiretamente ao longo do meu mestrado e na realização deste trabalho.

Meus sinceros agradecimentos,

Roberta Santos Domingues

EPÍGRAFE

*"O futuro não é um lugar onde estamos indo,
mas um lugar que estamos criando.
O caminho para ele não é encontrado,
mas construído e o ato de fazê-lo muda
tanto o realizador quanto o destino."*

Antoine de Saint-Exupery



Resumo

RESUMO

Durante as diferentes fases da vida, ocorrem alterações nos níveis dos hormônios sexuais no organismo. Estes períodos estão diretamente associados com episódios de inflamação periodontal exacerbada. Por isso, a relação entre níveis alterados dos hormônios sexuais e variações no grau de inflamação gengival tem sido estudada. Como os contraceptivos orais alteram artificialmente os níveis dos hormônios sexuais, o objetivo deste estudo é avaliar a influência de contraceptivos orais combinados atuais na condição periodontal de 25 mulheres entre 19 e 35 anos de idade que fazem uso deste medicamento pelo período mínimo de 12 meses em comparação ao grupo controle de 25 mulheres, dentro do mesmo limite de idade, que não fazem uso de contraceptivos orais. As pacientes foram avaliadas por examinador único, previamente treinado, cego em relação ao uso do contraceptivo, quanto às medidas de profundidade de sondagem, nível de inserção clínica, índice de sangramento do sulco e índice de placa. Os dados obtidos foram analisados estatisticamente segundo o teste t não pareado, teste de correlação de Pearson e teste de correlação de Spearman. Os resultados obtidos indicaram que mulheres que fazem uso de contraceptivos orais há mais de um ano apresentam maior profundidade de sondagem ($2,228 \pm 0,011$ x $2,154 \pm 0,012$; $p < 0.0001$), perda de inserção ($0,435 \pm 0,01$ x $0,412 \pm 0,01$; $p = 0.11$) e índice de sangramento do sulco ($0,229 \pm 0,006$ x $0,148 \pm 0,005$, $p < 0.0001$) do que o grupo controle, embora o índice de placa tenha sido menor no grupo teste do que no controle ($0,206 \pm 0,007$ x $0,303 \pm 0,008$; $p < 0.0001$). Não houve correlação entre o tempo de uso do medicamento, idade e nenhum dos parâmetros periodontais clínicos. Esses achados sugerem que o uso de contraceptivos orais combinados disponíveis atualmente no mercado pode influenciar a condição periodontal das pacientes, independentemente da quantidade de placa presente e do tempo de uso dos contraceptivos, resultando em maior inflamação da gengiva marginal.

Palavras chave: Anticoncepcionais orais. Estrogênios. Progesterona. Gengivite. Periodontite.



Abstract

ABSTRACT

The influence of combined oral contraceptives on the periodontal condition

During the different life phases, sexual hormones levels can be altered. These periods are directly associated to episodes of increased periodontal inflammation. Because of this, the relation between altered levels of sexual hormones and degree of gingival inflammation has been studied. As oral contraceptives artificially modify sexual hormones levels, the aim of this study is to evaluate the effects of this drug in the periodontal condition of 25 women aged 19-35 years old that have been taking oral contraceptives for at least one year compared to a control group composed of 25 patients at the same age range that do not report the use of oral contraceptives. Patients were evaluated by a previously trained, single blinded examiner according to pocket probing depth, clinical attachment level, bleeding on probing and plaque index. Data was statistically evaluated by unpaired t test, Pearson's correlation test and Spearman's correlation test. The results obtained indicated that women taking oral contraceptives for at least one year show increased probing pocket depth (2.228 ± 0.011 x 2.154 ± 0.012 ; $p < 0.0001$), attachment loss (0.435 ± 0.01 x 0.412 ± 0.01 ; $p = 0.11$) and bleeding on probing (0.229 ± 0.006 x 0.148 ± 0.005 , $p < 0.0001$) than the control, although plaque index was slightly inferior in test than in control group (0.206 ± 0.007 x 0.303 ± 0.008 ; $p < 0.0001$). No correlation between the duration of oral contraceptives intake, age and periodontal parameters was observed. These findings suggest that the use of currently available combined oral contraceptives can influence the periodontal condition of the patients, independent from plaque accumulation and the duration of use of the medication, resulting in increased gingival inflammation.

Keywords: Oral contraceptives. Estrogens. Progesterone. Gingivitis. Periodontitis.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Análise comparativa dos parâmetros clínicos periodontais entre os grupos teste e controle, segundo teste t não pareado.....	67
Tabela 2 – Correlação entre idade do paciente, tempo de uso dos anticoncepcionais e parâmetros clínicos periodontais obtidos no grupo teste.....	68
Tabela 3 – Correlação entre idade do paciente e parâmetros clínicos periodontais obtidos no grupo controle.....	69

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DHT	Dihidrotestosterona
FSH	Hormônio folículo estimulante
GnRH	Hormônios gonadotróficos
IL-1	Interleucina-1
IL-1 β	Interleucina-1 beta
IL-1ra	receptor da IL-1
IL-6	Interleucina-6
IL-10	Interleucina-10
IPI	Índice de placa
ISS	Índice de sangramento do sulco
LH	Hormônio luteinizante
LPS	Lipopolissacarídeos
mg	miligramas
mm	milímetros
MMPs	Metaloproteinases da matrix
mRNA	Ácido ribonucléico mensageiro
ng/ml	nanogramas por mililitro
NIC	Nível de inserção clínica
NK	Células natural killer
PCR	PGE ₂ – Prostaglandina E ₂
PMNs	Leucócitos polimorfonucleares
PS	Profundidade de sondagem
RT	Transcrição reversa
T	Testosterona
TIMP	Inibidor tecidual de metaloproteinases
TNF	Fator de necrose tumoral
TNF- α	Fator de necrose tumoral alpha
μ g	micrograma

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	33
2	REVISÃO DE LITERATURA	37
2.1	AÇÃO DOS HORMÔNIOS SEXUAIS FEMININOS	39
2.2	AÇÃO DOS CONTRACEPTIVOS ORAIS	40
2.3	AÇÃO DOS HORMÔNIOS SEXUAIS SOBRE OS TECIDOS PERIODONTAIS	41
3	PROPOSIÇÃO	55
4	MATERIAL E MÉTODOS	59
4.1	SELEÇÃO DA AMOSTRA	61
4.2	DESENHO DO ESTUDO	62
4.3	ANÁLISE ESTATÍSTICA	63
5	RESULTADOS	65
6	DISCUSSÃO	71
7	CONCLUSÕES	83
	REFERÊNCIAS	87
	APÊNDICE	101
	ANEXOS	107



1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

A doença periodontal vem sendo amplamente estudada e cada vez mais se conclui que existem inúmeros fatores que podem influenciar na progressão e/ou severidade desta doença (Goodson, Dewhirst *et al.*, 1974; Birkedal-Hansen, 1993; Geivelis, Turner *et al.*, 1993; Carranza, Newman *et al.*, 2004; Azuma, 2006). As principais formas de doença periodontal são a gengivite e a periodontite. Armitage, em 1999, definiu as diferentes formas de gengivite em dois grandes grupos: as formas de gengivite que são causadas pela placa bacteriana e formas de gengivite que não são causadas pela placa bacteriana (Armitage, 1999). Dentre as formas de gengivite que são causadas pela placa, existem alguns subtipos que estão essencialmente correlacionados à placa, com ou sem fatores locais de retenção de placa e outras que são causadas pela placa, mas influenciadas por fatores sistêmicos, tais como desordens endocrinológicas, ou por medicamentos, tais como os medicamentos anticoncepcionais.

Os agentes contraceptivos são uma das classes de drogas medicamentosas mais utilizadas no mundo todo. Os estudos existentes relativos ao desenvolvimento de gengivite associada ao uso de contraceptivos hormonais em mulheres saudáveis sem história prévia de hiperplasia gengival (Lynn, 1967; Kaufman, 1969; Sperber, 1969; Kristen, 1976; Brooks, 1980; Mariotti, 1999) sugeriram que a massa hiperplásica regrediu após a interrupção do uso da medicação ou da redução da dosagem do medicamento. Outros estudos sugeriram que mulheres que utilizam anticoncepcionais à base de hormônios regularmente demonstram maior inflamação gengival do que mulheres que não tomam esse medicamento (Lindhe e Bjorn, 1967; El-Ashiry, El-Kafrawy *et al.*, 1970; Pankhurst, Waite *et al.*, 1981; Mariotti, 1999).

As principais características clínicas da gengivite associada ao uso de contraceptivos orais são: presença de placa na margem gengival, resposta inflamatória exacerbada, alterações de cor e contorno da margem gengival, com possível aumento de volume da margem gengival, aumento da taxa de fluxo de fluido gengival, sangramento à sondagem e regressão da lesão após suspensão do uso do medicamento (Mariotti, 1999).

Em outras formas de gengivite associadas a alterações hormonais, como a gengivite da puberdade e da gravidez, também se observa aumento do grau de inflamação gengival independentemente da quantidade de placa presente. Alguns estudos (Mariotti, 1994; Nakagawa, Fuji *et al.*, 1994) demonstraram, em adolescentes com gengivite da puberdade,

que houve correlação positiva entre os níveis de estradiol e progesterona no sangue circulante com o quadro periodontal, independentemente da quantidade de placa presente. Outros (Kornman e Loesche, 1980; 1982; Kojima, Yasui *et al.*, 1993; Nakagawa, Fuji *et al.*, 1994) sugeriram que a resposta inflamatória exagerada em relação à quantidade de placa presente poderia ser explicada pela alteração qualitativa da placa, visto que determinadas espécies bacterianas tem a capacidade de utilizar os hormônios sexuais como substitutos da vitamina K, levando à explosão de *Prevotella intermedia*, juntamente com outras espécies bacterianas como *E. corrodens*, *B. melaninogenicus*, *B. intermedius*, *P. nigrescens* e *Capnocytophaga sp.* Essas espécies bacterianas estão associadas com sítios com gengivite e sangramento gengival.

Entretanto, poucos estudos investigaram a influência em longo prazo desses medicamentos na perda de inserção periodontal (Knight e Wade, 1974). A maioria dos estudos avaliando a influência de contraceptivos orais sobre a condição periodontal foi realizada nas décadas de 60 e 70, quando a dosagem hormonal desses medicamentos era de 2 a 20 vezes superior àquelas existentes nos contraceptivos orais combinados atualmente disponíveis (Preshaw, Knutsen *et al.*, 2001; Mullally, Coulter *et al.*, 2007). Sendo assim, mais estudos são necessários para avaliar a ação dos contraceptivos orais, principalmente as formulações atuais, sobre os tecidos periodontais.



2 Revisão de Literatura

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 AÇÃO DOS HORMÔNIOS SEXUAIS FEMININOS

O estrógeno é o principal hormônio sexual pré-menopausa, sendo secretado pelos ovários e também pela placenta e outros tecidos periféricos (Weinstein, Kelch *et al.*, 1974). Os estrógenos exercem papel essencial em muitas atividades vitais, incluindo o desenvolvimento e manutenção das características sexuais secundárias, crescimento do útero, liberação do hormônio luteinizante pela glândula pituitária anterior e desenvolvimento do esqueleto (Compston, 2001; Tozum, Oppenlander *et al.*, 2004; Guncu, Tozum *et al.*, 2005). Também são responsáveis por diversas modificações no desenvolvimento da mulher durante a puberdade, com ação sinérgica da progesterona para o controle do ciclo menstrual, mudanças no endométrio e modificações cíclicas na genitália.

A progesterona, outro importante hormônio sexual feminino, é secretada pelo corpo lúteo, placenta e córtex adrenal, com atividade no metabolismo ósseo e efeito significativo no processo de reabsorção/formação óssea por ligação direta com receptores de superfície presente nos osteoblastos (Gallagher, Kable *et al.*, 1991; Mariotti, 1994).

A menstruação é definida como um sangramento genital periódico, porque se manifesta aproximadamente uma vez por mês, e temporário, porque começa com a menarca (1ª menstruação) e termina com a menopausa. O ciclo menstrual pode ser dividido em fases folicular, ovulação e lútea, alterações estas que ocorrem no ovário. Estas alterações ovarianas dependem dos seguintes hormônios gonadotróficos (GnRH): o hormônio folículo estimulante (FSH) e o hormônio luteinizante (LH). Na fase folicular, quantidades gradualmente crescentes de estrogênio atuam no útero estimulando o espessamento do endométrio. Com isso, folículos no ovário começam a se desenvolver sob a influência de uma complexa inter-relação entre hormônios e, após alguns dias, um ou dois tornam-se dominantes, enquanto os folículos não-dominantes se atrofiam. O folículo dominante libera um óvulo caracterizando a fase denominada como ovulação. Após a ovulação, os remanescentes do folículo dominante no ovário formam o corpo lúteo ou corpo amarelo, cuja função principal é desencadear a produção de grandes quantidades de progesterona. A progesterona por sua vez irá estimular o endométrio a sofrer certas alterações para preparar-se para a possível implantação de um embrião e estabelecer uma gravidez. Caso não ocorra a implantação dentro de duas semanas,

o corpo lúteo irá sofrer involução resultando em quedas bruscas nos níveis de progesterona e estrogênio (ANEXO A). Esta queda nos níveis dos hormônios em questão faz com que o endométrio deixe de ser estimulado e por consequência diminui o fornecimento de nutrientes às suas células por contração dos seus vasos sanguíneos. As células do endométrio morrem acarretando na destruição parcial do endométrio, fase menstrual (Ganong, 1972; Guyton, 1996; 2006).

2.2 AÇÃO DOS CONTRACEPTIVOS ORAIS

Os contraceptivos orais, através de um processo de retroação negativa ou “*feed-back*” negativo da progesterona, reduzem a frequência de liberação de GnRH pelo hipotálamo, o que causa redução na liberação de FSH e redução brusca na liberação de LH pela glândula pituitária anterior. Níveis reduzidos de FSH inibem o desenvolvimento folicular, prevenindo um aumento nos níveis de estradiol. Desta forma, o “*feed-back*” negativo da progesterona e a falta de “*feed-back*” positivo do estrogênio interferem na liberação de LH impedindo que este hormônio atinja o pico de concentração necessário para que ocorra a ovulação (Erkkola, 2007).

Existem os contraceptivos orais combinados e aqueles à base de progestogênio. Os anticoncepcionais orais combinados incluem um estrogênio e uma progesterona (Helles, 1971; Weil-Levy, Soubrie *et al.*, 1980b; a). O “*feed-back*” negativo do estrogênio na glândula pituitária anterior resulta em uma grande redução na liberação de FSH, o que torna este tipo de contraceptivo mais eficiente por inibir o desenvolvimento folicular além de impedir que ocorra a ovulação. Em um ciclo normal, a menstruação ocorre quando os níveis de estrogênio e progesterona sofrem uma queda brusca rapidamente. O período de interrupção do uso do anticoncepcional oral combinado tem esse efeito de causar a descamação ou destruição parcial do endométrio, correspondente à fase menstrual (Erkkola, 2007). Os contraceptivos orais combinados são os mais utilizados atualmente como método de contracepção (Helles, 1971; Weil-Levy, Soubrie *et al.*, 1980b; a).

Já os contraceptivos orais à base de progestogênio apresentam diferentes graus de supressão da ovulação dependendo da dosagem da substância ativa (Weil-Levy, Soubrie *et al.*, 1980b; a; Maclennan, 1987). Contraceptivos de baixa dosagem de progestogênio inibem aproximadamente 50% dos ciclos e dependem, em grande parte, de outros efeitos, como o

espessamento do muco cervical, para promover uma contracepção efetiva. Contraceptivos orais à base de progestogênio de dosagem intermediária permitem algum desenvolvimento folicular, mas inibem 97-99% da ovulação dos ciclos, além de causar as mesmas alterações no muco cervical, como mencionado para os de baixa dosagem. Os anticoncepcionais de alta dosagem de progestogênio, sob forma injetável, promovem inibição total do desenvolvimento folicular e da ovulação (Maclennan, 1987; Erkkola, 2007).

2.3 AÇÃO DOS HORMÔNIOS SEXUAIS SOBRE OS TECIDOS PERIODONTAIS

Durante os diferentes estágios da vida, os hormônios sexuais, especialmente os femininos, exercem influência significativa nos tecidos periodontais, tanto sob condições fisiológicas como em não fisiológicas. A classificação atual das doenças periodontais propostas pela Academia Americana de Periodontia considera a influência das desordens endócrinas na gengivite causada pela placa e agravada por condições sistêmicas. Dentre as desordens endócrinas, destacam-se aquelas ocorridas não só durante a puberdade, gravidez e ciclo menstrual (Armitage, 1999), como também com o uso de contraceptivos orais, no climatério e com a terapia de reposição hormonal. Essas alterações iniciam-se com o desenvolvimento da puberdade, quando se observa a modificação fisiológica da mulher estimulada pela produção dos hormônios sexuais estrógeno e progesterona, sob influência da secreção pela glândula pituitária anterior de gonadotrofinas (hormônio folículo-estimulante e hormônio luteinizante), que levam ao início da produção cíclica de hormônios pelos ovários (Sooriyaamoorthy e Gower, 1989; Guyton, 1996).

Além destas ações, o estrógeno e a progesterona exercem efeito direto sobre o periodonto, visto que a presença de receptores para os mesmos na gengiva foi demonstrada por Vittek et al (Vittek, Hernandez *et al.*, 1982; Vittek, Munnangi *et al.*, 1982), sugerindo que este tecido é órgão-alvo para os mesmos. Além disso, parecem existir receptores para esses hormônios também em fibroblastos periostais, da lâmina própria gengival e do ligamento periodontal e em osteoblastos (Eriksen, Colvard *et al.*, 1988; Komm, Terpening *et al.*, 1988).

O estrógeno e a progesterona apresentam diversos efeitos sobre o periodonto feminino. O estrógeno parece ser responsável pela diminuição da ceratinização e aumento do glicogênio epitelial, diminuindo a efetividade da barreira epitelial na defesa do organismo (Sooriyaamoorthy e Gower, 1989; Manson, 2001), além de produzir retenção de nitrogênio,

acúmulo de água no tecido conjuntivo, aumento de mucopolissacarídeos ácidos da substância intercelular do tecido conjuntivo da mucosa e tendência de hiperqueratinização associada à diminuição da espessura do epitélio escamoso estratificado (Macphee, T. e Cowley, G., 1975). Aumenta ainda a proliferação celular nos vasos sanguíneos (Loe e Silness, 1963; Lindhe e Branemark, 1967a; b), estimula a fagocitose por leucócitos polimorfonucleares (Hofmann, Lehmer *et al.*, 1986) e suprime a produção leucocitária pela medula óssea (Josefsson, Tarkowski *et al.*, 1992; Ito, Hayashi *et al.*, 1995), resultando em diminuição da defesa do hospedeiro, deixando-o mais susceptível às infecções. Além disso, inibe a liberação de citocinas pró-inflamatórias pelas células medulares (Cheleuitte, Mizuno *et al.*, 1998) e reduz as reações mediadas por células T (Josefsson, Tarkowski *et al.*, 1992). No tecido gengival, estimula a proliferação de fibroblastos gengivais, estimula a síntese e maturação de tecido conjuntivo gengival e aumenta a severidade de inflamação gengival (Beagrie, 1966) sem influência da quantidade de placa. (Reinhardt, Payne *et al.*, 1999).

A progesterona é responsável pela vasodilatação, aumentando a permeabilidade vascular (Mascarenhas, Gapski *et al.*, 2003), pelo aumento na produção de prostaglandinas (Elattar, 1976) e pela detecção de maiores níveis de prostaglandina E₂ (PGE₂) e leucócitos polimorfonucleares no fluido gengival (Ferris, 1993). Inibe a síntese de proteínas colágenas e não colágenas por fibroblastos do ligamento periodontal (Sooriyaamoorthy e Gower, 1989), a proliferação de fibroblastos gengivais (Sooriyaamoorthy e Gower, 1989), altera a taxa e padrão do colágeno na gengiva e aumenta a degradação metabólica do folato, alterando conseqüentemente o processo de reparo e manutenção tecidual (Pack e Thomson, 1980; Thomson e Pack, 1982). Ainda mais, a progesterona produz dilatação dos microvasos gengivais, que se tornam mais suscetíveis à injúria e exsudação, enquanto o fator útero-relaxante (ou relaxina), cujo nível sérico vai aumentando durante a gravidez até atingir o pico máximo no parto, causa despolimerização das fibras colágenas, além de tornar os tecidos mais suscetíveis á ação dos estrógenos (Macphee, T. e Cowley, G., 1975).

A ação dos hormônios sexuais femininos sobre o periodonto tem sido investigada há alguns anos, com atuação nas fases da puberdade, gravidez e ciclo menstrual normal. Alguns estudos (Bonner, 1978; Kalkwarf, 1978; Jensen, Liljemark *et al.*, 1981; Amar e Chung, 1994; Raber-Durlacher, Van Steenbergem *et al.*, 1994) encontraram aumento do grau de inflamação gengival em mulheres durante a gestação, intimamente relacionado com o aumento dos níveis sanguíneos dos hormônios estrogênio e progesterona. Devido ao fato que, após o parto, ocorre redução concomitante dos níveis de hormônios sexuais na corrente sanguínea e da inflamação gengival (Loe e Silness, 1963; Amar e Chung, 1994; Raber-Durlacher, Van Steenbergem *et*

al., 1994), foi sugerido que níveis alterados de estrogênio e progesterona podem influenciar no processo inflamatório.

Alguns autores sugeriram que a gengivite da gravidez e da puberdade poderia ser causada por resposta exacerbada à placa (Hugoson, 1971; Hugoson e Lindhe, 1971; O'neil, 1979b; Sooriyaamoorthy e Gower, 1989; Amar e Chung, 1994), enquanto outros defenderam que a maior inflamação seja decorrente do aumento da prevalência de determinadas espécies bacterianas, em especial *Prevotella intermedia* (Kornman e Loesche, 1980; 1982; Sooriyaamoorthy e Gower, 1989; Muramatsu e Takaesu, 1994). No entanto, outros estudos sugeriram que a reação inflamatória se deve às alterações vasculares que estes hormônios parecem causar nesses tecidos, resultando em aumento na permeabilidade e proliferação capilar (Lindhe, Attstrom *et al.*, 1969; Brooks, 1980; Gornstein, Lapp *et al.*, 1999).

Consequentemente, alguns estudos (Kornman e Loesche, 1980; 1982; Sooriyaamoorthy e Gower, 1989; Muramatsu e Takaesu, 1994) publicados na literatura buscaram as alterações que os hormônios sexuais causam na produção de citocinas e na flora bacteriana subgengival com o objetivo de compreender por meio de quais mecanismos os hormônios podem influenciar nas doenças periodontais. Dentre as citocinas, o fator de necrose tumoral (TNF) tem sido constantemente associado à doença periodontal, considerado o principal mediador da resposta inflamatória a bactérias Gram-negativas e outros microrganismos infecciosos, além de ser responsável por muitas das complicações sistêmicas de infecções graves (Graves, Delima *et al.*, 1998; Graves e Cochran, 2003; Graves, 2008). A principal fonte de TNF é constituída por fagócitos mononucleares ativadas, embora células T estimuladas por antígeno, células natural killer (NK) e mastócitos também possam secretar essa proteína. Grandes quantidades dessa citocina podem ser produzidas em infecções por bactérias Gram-negativas, as quais liberam lipopolissacarídeos (LPS). A principal função fisiológica do TNF é estimular o recrutamento de neutrófilos e monócitos para locais de infecção e ativar essas células para erradicar microrganismos (Delima, Oates *et al.*, 2001; Graves, 2008). O TNF faz com que células do endotélio vascular expressem moléculas de adesão que tornem a superfície endotelial adesiva para leucócitos (neutrófilos, monócitos e linfócitos), além de estimular as atividades microbicidas dos neutrófilos e macrófagos (Delima, Oates *et al.*, 2001). Esta citocina também estimula a liberação de quimiocinas pelas células endoteliais e macrófagos, as quais acentuam a afinidade das integrinas leucocitárias por seus ligantes e induzem a quimiotaxia e recrutamento de leucócitos (Delima, Oates *et al.*, 2001). O TNF também estimula a secreção de interleucina-1 (IL-1) pelos fagócitos mononucleares, a qual atua de forma semelhante ao TNF como mediadora da resposta

inflamatória do hospedeiro a infecções e outros estímulos (Wei, Kitaura *et al.*, 2005). A IL-1 e o TNF agem em conjunto na imunidade natural e na inflamação (Dinarello, 2000). Assim como o TNF, a principal fonte de IL-1 são os fagócitos mononucleares ativados, induzidos por produtos bacterianos ou por outras citocinas (Fujihashi, Kono *et al.*, 1993; Assuma, Oates *et al.*, 1998; Delima, Karatzas *et al.*, 2002; Graves e Cochran, 2003; Graves, 2008).

A IL-1 é apontada como uma potente mediadora da inflamação e indutora da reabsorção óssea (Mundy, 1991; Shapira, Houry *et al.*, 1996; Delima, Oates *et al.*, 2001; Delima, Karatzas *et al.*, 2002). A concentração desta interleucina encontra-se aumentada no tecido gengival inflamado e esses níveis reduzem após o tratamento periodontal (Honig, Rordorf-Adam *et al.*, 1989; Kamagata, Miyasaka *et al.*, 1989; Lin, Yamauchi *et al.*, 1997; Morishita, Miyagi *et al.*, 1999). É produzida e liberada localmente nos sítios com doença periodontal em concentrações suficientes para mediar a inflamação tecidual e reabsorção óssea. Segundo alguns autores (Kornman, Crane *et al.*, 1997), a produção elevada desta interleucina pode ser um forte indicador de susceptibilidade à periodontite severa em adultos. Reforçando estes resultados, outro estudo (Delima, Karatzas *et al.*, 2002) obteve redução significativa da inflamação, na perda de inserção e reabsorção óssea induzida por periodontopatógenos, através da inibição do receptor tipo I da IL-1, que por sua vez inibiu esta interleucina. A IL-1 também estimula a produção de outra interleucina, a interleucina-6 (IL-6), a qual é multifatorial e tem funções importantes na regulação de respostas imunes (Le e Vilcek, 1989; Shimizu, Ogura *et al.*, 1992; Morishita, Miyagi *et al.*, 1999).

A IL-6, por sua vez, é uma interleucina que exerce efeitos tanto pró-inflamatórios quanto antiinflamatórios, é produzida por vários tipos celulares, incluindo fagócitos mononucleares ativados, células endoteliais e fibroblastos, e que funciona na imunidade inata e adaptativa em resposta a ameaças inflamatórias (Le e Vilcek, 1989; Lapp, Thomas *et al.*, 1995). Esta interleucina estimula a síntese de proteínas de fase aguda pelos hepatócitos, bem como o crescimento de linfócitos B produtores de anticorpos (Graves, 2008). A IL-6 é importante na patogênese da doença periodontal devido à sua atividade na reabsorção óssea. Possivelmente, osteoblastos liberam IL-6 para que estimulem a formação de osteoclastos através do recrutamento e diferenciação de osteoclastos precursores. Pacientes com periodontite refratária apresentam níveis elevados de IL-6 no fluido crevicular gengival e nos sítios com doença periodontal. Diversos estudos (Bartold e Haynes, 1991; Geivellis, Turner *et al.*, 1993; Takahashi, Takashiba *et al.*, 1994; Irwin, Myrillas *et al.*, 2002) relataram que células endoteliais, macrófagos e fibroblastos contribuem para a destruição periodontal através da produção de IL-6. Esta interleucina também influencia na produção de outro

mediador inflamatório chamado de inibidor tecidual de metaloproteinasas (TIMP), o qual bloqueia a atividade de algumas enzimas proteolíticas que são estimuladas pela IL-1. A expressão da interleucina-6, por fibroblastos gengivais normais e periodontais, também é estimulada por citocinas inflamatórias como a interleucina-1 β (IL-1 β) e pelo LPS da bactéria *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Kamagata, Miyasaka *et al.*, 1989; Bartold e Haynes, 1991). Sua função como citocina antiinflamatória é de inibir o fator de necrose tumoral alpha (TNF- α) e IL-1, além de ativar IL-1ra (receptor da IL-1 que inibe seus efeitos) e a interleucina-10 (IL-10), citocina antiinflamatória. Conseqüentemente, tanto o aumento quanto a redução nos níveis desta interleucina podem prejudicar os tecidos do hospedeiro.

Considerando que citocinas como a IL-6 são produzidas por células do ligamento periodontal (Bartold e Haynes, 1991), Shimizu *et al.* (Shimizu, Ogura *et al.*, 1992), sugeriram a hipótese que esta citocina possa afetar diretamente o metabolismo do osso alveolar na doença periodontal. Com isso, estes autores avaliaram se fibroblastos do tecido gengival e do ligamento periodontal tem a capacidade de sintetizar e secretar IL-6 em resposta a IL-1 β . Foi observado que a IL-1 β estimula as células do ligamento periodontal a sintetizarem IL-6 em maiores quantidades do que até mesmo as células gengivais, ambas em resposta a IL-1 β . Esses resultados sugerem uma importante participação dessas citocinas, não só na gengivite, mas também na periodontite.

Portanto, diversos estudos já foram desenvolvidos avaliando a influência dos hormônios sexuais sobre essas citocinas já que são constantemente e diretamente associadas às doenças periodontais (Fujihashi, Kono *et al.*, 1993; Lapp, Thomas *et al.*, 1995; Guncu, Tozum *et al.*, 2005; Lapp e Lapp, 2005).

Machtei *et al.* (Machtei, Mahler *et al.*, 2004) ao avaliarem as variações de saúde do periodonto marginal durante as diferentes fases do ciclo menstrual, observaram que ocorre aumento no índice gengival no período pré-menstrual e na fase da ovulação, em mulheres periodontalmente saudáveis. Cabe ressaltar que não foram observadas alterações estatisticamente significantes no índice de placa, recessão e nível de inserção, o que significa que o aumento no índice gengival não está relacionado com aumento na presença de placa bacteriana. Também foi encontrada uma correlação nos níveis de *Prevotella intermedia* no sulco gengival relacionado com níveis elevados de hormônios sexuais, além de variações nos níveis de TNF- α durante a ovulação e período pré-menstrual, podendo estar associado ao aumento no índice gengival.

Lapp, Thomas e Lewis (Lapp, Thomas *et al.*, 1995) sugeriram que altos níveis de progesterona durante a gravidez afetam a inflamação gengival local por reduzir a produção de

IL-6, reduzindo a resistência normal às ameaças inflamatórias de origem bacteriana. Ao avaliar se a liberação de citocinas por fibroblastos gengivais, como resposta a mediadores inflamatórios, seria modulada por hormônios sexuais que se encontram elevados durante a gravidez e a puberdade, observaram que fibroblastos gengivais obtidos de pacientes de ambos os sexos apresentavam inibição da produção de IL-6 pela testosterona (T) e pela dihidrotestosterona (DHT). Essa redução na produção de IL-6 pelos fibroblastos gengivais foi causada, de forma dose-dependente, por células tratadas também com progesterona. Níveis de progesterona equivalentes aos que são observados no final do terceiro trimestre da gravidez resultaram em redução de 40-50% nos níveis de IL-6 em comparação com o controle. Conseqüentemente, essa redução nos níveis de IL-6 poderia resultar em menos TIMP e, com isso, maior atividade de enzimas proteolíticas nos sítios afetados. A síntese de outro mediador inflamatório, o TNF- α , também é inibida pela IL-6, sugerindo a possibilidade de um “loop” com “feed-back” negativo, já que o TNF- α induz a produção de IL-6 (Le e Vilcek, 1989; Lapp, Thomas *et al.*, 1995).

Devido à inter-relação que existe entre a IL-6 e a IL-1 e à participação comprovada de ambas no desenvolvimento das doenças periodontais, estudos (Kamagata, Miyasaka *et al.*, 1989; Kjeldsen, Holmstrup *et al.*, 1993; Kornman, Crane *et al.*, 1997; Kinane e Lappin, 2001) buscando os mecanismos pelos quais os hormônios sexuais podem afetar os tecidos periodontais foram desenvolvidos buscando avaliar os efeitos que estes podem exercer sobre a IL-1. A interleucina-1 é produzida e liberada localmente na doença periodontal em concentrações suficientes para mediar a inflamação tecidual e reabsorção óssea, sendo até mesmo considerada um forte indicador de susceptibilidade à periodontite severa em adultos (Kamagata, Miyasaka *et al.*, 1989; Kjeldsen, Holmstrup *et al.*, 1993; Kornman, Crane *et al.*, 1997; Kinane e Lappin, 2001). Considerando que os fibroblastos gengivais são os principais componentes dos tecidos orais e são fonte de vários mediadores inflamatórios, Lapp e Lapp (Lapp e Lapp, 2005) se propuseram a avaliar os efeitos resultantes da exposição dessas células à IL-1 e logo observar os efeitos da progesterona em combinação ou não do estradiol. Observaram que a IL-1 estimula aumento na expressão de várias quimiocinas, metaloproteinases da matrix (MMPs), e moléculas de adesão de leucócitos e células endoteliais (Birkedal-Hansen, 1993; Morris, Harper *et al.*, 1993; Wahl e Corcoran, 1993; Graves, Delima *et al.*, 1998; Irwin, Myrillas *et al.*, 2002). A progesterona e/ou estradiol, por sua vez, promoveram redução significativa na expressão de todos os mencionados acima. Assim sendo o estudo sugeriu que os hormônios progesterona e/ou estradiol afetam os

mecanismos de sinalização da resposta imune do hospedeiro podendo, possivelmente, alterar as características e os resultados decorrentes da inflamação gengival.

A IL-1, poderia também induzir a expressão de outros mediadores inflamatórios, que por sua vez, amplificam ou mantêm a resposta inflamatória (Goodson, Dewhirst *et al.*, 1974; Elattar, 1976; Lin, Yamauchi *et al.*, 1997; Graves e Cochran, 2003). Dentre esses mediadores podemos citar as prostaglandinas, em especial a PGE₂, um dos principais metabólitos do ácido araquidônico (Goodson, Dewhirst *et al.*, 1974; Delima, Oates *et al.*, 2001). Os efeitos da PGE₂ no tecido periodontal já foram amplamente estudados, inclusive sob a influência de hormônios sexuais (Elattar, 1976; Miyagi, Morishita *et al.*, 1993; Yalcin, Basegmez *et al.*, 2002).

Conforme relatado por Elattar (Elattar, 1976), níveis elevados de estradiol associado com a progesterona ou não quando adicionados ao tecido gengival normal e inflamado resultou em aumento significativo na síntese, *in vitro*, de prostaglandinas E₂, avaliada através de ensaio radioimunoenzimático. Este tipo de prostaglandina é liberada localmente e tem diversos efeitos inflamatórios no tecido periodontal, como por exemplo, vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular nos sítios de inflamação, liberação de colagenase pelas células inflamatórias, ativação de osteoclastos e mediação da reabsorção óssea. (Goodson, Dewhirst *et al.*, 1974; Sooriyamoorthy e Gower, 1989) (Morris, Harper *et al.*, 1993; Yalcin, Basegmez *et al.*, 2002). Portanto, esta seria uma explicação do mecanismo pelo qual seria possível que os hormônios sexuais causem um aumento na inflamação gengival.

Yalcin *et al.* (Yalcin, Basegmez *et al.*, 2002) avaliaram os efeitos da terapia periodontal sobre as concentrações de PGE₂ em mulheres grávidas. Os autores atribuíram o aumento nos níveis de progesterona circulante durante a gravidez, como a causa para a elevação na produção de prostaglandinas, principalmente as prostaglandinas E₂. Houve redução do índice gengival, índice de placa e profundidade de sondagem do primeiro ao terceiro trimestre de gravidez quando as gestantes receberam tratamento periodontal conforme evidenciado pela redução nos níveis de PGE₂ no fluido crevicular gengival resultante da redução da inflamação, pois o nível de PGE₂ aumenta no fluido crevicular em associação com a severidade da doença periodontal e reduz em resposta ao tratamento periodontal (Miyagi, Morishita *et al.*, 1993) (Yalcin, Basegmez *et al.*, 2002). Porém, não houve correlação estatisticamente significativa com os parâmetros clínicos.

Miyagi *et al.* (Miyagi, Morishita *et al.*, 1993) avaliaram os efeitos dos hormônios sexuais na produção de prostaglandinas E₂ por monócitos periféricos humanos com a hipótese de que os hormônios possam alterar os mecanismos de defesa do tecido gengival do

hospedeiro contra a placa bacteriana e, desta forma, agravar a inflamação. A quantidade de PGE₂ produzida por monócitos foi significativamente maior quando associada a diferentes concentrações de hormônios sexuais. O estradiol, dependendo de sua concentração, causou redução na produção de PGE₂ em concentrações mais baixas (0,4ng/ml) e aumento na produção de PGE₂ em concentrações mais elevadas (20ng/ml). A baixa produção de PGE₂ por monócitos em baixas concentrações de estradiol foi recuperada na presença de quantidades mais elevadas de progesterona. Similarmente, o aumento da produção de PGE₂ estimulada pela adição de progesterona sofreu redução ao adicionar pequenas quantidades de estradiol. Os resultados obtidos sugeriram que níveis elevados de estradiol e/ou progesterona podem estimular a produção de PGE₂ pelos macrófagos no tecido gengival e exacerbar a inflamação dessa área, durante a gravidez e em mulheres que fazem uso de anticoncepcionais hormonais (Lindhe, Attstrom *et al.*, 1969) (El-Ashiry, El-Kafrawy *et al.*, 1971; Brooks, 1980).

Diversos autores (El-Ashiry, El-Kafrawy *et al.*, 1970; Sooriyamoorthy e Gower, 1989; Amar e Chung, 1994) (Lindhe e Bjorn, 1967) (Lindhe, Attstrom *et al.*, 1969) tem estabelecido que mulheres que fazem uso de contraceptivos orais apresentam uma prevalência de gengivite aumentada em associação com um maior fluxo de fluido crevicular gengival. Também foi demonstrado por alguns autores (Hugoson, 1970) (Lapp, Thomas *et al.*, 1995), que a gravidez e o uso de contraceptivos orais elevam os níveis séricos dos hormônios sexuais femininos.

Jensen *et al.*, em 1981 (Jensen, Liljemark *et al.*, 1981), relataram que os hormônios sexuais femininos, utilizados como contraceptivos orais, produzem uma condição hormonal similar à gravidez. No entanto ressaltaram que não são todas as mulheres que respondem desta maneira, existindo casos em que não ocorre nenhuma alteração clínica na condição gengival. Esses autores se propuseram a monitorar a flora microbiana crevicular, com enfoque nas espécies *Bacteroides* e *Fusobacterium* de mulheres em três condições hormonais diferentes: 1- gestantes (G), 2- não-gestantes (NG) e 3- não-gestantes que fazem uso de contraceptivos orais (NGG). Os resultados revelaram um fluxo 3 vezes maior de fluido crevicular gengival no grupo G em comparação com as do grupo das não-gestantes. Em relação ao índice gengival, o grupo G apresentou uma resposta mais elevada do que as mulheres dos outros grupos. Já o grupo NGG, apresentou um índice gengival ligeiramente maior do que o grupo das não-gestantes, porém não foram valores estatisticamente significativos. Também foi encontrado no grupo G, um aumento de 55 vezes na espécie *Bacteroides* em comparação ao grupo NG e um aumento de 16 vezes dessa espécie no grupo NGG em comparação com o grupo NG. Concluíram que ocorre aumento no fluxo do fluido

gingival durante a gestação e que esse aumento está associado à maior inflamação gengival. Já o aumento na espécie *Bacteroides*, poderia estar associado à elevação nos níveis séricos de hormônios sexuais circulantes, como a progesterona e/ou estrógeno. Esse argumento é suportado no estudo pelo fato que os resultados obtidos referentes ao índice gengival e fluxo do fluido crevicular gengival de mulheres que faziam uso de contraceptivos orais, mesmo sendo similares aos valores obtidos para o grupo de não-gestantes, apresentaram aumento de 16 vezes desta espécie bacteriana quando comparado com as mulheres não-gestantes.

Entretanto, outro estudo (Kornman e Loesche, 1980) avaliando as alterações que os hormônios sexuais femininos exercem sobre a microflora subgengival mostrou aumento na porcentagem da microbiota total de 10% a 37% composta principalmente por bastonetes anaeróbicos Gram-negativos, associado ao período no qual se observou maior aumento no índice gengival (21-24 semanas de gestação). Houve ainda aumento significativo nos níveis de *B. melaninogenicus* ss. *intermedius* nos períodos em que se observou maior elevação dos níveis sistêmicos de progesterona e estradiol, e com maior sangramento gengival. Esses efeitos seriam decorrentes da utilização, por essas espécies bacterianas, dos hormônios sexuais como substrato para seu desenvolvimento. Especialmente o estradiol ou a progesterona, são utilizados por essas bactérias, como substitutos da menadiona (vitamina K) como fator de crescimento essencial para esses microrganismos.

Klinger et al (1998), em estudo envolvendo 29 mulheres de 20 a 32 anos de idade, apresentando boa condição de higiene oral e sem sinais de doença periodontal, que não faziam uso de contraceptivos orais, foram submetidas à avaliação de diferentes parâmetros clínicos periodontais (índice de placa, índice gengival e profundidade de sondagem) e coleta de placa subgengival da área de incisivos anteriores em 3 momentos diferentes, antes de iniciar o uso de contraceptivos orais, após 10 dias de uso do mesmo e após 20 dias de uso deste medicamento. Os resultados mostraram que não ocorreram alterações nos parâmetros clínicos durante as 3 semanas do estudo. Por outro lado, foi observada uma influência aparente dos contraceptivos hormonais nos parâmetros microbiológicos do sulco gengival. Na avaliação das amostras de placa subgengival não foram detectadas as bactérias *Porphyromonas gingivalis* nem *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, porém os níveis da bactéria *Prevotella intermedia* sofreram um aumento significativo na flora subgengival de 22 das 29 amostras, após 10 dias de uso de contraceptivos orais. No período de 20 dias de uso do contraceptivo hormonal, os níveis de *Prevotella intermedia* apresentavam-se 4.5 vezes maior do no período de avaliação anterior. Os resultados deste estudo se referem a efeitos em curto prazo, mas os autores ressaltaram que existe a possibilidade que a associação de alguns efeitos

dos contraceptivos orais, como o aumento no fluxo do fluido gengival e a redução na fagocitose e quimiotaxia, com a prevalência de *Prevotella intermedia* no sulco gengival em níveis elevados durante anos de uso de contraceptivos orais, resultaria em um maior risco da doença periodontal em mulheres, especialmente nas que não apresentem um bom controle de placa (Klinger, Eick *et al.*, 1998).

Considerando que os hormônios sexuais exercem sua influência através da ligação aos receptores intracelulares específicos e que a formação e atividade do complexo hormônio sexual-receptor apresentam uma função importante nas interações celulares, na inflamação e destruição do tecido conjuntivo, diversos estudos (Kristen, 1976; Kalkwarf, 1978; Brooks, 1980; Pankhurst, Waite *et al.*, 1981; Parkar, Newman *et al.*, 1996) sugeriram uma importante função aos hormônios sexuais nas doenças periodontais inflamatórias crônicas, pois a inflamação gengival e hiperplasia são freqüentes durante a gravidez, a puberdade, a menstruação e em mulheres que fazem uso de anticoncepcionais orais. Portanto, estudos (Wenk, Hernandez *et al.*, 1981; Vittek, Gordon *et al.*, 1982; Vittek, Hernandez *et al.*, 1982; Vittek, Munnangi *et al.*, 1982; Parkar, Newman *et al.*, 1996) já foram desenvolvidos com o intuito de demonstrar a presença destes receptores nos tecidos periodontais e assim confirmar ou não a influência destes hormônios nos tecidos em questão.

Vittek *et al.* (Vittek, Hernandez *et al.*, 1982) se propuseram a avaliar receptores específicos para estrogênio em tecido gengival humano. Foram coletadas amostras de tecido gengival de 18 pacientes entre 10 e 65 anos de idade, sem predileção por sexo. As amostras foram analisadas histologicamente e autoradiograficamente. Do total das amostras analisadas, 4 não apresentavam sinais clínicos ou microscópicos de inflamação, 8 apresentavam graus variados de infiltrado inflamatório e 6 foram obtidas de pacientes com desordens sistêmicas. Foi evidenciada elevada quantidade de ligações do estradiol em gengivas hiperplásicas quando se comparou tecidos saudáveis com tecidos inflamados. Estes receptores específicos para estrogênio foram encontrados em todas as camadas do epitélio gengival, porém, predominantemente nas camadas basal e espinhosa. Esses achados proporcionaram evidência direta de que o tecido gengival humano pode ser um órgão alvo para o estrogênio.

Em contrapartida, estudos mais recentes (Forabosco, Criscuolo *et al.*, 1992; Ojanotko-Harri, Forssell *et al.*, 1992) desenvolvidos com métodos de análise mais precisos, como a técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR), sugeriram que os resultados obtidos pelo método autoradiográfico em estudos prévios (Aufdemorte e Sheridan, 1981; Wenk, Hernandez *et al.*, 1981; Vittek, Gordon *et al.*, 1982; Vittek, Hernandez *et al.*, 1982; 1985), eram questionáveis, como foi demonstrado por Parkar, Newman e Olsen (Parkar, Newman *et*

al., 1996), quando se propuseram a utilizar pela primeira vez a técnica de reação de polimerase em cadeia de transcrição reversa (RT-PCR), técnica específica e altamente sensível, para avaliar a expressão de ácido ribonucéico mensageiro (mRNA) para os receptores estrogênicos e andrógenos no tecido periodontal e em células periodontais cultivadas *in vitro*, fibroblastos gengivais e fibroblastos do ligamento periodontal. Os resultados obtidos demonstraram alta expressão de receptores andrógenos tanto *in vivo*, nos tecidos gengivais e periodontais, quanto *in vitro*, nas culturas de fibroblastos provenientes dos mesmos tecidos. Em contrapartida, a expressão do receptor estrogênico não foi detectada em nenhuma das amostras, concordando com resultados prévios de imunohistoquímica na mucosa oral (Ojanotko-Harri, Forssell *et al.*, 1992). Com base nesses resultados, os autores concluíram que somente os receptores andrógenos estão presentes em concentrações detectáveis nos tecidos periodontal e gengival. Desta forma, a ausência de receptores estrogênicos nesses tecidos sugere que qualquer efeito farmacológico exercido pelo estrogênio no periodonto é indireto, podendo influenciar a inflamação gengival, observada durante o desequilíbrio hormonal *in vivo*, através de efeitos secundários no infiltrado leucocitário presente no tecido periodontal inflamado. Já a testosterona afeta, de forma potencialmente direta, pelo menos algumas células periodontais e gengivais.

Com o intuito de avaliar os efeitos dos contraceptivos hormonais no periodonto de humanos, Knight e Wade (Knight e Wade, 1974), selecionaram mulheres de 17 a 23 anos de idade que fizessem uso de contraceptivos orais por pelo menos 2 anos. As pacientes foram avaliadas quanto aos índices de placa (Loe e Silness, 1963), sangramento gengival (Silness e Loe, 1964) e profundidade de sondagem em seis sítios de cada dente presente (Ramfjord, 1959; 1967). O escore para cada dente foi expresso quantitativamente pela soma dos escores e divisão pelo número de dentes. As diferenças entre a média dos escores do índice de placa, índice gengival e perda de inserção, foram submetidos ao teste “t” de Student. Como resultado, foi observado que o grupo teste apresentou escores ligeiramente maiores no índice de sangramento gengival, sem, no entanto, diferenças estatisticamente significantes em relação ao grupo controle, assim como os escores de perda de inserção. Com isso os autores decidiram correlacionar o tempo de uso de contraceptivos orais com a perda de inserção, observando diferença significativa na média de perda de inserção clínica para aquelas mulheres que faziam uso do medicamento por mais de um ano e meio, quando comparada com aquelas que utilizavam o medicamento por período inferior a um ano e meio e com o grupo controle. Porém, não foram observadas diferenças nos escores referentes ao índice de placa e de sangramento à sondagem entre os grupos. Esses achados sugeriram que a maior

perda de inserção observada nas pacientes que faziam uso de anticoncepcionais há mais de 18 meses estava correlacionada a alterações na resposta do hospedeiro.

Outro estudo sobre os efeitos de contraceptivos orais no tecido gengival, levando em consideração o tempo de uso deste medicamento e os parâmetros clínicos, foi desenvolvido por El-Ashiry et al, em 1971 (El-Ashiry, El-Kafrawy *et al.*, 1971). A condição gengival ao redor dos 12 dentes anteriores de 125 mulheres de 18 a 39 anos de idade, fazendo uso regular de contraceptivos orais combinados foi avaliada. A amostra foi dividida em 5 grupos de acordo com o tempo de uso do medicamento: grupo I - 3 meses, grupo II - 6 meses, grupo III - 9 meses, grupo IV - 12 meses e grupo V - 2 anos. O grupo controle foi composto por 50 mulheres, da mesma faixa etária e condição socioeconômica, que não faziam uso de nenhuma medicação hormonal. Houve maior sangramento à sondagem nos grupos que utilizavam anticoncepcional em relação ao grupo controle, sendo maior para o grupo III. Os resultados obtidos sugeriram maior influência dos contraceptivos orais no tecido gengival ocorre durante os 3 primeiros meses de uso deste medicamento, efeito que persiste, porém de forma mais tênue, durante os 3 próximos meses de uso. Após nove meses de uso dos contraceptivos orais, o índice de sangramento tende a diminuir, de forma que mulheres fazendo uso de anticoncepcionais por 1 ou 2 anos apresentam escores gengivais similares aos de mulheres que fazem uso deste medicamento por apenas 3 meses.

Kalkwarf (Kalkwarf, 1978), obteve resultados similares quando se propôs a investigar se diferentes marcas de anticoncepcionais orais ou a exposição acumulada total a este medicamento afetaria a inflamação gengival em humanos. Observaram que o grupo fazendo uso de contraceptivos orais, apesar de apresentar maior índice de sangramento, apresentou menor índice de placa quando comparado ao grupo controle, provavelmente porque o contraceptivo oral manteria artificialmente níveis elevados de progesterona, causando alterações na topografia microvascular e permeabilidade dos tecidos gengivais, aumento no número de leucócitos polimorfonucleares no interior do sulco gengival e, quando combinado com estradiol, aumento na síntese de PGE₂ no tecido gengival. Cada uma dessas alterações poderia ser responsável pelo desenvolvimento de resposta gengival inflamatória exagerada a um irritante local. Desta maneira, o acúmulo persistente de placa bacteriana na margem gengival, capaz de causar uma inflamação leve em mulheres que não fazem uso de contraceptivos orais, pode desencadear uma resposta exacerbada se o indivíduo estiver apresentando níveis elevados de progesterona e estrogênio, decorrente do uso do contraceptivo oral. Não houve diferenças estatisticamente significantes entre os grupos que usavam contraceptivos por diferentes períodos de tempo em relação ao índice de placa e

índice gengival. No entanto, mulheres que faziam uso de anticoncepcional apresentavam tendência de manter as alterações nos níveis hormonais por períodos longos de tempo, o que considerou um agravante em relação a uma possível progressão da gengivite para periodontite, como resultado da influência destes hormônios aos tecidos periodontais em longo prazo.

Em contrapartida, estudo realizado por Pankhurst et al (Pankhurst, Waite *et al.*, 1981), com o objetivo de avaliar se o tempo total de uso de contraceptivos orais e a idade influenciam os parâmetros clínicos periodontais de mulheres entre 18 e 40 anos de idade, mostrou resultados diferentes para estas correlações. A amostra foi dividida em dois grupos, em relação à idade: de 18 a 23 anos e de 24 a 40 anos e em relação ao tempo total de uso do medicamento: acima ou abaixo de 5 anos. Mulheres que faziam uso de contraceptivos orais por mais de 5 anos, apresentaram índice gengival significativamente mais elevado do que as mulheres que faziam uso do contraceptivo por período inferior a 5 anos. O índice gengival estava correlacionado com o índice de placa e o tempo total de uso de anticoncepcionais, sendo estatisticamente maior quanto maior fosse o período de uso de contraceptivos orais. O mesmo foi observado, até mesmo para o grupo controle, em relação a maiores níveis de placa bacteriana. Além disso, houve maior perda de inserção em mulheres entre 24 e 40 anos, mas não em relação ao tempo de uso total de contraceptivos orais. Esses achados sugeriram que a inflamação gengival em pacientes que usam contraceptivos é cumulativa.

Porém, considerando que a maioria dos estudos encontrados na literatura foram realizados nos anos 60 e 70, foi questionado se esses resultados ainda seriam relevantes pois as formulações dos contraceptivos orais atuais sofreram redução significativa na dosagem hormonal dos estrógenos e progestinas (Preshaw, Knutsen *et al.*, 2001). Portanto, foi desenvolvido um estudo (Preshaw, Knutsen *et al.*, 2001) em mulheres de 20 a 45 anos de idade, apresentando uma boa higiene oral e boa condição periodontal. A amostra foi dividida em dois grupos baseado no uso de contraceptivos orais (n=14) ou não (n=16). Dentre os anticoncepcionais estudados, a dosagem do estrógeno variava de 20 a 40 µg e a dosagem da progestina variava de 50 a 1000 µg. As avaliações foram realizadas na arcada superior, sendo um quadrante designado como quadrante teste e o outro o quadrante controle. Foram obtidos os valores iniciais referentes ao índice de placa e índice gengival, além da obtenção de amostras do fluido crevicular gengival de 8 sítios, 4 no quadrante teste e 4 no quadrante controle. Essas avaliações e coletas de amostra foram repetidas após 14 e 21 dias. A partir da avaliação inicial, as pacientes foram instruídas a abster de todos os métodos de higiene oral no quadrante teste por todo o período do estudo (3 semanas), porém mantendo um ótimo padrão

de controle de placa no quadrante controle e no restante da cavidade oral. Observaram-se aumentos estatisticamente significativos nos índices de placa, gengival e taxa de fluxo de fluido gengival no quadrante teste em ambos os grupos, porém sem diferenças estatisticamente significantes entre os grupos em relação aos parâmetros clínicos avaliados. Esses achados sugeriram que os contraceptivos orais combinados atuais não influenciam a saúde dos tecidos periodontais.

Em contrapartida, Mullally et al (Mullally, Coulter *et al.*, 2007), em estudo ainda mais recente, apresentaram resultados completamente contraditórios àqueles relatados por Preshaw, Knutsen e Mariotti (Preshaw, Knutsen *et al.*, 2001). Foram avaliados os parâmetros periodontais clínicos de mulheres que faziam uso de contraceptivos orais combinados disponíveis atualmente no comércio, apresentando baixa dosagem hormonal comparativamente aos parâmetros observados em mulheres que não faziam uso de contraceptivos orais (grupo controle). Houve maior profundidade de sondagem e perda de inserção no grupo teste do que no grupo controle, com tendência de apresentar maior índice de placa e sangramento gengival.



3 Proposição

3 PROPOSIÇÃO

O principal objetivo deste estudo é avaliar os efeitos dos contraceptivos orais à base de hormônio sobre os tecidos periodontais, correlacionando-os ao tempo de uso do medicamento, para avaliar se os contraceptivos orais exercem algum efeito na inflamação gengival e/ou na perda de inserção periodontal.

A woman with long dark hair, wearing a white long-sleeved dress, is seated on a dark horse. She is surrounded by a large, ornate floral wreath that frames her and the horse. The background is a soft, light blue gradient.

4 Material e Métodos

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 SELEÇÃO DA AMOSTRA

Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia de Bauru – USP sob o número de protocolo 123/2008 (Anexo B). Foi realizada avaliação clínica periodontal em 50 mulheres sistemicamente saudáveis, entre 19 e 35 anos de idade, selecionadas aleatoriamente na Faculdade de Odontologia de Bauru - USP. O grupo teste foi constituído por 25 mulheres sistemicamente saudáveis que relataram fazer uso de contraceptivos orais à base de hormônios de forma contínua por período mínimo de 12 meses. O grupo controle foi constituído por 25 mulheres sistemicamente saudáveis, da mesma faixa etária, e que relataram não fazer uso de contraceptivos orais à base de hormônios.

Foram excluídas do estudo pacientes que apresentam uma das seguintes condições:

- Idade inferior a 19 anos ou acima de 35 anos de idade;
- Gravidez no momento do exame periodontal, ou nos últimos 12 meses precedentes a coleta dos dados;
- Fumantes;
- Mulheres na fase de menopausa;
- Alcoolismo;
- Respiradores bucais;
- Uso crônico de antibióticos, antiinflamatórios não-esteroidais ou esteroidais nos 6 meses anteriores à pesquisa;
- Presença de qualquer condição sistêmica que possa influenciar na resposta dos tecidos periodontais à presença de placa bacteriana;
- Uso de contraceptivos orais combinados por um período inferior a 12 meses ou uso descontínuo dentro dos últimos 12 meses, no caso das mulheres selecionadas para o grupo experimental;
- Lactentes;
- Uso de medicamentos anti-hipertensivos, anti-convulsivantes ou contra a rejeição de transplantes ou quaisquer outros medicamentos que reconhecidamente apresentem a possibilidade de resultar em hiperplasia da gengiva marginal.

As informações relativas ao nome comercial, dose e tempo total de uso interrompido do contraceptivo oral foram anotadas no prontuário de cada paciente.

4.2 DESENHO DO ESTUDO

As pacientes foram periodontalmente examinadas por avaliador único, cego em relação ao uso de anticoncepcionais, previamente treinado, segundo os seguintes parâmetros:

- Profundidade de sondagem (PS): medida com sonda periodontal milimetrada (Hu-Friedy, Chicago, EUA), determinada pela distância entre a margem gengival e o fundo do sulco ou bolsa. As medidas foram obtidas de seis sítios (mésio-vestibular, centro da face vestibular, disto-vestibular, mésio-lingual, centro da face lingual e disto-lingual) de cada dente presente na cavidade bucal, com exceção dos terceiros molares (Anexo C);
- Índice de placa (IPI): A presença ou ausência de placa foi determinada de acordo com a proposta modificada de O'Leary, Drake e Naylor (O'leary, Drake *et al.*, 1972), segundo a qual a presença de placa nas faces vestibular, lingual, mesial e distal foi anotada como 1 e a ausência como 0 (Anexo C). Foram examinados os sítios vestibular, mesial, distal e lingual de todos os dentes presentes na cavidade bucal, com exceção dos 3^{os} molares;
- Índice de sangramento do sulco (ISS): a ocorrência de sangramento à sondagem suave foi observada até 15 segundos após a remoção da sonda do sulco e anotada como presente (1) ou ausente (0), conforme proposto por Ainamo & Bay (Ainamo e Bay, 1975) (Anexo C). Foram examinados os sítios mésio-vestibular, centro da face vestibular, disto-vestibular, mésio-lingual, centro da face lingual e disto-lingual de todos os dentes presentes na cavidade bucal, com exceção dos terceiros molares.
- Nível de inserção clínica (NIC): determinado a partir das medidas de profundidade de sondagem e recessão/hiperplasia, para determinação da distância entre a junção cimento-esmalte e o fundo do sulco ou bolsa, como exemplificado pela fórmula (Wood, Frydman *et al.*, 2006):

$$\text{NIC} = \text{PS} - [\text{R ou H}].$$

- Quando não houvesse recessão ou hiperplasia da margem gengival, o NIC foi determinado pela medida de profundidade de sondagem diminuída de 2 mm, considerando-se que fisiologicamente a margem gengival localiza-se aproximadamente 2 mm acima da junção cimento-esmalte (Schroeder e Listgarten, 1997). Foram examinados os sítios méso-vestibular, centro da face vestibular, disto-vestibular, méso-lingual, centro da face lingual e disto-lingual de todos os dentes presentes na cavidade bucal, com exceção dos terceiros molares.

4.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos foram avaliados estatisticamente no programa GraphPad Prism 5. A profundidade de sondagem, nível de inserção, índice de placa e índice de sangramento do sulco foram comparados entre os grupos por meio de teste t não pareado, nível de significância de 5% (significante se $p \leq 0,05$).

A correlação entre o tempo de uso do anticoncepcional, idade do paciente, profundidade de sondagem e nível de inserção foi analisada, no grupo teste, por meio do teste de correlação de Pearson, com nível de significância de 5% (significante se $p \leq 0,05$), enquanto que a correlação entre o índice de placa, o índice de sangramento do sulco, tempo de uso do medicamento e idade das pacientes foi analisada segundo o teste de correlação de Spearman, com nível de significância de 5%, no grupo teste.

A correlação entre idade do paciente, profundidade de sondagem e nível de inserção foi analisada, no grupo controle, por meio do teste de correlação de Pearson, com nível de significância de 5% (significante se $p \leq 0,05$), enquanto que a correlação entre o índice de placa, o índice de sangramento do sulco e a idade das pacientes do grupo controle foi analisada segundo o teste de correlação de Spearman, com nível de significância de 5%.



5 Resultados

5 RESULTADOS

O grupo teste foi constituído por 25 mulheres, sistemicamente saudáveis, que utilizavam medicamento anticoncepcional por período de no mínimo 12 meses (média de 4.34 ± 2.49 anos), com idade média de 24.12 ± 0.371 anos. O grupo controle foi composto por 25 mulheres, sistemicamente saudáveis, que relataram não fazer uso de medicamento anticoncepcional, com idade média de 25.92 ± 0.978 anos, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p > 0.05$). Foram avaliados 4116 sítios, no grupo controle, quanto à profundidade de sondagem, nível de inserção clínica e índice de sangramento do sulco e 2735 sítios quanto ao índice de placa. No grupo teste, foram investigados 4134 sítios quanto à profundidade de sondagem, nível de inserção clínica e índice de sangramento do sulco e 2757 sítios quanto ao índice de placa.

A análise comparativa entre os grupos mostrou diferenças estatisticamente significativas, segundo o teste t, nas medidas de profundidade de sondagem, índice de placa e índice de sangramento do sulco, porém sem significância na medida de nível de inserção clínica, conforme pode ser observado na tabela 1.

Tabela 1 – Análise comparativa dos parâmetros clínicos periodontais entre os grupos teste e controle, segundo teste t não pareado

	Teste			N	Controle		p
	n	Média	d.p.		Média	d.p.	
P.S.	4134	2.228	0.011	4116	2.154	0.012	$p < 0.0001^*$
NIC	4134	0.435	0.010	4116	0.412	0.010	$p = 0.1184$
ISS	4134	0.229	0.006	4116	0.148	0.005	$p < 0.0001^*$
IPI	2757	0.206	0.007	2735	0.303	0.008	$p < 0.0001^*$

Onde: P.S. – profundidade de sondagem (em milímetros); NIC- nível de inserção clínica (em milímetros); ISS – índice de sangramento à sondagem (0- ausência; 1- presença); IPI – índice de placa (0- ausência; 1- presença); teste t; significante se $*p < 0,05$.

Correlação entre idade do paciente, tempo de uso do medicamento anticoncepcional e parâmetros periodontais clínicos

A correlação entre idade do paciente, tempo de uso do medicamento, profundidade de sondagem e nível de inserção, no grupo teste, foi avaliada segundo o teste de correlação de Pearson, enquanto que a correlação entre idade do paciente, tempo de uso do medicamento, índice de placa e índice de sangramento foram analisados por meio do teste de correlação de Spearman. Os resultados obtidos estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2 – Correlação entre idade do paciente, tempo de uso dos anticoncepcionais e parâmetros clínicos periodontais obtidos no grupo teste

	Tempo de uso*	P.S.*	NIC*	ISS**	IPI**
Idade	r= 0.471 p=0.018 [†]	r= -0.252 p= 0.225	r= -0.366 p= 0.071	r= -0.200 p= 0.338	---
Tempo de uso	---	r= -0.133 p= 0.652	r= -0.095 p= 0.652	r= 0.039 p= 0.673	---
P.S.	r= -0.133 p= 0.527	---	r=0.392 p<0.0001 [†]	r= -0.005 p= 0.747	r= 0.005 p= 0.800
NIC	r= -0.095 p= 0.675	r= 0.392 p< 0.00001 [†]	---	r= 0.057 p= 0.00007 [†]	r= -0.017 p= 0.381
ISS	r= 0.088 p=0.527	r= -0.001 p= 0.930	r= 0.067 p=0.000002 [†]	---	r= -0.060 p= 0.002 [†]

Onde: P.S.- profundidade de sondagem (em milímetros); NIC- nível de inserção clínica (em milímetros); ISS- índice de sangramento do sulco (0- ausente; 1- presente); IPI- Índice de placa (0- ausente; 1- presente); r= coeficiente de correlação; p= valor do p, [†]significante se <0,05;*teste de correlação de Pearson; ** teste de correlação de Spearman

A correlação entre idade e os diferentes parâmetros clínicos obtida no grupo controle está descrita na Tabela 3.

Tabela 3 – Correlação entre idade do paciente e parâmetros clínicos periodontais obtidos no grupo controle

	P.S.*	NIC*	ISS**	IPI**
Idade	r= 0.014 p= 0.948	r= 0.493 p= 0.012 [†]	r= 0.161 p= 0.443	r= 0.000 p= 1.000
P.S.	---	r= 0.026 p= 0.105	r= -0.006 p= 0.699	r= 0.089 p< 0.0001 [†]
NIC	r= 0.026 p= 0.106	---	r= 0.140 p< 0.0001 [†]	r= 0.052 p= 0.007 [†]
ISS	r= -0.006 p= 0.724	r= 0.117 p< 0.0001 [†]	---	r= 0.008 p= 0.669

Onde: P.S.- profundidade de sondagem (em milímetros); NIC- nível de inserção clínica (em milímetros); ISS- índice de sangramento do sulco (0- ausente; 1- presente); IPI- Índice de placa (0- ausente; 1- presente); r= coeficiente de correlação; p= valor do p, [†]significante se <0,05;*teste de correlação de Pearson; ** teste de correlação de Spearman



6 Discussão

6 DISCUSSÃO

Nos últimos anos, alguns estudos (Armitage, 1999; Mariotti, 1999) tem sugerido que certos medicamentos exacerbam a resposta inflamatória dos tecidos periodontais diante da placa bacteriana, incluindo os anticoncepcionais à base de hormônios. Este estudo teve como objetivo avaliar a influência dos contraceptivos orais combinados atuais na condição periodontal geral de mulheres que fazem uso deste medicamento. Os resultados obtidos neste estudo sugeriram que pacientes que utilizam anticoncepcionais há pelo menos doze meses apresentam alterações periodontais em comparação às pacientes que não utilizam medicamentos anticoncepcionais.

Diversos estudos descritos na literatura avaliaram a influência dos hormônios sexuais sobre a resposta inflamatória dos tecidos periodontais marginais durante a puberdade, gestação, ciclo menstrual, pré-menopausa e com o uso de anticoncepcionais (Elattar, 1976; Kalkwarf, 1978; Miyagi, Morishita *et al.*, 1993; Lapp, Thomas *et al.*, 1995; Machtei, Mahler *et al.*, 2004; Lapp e Lapp, 2005). Os resultados obtidos nestes estudos sugeriram que os níveis elevados de hormônios sexuais durante essas diferentes condições provocam aumento dos níveis de diversas citocinas inflamatórias, que estão associadas a alterações inflamatórias do tecido gengival, incluindo maior sangramento à sondagem (Kalkwarf, 1978; Brooks, 1980; Miyagi, Morishita *et al.*, 1993; Amar e Chung, 1994; Lapp, Thomas *et al.*, 1995; Machtei, Mahler *et al.*, 2004; Lapp e Lapp, 2005).

Entretanto a maioria dos estudos encontrados na literatura referentes à influência de contraceptivos orais sobre os parâmetros clínicos tendem, em sua maior parte, avaliar somente os dentes anteriores (Lindhe e Bjorn, 1967; Nakagawa, Fuji *et al.*, 1994) ou somente uma face de um molar e uma face de um pré-molar (Kalkwarf, 1978; Kornman e Loesche, 1980), e em grande parte desses estudos, somente seis dentes (Knight e Wade, 1974; Jensen, Liljemark *et al.*, 1981; Pankhurst, Waite *et al.*, 1981) especificados por Ramfjord (Ramfjord, 1967). Por este motivo, esse estudo se propôs a avaliar a condição periodontal geral de mulheres fazendo uso de contraceptivos orais comparativamente a mulheres que não fazem uso desse medicamento, de forma que a avaliação dos parâmetros clínicos foi realizada em todos os dentes presentes na cavidade bucal, com exceção dos terceiros molares.

Muitos estudos prévios (El-Ashiry, El-Kafrawy *et al.*, 1971; Knight e Wade, 1974; Kristen, 1976; Kalkwarf, 1978) se propuseram a analisar os efeitos dos contraceptivos orais sobre os parâmetros periodontais clínicos. Entretanto, a maioria foi realizada nas décadas de

60 e 70, quando a dosagem hormonal dos contraceptivos era de 2 a 20 vezes mais elevada do que a dosagem dos anticoncepcionais orais combinados atuais (Preshaw, Knutsen *et al.*, 2001; Mullally, Coulter *et al.*, 2007). Portanto esse estudo se propôs a avaliar a influência dos contraceptivos orais combinados atuais sobre o periodonto.

Dentre as marcas comerciais utilizadas pelas mulheres do grupo teste a concentração de progesterona variou de 0,06 mg a 3 mg, enquanto a concentração do estradiol variou de 0,015 mg a 0,04 mg (APÊNDICE A).

A avaliação dos parâmetros clínicos, geralmente, é realizada através dos índices clássicos de avaliação periodontal: índice de placa, índice gengival, profundidade de sondagem e nível de inserção clínica. No presente estudo, foram investigadas as medidas de profundidade de sondagem, nível de inserção clínica, índice de placa e índice de sangramento do sulco em pacientes usuárias e não usuárias de medicamentos anticoncepcionais, estando de acordo com outros estudos publicados na literatura (El-Ashiry, El-Kafrawy *et al.*, 1970; 1971; Knight e Wade, 1974; Kalkwarf, 1978; Kornman e Loesche, 1980; Pankhurst, Waite *et al.*, 1981; Kornman e Loesche, 1982; Klinger, Eick *et al.*, 1998; Preshaw, Knutsen *et al.*, 2001; Yalcin, Basegmez *et al.*, 2002; Machtei, Mahler *et al.*, 2004; Mullally, Coulter *et al.*, 2007).

Segundo Armitage, em 1999, a influência dos anticoncepcionais no desenvolvimento de gengivite se enquadra no quadro denominado de doenças gengivais associadas à placa e influenciadas por medicamentos. Assim sendo, o fator etiológico primário desta condição é a presença de placa dentobacteriana. Os resultados obtidos neste estudo mostraram diferenças estatisticamente significantes entre os grupos em relação ao índice de placa (Tabela 1), estando de acordo com outros estudos publicados na literatura (Knight e Wade, 1974; Elattar, 1976; Kalkwarf, 1978; Kornman e Loesche, 1982; Sooriyamoorthy e Gower, 1989; Amar e Chung, 1994; Klinger, Eick *et al.*, 1998; Yalcin, Basegmez *et al.*, 2002; Machtei, Mahler *et al.*, 2004), tendo indicado ainda índice de placa inferior nos dentes de pacientes que fazem uso do anticoncepcional, o que poderia ser explicado, ao menos parcialmente, pelo fato de que mulheres que fazem uso deste medicamento tendem a ter uma vida social ativa podendo resultar em maiores cuidados com sua aparência e saúde em geral (Kalkwarf, 1978; Ndiaye-Senghor, Ngom-Ndoye *et al.*, 1990).

Diversos estudos publicados na literatura sugeriram que o aumento da inflamação gengival influenciada pelo aumento dos níveis dos hormônios sexuais, como aquele observado durante as fases de puberdade e gestação, não estão associadas com aumento no índice de placa (Kalkwarf, 1978; Pankhurst, Waite *et al.*, 1981; Sooriyamoorthy e Gower, 1989; Amar e Chung, 1994; Machtei, Mahler *et al.*, 2004), o que também foi observado neste

estudo, visto que o grupo controle apresentou maior índice de placa do que o grupo teste, embora este tenha apresentado maior índice de sangramento do sulco e maior profundidade de sondagem (Tabela 1; $p < 0.05$). Além disso, não houve correlação estatisticamente significativa entre o índice de placa e os demais parâmetros clínicos do grupo teste, com exceção, de uma fraca correlação negativa entre o índice de sangramento e o índice de placa, o que significa que quanto maior for o índice de sangramento, menor o índice de placa (Tabela 2).

Alguns estudos sugeriram que alterações nos níveis dos hormônios sexuais, seja durante a gravidez, no ciclo menstrual ou em mulheres que fazem uso de contraceptivos orais, resultam em aumento no grau de inflamação gengival, mesmo sem aumento concomitante no índice de placa (Kalkwarf, 1978; Kornman e Loesche, 1982; Amar e Chung, 1994; Raber-Durlacher, Van Steenbergem *et al.*, 1994; Gornstein, Lapp *et al.*, 1999; Reinhardt, Payne *et al.*, 1999; Machtei, Mahler *et al.*, 2004). Porém, essa associação não foi observada em outros estudos (Knight e Wade, 1974; Jensen, Liljemark *et al.*, 1981; Preshaw, Knutsen *et al.*, 2001).

Os resultados obtidos demonstraram ainda que o grupo teste apresentou maior índice de sangramento do sulco do que o controle, estando de acordo com outros relatos publicados na literatura (El-Ashiry, El-Kafrawy *et al.*, 1971; Bonner, 1978; Kalkwarf, 1978; Sooriyamoorthy e Gower, 1989; Amar e Chung, 1994; Lapp, Thomas *et al.*, 1995; Mullally, Coulter *et al.*, 2007). Esse resultado pode ser atribuído aos efeitos dos hormônios sexuais sobre a resposta do hospedeiro, visto que o índice de placa apresentou-se estatisticamente menor no grupo teste do que no grupo controle, sugerindo uma resposta exacerbada à irritantes locais em mulheres que fazem uso de contraceptivos orais combinados (Hugoson, 1971; Hugoson e Lindhe, 1971; O'neil, 1979b; Sooriyamoorthy e Gower, 1989; Amar e Chung, 1994).

Assim sendo, o aumento da prevalência e severidade de alterações gengivais nessas condições poderia estar correlacionado a duas condições distintas: alteração qualitativa da placa e/ou alteração na resposta do hospedeiro. Alguns estudos realizados em gestantes demonstraram que as alterações gengivais estão mais evidentes no 2º e 3º trimestres gestacionais (Bonner, 1978; Raber-Durlacher, Zeijlemaker *et al.*, 1991; Amar e Chung, 1994; Mariotti, 1994; Machuca, Khoshfeiz *et al.*, 1999; Sant'ana, 2008) quando os níveis hormonais, especialmente de progesterona, estão mais elevados (Sooriyamoorthy e Gower, 1989; Zachariassen, 1989; Raber-Durlacher, Van Steenbergem *et al.*, 1994). Além disso, a alteração hormonal observada durante a gravidez influencia a proliferação de algumas espécies bacterianas, especialmente *Prevotella intermedia* (Kornman e Loesche, 1980; 1982;

Sooriyaamoorthy e Gower, 1989; Muramatsu e Takaesu, 1994; Raber-Durlacher, Van Steenberg *et al.*, 1994) e *Campylobacter rectus* (Yokoyama, Hinode *et al.*, 2005). Por outro lado, os hormônios sexuais também estimulam a vasodilatação e permeabilidade vascular (Lindhe e Branemark, 1967b; a; Hugoson, 1970; Mohamed, Waterhouse *et al.*, 1974; Brooks, 1980; Gornstein, Lapp *et al.*, 1999), aumentam a síntese de mediadores inflamatórios (Goodson, Dewhirst *et al.*, 1974; Elattar, 1976; Machtei, Mahler *et al.*, 2004; Lapp e Lapp, 2005), a quimiotaxia de neutrófilos (Miyagi, Aoyama *et al.*, 1992; Ferris, 1993) e diminuem a quantidade de células T e B no tecido conjuntivo gengival (O'neil, 1979a; Aboul-Dahab, El-Sherbiny *et al.*, 1994).

A hipótese de que níveis elevados de hormônios sexuais desencadeiam alterações nos tecidos e na resposta do hospedeiro é suportada por diversos estudos na literatura (Kalkwarf, 1978; Sooriyaamoorthy e Gower, 1989; Ndiaye-Senghor, Ngom-Ndoye *et al.*, 1990; Amar e Chung, 1994; Yalcin, Basegmez *et al.*, 2002; Machtei, Mahler *et al.*, 2004). Alguns autores justificam esse aumento no índice gengival a alterações na microbiota subgengival decorrente da utilização dos hormônios sexuais como substrato para o crescimento de determinadas espécies bacterianas (Kornman e Loesche, 1980; Jensen, Liljemark *et al.*, 1981; Sooriyaamoorthy e Gower, 1989; Nakagawa, Fuji *et al.*, 1994; Klinger, Eick *et al.*, 1998), conforme já mencionado. Outros autores atribuem o maior índice de sangramento ao aumento na produção de certas citocinas e prostaglandinas (Elattar, 1976; Brooks, 1980; Miyagi, Morishita *et al.*, 1993; Lapp, Thomas *et al.*, 1995; Machtei, Mahler *et al.*, 2004).

A presença de níveis elevados de progesterona altera a topografia microvascular, aumenta a permeabilidade dos tecidos gengivais e o número de leucócitos polimorfonucleares no sulco gengival, enquanto níveis elevados de estrogênio resultam em aumento na produção de prostaglandinas, em especial a PGE₂, a qual é liberada localmente e tem diversos efeitos inflamatórios nos tecidos periodontais, dentre eles, vasodilatação, aumento na permeabilidade vascular nos sítios de inflamação, que em conjunto resultam em uma resposta gengival inflamatória exacerbada aos irritantes locais (Lindhe, Attstrom *et al.*, 1969; El-Ashiry, El-Kafrawy *et al.*, 1971; Kalkwarf, 1978; Pankhurst, Waite *et al.*, 1981; Sooriyaamoorthy e Gower, 1989; Miyagi, Morishita *et al.*, 1993; Amar e Chung, 1994; Yalcin, Basegmez *et al.*, 2002). Também a correlação de um maior índice gengival com aumento na produção de TNF- α decorrente da ação de hormônios sexuais foi investigada (Machtei, Mahler *et al.*, 2004), visto que o TNF é o principal mediador da resposta inflamatória a bactérias Gram-negativas e outros microrganismos infecciosos, sendo responsável por estimular o recrutamento de neutrófilos e monócitos para locais de infecção e ativar essas células para erradicar

microrganismos, além de estimular a liberação de quimiocinas pelas células endoteliais e macrófagos (Graves e Cochran, 2003; Azuma, 2006).

Entretanto, outros estudos não observaram diferenças estatisticamente significativas no índice de sangramento gengival em mulheres com níveis elevados de hormônios sexuais quando comparadas com mulheres que não apresentam essa condição (Knight e Wade, 1974; Jensen, Liljemark *et al.*, 1981; Klinger, Eick *et al.*, 1998; Preshaw, Knutsen *et al.*, 2001; Yalcin, Basegmez *et al.*, 2002), que poderia ser explicado pela ausência de receptores para esses hormônios nesses tecidos (Parkar, Newman *et al.*, 1996) ou pela baixa dosagem hormonal dos medicamentos, cujos efeitos, segundo alguns autores, são dose-dependentes (Pankhurst, Waite *et al.*, 1981; Lapp, Thomas *et al.*, 1995; Preshaw, Knutsen *et al.*, 2001).

A profundidade de sondagem foi avaliada neste estudo devido a relatos prévios da literatura (Birkedal-Hansen, 1993; Morris, Harper *et al.*, 1993; Lapp, Thomas *et al.*, 1995; Kornman, Crane *et al.*, 1997; Assuma, Oates *et al.*, 1998; Delima, Oates *et al.*, 2001; Machtei, Mahler *et al.*, 2004; Lapp e Lapp, 2005) os quais sugeriram associação entre níveis mais altos de hormônios sexuais e hiperplasia gengival, formando o que alguns chamam de falsa bolsa (Lynn, 1967; Kaufman, 1969; Sperber, 1969; Kristen, 1976; Brooks, 1980; Sooriyamoorthy e Gower, 1989; Mariotti, 1994). Neste estudo, o grupo teste apresentou maior profundidade média ($2.228 \pm 0,0118$) do que o grupo controle (2.154 ± 0.0120), conforme pode ser observado na Tabela 1, com diferenças estatisticamente significantes entre os grupos. Tais resultados não estão de acordo com resultados encontrados na literatura (Klinger, Eick *et al.*, 1998; Yalcin, Basegmez *et al.*, 2002; Machtei, Mahler *et al.*, 2004). Alguns autores (Lindhe, Attstrom *et al.*, 1969; Jensen, Liljemark *et al.*, 1981; Ndiaye-Senghor, Ngom-Ndoye *et al.*, 1990; Klinger, Eick *et al.*, 1998) sugeriram que, embora ocorram alterações qualitativas na microbiota subgengival influenciada por hormônios sexuais, mulheres que mantêm um bom controle de placa não apresentam alterações nos parâmetros clínicos, como índice gengival e profundidade de sondagem. Porém, considerando as alterações que ocorrem na topografia microvascular, a vasodilatação, o aumento na permeabilidade e no fluxo do fluido gengival desencadeados pela presença de níveis elevados de progesterona e estrogênio, pode-se justificar os achados deste estudo referentes à profundidade de sondagem estatisticamente maior no grupo experimental (Tabela 1). Pois tais alterações exacerbam a resposta inflamatória e podem resultar em hiperplasia gengival (Lynn, 1967; Sperber, 1969; Mariotti, 1994).

Outra alteração na resposta do hospedeiro decorrente da influência de hormônios sexuais em níveis circulantes mais elevados é a alteração na produção de citocinas e

prostaglandinas, como a IL-1, TNF e PGE₂, as quais são intimamente relacionadas com a destruição tecidual e a reabsorção óssea, pois atuam na ativação das MMPs, na ativação de enzimas proteolíticas como a colagenase e atuam também na formação de osteoclastos (Elattar, 1976; Lapp, Thomas *et al.*, 1995; Assuma, Oates *et al.*, 1998; Delima, Karatzas *et al.*, 2002; Graves, 2008). Devido a esse possível efeito dos hormônios sexuais, este estudo também avaliou o nível de inserção clínica de mulheres que fazem uso de contraceptivos orais e os resultados mostraram uma média ligeiramente maior no nível de inserção clínica do grupo experimental em comparação ao grupo controle, porém essa diferença não foi estatisticamente significativa (Tabela 1; $p > 0,05$), o que está de acordo com alguns estudos (Knight e Wade, 1974; Sooriyaamoorthy e Gower, 1989; Klinger, Eick *et al.*, 1998; Machtei, Mahler *et al.*, 2004).

Uma possível explicação para tal resultado é a não comprovada presença de receptores dos hormônios sexuais femininos no tecido gengival (Ojanotko-Harri, Forssell *et al.*, 1992; Parkar, Newman *et al.*, 1996), o que resulta na possível hipótese de que os hormônios sexuais femininos possam afetar os tecidos periodontais de forma indireta, mediada pelos efeitos secundários no infiltrado leucocitário presente no tecido periodontal inflamado (Parkar, Newman *et al.*, 1996; Klinger, Eick *et al.*, 1998). Outra possível explicação para esses resultados seria o fato de que os contraceptivos orais combinados atuais apresentam baixas dosagens de estrogênio e progesterona, não contribuindo de forma significativa para a progressão da doença periodontal, principalmente em pacientes que apresentam bom controle de placa (Ndiaye-Senghor, Ngom-Ndoye *et al.*, 1990; Nakagawa, Fuji *et al.*, 1994; Preshaw, Knutsen *et al.*, 2001).

Porém, alguns estudos ressaltam a influência dos contraceptivos orais nos níveis de citocinas e prostaglandinas diretamente relacionadas à destruição periodontal e à reabsorção óssea como a IL-1, o TNF e a PGE₂ (Elattar, 1976; Honig, Rordorf-Adam *et al.*, 1989; Fujihashi, Kono *et al.*, 1993; Lapp, Thomas *et al.*, 1995; Morishita, Miyagi *et al.*, 1999; Delima, Karatzas *et al.*, 2002; Guncu, Tozum *et al.*, 2005; Lapp e Lapp, 2005), influenciando ainda na produção de enzimas proteolíticas e de MMPs (Elattar, 1976; Lapp, Thomas *et al.*, 1995; Lapp e Lapp, 2005), já que existem controvérsias quanto a ausência de receptores do estrogênio e progesterona no tecido periodontal (Vittek, Gordon *et al.*, 1982; Vittek, Hernandez *et al.*, 1982; Vittek, Munnangi *et al.*, 1982). Além disso, o aumento na prevalência de microorganismos como a *Prevotella intermedia* (Kornman e Loesche, 1980; Jensen, Liljemark *et al.*, 1981; Machtei, Mahler *et al.*, 2004) durante o uso deste medicamento, nos permite sugerir que a resposta inflamatória de mulheres que fazem uso de contraceptivos orais

pode se encontrar alterada (Knight e Wade, 1974; Sooriyamoorthy e Gower, 1989; Lapp, Thomas *et al.*, 1995; Lapp e Lapp, 2005), tornando essas mulheres mais susceptíveis ao desenvolvimento e progressão da doença periodontal (Amar e Chung, 1994).

Sabe-se que tanto a prevalência quanto a severidade da doença periodontal aumentam com a idade, devido à exposição prolongada a outros fatores de risco durante a vida. Os resultados deste estudo também indicaram que não existe correlação entre índice de placa, índice gengival e profundidade de sondagem com a idade, mas houve correlação positiva estatisticamente significativa entre o nível de inserção clínica e a idade no grupo controle (Tabela 3). Outros autores já observaram correlação positiva entre idade e profundidade de sondagem (Lindhe, Attstrom *et al.*, 1969; Jensen, Liljemark *et al.*, 1981; Nakagawa, Fuji *et al.*, 1994; Yalcin, Basegmez *et al.*, 2002) e idade e perda de inserção (Pankhurst, Waite *et al.*, 1981; Morris, Harper *et al.*, 1993).

Outro aspecto importante a ser discutido diz respeito à influência da dosagem hormonal e tempo de uso da medicação sobre as condições periodontais. Considerando que esses hormônios aumentam a produção de citocinas pró-inflamatórias e prostaglandinas, as quais, por sua vez, resultam em alterações na expressão de MMPs e de enzimas proteolíticas envolvidos no processo de destruição tecidual e reabsorção óssea, parece racional considerar que a exposição contínua e por longos períodos de tempo aos contraceptivos orais represente um maior risco de desenvolvimento e progressão da doença periodontal (Knight e Wade, 1974; Kalkwarf, 1978; Lapp, Thomas *et al.*, 1995; Assuma, Oates *et al.*, 1998; Klinger, Eick *et al.*, 1998; Machtei, Mahler *et al.*, 2004; Lapp e Lapp, 2005). No presente estudo, não houve correlação positiva estatisticamente significativa entre índice de placa, índice gengival, profundidade de sondagem e nível de inserção clínica com o tempo de uso do medicamento (Tabela 2). Esses achados podem ser justificados pela baixa dosagem hormonal dos medicamentos utilizados pelas pacientes selecionadas e estão de acordo com outros estudos realizados com mulheres que fazem uso de contraceptivos orais combinados de baixa dosagem hormonal, no qual não foi observada diferença estatisticamente significativa nos parâmetros clínicos, índice de placa e índice gengival (Preshaw, Knutsen *et al.*, 2001). No entanto, esses resultados não estão de acordo com outros relatados em estudo recente (Mullally, Coulter *et al.*, 2007), no qual foi concluído que mulheres que fazem uso de contraceptivos orais combinados de baixa dosagem apresentam maior grau de inflamação periodontal, maior profundidade de sondagem e maior perda de inserção clínica, quando comparadas a mulheres que não fazem uso do medicamento.

Alguns autores não encontraram correlação positiva entre o tempo de uso de anticoncepcionais orais e índice gengival ou de placa (Knight e Wade, 1974), corroborando os achados deste estudo, embora se observe correlação positiva entre tempo total de uso do medicamento e a perda de inserção em mulheres que fazem uso de contraceptivos por período superior a dezoito meses de uso ininterrupto do medicamento (Knight e Wade, 1974), provavelmente decorrente das alterações na resposta imune causadas pelos hormônios sexuais. Em contrapartida, Pankhurst et al. (1981) não encontraram diferenças estatisticamente significantes entre perda de inserção e o tempo de uso de contraceptivos orais, embora tenha sido observada correlação positiva entre o tempo de uso do medicamento e o índice gengival em mulheres que faziam uso deste medicamento por período superior a 5 anos comparado a mulheres que utilizavam o medicamento há menos de 5 anos, sugerindo que o efeito do medicamento é cumulativo, provavelmente relacionados aos efeitos dos hormônios sexuais na vascularização e permeabilidade gengival, mediada por aumento na produção de prostaglandinas, e alterações na resposta imunológica do hospedeiro (Vittek, Rappaport *et al.*, 1979; Brooks, 1980; Sooriyaamoorthy e Gower, 1989; Amar e Chung, 1994).

Outros autores (El-Ashiry, El-Kafrawy *et al.*, 1971). concluíram que a maior influência dos contraceptivos orais no tecido gengival ocorre durante os primeiros 3 a 6 meses de uso deste medicamento, pois após nove meses de uso dos contraceptivos orais, os escores gengivais tendem a diminuir, de forma que mulheres fazendo uso por 1 ou 2 anos apresentam escores gengivais similares aos de mulheres que fazem uso deste medicamento por apenas 3 meses. No estudo em questão, no entanto, observou-se maior índice de sangramento gengival no grupo de mulheres que faziam uso de contraceptivos orais há mais de doze meses em relação a mulheres não usuárias de contraceptivos. Assim, foi sugerido que os hormônios sexuais exercem efeitos sobre mastócitos gengivais, resultando na liberação de histamina e enzimas proteolíticas e, desta maneira, gerando resposta inflamatória exacerbada aos irritantes locais, a qual tende a diminuir após a liberação de todo o conteúdo dessas células (El-Ashiry, El-Kafrawy *et al.*, 1971).

Embora alguns estudos tenham investigado a influência dos contraceptivos orais na condição periodontal, muitos dos mecanismos envolvidos neste processo não estão totalmente esclarecidos. Além disso, não existem muitos estudos na literatura relacionados à influência dos contraceptivos orais combinados atuais, cuja dosagem hormonal é altamente reduzida em comparação com os contraceptivos orais avaliados na maioria dos estudos encontrados. Portanto, os efeitos desse medicamento no desenvolvimento e progressão da inflamação gengival não são completamente conhecidos. Visando elucidar e complementar os resultados

obtidos, outros estudos deverão ser realizados utilizando grupos experimentais com diferentes períodos de uso contínuo de contraceptivos orais combinados atuais, com o intuito de avaliar sua influência em longo prazo.

A woman in a white dress with a long train, surrounded by a large, ornate floral arrangement.

7 Conclusões

7 CONCLUSÕES

A análise dos resultados obtidos, dentro da metodologia empregada neste estudo, permitiu concluir que os contraceptivos orais combinados, disponíveis atualmente no mercado, podem influenciar a condição periodontal das pacientes após o uso contínuo por mais de 12 meses, independentemente do controle de placa e da idade, resultando em aumento da profundidade de sondagem e do sangramento gengival e ligeiro aumento da perda de inserção.



Referências

REFERÊNCIAS

- Aboul-Dahab, O. M., M. M. El-Sherbiny, *et al.* Identification of lymphocyte subsets in pregnancy gingivitis. Egypt Dent J, v.40, n.1, Jan, p.653-6. 1994.
- Ainamo, J. e I. Bay. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. Int Dent J, v.25, n.4, Dec, p.229-35. 1975.
- Amar, S. e K. M. Chung. Influence of hormonal variation on the periodontium in women. Periodontol 2000, v.6, Oct, p.79-87. 1994.
- Armitage, G. C. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. Ann Periodontol, v.4, n.1, Dec, p.1-6. 1999.
- Assuma, R., T. Oates, *et al.* IL-1 and TNF antagonists inhibit the inflammatory response and bone loss in experimental periodontitis. J Immunol, v.160, n.1, Jan 1, p.403-9. 1998.
- Aufdemorte, T. B. e P. J. Sheridan. Nuclear uptake of sex steroids in gingiva of the baboon. J Periodontol, v.52, n.8, Aug, p.430-4. 1981.
- Azuma, M. Fundamental mechanisms of host immune responses to infection. J Periodontal Res, v.41, n.5, Oct, p.361-73. 2006.
- Bartold, P. M. e D. R. Haynes. Interleukin-6 production by human gingival fibroblasts. J Periodontal Res, v.26, n.4, Jul, p.339-45. 1991.
- Beagrie, G. S. Observations on cell biology of gingival tissues of mice. Br Dent J, v.121, n.9, Nov 1, p.417-20. 1966.
- Birkedal-Hansen, H. Role of matrix metalloproteinases in human periodontal diseases. J Periodontol, v.64, n.5 Suppl, May, p.474-84. 1993.
- Bonner, S. Using the pill can affect the gingiva and periodontium. Dent Stud, v.56, n.4, Jan, p.54-60, 66. 1978.

Brooks, J. K. The effects of hormonal oral contraceptives on the female human periodontium and experimental animal models, a review of the literature. J Baltimore Coll Dent Surg, v.33, n.2, Jun, p.12-6. 1980.

Carranza, F. A., M. G. Newman, *et al.* Periodontia clínica Rio de Janeiro. 2004. 899 p.

Cheleuitte, D., S. Mizuno, *et al.* In vitro secretion of cytokines by human bone marrow: effects of age and estrogen status. J Clin Endocrinol Metab, v.83, n.6, Jun, p.2043-51. 1998.

Compston, J. E. Sex steroids and bone. Physiol Rev, v.81, n.1, Jan, p.419-447. 2001.

Delima, A. J., S. Karatzas, *et al.* Inflammation and tissue loss caused by periodontal pathogens is reduced by interleukin-1 antagonists. J Infect Dis, v.186, n.4, Aug 15, p.511-6. 2002.

Delima, A. J., T. Oates, *et al.* Soluble antagonists to interleukin-1 (IL-1) and tumor necrosis factor (TNF) inhibits loss of tissue attachment in experimental periodontitis. J Clin Periodontol, v.28, n.3, Mar, p.233-40. 2001.

Dinarello, C. A. Proinflammatory cytokines. Chest, v.118, n.2, Aug, p.503-8. 2000.

El-Ashiry, G. M., A. H. El-Kafrawy, *et al.* Comparative study of the influence of pregnancy and oral contraceptives on the gingivae. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, v.30, n.4, Oct, p.472-5. 1970.

_____. Effects of oral contraceptives on the gingiva. J Periodontol, v.42, n.5, May, p.273-5. 1971.

Elattar, T. M. Prostaglandin E2 in human gingiva in health and disease and its stimulation by female sex steroids. Prostaglandins, v.11, n.2, Feb, p.331-41. 1976.

Eriksen, E. F., D. S. Colvard, *et al.* Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast-like cells. Science, v.241, n.4861, Jul 1, p.84-6. 1988.

Erkkola, R. Recent advances in hormonal contraception. Curr Opin Obstet Gynecol, v.19, n.6, Dec, p.547-53. 2007.

Ferris, G. M. Alteration in female sex hormones: their effect on oral tissues and dental treatment. Compendium, v.14, n.12, Dec, p.1558-64, 1566; quiz 1571. 1993.

Forabosco, A., M. Criscuolo, *et al.* Efficacy of hormone replacement therapy in postmenopausal women with oral discomfort. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, v.73, n.5, May, p.570-4. 1992.

Fujihashi, K., Y. Kono, *et al.* Cytokines and periodontal disease: immunopathological role of interleukins for B cell responses in chronic inflamed gingival tissues. J Periodontol, v.64, n.5 Suppl, May, p.400-6. 1993.

Gallagher, J. C., W. T. Kable, *et al.* Effect of progestin therapy on cortical and trabecular bone: comparison with estrogen. Am J Med, v.90, n.2, Feb, p.171-8. 1991.

Ganong, W. F. As gônadas: desenvolvimento e função do sistema reprodutor. In: (Ed.). Fisiologia médica. São Paulo: Atheneu Editora São Paulo, 1972. As gônadas: desenvolvimento e função do sistema reprodutor, p.336-369. (As gônadas: desenvolvimento e função do sistema reprodutor)

Geivelis, M., D. W. Turner, *et al.* Measurements of interleukin-6 in gingival crevicular fluid from adults with destructive periodontal disease. J Periodontol, v.64, n.10, Oct, p.980-3. 1993.

Goodson, J. M., F. E. Dewhirst, *et al.* Prostaglandin E2 levels and human periodontal disease. Prostaglandins, v.6, n.1, Apr 10, p.81-5. 1974.

Gornstein, R. A., C. A. Lapp, *et al.* Androgens modulate interleukin-6 production by gingival fibroblasts in vitro. J Periodontol, v.70, n.6, Jun, p.604-9. 1999.

Graves, D. Cytokines that promote periodontal tissue destruction. J Periodontol, v.79, n.8 Suppl, Aug, p.1585-91. 2008.

Graves, D. T. e D. Cochran. The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. J Periodontol, v.74, n.3, Mar, p.391-401. 2003.

Graves, D. T., A. J. Delima, *et al.* Interleukin-1 and tumor necrosis factor antagonists inhibit the progression of inflammatory cell infiltration toward alveolar bone in experimental periodontitis. J Periodontol, v.69, n.12, Dec, p.1419-25. 1998.

Guncu, G. N., T. F. Tozum, *et al.* Effects of endogenous sex hormones on the periodontium--review of literature. Aust Dent J, v.50, n.3, Sep, p.138-45. 2005.

Guyton, A. C. H., J. E. Female physiology before pregnancy; and the female hormones. In: (Ed.). Textbook of medical physiology. Philadelphia: W. B. Saunders, 1996. Female physiology before pregnancy; and the female hormones, p.1033-1046. (Female physiology before pregnancy; and the female hormones)

_____. Fisiologia feminina da gravidez e hormônios femininos. In: (Ed.). Tratado de fisiologia médica. Rio de Janeiro: Elsevier Ltda, 2006. Fisiologia feminina da gravidez e hormônios femininos, p.1011-1026. (Fisiologia feminina da gravidez e hormônios femininos)

Helles, A. A. [Oral contraception]. Arch Pharm Chem (Kbh), v.78, p.2-9. 1971.

Hofmann, R., A. Lehmer, *et al.* Activity of phagocytic granulocytes in patients with prostatic cancer. Urol Res, v.14, n.6, p.327-30. 1986.

Honig, J., C. Rordorf-Adam, *et al.* Increased interleukin-1 beta (IL-1 beta) concentration in gingival tissue from periodontitis patients. J Periodontal Res, v.24, n.6, Nov, p.362-7. 1989.

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

_____. Gingivitis in pregnant women. A longitudinal clinical study. Odontol Revy, v.22, n.1, p.65-84. 1971.

Hugoson, A. e J. Lindhe. Gingival tissue regeneration in female dogs treated with sex hormones. Clinical observations. Odontol Revy, v.22, n.3, p.237-49. 1971.

Irwin, C. R., T. T. Myrillas, *et al.* The role of soluble interleukin (IL)-6 receptor in mediating the effects of IL-6 on matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 expression by gingival fibroblasts. J Periodontol, v.73, n.7, Jul, p.741-7. 2002.

Ito, I., T. Hayashi, *et al.* Physiological concentration of estradiol inhibits polymorphonuclear leukocyte chemotaxis via a receptor mediated system. Life Sci, v.56, n.25, p.2247-53. 1995.

Jensen, J., W. Liljemark, *et al.* The effect of female sex hormones on subgingival plaque. J Periodontol, v.52, n.10, Oct, p.599-602. 1981.

Josefsson, E., A. Tarkowski, *et al.* Anti-inflammatory properties of estrogen. I. In vivo suppression of leukocyte production in bone marrow and redistribution of peripheral blood neutrophils. Cell Immunol, v.142, n.1, Jun, p.67-78. 1992.

Kalkwarf, K. L. Effect of oral contraceptive therapy on gingival inflammation in humans. J Periodontol, v.49, n.11, Nov, p.560-3. 1978.

Kamagata, Y., N. Miyasaka, *et al.* [Cytokine production in inflamed human gingival tissues--interleukin-6]. Nippon Shishubyo Gakkai Kaishi, v.31, n.4, Dec, p.1081-7. 1989.

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, n.5, Nov, p.666-70. 1969.

Kinane, D. F. e D. F. Lappin. Clinical, pathological and immunological aspects of periodontal disease. Acta Odontol Scand, v.59, n.3, Jun, p.154-60. 2001.

Kjeldsen, M., P. Holmstrup, *et al.* Marginal periodontitis and cytokines: a review of the literature. J Periodontol, v.64, n.11, Nov, p.1013-22. 1993.

Klinger, G., S. Eick, *et al.* Influence of hormonal contraceptives on microbial flora of gingival sulcus. Contraception, v.57, n.6, Jun, p.381-4. 1998.

Knight, G. M. e A. B. Wade. The effects of hormonal contraceptives on the human periodontium. J Periodontal Res, v.9, n.1, p.18-22. 1974.

Kojima, T., S. Yasui, *et al.* Distribution of Porphyromonas gingivalis in adult periodontitis patients. J Periodontol, v.64, n.12, Dec, p.1231-7. 1993.

Komm, B. S., C. M. Terpening, *et al.* Estrogen binding, receptor mRNA, and biologic response in osteoblast-like osteosarcoma cells. Science, v.241, n.4861, Jul 1, p.81-4. 1988.

Kornman, K. S., A. Crane, *et al.* The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. J Clin Periodontol, v.24, n.1, Jan, p.72-7. 1997.

Kornman, K. S. e W. J. Loesche. The subgingival microbial flora during pregnancy. J Periodontal Res, v.15, n.2, Mar, p.111-22. 1980.

_____. Effects of estradiol and progesterone on *Bacteroides melaninogenicus* and *Bacteroides gingivalis*. Infect Immun, v.35, n.1, Jan, p.256-63. 1982.

Kristen, V. K. [Changes in the mouth mucosa during pregnancy and hormonal contraceptive treatment]. Fortschr Med, v.94, n.2, Jan 15, p.52-4. 1976.

Lapp, C. A. e D. F. Lapp. Analysis of interleukin-activated human gingival fibroblasts: modulation of chemokine responses by female hormones. J Periodontol, v.76, n.5, May, p.803-12. 2005.

Lapp, C. A., M. E. Thomas, *et al.* Modulation by progesterone of interleukin-6 production by gingival fibroblasts. J Periodontol, v.66, n.4, Apr, p.279-84. 1995.

Le, J. M. e J. Vilcek. Interleukin 6: a multifunctional cytokine regulating immune reactions and the acute phase protein response. Lab Invest, v.61, n.6, Dec, p.588-602. 1989.

Lin, J. M., M. Yamauchi, *et al.* Effects of recombinant interleukin-1 beta on decorin gene expression in human periodontal ligament fibroblast and its possible transcriptional regulation. J Periodontal Res, v.32, n.2, Feb, p.225-32. 1997.

Lindhe, J., R. Attstrom, *et al.* The influence of progestogen on gingival exudation during menstrual cycles. A longitudinal study. J Periodontal Res, v.4, n.2, p.97-102. 1969.

Lindhe, J. e A. L. Bjorn. Influence of hormonal contraceptives on the gingiva of women. J Periodontal Res, v.2, n.1, p.1-6. 1967.

Lindhe, J. e P. I. Branemark. Changes in microcirculation after local application of sex hormones. J Periodontal Res, v.2, n.3, p.185-93. 1967a.

_____. Changes in vascular permeability after local application of sex hormones. J Periodontal Res, v.2, n.4, p.259-65. 1967b.

Loe, H. e J. Silness. Periodontal Disease in Pregnancy. I. Prevalence and Severity. Acta Odontol Scand, v.21, Dec, p.533-51. 1963.

Lynn, B. D. "The pill" as an etiologic agent in hypertrophic gingivitis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, v.24, n.3, Sep, p.333-4. 1967.

Machtei, E. E., D. Mahler, *et al.* The effect of menstrual cycle on periodontal health. J Periodontol, v.75, n.3, Mar, p.408-12. 2004.

Machuca, G., O. Khoshfeiz, *et al.* The influence of general health and socio-cultural variables on the periodontal condition of pregnant women. J Periodontol, v.70, n.7, p.779-785. 1999.

MacLennan, A. H. Oral contraceptives. Curr Ther (Seaforth), v.28, n.12, Dec, p.113-22. 1987.

Macphee, T. e G. Cowley. Central factors governing metabolism of tissues which may condition the host response to local irritation. In: (Ed.). Essentials of Periodontology and Periodontics. Oxford: Blackwell, 1975. Central factors governing metabolism of tissues which may condition the host response to local irritation., p.102-110. (Central factors)

_____. Systemic conditions which may influence the host-parasite relationship in the mouth. In: (Ed.). Essentials of Periodontology and Periodontics. Oxford: Blackwell, 1975. Systemic conditions which may influence the host-parasite relationship in the mouth., p.175-192

Manson, J. D. The aetiology of chronic periodontal disease. In: (Ed.). Periodontics. London: Kimpton Medical Publications, 2001. The aetiology of chronic periodontal disease., p.38-61. (The aetiology of chronic periodontal disease.)

Mariotti, A. Sex steroid hormones and cell dynamics in the periodontium. Crit Rev Oral Biol Med, v.5, n.1, p.27-53. 1994.

_____. Dental plaque-induced gingival diseases. Ann Periodontol, v.4, n.1, Dec, p.7-19. 1999.

Mascarenhas, P., R. Gapski, *et al.* Influence of sex hormones on the periodontium. J Clin Periodontol, v.30, n.8, Aug, p.671-81. 2003.

Miyagi, M., H. Aoyama, *et al.* Effects of sex hormones on chemotaxis of human peripheral polymorphonuclear leukocytes and monocytes. J Periodontol, v.63, n.1, Jan, p.28-32. 1992.

Miyagi, M., M. Morishita, *et al.* Effects of sex hormones on production of prostaglandin E2 by human peripheral monocytes. J Periodontol, v.64, n.11, Nov, p.1075-8. 1993.

Mohamed, A. H., J. P. Waterhouse, *et al.* The microvasculature of the rabbit gingiva as affected by progesterone: an ultrastructural study. J Periodontol, v.45, n.1, Jan, p.50-60. 1974.

Morishita, M., M. Miyagi, *et al.* Effects of sex hormones on production of interleukin-1 by human peripheral monocytes. J Periodontol, v.70, n.7, Jul, p.757-60. 1999.

Morris, M. L., E. Harper, *et al.* The presence of an inhibitor of human skin collagenase in the roots of healthy and periodontally diseased teeth: changes that occur with age. J Periodontol, v.64, n.5, May, p.363-5. 1993.

Mullally, B. H., W. A. Coulter, *et al.* Current oral contraceptive status and periodontitis in young adults. J Periodontol, v.78, n.6, Jun, p.1031-6. 2007.

Mundy, G. R. Inflammatory mediators and the destruction of bone. J Periodontal Res, v.26, n.3 Pt 2, May, p.213-7. 1991.

Muramatsu, Y. e Y. Takaesu. Oral health status related to subgingival bacterial flora and sex hormones in saliva during pregnancy. Bull Tokyo Dent Coll, v.35, n.3, Aug, p.139-51. 1994.

Nakagawa, S., H. Fuji, *et al.* A longitudinal study from prepuberty to puberty of gingivitis. Correlation between the occurrence of *Prevotella intermedia* and sex hormones. J Clin Periodontol, v.21, n.10, p.658-665. 1994.

Ndiaye-Senghor, R., M. Ngom-Ndoye, *et al.* [Gingival reactions to oral contraceptives in a female group in the Dakar region]. Odontostomatol Trop, v.13, n.3, Sep, p.101-4. 1990.

O'leary, T. J., R. B. Drake, *et al.* The plaque control record. J Periodontol, v.43, n.1, Jan, p.38. 1972.

O'neil, T. C. Maternal T-lymphocyte response and gingivitis in pregnancy. J Periodontol, v.50, n.4, Apr, p.178-84. 1979a.

_____. Plasma female sex-hormone levels and gingivitis in pregnancy. J Periodontol, v.50, n.6, Jun, p.279-82. 1979b.

Ojanotko-Harri, A., H. Forssell, *et al.* Immunohistochemical detection of androgen receptors in human oral mucosa. Arch Oral Biol, v.37, n.6, p.511-4. 1992.

Pack, A. R. e M. E. Thomson. Effects of topical and systemic folic acid supplementation on gingivitis in pregnancy. J Clin Periodontol, v.7, n.5, Oct, p.402-14. 1980.

Pankhurst, C. L., I. M. Waite, *et al.* The influence of oral contraceptive therapy on the periodontium--duration of drug therapy. J Periodontol, v.52, n.10, Oct, p.617-20. 1981.

Parkar, M. H., H. N. Newman, *et al.* Polymerase chain reaction analysis of oestrogen and androgen receptor expression in human gingival and periodontal tissue. Arch Oral Biol, v.41, n.10, Oct, p.979-83. 1996.

Preshaw, P. M., M. A. Knutsen, *et al.* Experimental gingivitis in women using oral contraceptives. J Dent Res, v.80, n.11, Nov, p.2011-5. 2001.

Raber-Durlacher, J. E., T. J. Van Steenberg, *et al.* Experimental gingivitis during pregnancy and post-partum: clinical, endocrinological, and microbiological aspects. J Clin Periodontol, v.21, n.8, Sep, p.549-58. 1994.

Raber-Durlacher, J. E., W. P. Zeijlemaker, *et al.* CD4 to CD8 ratio and in vitro lymphoproliferative responses during experimental gingivitis in pregnancy and post-partum. J Periodontol, v.62, n.11, Nov, p.663-7. 1991.

Ramfjord, S. P. Indices for prevalence and incidence of periodontal disease. J. Periodont, v.30, p.51-59. 1959.

_____. The Periodontal Disease Index (PDI). J Periodontol, v.38, n.6, Nov-Dec, p.Suppl:602-10. 1967.

Reinhardt, R. A., J. B. Payne, *et al.* Influence of estrogen and osteopenia/osteoporosis on clinical periodontitis in postmenopausal women. J Periodontol, v.70, n.8, Aug, p.823-8. 1999.

Sant'ana, A. C. P. Inter-relação bidirecional entre doença periodontal e gravidez: análise clínica e epidemiológica. Periodontics, Universidade de São Paulo, Bauru, 2008. 202 p.

Schroeder, H. E. e M. A. Listgarten. The gingival tissues: the architecture of periodontal protection. Periodontol 2000, v.13, Feb, p.91-120. 1997.

Shapira, L., Y. Hour, *et al.* Human monocyte response to cementum extracts from periodontally diseased teeth: effect of conditioning with tetracycline. J Periodontol, v.67, n.7, Jul, p.682-7. 1996.

Shimizu, N., N. Ogura, *et al.* Stimulation by interleukin-1 of interleukin-6 production by human periodontal ligament cells. Arch Oral Biol, v.37, n.9, Sep, p.743-8. 1992.

Silness, J. e H. Loe. Periodontal Disease in Pregnancy. Ii. Correlation between Oral Hygiene and Periodontal Condtion. Acta Odontol Scand, v.22, Feb, p.121-35. 1964.

Sooriyamoorthy, M. e D. B. Gower. Hormonal influences on gingival tissue: relationship to periodontal disease. J Clin Periodontol, v.16, n.4, Apr, p.201-8. 1989.

Sperber, G. H. Oral contraceptive hypertrophic gingivitis. J Dent Assoc S Afr, v.24, n.2, Feb, p.37-40. 1969.

Takahashi, K., S. Takashiba, *et al.* Assessment of interleukin-6 in the pathogenesis of periodontal disease. J Periodontol, v.65, n.2, Feb, p.147-53. 1994.

Thomson, M. E. e A. R. Pack. Effects of extended systemic and topical folate supplementation on gingivitis of pregnancy. J Clin Periodontol, v.9, n.3, May, p.275-80. 1982.

Tozum, T. F., M. E. Oppenlander, *et al.* Effects of sex steroid receptor specificity in the regulation of skeletal metabolism. Calcif Tissue Int, v.75, n.1, Jul, p.60-70. 2004.

Vittek, J., G. G. Gordon, *et al.* Specific progesterone receptors in rabbit gingiva. J Periodontal Res, v.17, n.6, Nov, p.657-61. 1982.

Vittek, J., M. R. Hernandez, *et al.* Specific estrogen receptors in human gingiva. J Clin Endocrinol Metab, v.54, n.3, Mar, p.608-12. 1982.

_____. Binding of 3H-methyltrienolone (3H-R1881) to androgen receptors in human gingiva. J Periodontal Res, v.20, n.1, Jan, p.41-6. 1985.

Vittek, J., P. R. Munnangi, *et al.* Progesterone “receptors” in human gingiva. IRSC Med Sci v.10, p.381-384. 1982.

Vittek, J., S. C. Rappaport, *et al.* Concentration of circulating hormones and metabolism of androgens by human gingiva. J Periodontol, v.50, n.5, May, p.254-64. 1979.

Wahl, L. M. e M. L. Corcoran. Regulation of monocyte/macrophage metalloproteinase production by cytokines. J Periodontol, v.64, n.5 Suppl, May, p.467-73. 1993.

Wei, S., H. Kitaura, *et al.* IL-1 mediates TNF-induced osteoclastogenesis. J Clin Invest, v.115, n.2, Feb, p.282-90. 2005.

Weil-Levy, C., C. Soubrie, *et al.* [Pharmacological aspects of oral contraceptives (author's transl)]. Contracept Fertil Sex (Paris), v.8, n.2, Feb, p.123-7. 1980a.

_____. [Pharmacological aspects of oral contraceptives: part 2 (author's transl)]. Contracept Fertil Sex (Paris), v.8, n.5, May, p.401-6. 1980b.

Weinstein, R. L., R. P. Kelch, *et al.* Secretion of unconjugated androgens and estrogens by the normal and abnormal human testis before and after human chorionic gonadotropin. J Clin Invest, v.53, n.1, Jan, p.1-6. 1974.

Wenk, E. J., M. R. Hernandez, *et al.* Localization of 3H-estrogens in human gingiva by radioautography. J Dent Res, v.60, p.607-619. 1981.

Wood, S., A. Frydman, *et al.* Periodontal disease and spontaneous preterm birth: a case control study. BMC Pregnancy Childbirth, v.6, p.24. 2006.

Yalcin, F., C. Basegmez, *et al.* The effects of periodontal therapy on intracrevicular prostaglandin E2 concentrations and clinical parameters in pregnancy. J Periodontol, v.73, n.2, Feb, p.173-7. 2002.

Yokoyama, M., D. Hinode, *et al.* Effect of female sex hormones on *Campylobacter rectus* and human gingival fibroblasts. Oral Microbiol Immunol, v.20, n.4, Aug, p.239-43. 2005.

Zachariasen, R. D. Ovarian hormones and oral health: pregnancy gingivitis. Compendium, v.10, n.9, Sep, p.508-12. 1989.



Apêndice

APÊNDICE

APÊNDICE A – OS TIPOS DE ANTICONCEPCIONAIS USADOS, DOSAGEM DE HORMÔNIOS E TEMPO DE USO DE CADA PACIENTE DO GRUPO TESTE

SUJ.	IDADE	MARCA COMERCIAL	DOSAGEM HORMONAL	TEMPO DE USO
M.G.R.	27	YAZ	3 mg – Drospirinona 0,02 mg - Etinilestradiol	7 anos
N.A.	20	YAZ	3 mg – Drospirinona 0,02 mg - Etinilestradiol	5 anos
S.S.	25	MINESSE	0,60 mg – Gestodeno 0,015 mg - Etinilestradiol	6 anos
K.F.N.	24	YASMÍN	3 mg – Drospirinona 0,03 mg - Etinilestradiol	6 anos
L.M.	22	YASMÍN	3 mg – Drospirinona 0,03 mg - Etinilestradiol	1,5 anos
M.F.C.M.	21	FEMINIANE	0,075mg – Gestodeno 0,02 mg- Etinilestradiol	5 anos
R.SP.	23	TÂMISA 35	0,075 mg – Gestodeno 0,03 mg - Etinilestradiol	3 anos
V.D	20	YASMÍN	3 mg – Drospirinona 0,03 mg - Etinilestradiol	4 anos
J.M.Y	23	DIANE	2 mg - acetato de Ciproterona 0,035 mg - Etinilestradiol	5 anos
M.C.	24	GRACIAL (BIFÁSICO)	0,25 mg - Desogestrel (7 comp.) 0,125 mg - Desogestrel (14 comp.) 0,04 mg - Etilestradiol (7 comp.) 0,03 mg - Etilestradiol (14 comp.)	2,7 anos
D.O	21	YASMÍN	3 mg – Drospirinona 0,03 mg - Etinilestradiol	5 anos
R.S	26	YASMÍN	3 mg – Drospirinona 0,03 mg - Etinilestradiol	6 anos

SUJ.	IDADE	MARCA COMERCIAL	DOSAGEM HORMONAL	TEMPO DE USO
C.N.L.	28	GRACIAL (BIFÁSICO)	0,25 mg - Desogestrel (7 comp.) 0,125 mg - Desogestrel (14 comp.) 0,04 mg - Etilestradiol (7 comp.) 0,03 mg - Etilestradiol (14 comp.)	3 anos
T.M.J	24	GRACIAL (BIFÁSICO)	0,25 mg - Desogestrel (7 comp.) 0,125 mg - Desogestrel (14 comp.) 0,04 mg - Etilestradiol (7 comp.) 0,03 mg - Etilestradiol (14 comp.)	10 anos
M.F.F.	24	YAZ	3 mg – Drospirinona 0,02 mg - Etilestradiol	2 anos
T.C.B.	25	GRACIAL (BIFÁSICO)	0,25 mg - Desogestrel (7 comp.) 0,125 mg - Desogestrel (14 comp.) 0,04 mg - Etilestradiol (7 comp.) 0,03 mg - Etilestradiol (14 comp.)	6 anos
F.L.	22	DICLIN	2 mg - acetato de Ciproterona 0,035 mg – Etilestradiol	7 anos
N.S.	21	SIBLIMA	0,06 mg – Gestodeno 0,015 mg - Etilestradiol	3 anos
F.C	21	YASMÍN	3 mg – Drospirinona 0,03 mg - Etilestradiol	4 anos
L.R.S.	21	SELENE	2 mg - acetato de Ciproterona 0,035 mg - Etilestradiol	3 anos
A.S.C	24	BELARA	2 mg – Acetato de clormadiona 0,03 mg – Etilestradiol	2 anos
E.N.A	24	FEMIANE	0,075mg – Gestodeno 0,02 mg- Etilestradiol	1 ano
I.H	26	DIANE	2 mg - acetato de Ciproterona 0,035 mg - Etilestradiol	7 anos

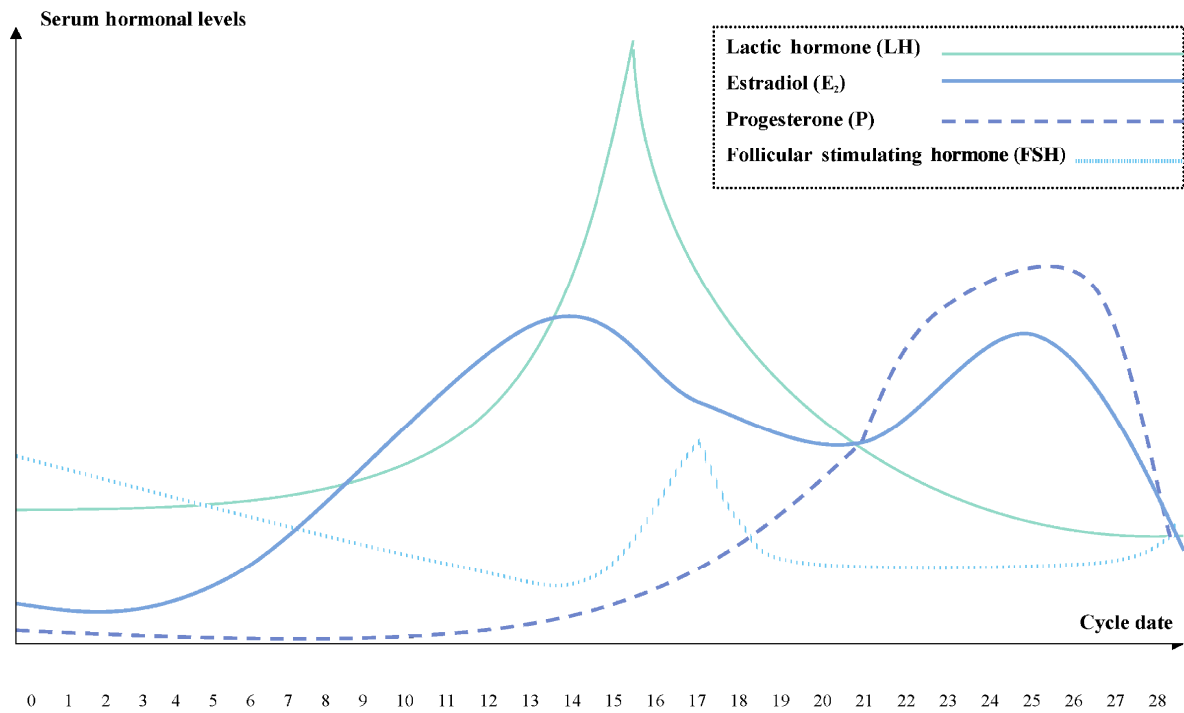
SUJ.	IDADE	MARCA COMERCIAL	DOSAGEM HORMONAL	TEMPO DE USO
I.N	23	GRACIAL (BIFÁSICO)	0,25 mg - Desogestrel (7 comp.) 0,125 mg - Desogestrel (14 comp.) 0,04 mg - Etilestradiol (7 comp.) 0,03 mg - Etilestradiol (14 comp.)	2,5 anos
D.R.G	23	DIMINUT	0,075 mg – Gestodeno 0,2 mg - Etinilestradiol	5 anos
M.G.	24	YASMÍN	3 mg – Drospironona 0,03 mg - Etinilestradiol	7 anos
L.M.S	23	YAZ	3 mg – Drospironona 0,02 mg - Etinilestradiol	1 ano
J.C.G	24	YAZ	3 mg – Drospironona 0,02 mg - Etinilestradiol	1 ano
L.L.	25	FEMIANE	0,075mg – Gestodeno 0,02 mg- Etinilestradiol	2 anos
R.D	28	MNIAN	0,15 mg – Desogestrel 0,02 mg - Etinilestradiol	7 anos



Anexos

ANEXOS

ANEXO A – OSCILAÇÕES DOS HORMÔNIOS SEXUAIS DURANTE O CICLO MENSTRUAL



Fonte: MACHTEI et al., 2004

**ANEXO B – APROVAÇÃO DA PESQUISA PELO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA DA
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE BAURU DA UNIVERSIDADE DE
SÃO PAULO**



Universidade de São Paulo
Faculdade de Odontologia de Bauru
Al. Dr. Octávio Pinheiro Brisolla, 9-75 – Bauru-SP – CEP 17012-901 – C.P. 73
PABX (0XX14)3235-8000 – FAX (0XX14)3223-4679

Comitê de Ética em Pesquisa (14)3235-8356
e-mail: mferrari@fob.usp.br

Processo nº 123/2008

Bauru, 30 de outubro de 2008.

Senhor Professor,

O projeto de pesquisa encaminhado a este Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, denominado "A influência dos contraceptivos orais na condição periodontal", de autoria de Roberta Santos Domingues, que será desenvolvido sob sua orientação, foi enviado ao relator para avaliação.

Na reunião de 29 de outubro de 2008 o parecer do relator, **aprovando o projeto**, foi aceito pelo Comitê, considerando que não existem infrações éticas pendentes.

Informamos que após o envio do trabalho concluído, este Comitê enviará o parecer final, que será utilizado para publicação do trabalho.

Atenciosamente,


Profª Drª Maria Teresa Atta
Coordenadora

Prof. Dr. Euloir Passanezi
Docente do Departamento de Prótese

ANEXO D – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DOS SUJEITOS DE PESQUISA



Universidade de São Paulo Faculdade de Odontologia de Bauru

Al. Dr. Octávio Pinheiro Brisolla, 9-75 – Bauru-SP – CEP 17012-901 – C.P. 73
PABX (0XX14)3235-8000 – FAX (0XX14)3223-4679

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

A pesquisa **“A influência de contraceptivos orais na condição periodontal”** pretende avaliar as alterações que podem ocorrer no periodonto de mulheres, entre 18 e 35 anos, que fazem uso do medicamento em questão por um período de no mínimo 12 meses, sem interrupção.

As voluntárias que concordarem em participar desta pesquisa serão submetidas a um exame de sondagem periodontal, o qual consiste na introdução da ponta afilada de um instrumento milimetrado, chamado sonda milimetrada, no espaço entre o dente e a margem gengival (sulco gengival), sem aplicação de força excessiva pelo examinador. O procedimento descrito não acarretará risco às participantes voluntárias e não há nenhum benefício envolvido, porém estarão contribuindo na ampliação dos conhecimentos científicos. As voluntárias têm o direito de desistir da participação na pesquisa em qualquer momento, sem dar explicações sobre o motivo, mesmo tendo assinado seu consentimento. Caso haja algum tipo de reclamação a ser feita a respeito desta pesquisa ou se a participante precisar de informações adicionais, poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia de Bauru no endereço Al. Dr. Octávio Pinheiro Brizolla, 9-75 – Bauru/SP ou pelo telefone (14) 3235-8356. O professor responsável pela pesquisa Prof. Dr. Euloir Passarezi encontra-se no endereço Al. Dr. Octávio Pinheiro Brizolla, 9-75 – Bauru/SP ou pelo telefone (14) 3235-8278 e a pesquisadora Roberta Santos Domingues pode ser encontrada no telefone (14) 8144-9283.

Pelo presente instrumento que atende às exigências legais, o Sr. (a)

portador(a) da cédula de identidade _____, após leitura minuciosa das informações constantes neste **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**, devidamente explicada pelos profissionais em seus mínimos detalhes, ciente dos serviços e procedimentos aos quais será submetido, não restando quaisquer dúvidas a respeito do lido e explicado, firma seu **CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO** concordando em participar da pesquisa proposta.

Fica claro que o sujeito da pesquisa ou seu representante legal, pode a qualquer momento retirar seu **CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO** e deixar de participar desta pesquisa e ciente de que todas as informações prestadas tornaram-se confidenciais e guardadas por força de sigilo profissional (Art. 9º do Código de Ética Odontológica).

Por estarem de acordo assinam o presente termo.

Bauru-SP, _____ de _____ de _____

Assinatura do Sujeito da Pesquisa

Assinatura do Autor