

IMPACTO DA MENOPAUSA NA SAÚDE PERIODONTAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

**“Impact of Menopause on Periodontal Health:
a Systematic Review”**

Inês Mariana Moreira da Silva

Mestrado Integrado em Medicina Dentária
Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto

Porto, 2025



AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço profundamente à minha família, aos meus pais, Carla e Jaime, ao meu irmão, Pedro, às minhas avós, Lúcia e Virgínia e ao meu padrinho, Joaquim, por todo o apoio, por toda a paciência e por nunca terem duvidado de mim neste longo percurso. Esta conquista não é apenas minha, é nossa, pois sem vocês nada disto teria sido possível.

Ao meu orientador, Professor Doutor José António Pereira, agradeço do fundo do coração por ter sido incansável ao longo dos vários meses da realização desta monografia e por toda a paciência e carinho com que me auxiliou.

Aos meus amigos: Inês Carvalhal (e binómia), Maria Rodrigues, Rafael Rocha, Inês Sousa, Beatriz Carvalho, Raquel Abreu, Mariana Sá, Catarina Pereira, Carolina Nunes, Rita Silva, Sofia Marques, Sara Pinto e Filipe Morais, agradeço com alegria e saudade, fizeram da FMDUP casa durante estes 5 anos, sempre estiveram lá para mim, nunca hesitaram ajudar-me, foram, sem dúvida, incansáveis. Este percurso só fez sentido convosco, não posso pedir melhores amigos.

RESUMO

Introdução: A menopausa constitui um marco fisiológico na vida da mulher, associada a um conjunto de alterações sistêmicas que podem influenciar negativamente a saúde oral. Entre estas, destaca-se o impacto na saúde periodontal, dado que as alterações hormonais, nomeadamente a deficiência de estrogénios, afetam o metabolismo ósseo, a resposta imunitária, a microbiota oral e os processos de cicatrização. Reconhecendo a importância deste tema, torna-se essencial compreender, através da evidência científica disponível, de que forma estas alterações condicionam a evolução da doença periodontal e qual o eventual papel da Terapia Hormonal de Substituição (THS) na modulação desses efeitos.

Objetivos: Esta revisão sistemática teve como objetivo analisar o impacto da menopausa na saúde periodontal, através da identificação e síntese da evidência científica relativa a quatro pilares principais: metabolismo ósseo, alterações da microbiota oral, alterações imunológicas e cicatriciais, e os efeitos da THS. Pretendeu-se compreender se a menopausa constitui um fator agravante da doença periodontal e, explorar se a THS poderá representar uma estratégia terapêutica complementar para esta população.

Materiais e Métodos: Foi realizada uma pesquisa do tema nas bases de dados PubMed[®] e Scopus, sem restrição temporal, utilizando uma combinação de termos MeSH e palavras-chave relacionados com menopausa, periodontite e THS. O único critério imposto foram os idiomas português, inglês e espanhol.

A pergunta de investigação “Em mulheres menopáusicas, como é que o início da menopausa e a administração de Terapia Hormonal de Substituição (THS) influenciam a incidência e progressão da doença periodontal em comparação com mulheres em idade pré-menopáusica ou mulheres menopáusicas sem administração de THS?” foi formulada segundo a estratégia PECO, onde P significa população (mulheres em idade menopáusica com ou sem periodontite), E diz respeito à exposição (mulheres em menopausa), C traduz-se em comparação (mulheres em idade pré-menopáusica ou mulheres na menopausa

sem terapia hormonal) e O significa *outcome* (incidência, progressão da doença periodontal e alterações na saúde periodontal).

Foram incluídos estudos clínicos que relacionassem os efeitos desta condição com parâmetros periodontais e/ou a THS. Excluíram-se revisões, cartas ao editor, estudos laboratoriais e estudos sem avaliação clínica da saúde periodontal.

A presente Revisão Sistemática foi realizada de acordo com as diretrizes PRISMA.

Resultados: Foram incluídos 31 estudos, maioritariamente com desenho transversal, embora também se tenham identificado estudos de coorte prospectivos e longitudinais. Os dados evidenciam que mulheres na pós-menopausa apresentam piores indicadores periodontais, associando-se a menor densidade mineral óssea, inflamação exacerbada e maior prevalência de patogéneos periodontais. A THS demonstrou, em vários estudos, efeitos benéficos na redução da inflamação e na preservação do osso alveolar, embora os resultados se mantenham heterogéneos. Além disso, observou-se uma escassez de estudos longitudinais e limitações metodológicas nos estudos incluídos.

Conclusão: A menopausa parece exercer um impacto negativo na saúde periodontal, influenciado por alterações hormonais e sistémicas, como a osteoporose e disfunções imunológicas. A THS poderá ter um papel protetor, mas os seus efeitos dependem de múltiplos fatores. Torna-se, assim, essencial considerar a fase da menopausa na avaliação periodontal e fomentar estratégias preventivas e educativas específicas para esta população.

Palavras-chave: “Menopausa”, “Pós-menopausa”, “Terapia Hormonal de Substituição”, “Terapia de Reposição de Estrogénios”, “Periodontite”, “Doença Periodontal”

ABSTRACT

Introduction: Menopause represents a significant phase in a woman's life, associated with a range of systemic changes that may adversely affect oral health. Among these, the impact on periodontal health is particularly noteworthy, as hormonal alterations — especially estrogen deficiency — affect bone metabolism, immune response, oral microbiota, and wound healing processes. Given the relevance of this topic, it is essential to understand, through the available scientific evidence, how these changes influence the progression of periodontal disease and the potential role of Hormone Replacement Therapy (HRT) in modulating these effects.

Objectives: This systematic review aimed to analyse the impact of menopause on periodontal health by identifying and synthesising scientific evidence related to four main pillars: bone metabolism, alterations in the oral microbiota, immunological and healing changes, and the effects of Hormone Replacement Therapy (HRT). The objective was to determine whether menopause constitutes an aggravating factor for periodontal disease and to explore whether HRT may represent a complementary therapeutic strategy for this population.

Materials and methods: A literature search was conducted in the PubMed® and Scopus databases, without time restrictions, using a combination of MeSH terms and keywords related to menopause, periodontitis, and Hormone Replacement Therapy (HRT). The only eligibility criterion applied was language, with articles in Portuguese, English, and Spanish being considered.

The research question - "In menopausal women, how do the onset of menopause and the administration of Hormone Replacement Therapy (HRT) influence the incidence and progression of periodontal disease compared to premenopausal women or menopausal women not undergoing HRT?" - was formulated according to PECO strategy, where P stands for Population (women of menopausal age with or without periodontitis), E for Exposure (menopausal status), C for Comparison (premenopausal women or menopausal women without HRT), and

O for Outcome (incidence and progression of periodontal disease, and changes in periodontal health).

Clinical studies assessing the effects of menopause and/or HRT on periodontal parameters were included. Reviews, letters to the editor, laboratory studies, and studies without clinical assessment of periodontal health were excluded.

This systematic review was conducted in accordance with PRISMA guidelines.

Results: A total of 31 studies were included, most of which had a cross-sectional design, although prospective and longitudinal cohort studies were also identified. The data indicate that postmenopausal women exhibit poorer periodontal indicators, which are associated with lower bone mineral density, exacerbated inflammation, and a higher prevalence of periodontal pathogens. HRT demonstrated beneficial effects in several studies, particularly in reducing inflammation and preserving alveolar bone; however, the results remain heterogeneous. Furthermore, a scarcity of longitudinal studies and methodological limitations in the included studies were observed.

Conclusions: Menopause appears to exert a negative impact on periodontal health, influenced by hormonal and systemic changes such as osteoporosis and immune dysfunctions. HRT may play a protective role; however, its effects depend on multiple factors. It is therefore essential to consider the menopausal stage in periodontal assessment and to promote specific preventive and educational strategies for this population.

Keywords: "Menopause", "Post-Menopause", "Hormone Replacement Therapy", "Estrogen Replacement Therapy", "Periodontitis", "Periodontitis", "Periodontal disease"

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS.....	III
RESUMO.....	V
ABSTRACT.....	VII
I. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 OBJETIVOS.....	4
II. MATERIAIS E MÉTODOS.....	6
2.1 QUESTÃO DE INVESTIGAÇÃO (PECO).....	6
2.2 ESTRATÉGIA DE PESQUISA E FONTES DE INFORMAÇÃO	6
2.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	7
2.4 SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	7
2.6 EXTRAÇÃO E ANÁLISE DOS DADOS	8
2.7 SÍNTESE DOS RESULTADOS	8
2.8 RISCO DE VIÉS.....	8
III. RESULTADOS.....	11
3.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	11
3.2 CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	12
3.3 SÍNTESE DOS RESULTADOS.....	16
3.4 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS MODIFICADO	22
IV. DISCUSSÃO	27
V. CONCLUSÃO	33
VI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	35

LISTA DE ABREVIATURAS:

DMO: Densidade Mineral Óssea

THS: Terapia Hormonal de Substituição

IL-6: Interleucina 6

IL-8: Interleucina 8

TNF- α : Fator de necrose tumoral alfa

IL-1 β : Interleucina 1 beta

CAL: Perda de Inserção Clínica

PD: Profundidade de Sondagem

BOP: Hemorragia Pós Sondagem

IP: Índice de Placa

DXA: Densitometria óssea

ACH: Altura da crista alveolar

SRP: Destartarização e alisamento radicular

GCF: Flúido Crevicular Gengival

PG: Progesterona isolada

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Estratégia de Pesquisa.....	7
Tabela 2: Caracterização dos estudos incluídos na Revisão Sistemática	13
Tabela 3: Principais resultados dos estudos incluídos na Revisão Sistemática	19
Tabela 4: Risco de viés em estudos transversais	23
Tabela 5: Risco de viés em estudos coorte	25

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1- Fluxograma da estratégia de pesquisa	11
--	----

I. INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial de Saúde, menopausa representa um marco fisiológico na vida da mulher, caracterizada pela cessação permanente da menstruação após doze meses consecutivos de amenorreia, na ausência de uma patologia identificável ⁽¹⁾. Geralmente, esta fase inicia-se entre os 45 e os 55 anos de idade e, resulta do declínio progressivo da função folicular ovárica, com consequente redução dos níveis circundantes de estrogénio e progesterona ^(2, 3). A menopausa é precedida por uma fase transicional, denominada perimenopausa, acompanhada por alterações tanto fisiológicas como metabólicas de grande impacto, destacando-se as alterações hormonais ⁽⁴⁾. Estas afetam não apenas o sistema reprodutor, com a cessação da fertilidade feminina, mas também diversos tecidos e sistemas, incluindo o sistema cardiovascular, musculoesquelético, imunológico e a cavidade oral ^(1, 2, 5, 6). Diversos investigadores destacam a importância de considerar a saúde oral como parte integrante da saúde geral, durante a menopausa, uma vez que os processos inflamatórios da cavidade oral podem relacionar-se com outras condições crónicas, como doenças cardiovasculares e osteoporose ⁽²⁾.

A cavidade oral é constituída por estruturas dependentes da integridade hormonal, uma vez que, tanto os tecidos moles, como os tecidos duros, possuem recetores hormonais, nomeadamente para estrogénios. A redução da estimulação hormonal, devida à menopausa, provoca alterações morfológicas e funcionais nos tecidos orais, manifestando-se frequentemente por xerostomia, síndrome da boca ardente, mucosas mais finas, atroficas e mais suscetíveis a traumas, bem como uma maior prevalência e severidade de doença periodontal ^(1, 2).

A Doença Periodontal, de natureza inflamatória crónica e multifatorial, afeta os tecidos de suporte dentário, tais como gengiva, ligamento periodontal e osso alveolar e, cuja progressão resulta da interação complexa entre o biofilme bacteriano disbiótico, a resposta inflamatória por parte do hospedeiro e

condições sistémicas predisponentes ⁽¹⁾. A resposta inflamatória do hospedeiro ao biofilme bacteriano disbiótico, quando desregulada, agrava a destruição dos tecidos de suporte periodontal, conduzindo à perda de inserção clínica (CAL), à destruição óssea alveolar e, em última instância, à perda dentária ^(7, 8). No contexto da menopausa, a diminuição dos estrogénios parece acentuar o processo a partir das seguintes vias fisiopatológicas:

Metabolismo ósseo

Os estrogénios desempenham um papel imperativo na manutenção da densidade mineral óssea (DMO), inibindo a reabsorção osteoclástica e promovendo a atividade osteoblástica. A sua deficiência induz um desequilíbrio na remodelação óssea, com consequente predominância da reabsorção óssea, não só do esqueleto axial, mas também do osso alveolar, comprometendo a estabilidade dentária e o aumento da progressão de periodontite ⁽⁹⁻¹¹⁾. Alguns autores apontam para uma correlação entre a baixa DMO e o CAL em mulheres pós-menopáusicas, sugerindo um mecanismo comum de destruição óssea ⁽¹²⁾.

Alterações imunológicas e inflamatórias

A menopausa associa-se a um estado de inflamação crónica, com aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6, IL-1 β e TNF- α , que promove a destruição óssea e do tecido conjuntivo. Dada esta resposta exacerbada, verifica-se uma perda no controlo imunomodulador exercido pelos estrogénios, com comprometimento da homeostasia do periodonto ^(9-11, 13). Esta perda de controlo favorece uma inflamação crónica persistente, agravando o curso da periodontite. Paralelamente, a menopausa está também associada a um fenómeno de imunossenescência, com alterações funcionais das células T, B e células apresentadoras de antígenos ^(11, 14).

Microbiota Oral

Em resposta ao novo ambiente hormonal provocado pela menopausa, alterações qualitativas e quantitativas são verificadas na microbiota oral ⁽⁵⁾.

Alterações na salivação, como o aumento da viscosidade e a diminuição da concentração de imunoglobulina A secretora, aliada à função imunológica local favorecem um estado de disbiose, com aumento da prevalência de microrganismos patogênicos como *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* e *Fusobacterium nucleatum* ^(5, 10). O impacto da deficiência hormonal, assim como na microbiota vaginal, também no ecossistema oral contribui para um estado disbiótico, com perda da diversidade e com predominância de espécies associadas ao complexo vermelho de Socransky ⁽¹⁵⁾.

Vascularização e cicatrização tecidual

Alterações na vascularização e cicatrização tecidual poderão ser também verificadas com a deficiência estrogénica. Os estrogénios modulam a expressão de óxido nítrico sintase e de fatores de crescimento que promovem o tônus vascular e a regeneração capilar ⁽⁶⁾. Assim, o seu défice irá comprometer a angiogénese, a perfusão tecidual local e a síntese de fatores de crescimento, o que retardará a cicatrização após traumas mecânicos e infeções periodontais ^(6, 12, 13).

A Terapia Hormonal de Substituição (THS), composta por estrogénios isolados ou combinados com progesterona, é geralmente prescrita com o objetivo de atenuar os sintomas da menopausa a nível sistémico. Esta terapia tem sido investigada como uma opção terapêutica viável, devido a um possível efeito protetor a nível periodontal ^(6, 14, 16). Estudos sugerem que a administração de THS poderá favorecer a manutenção da densidade óssea alveolar, reduzir a inflamação gengival e, dessa forma, melhorar parâmetros clínicos da periodontite, como profundidade de sondagem (PD) e perda de inserção clínica (CAL) ^(13, 17, 18). Estas variáveis destacam a complexidade da relação entre menopausa, saúde periodontal e THS, reforçando a necessidade de estudos adicionais que clarifiquem esta interação e otimizem abordagens terapêuticas ⁽¹⁹⁾.

O escopo deste trabalho vai além da saúde oral, uma vez que a doença periodontal tem sido associada a outras condições sistémicas, como doenças

cardiovasculares e metabólicas. Dessa forma, compreender a interação entre menopausa e saúde periodontal poderá permitir uma abordagem mais consolidada, promovendo estratégias preventivas e terapêuticas mais eficientes e uma melhoria na qualidade de vida desta população.

1.1 OBJETIVOS

O propósito desta Revisão Sistemática é avaliar a relação entre as alterações da menopausa e a progressão da doença periodontal, assim como o efeito da THS na saúde periodontal, nomeadamente ao nível da incidência e progressão da doença periodontal, bem como os potenciais efeitos terapêuticos da THS em mulheres menopáusicas.

II. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 QUESTÃO DE INVESTIGAÇÃO (PECO)

Esta Revisão Sistemática foi conduzida de acordo com as diretrizes das Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (20, 21), com o objetivo de responder à seguinte questão de investigação:

“Em mulheres menopáusicas, como é que o início da menopausa e a administração de Terapia Hormonal de Substituição (THS) influenciam a incidência e progressão da doença periodontal em comparação com mulheres em idade pré-menopáusica ou mulheres menopáusicas sem administração de THS?”

2.2 ESTRATÉGIA DE PESQUISA E FONTES DE INFORMAÇÃO

Numa primeira fase, realizou-se a pesquisa de artigos relevantes em duas bases de dados: MEDLINE (via Pubmed®) e Scopus (Elsevier). As bases de dados foram consultadas até ao dia 26 de fevereiro de 2025.

Na estratégia de pesquisa foram incluídas as seguintes palavras-chave e termos MeSH: “Menopause”, “Post Menopause”, “Periodontal Disease”, “Periodontitis”, “Hormone Replacement Therapy”, incluídas em equações booleanas, aplicadas de forma adequada para limitar os resultados e excluir artigos irrelevantes para o tema.

A *Tabela 1* apresenta a estratégia de pesquisa utilizada nas bases de dados. A pesquisa foi complementada com uma análise manual das referências bibliográficas de todos os artigos incluídos.

Tabela 1: Estratégia de Pesquisa

Bases de Dados	Detalhes de Pesquisa
Medline (via Pubmed)	((("Periodontitis"[Mesh]) OR ("Periodontal Disease"[Mesh])) AND (("Menopause"[Mesh]) OR ("Postmenopause"[Mesh])) AND (("Hormone Replacement Therapy"[Mesh])))
Scopus (via Elsevier)	((("Periodontitis") OR ("Periodontal Disease")) AND (("Menopause") OR ("Post menopause")) AND (("Hormone Replacement Therapy")))

2.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Foram considerados elegíveis os estudos que investiguem a saúde periodontal em mulheres na menopausa e estudos sobre a administração de THS como intervenção nos quais se avaliem a incidência e progressão da doença periodontal, bem como os efeitos da THS na saúde periodontal.

Já os critérios de exclusão aplicados implicaram a remoção de artigos cujos objetivos principais não fossem os acima referidos. Também foram excluídos artigos do tipo revisão bibliográfica, revisão sistemática, artigos de opinião, livros e capítulos de livros. Adicionalmente, foram excluídos os artigos publicados em línguas diferentes do português, inglês ou espanhol e artigos sem acesso ao texto integral.

2.4 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

A primeira fase de triagem consistiu na leitura e análise dos títulos e resumos dos artigos selecionados, após a remoção dos duplicados. Os artigos que passaram esta fase foram lidos na íntegra e excluídos caso não cumprissem os critérios de inclusão ou apresentassem algum dos critérios de exclusão previamente definidos.

2.6 EXTRAÇÃO E ANÁLISE DOS DADOS

Numa segunda fase, os artigos selecionados foram analisados em detalhe. Foram recolhidas informações relativas ao(s) autor(es), ano de publicação, amostra, tipo de estudo, metodologia, objetivo do estudo, principais resultados, conclusões, recomendações e limitações.

Os artigos considerados inadequados durante a pesquisa inicial ou excluídos após a leitura integral foram, sempre que pertinente, utilizados para contextualização na introdução e na discussão.

2.7 SÍNTESE DOS RESULTADOS

Com base nos artigos selecionados, a informação recolhida foi organizada numa tabela, categorizando os dados extraídos.

2.8 RISCO DE VIÉS

O risco de viés foi avaliado com base na JBI Critical Appraisal Checklists, utilizando a versão destinada a estudos de coorte para este tipo de desenho e a versão para estudos transversais analíticos nos casos aplicáveis ⁽²²⁾.

Foram examinados os seguintes parâmetros para os estudos transversais: Critérios de inclusão claramente definidos; Participantes e cenário do estudo descritos em detalhe; A exposição foi medida de forma válida e fiável; Critérios objetivos para medir a condição; Fatores de confusão foram identificados; Estratégias para controlar os confundidores foram aplicadas; Os desfechos foram medidos de forma válida e fiável; Foi utilizada análise estatística adequada.

Já, para os estudos coorte, foram examinados os seguintes parâmetros: Grupos comparáveis e bem definidos; Exposição medida de forma válida e fiável; Os grupos eram semelhantes quanto a fatores de confusão no início?; Confundidores foram identificados; Estratégias para controlar os confundidores foram aplicadas; Participantes estavam livres do desfecho no início do estudo?; Medição válida e fiável do desfecho; Tempo de seguimento suficiente para ocorrência do desfecho; Perdas durante o seguimento descritas e aceitáveis; Análise estatística apropriada utilizada.

Cada um dos parâmetros foi avaliado numa escala de dois níveis: 0, não relatado ou relatado inadequadamente (favorece um elevado risco de viés), e 1, relatado e adequado (favorece um baixo risco de viés).

III. RESULTADOS

3.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

A pesquisa inicial resultou em 481 artigos. Após a leitura do título e resumo, e aplicados os critérios de inclusão e exclusão previamente definidos, foram selecionados 32 artigos. Procedeu-se à leitura integral dos artigos, o que levou à inclusão de 31 artigos nesta Revisão Sistemática, uma vez que apenas estes cumpriam na íntegra os critérios de elegibilidade definidos. A descrição detalhada do processo de seleção bibliográfica encontra-se representado na *Figura 1*.

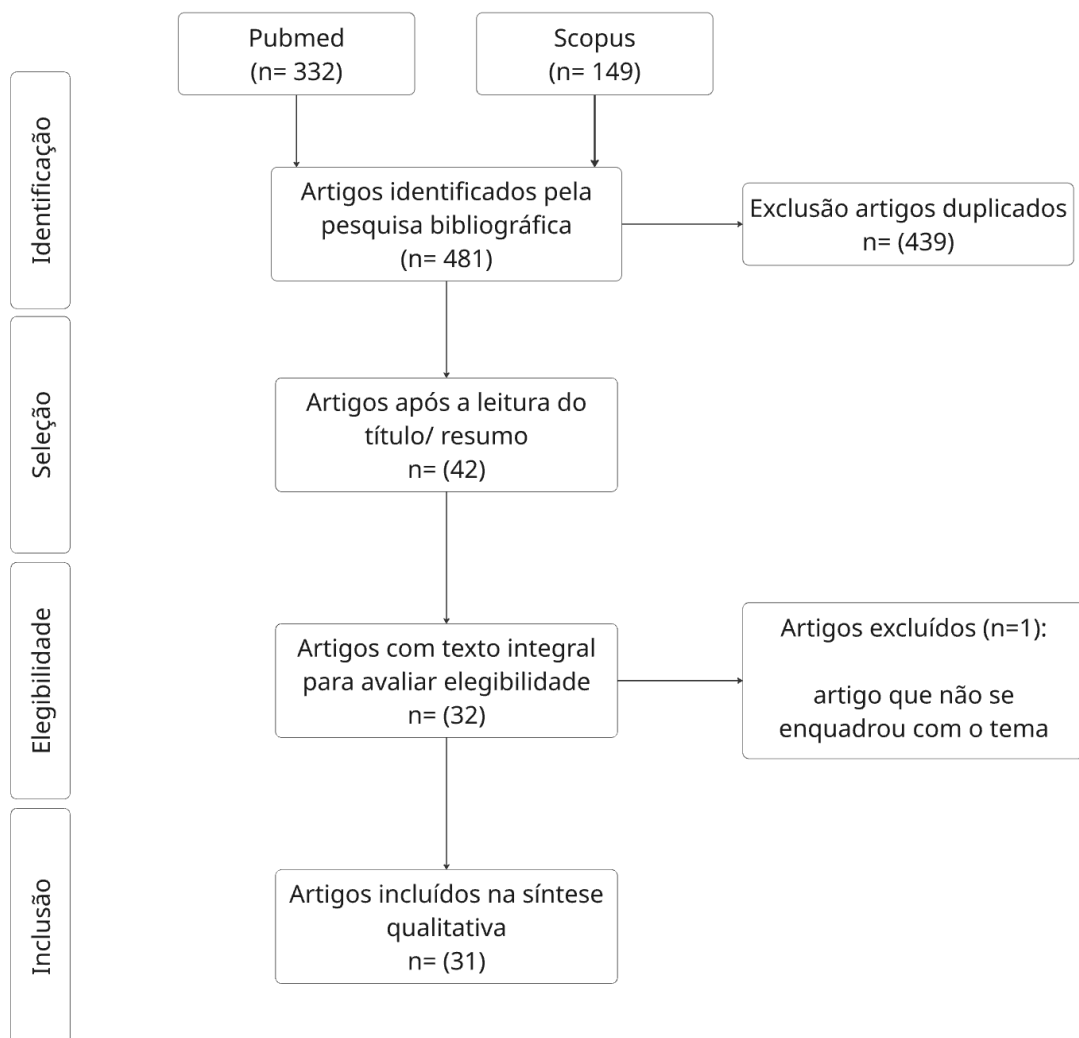


Figura 1: Fluxograma da estratégia de pesquisa

3.2 CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

A *Tabela 2* sumariza as características dos artigos incluídos nesta Revisão Sistemática. A grande parte dos estudos incluídos são de natureza transversal, com alguns estudos coortes prospectivos ^{(23) (13, 24)} e estudos longitudinais ^{(17, 25) (26-31)}.

As populações analisadas incluem mulheres pós-menopáusicas com diferentes graus de severidade de periodontite, com ou sem uso de THS. As metodologias utilizadas nos estudos variam desde exames clínicos periodontais, a análises da microbiota, citocinas salivares e exames de densidade mineral óssea.

Dos trinta e um estudos selecionados, treze avaliam a relação entre doença periodontal e metabolismo ósseo/ osteoporose ^(28, 30-41), três avaliam a microbiota oral na menopausa ^{(5) (42) (43)}, três avaliam parâmetros vasculares e imunológicos na menopausa ^{(44) (26) (45)} e doze avaliam a relação entre menopausa, doença periodontal e THS ^{(23) (25) (17, 46) (5) (47) (27) (29) (13) (48) (9) (18)}.

Tabela 2: Caracterização dos estudos incluídos na Revisão Sistemática

Autor (Ano)	Amostra	Tipo de Estudo	Associação Epidemiológica	Metodologia
1. Ayed et al. (2019) (41)	300 mulheres pós-menopáusicas (50-70 anos), divididas em dois grupos (com osteoporose N=150; sem osteoporose N=150)	Observacional transversal	Menopausa e metabolismo ósseo	DMO avaliada por DXA; exame periodontal com IP, PD e CAL; análise de radiografia panorâmica digital a partir de um software.
2. Bertulucci et al. (2012) (40)	99 mulheres pós-menopáusicas, divididas em 3 grupos: osso normal (N=45), osteopenia (N=31), osteoporose (N=23)	Caso-controle transversal clínico	Menopausa e metabolismo ósseo	Exame periodontal com CAL, PD, BOP e IP; diagnóstico de osteoporose por densitometria óssea (coluna L2-L4).
3. Brennan et al. (2007) (49)	1256 mulheres pós-menopáusicas	Transversal	Menopausa e microbiota oral	Análise de radiografias para medir a ACH; recolha de placa subgingival para identificação de 8 espécies bacterianas por microscopia imunofluorescente.
4. Gil-Montoya et al. (2021) (39)	173 mulheres pós-menopáusicas (45-72 anos), BMD reduzida (N=103), BMD normal (N=70)	Transversal	Menopausa e metabolismo ósseo	Exame periodontal (CAL, PD, BOP e IP); densitometria lombar e femoral; análise de vitamina D, cálcio, hábitos de vida e fatores sistêmicos.
5. Genco et al. (2019) (42)	1206 mulheres pós-menopáusicas (53-81 anos)	Observacional transversal	Menopausa e microbiota oral	Sequenciação 16S rRNA de amostras subgingivais, com análise de diversidade e associação com medidas clínicas de doença periodontal (PD, CAL).
6. Gomes-Filho et al. (2012) (31)	48 mulheres pós-menopáusicas (com periodontite N=16; sem periodontite N=32)	Intervenção (clínico controlado, longitudinal)	Menopausa e metabolismo ósseo	Avaliação periodontal em 3 momentos: início, 1 mês e 4 meses após SRP; exame periodontal (PD, CAL, IP e BOP).
7. Gondim et al. (2013) (38)	148 mulheres pós-menopáusicas (50-73 anos)	Transversal observacional	Menopausa e metabolismo ósseo	Questionário, exame periodontal (CAL, PD, recessões gengivais, BOP e IP); medição de DMO (coluna lombar, colo do fêmur e fêmur total) por DXA.
8. Haas et al. (2009) (18)	328 mulheres (40-69 anos), divididas em pré-menopáusicas, pós-menopáusicas com e sem THS	Transversal epidemiológico com amostragem populacional estratificada	Menopausa e THS	Questionário; exame periodontal; avaliação do CAL.
9. LaMonte et al. (2021) (24)	1016 mulheres pós-menopáusicas (53-81 anos)	Coorte prospetivo	Menopausa e microbiota oral	Exame periodontal (PD, CAL, BOP e ACH por radiografia); análise do microbioma subgingival por sequenciação 16S rRNA.
10. LaMonte et al. (2013) (30)	1025 mulheres pós-menopáusicas (53-83 anos)	Longitudinal observacional	Menopausa e metabolismo ósseo	Exames periodontais em dois momentos (1997-2001 e 2002-2006); avaliação de PD, CAL, ACH, perda dentária; análise de radiografias.
11. Lee et al. (2022) (37)	2573 mulheres coreanas menopáusicas (45-60 anos), BMD reduzida (N=698), BMD normal (N=1875)	Transversal baseado em inquérito nacional	Menopausa e metabolismo ósseo	Divisão em dois grupos (osteoporose e DMO normal) com base em densitometria óssea; diagnóstico de doença periodontal com índice comunitário periodontal (CPITN ≥ 3).
12. Lee et al. (2019) (9)	2070 mulheres coreanas pós-menopáusicas (45-74 anos), divididas em grupos: THS+ (N=1035) e THS- (N=1035)	Transversal baseado no inquérito nacional coreano	Menopausa e THS	Uso de THS como variável independente; diagnóstico de doença periodontal com índice comunitário periodontal (CPITN ≥ 3).

Tabela 2: Caracterização dos estudos incluídos na Revisão Sistemática (continuação)

13. López-Marcos et al. (2005) (48)	190 mulheres menopáusicas (40–58 anos), divididas em grupos: THS+ (N=134), THS- (N=56)	Observacional multicêntrico com grupo controle	Menopausa e THS	Avaliação ginecológica; avaliação periodontal (avaliação clínica de dor, mobilidade dentária, recessão gengival, PD); seguimento de 6 a 12 meses.
14. Man et al. (2024) (13)	194 mulheres pós-menopáusicas, divididas em grupos: THS+ (N=97) e THS- (N=97), subdivididas em grupos com e sem periodontite	Coorte prospectivo	Menopausa e THS	Exame periodontal (BOP, PD, CAL); análise de citocinas inflamatórias no GCF (IL-6, TNF- α); ACH e DMO medidas com CBCT ao longo de 2 anos, com medições ao início, após 1 e 2 anos de THS.
15. Park et al. (2022) (29)	29729 mulheres coreanas (40–69 anos), divididas em três grupos: pré-menopáusicas (NM), pós-menopáusicas com THS (MH+) e sem THS (MH-)	Coorte retrospectivo longitudinal baseado em modelo comum de dados (CDM)	Menopausa e THS	Análise de dados clínicos (2001–2020) padronizados para o programa de Parceria de Resultados Médicos Observacionais (CDM); diagnóstico periodontal baseado em códigos do International Classification of Diseases (ICD-10).
16. Payne et al. (1999) (28)	38 mulheres pós-menopáusicas com história de periodontite (N=17 com osteoporose/osteopenia e N=21 com BMD normal)	Longitudinal clínico de 2 anos	Menopausa e metabolismo ósseo	Análise radiográfica densitométrica computadorizada (CADIA) e medições de altura óssea em radiografias bitewings no início e ao fim de 2 anos; avaliação de BOP, IP e estrogênio sérico.
17. Payne et al. (1997) (27)	24 mulheres pós-menopáusicas com história de periodontite (N=10 com estrogênio suficiente, N=14 com estrogênio deficiente)	Longitudinal de 1 ano	Menopausa e THS	Análise densitométrica digital (CADIA) em radiografias bitewings basais e após 1 ano; análise de estrogênio sérico por radioimunoensaio em 3 momentos; comparação de densidade óssea entre grupos.
18. Pepelassi et al. (2012) (36)	90 mulheres gregas com periodontite generalizada (45–70 anos), com osteoporose (N=10), com osteopenia (N=35), com BMD normal (N=45)	Transversal	Menopausa e metabolismo ósseo	Exame clínico periodontal (CAL, PD, recessão gengival, BOP) e avaliação DMO por DXA em três locais anatômicos (lombar, fêmur, anca).
19. Pizzo et al. (2011) (47)	91 mulheres pós-menopáusicas, divididas em grupos: THS+ (N=52) e THS- (N=39)	Transversal clínico comparativo	Menopausa e THS	Exame periodontal (IP, PD, CAL, BOP).
20. Potdar et al. (2023) (45)	52 mulheres pós-menopáusicas (45–57 anos), com periodontite (N=26) e saudáveis (N=26)	Clínico observacional comparativo	Menopausa, sistema imunológico e cicatrização	Recolha de saliva não estimulada. Avaliação dos níveis salivares de IL-8 e cálcio por ELISA e kit Agape, respetivamente.
21. Reinhardt et al. (1998) (26)	59 mulheres pós-menopáusicas com periodontite e 16 mulheres pós-menopáusicas sem periodontite	Longitudinal de 2 anos.	Menopausa, sistema imunológico e cicatrização	Análise dos níveis de IL-1 β no fluido crevicular gengival (GCF) em locais com e sem progressão de perda óssea alveolar; avaliação da DMO a partir de radiografias.
22. Richa et al. (2017) (35)	600 mulheres pós-menopáusicas (45–65 anos), com osteoporose (N=300) e sem osteoporose (N=300)	Transversal comparativo	Menopausa e metabolismo ósseo	Exame periodontal (IP, BOP e índice periodontal comunitário (CPI)); medição de DMO com ultrassonometria do calcâneo.
23. Savić et al. (2017) (34)	112 mulheres pós-menopáusicas (45- 80 anos), sendo 75,9% pós-menopáusicas	Transversal	Menopausa e metabolismo ósseo	Exame periodontal (IP, PD, recessão gengival, BOP), radiografias panorâmicas e densitometria óssea (DEXA) da coluna lombar e fêmur.

Tabela 2: Caracterização dos estudos incluídos na Revisão Sistemática (continuação)

24. Scardina et al. (2012) (44)	54 mulheres, 27 pós-menopáusicas e 27 pré-menopáusicas	Clínico transversal duplo-cego	Menopausa, sistema imunológico e cicatrização	Exame videocapilaroscópico da mucosa labial e gengival; medição da densidade capilar, tortuosidade e diâmetro de ansas vasculares.
25. Soliman et al. (2022) (5)	1270 mulheres pós-menopáusicas (53-81 anos)	Observacional transversal	Menopausa e THS	Questionário sobre THS; sequenciação de 16S rRNA em amostras de placa subgengival e análise estatística comparativa de abundância microbiana entre utilizadoras e não utilizadoras da terapia hormonal.
26. Streckfus et al. (1997) (46)	28 mulheres, 17 pré-menopáusicas, 11 pós-menopáusicas com THS	Clínico transversal comparativo	Menopausa e THS	Análise de radiografias da perda óssea alveolar e densidade óssea no maxilar, mandíbula e segundo metacarpo; análise de IL-6 e IL-8 na saliva e fluido crevicular a partir de ELISA.
27. Takahashi et al. (2012) (33)	317 mulheres japonesas pós-menopáusicas (55 e 74 anos)	Observacional transversal	Menopausa e metabolismo ósseo	Análise do CAL como indicador de periodontite e correlação DMO da coluna lombar e fêmur medida por DXA.
28. Tarkkila et al. (2010) (17)	135 mulheres (50-58 anos), divididas em grupos: THS+ (N=106) e THS- (N=55)	Longitudinal observacional com seguimento de 2 anos	Menopausa e THS	Exame clínico periodontal com índice comunitário periodontal (CPITN ≥ 3), amostras de placa subgengival para PCR de 6 patógenos (<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> , <i>Porphyromonas gingivalis</i> , <i>Prevotella intermedia</i> , <i>Prevotella nigrescens</i> , <i>Tannerella forsythia</i> , <i>Treponema denticola</i>).
29. Tezal et al. (2000) (32)	70 mulheres pós-menopáusicas caucasianas (51–78 anos)	Transversal	Menopausa e metabolismo ósseo	Exame periodontal (PD, CAL, ACH, IP BOP); DMO avaliada por DXA em diversas regiões do fêmur e coluna.
30. Wang et al. (2015) (25)	613 mulheres pós-menopáusicas	Observacional longitudinal e transversal	Menopausa e THS	Análise da ACH com relação ao nível sérico de estradiol (E2) e uso de THS a partir de radiografias.
31. Yan et al. (2023) (23)	129 mulheres pós-menopáusicas com periodontite, divididas em 4 grupos (35 SRP, 34 SRP+PG, 31 PG, 29 controlo)	Coorte prospectivo	Menopausa e THS	Exames clínicos periodontais (PD, CAL, BOP), análise de citocinas inflamatórias (IL-6, TNF- α) no fluido crevicular a partir de ELISA, avaliação aos 0, 6 e 12 meses.

3.3 SÍNTESE DOS RESULTADOS

Na *Tabela 3* são apresentados os principais resultados dos estudos incluídos na presente Revisão Sistemática. Dos trinta e um estudos incluídos, destacam-se quatro parâmetros centrais, alinhados com os objetivos desta revisão, que serão analisados separadamente para facilitar a compreensão.

Metabolismo ósseo

Relativamente aos estudos que avaliam a associação entre DMO, osteoporose e doença periodontal em mulheres na menopausa, os estudos utilizaram vários métodos de diagnóstico, nomeadamente densitometria óssea (DXA) ^{(32, 33) (34-37) (38-40)}, medição de parâmetros clínicos periodontais como perda de inserção clínica (CAL), profundidade de sondagem (PD), hemorragia pós sondagem (BOP), índice de placa (IP), e exames radiográficos ^(28, 30, 34, 41). A maioria dos estudos demonstrou que mulheres com osteoporose apresentam piores parâmetros clínicos periodontais, nomeadamente PD, CAL, recessão gengival e perdas dentárias. Bertulucci et al. (2012) ⁽⁴⁰⁾ compararam grupos com DMO normal, osteopenia e osteoporose e encontraram maiores médias de CAL, PD e IP no grupo osteoporótico, com uma frequência de periodontite de 34,7%, enquanto 11,1% foram observadas no grupo com DMO normal. O estudo de Gomes-Filho et al. (2012) ⁽³¹⁾ mostrou também que a recorrência de periodontite, quatro meses após tratamento não cirúrgico, foi maior em mulheres com osteoporose (37,5%) comparativamente a mulheres sem osteoporose (12,5%). Quanto à magnitude da associação, esta parece variar consoante o tempo decorrido desde o início da menopausa, no entanto, globalmente, os estudos verificaram que mulheres com osteoporose ou osteopenia apresentaram maior perda de altura e densidade óssea alveolar ao fim de dois a quatro anos ^{(28) (37)}. Relativamente à perda dentária, esta também se mostrou associada a uma menor densidade óssea, sobretudo no fémur e quadril ^{(34) (38)}.

Alterações imunológicas e cicatriciais

Dois dos artigos avaliam os níveis de citocinas inflamatórias e relacionaram-nos com a perda óssea alveolar ⁽²⁶⁾ ⁽⁴⁵⁾, enquanto o outro estudo avaliou a microcirculação oral em mulheres pós-menopáusicas com videocapilaroscopia ⁽⁴⁴⁾. Potdar et al. (2023) ⁽⁴⁵⁾ e Reinhardt et al. (1998) ⁽²⁶⁾ verificaram níveis mais elevados de citocinas inflamatórias em mulheres menopáusicas com periodontite. Quanto ao artigo que avalia a microcirculação oral, este demonstrou uma menor densidade capilar gengival, maior tortuosidade e menor diâmetro médio dos loops capilares em mulheres pós-menopáusicas, quando comparadas com pré-menopáusicas ⁽⁴⁴⁾.

Microbiota Oral

Dos três estudos que avaliam a microbiota oral, dois deles utilizaram a sequenciação 16s rRNA para analisar as amostras subgengivais ^(24, 42), enquanto o outro estudo analisa as amostras subgengivais a partir de microscopia imunofluorescente ⁽⁴³⁾. Apenas o estudo LaMonte et al. (2024) ⁽²⁴⁾ analisou a progressão óssea periodontal com o perfil bacteriano durante 5 anos, uma vez que os outros dois estudos são do tipo transversal ^(42, 43). Todos os estudos identificaram que, quanto maior a severidade ou progressão da perda óssea, maior a prevalência de bactérias patogênicas pertencentes ao complexo vermelho de Socransky, nomeadamente *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* e *Treponema denticola* ⁽²⁴⁾ ⁽⁴³⁾ ⁽⁴²⁾.

Terapia Hormonal de Substituição (THS)

A grande maioria dos estudos demonstraram resultados uniformes relativamente à influência positiva da THS nos parâmetros periodontais em mulheres na menopausa ^(29, 48) ^(9, 18). Dos artigos selecionados para avaliar esta relação, existem estudos que avaliaram os efeitos desta terapia hormonal na microbiota subgengival ⁽¹⁷⁾ ⁽⁵⁾, outros que avaliaram os seus efeitos no processo inflamatório ⁽²³⁾ ⁽⁴⁶⁾ ⁽⁴⁷⁾ ⁽¹³⁾ e ainda estudos que avaliaram os seus efeitos na DMO e na altura da crista alveolar (ACH) ^(13, 25, 27, 46). Dois artigos avaliaram os efeitos da THS na

microbiota subgengival, onde se demonstrou que a THS parece modular favoravelmente o ecossistema oral. Também, com o uso de THS, foi observada uma menor diversidade do microbioma subgengival e menor abundância relativa de vários táxones ^{(17) (5)}. Relativamente à ação da THS na resposta inflamatória, os estudos apresentam resultados mais heterogêneos. Enquanto estudos verificaram níveis mais baixos de citocinas inflamatórias em mulheres sob tratamento hormonal, quando comparadas com não utilizadoras ^(13, 47), outros demonstraram que estes estavam aumentados ⁽⁴⁶⁾. Yan et al. (2023) ⁽²³⁾ demonstraram que a progesterona (PG), hormona que pode estar presente na composição da THS, agravou a inflamação periodontal em mulheres que não realizaram a destartarização e alisamento radicular (SRP); no entanto, mulheres tratadas com SRP, o mesmo fármaco contribuiu para a redução de alguns marcadores inflamatórios. Adicionalmente, vários estudos apontam para um potencial benefício da THS em relação à DMO e ACH. Estes demonstraram que a THS contribuiu para a manutenção da densidade e altura óssea alveolar, especialmente em locais com doença ativa ^(13, 25, 27). Contudo, Streckfus et al. (1997) ⁽⁴⁶⁾ observaram que, apesar da utilização de THS, as mulheres pós-menopáusicas apresentavam densidade óssea inferior e maior perda dentária em comparação com mulheres pré-menopáusicas

Tabela 3: Principais resultados dos estudos incluídos na Revisão Sistemática

Autor (ano)	Associação epidemiológica	Resultados
1. Ayed et al. (2018) (41)	Menopausa e metabolismo ósseo	Diferenças significativas entre grupos no CAL e DMO alveolar; A análise elementar das superfícies radiculares revelou que a percentagem de cálcio era estatisticamente menor nos dentes do grupo com osteoporose. Além disso, níveis de magnésio e potássio foram significativamente maiores no grupo com osteoporose.
2. Bertulucci et al. (2012) (40)	Menopausa e metabolismo ósseo	Valores médios mais elevados de CAL, PD e IP no grupo com osteoporose. Maior frequência de periodontite nas mulheres osteoporóticas (34,7%) comparado a 11,1% com DMO normal.
3. Brennan et al. (2007) (43)	Menopausa e microbiota oral	<i>P. gingivalis</i> , <i>T. forsythensis</i> , <i>P. intermedia</i> e <i>C. rectus</i> foram associados a maior risco de perda óssea. O IMC foi modificador da associação, especialmente em mulheres com excesso de peso.
4. Gil-Montoya et al. (2021) (39)	Menopausa e metabolismo ósseo	DMO reduzida associou-se significativamente com maiores percentagens de locais com CAL ≥ 4 mm e ≥ 6 mm em mulheres com mais de 58 anos; associação independente do tabaco, higiene oral, cálcio e vitamina D.
5. Genco et al. (2019) (42)	Menopausa e microbiota oral	Diferenças significativas na diversidade bacteriana e composição do microbioma entre os grupos com e sem doença periodontal. Espécies como <i>P. gingivalis</i> , <i>T. denticola</i> e <i>F. fastidiosum</i> foram mais prevalentes na doença periodontal em estádios mais avançados. Em mulheres mais velhas verificou-se diferenças taxonômicas na composição e diversidade do microbioma subgingival em relação às medidas clínicas de doença periodontal.
6. Gomes-Filho et al. (2012) (31)	Menopausa e metabolismo ósseo	Prevalência de periodontite 4 meses após SRP foi mais elevada em mulheres com osteoporose (37,5%) do que sem osteoporose (12,5%). Diferenças clínicas significativas observadas nas medições periodontais após SRP.
7. Gondim et al. (2013) (38)	Menopausa e metabolismo ósseo	CAL severo (>5 mm) foi associado negativamente com DMO do colo do fêmur e positivamente com a perda dentária, BOP e o tabagismo.
8. Haas et al. (2009) (18)	Menopausa e THS	Prevalência de periodontite significativamente maior em mulheres pós-menopáusicas THS- (64,4%) comparadas com pré-menopáusicas (46,3%); o uso de THS+ atenuou essa diferença; CAL médio e percentagem de locais com CAL ≥ 5 mm foram também maiores em mulheres THS-.
9. LaMonte et al. (2021) (24)	Menopausa e microbiota oral	Mulheres com progressão da doença apresentaram maior abundância de espécies patogênicas definidas por Socransky, como <i>P. gingivalis</i> , <i>T. forsythia</i> , <i>T. denticola</i> , em comparação com mulheres sem progressão de doença periodontal.
10. LaMonte et al. (2013) (30)	Menopausa e metabolismo ósseo	Pequenas alterações médias no CAL e PD sugerem estabilidade, mas ACH mostrou progressão óssea e até posterior perda dentária, especialmente em mulheres com periodontite severa ou osteoporose.

Tabela 3: Principais resultados dos estudos incluídos na Revisão Sistemática (continuação)

11. Lee et al. (2022) (37)	Menopausa e metabolismo ósseo	A osteoporose associou-se a um maior risco de doença periodontal. A associação foi mais forte em mulheres na transição da menopausa (0–4 anos após o início da menopausa).
12. Lee et al. (2019) (9)	Menopausa e THS	Após ajuste, o uso de THS associou-se a um menor risco de doença periodontal. O efeito foi mais acentuado em mulheres com menopausa precoce (<45 anos).
13. López-Marcos et al. (2005) (48)	Menopausa e THS	THS reduziu mobilidade dentária e PD. Sem efeito significativo sobre a recessão gengival. Melhoria é maior nos casos com mobilidade dentária grau I-II.
14. Man et al. (2024) (13)	Menopausa e THS	Mulheres com periodontite estadio II, a THS associou-se à diminuição de IL-6, TNF- α , BOP e aumento de DMO após 2 anos. CAL também diminuiu significativamente, e a incidência de locais com aumento ≥ 1 mm foi menor no grupo THS. Em mulheres pós-menopáusicas sem periodontite, não foram observadas alterações significativas nos parâmetros periodontais após TRH.
15. Park et al. (2022) (29)	Menopausa e THS	Incidência de periodontite significativamente maior nos grupos MH+ e MH– do que no grupo NM. Após ajuste para idade, IMC e tabagismo, a THS atenuou o risco de periodontite, mas sem diferença estatística significativa em relação ao grupo NM.
16. Payne et al. (1999) (28)	Menopausa e metabolismo ósseo	Mulheres com osteoporose/osteopenia apresentaram maior frequência de perda de ACH e DMO alveolar. A deficiência estrogénica foi associada a perdas significativas, especialmente na DMO da crista óssea.
17. Payne et al. (1997) (27)	Menopausa e THS	Mulheres com E2 suficiente apresentaram ganho médio de DMO (CADIA positivo), enquanto o grupo com E2 insuficiente apresentou uma perda de DMO (CADIA negativo). Diferenças significativas foram observadas principalmente em molares, nas zonas interproximais.
18. Pepelassi et al. (2012) (36)	Menopausa e metabolismo ósseo	Mulheres com osteoporose apresentaram valores mais elevados de CAL, recessão gengival e BOP em comparação com mulheres com DMO normal. Mulheres com osteopenia não diferiram significativamente de mulheres com DMO normal quanto ao CAL e recessão gengival.
19. Pizzo et al. (2011) (47)	Menopausa e THS	Grupo THS+ apresentou menor IP e menor percentagem de locais com BOP, mas sem diferença em PD e CAL. Após ajuste do IP, a diferença em BOP deixou de ser significativa.
20. Potdar et al. (2023) (45)	Menopausa, sistema imunológico e cicatrização	Níveis de IL-8 salivar significativamente mais elevados no grupo com periodontite. Cálcio salivar não diferiu entre os grupos. Correlação entre IL-8 e cálcio foi fraca e não significativa em ambos os grupos.
21. Reinhardt et al. (1998) (26)	Menopausa, sistema imunológico e cicatrização	Estradiol insuficiente associou-se a níveis mais elevados de IL-1 β no GCF e a maior número de locais com perda óssea alveolar significativa.
22. Richa et al. (2017) (35)	Menopausa e metabolismo ósseo	Mulheres osteoporóticas apresentaram IP e BOP significativamente mais elevados. Também, mulheres osteoporóticas tiveram maior número de sextantes com bolsas periodontais profundas e maior CAL.

Tabela 3: Principais resultados dos estudos incluídos na Revisão Sistemática (continuação)

23. Savić et al. (2017) (34)	Menopausa e metabolismo ósseo	Correlação inversa significativa entre perda dentária e DMO no quadril, mas não na coluna. Maiores PD associadas a menor DMO. Perda de incisivos/caninos associada a menor DMO. Nível educacional inferior correlacionou-se com maior perda dentária.
24. Scardina et al. (2012) (44)	Menopausa, sistema imunológico e cicatrização	Mulheres pós-menopáusicas apresentaram menor densidade capilar gengival, maior tortuosidade e menor diâmetro dos vasos. Estas alterações foram estatisticamente significativas.
25. Soliman et al. (2022) (5)	Menopausa e THS	A diversidade foi significativamente maior em THS-. 18 taxões bacterianas diferiram entre mulheres sob THS+ e THS-, com menor abundância de patógenos como <i>T. forsythia</i> e <i>T. socranskii</i> em mulheres THS+.
26. Streckfus et al. (1997) (46)	Menopausa e THS	Mulheres pós-menopáusicas apresentaram maior perda óssea alveolar, menor DMO na cavidade oral e no segundo metacarpo e níveis mais elevados de IL-6 salivar.
27. Takahashi et al. (2012) (33)	Menopausa e metabolismo ósseo	Verificou-se uma correlação negativa significativa entre a média de CAL e a DMO da coluna lombar, colo femoral e fêmur.
28. Tarkkila et al. (2010) (17)	Menopausa e THS	Redução significativa de <i>T. forsythia</i> e <i>P. gingivalis</i> em THS+ com bolsas ≥ 6 mm; não se verificou nenhuma diferença relevante no grupo THS-.
29. Tezal et al. (2000) (32)	Menopausa e metabolismo ósseo	ACH correlacionou-se negativamente com a DMO do trocânter, triângulo de Ward e fêmur; CAL pareceu estar relacionada à DMO de forma consistente em todas as regiões do esqueleto, embora a associação não tenha sido significativa.
30. Wang et al. (2015) (25)	Menopausa e THS	Não foi verificada associação entre níveis de E2 e ACH; no entanto, mulheres que nunca estiveram sob THS apresentaram maior perda de ACH.
31. Yan et al. (2023) (23)	Menopausa e THS	PG agravou parâmetros inflamatórios e PD em mulheres sem SRP, mas teve efeito anti-inflamatório em mulheres tratadas com SRP.

3.4. AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS MODIFICADO

A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos nesta Revisão Sistemática, bem como os resultados da aplicação dos respectivos critérios podem ser consultados na Tabela 3.

Relativamente à avaliação do risco de viés, dos doze estudos coorte incluídos, todos os estudos apresentaram alta qualidade com a pontuação a variar entre 9 e 10 pontos ^(5,9,17,28-43). Os restantes dezanove estudos, do tipo transversal, todos apresentaram alta qualidade variando entre 7 e 8 pontos ^(13,16,19-27,44).

Tabela 4: Risco de viés em estudos transversais

Critérios de avaliação	Ayed et al. (2018) (41)	Bertulucci et al. (2012) (40)	Brennan et al. (2007) (43)	Gil-Montoya et al. (2021) (39)	Genco et al. (2019) (42)	Gondim et al. (2013) (38)	Haas et al. (2009) (18)
Critérios de inclusão claramente definidos	1	1	1	1	1	1	1
Participantes e cenário do estudo descritos em detalhe	1	1	1	1	1	1	1
A exposição foi medida de forma válida e fiável	1	1	1	1	1	1	1
Critérios objetivos usados para medir a condição (desfecho)	1	1	1	1	1	1	1
Fatores de confusão foram identificados	1	1	1	1	1	1	1
Estratégias para controlar os confundidores foram aplicadas	0	1	1	1	1	1	1
Os desfechos foram medidos de forma válida e fiável	1	1	1	1	1	1	1
Análise estatística adequada utilizada	1	1	1	1	1	1	1
Pontuação Total	7	8	8	8	8	8	8

Critérios de avaliação	Lee et al. (2022) (37)	Lee et al. (2019) (9)	Pepelassi et al. (2012) (36)	Pizzo et al. (2011) (47)	Potdar et al. (2023) (45)	Richa et al. (2017) (35)	Savić et al. (2017) (34)
Critérios de inclusão claramente definidos	1	1	1	1	1	1	1
Participantes e cenário do estudo descritos em detalhe	1	1	1	1	1	1	1
A exposição foi medida de forma válida e fiável	1	1	1	1	1	1	1
Critérios objetivos usados para medir a condição (desfecho)	1	1	1	1	1	1	1
Fatores de confusão foram identificados	1	1	1	1	1	1	1
Estratégias para controlar os confundidores foram aplicadas	1	1	1	1	1	1	1
Os desfechos foram medidos de forma válida e fiável	1	1	1	1	1	1	1
Análise estatística adequada utilizada	1	1	1	1	1	1	1
Pontuação Total	8	8	8	8	8	8	8

Legenda: 0- não relatado ou relatado de forma inadequada; 1- relatado e adequado

Tabela 4: Risco de viés em estudos transversais (continuação)

Critérios de avaliação	Scardina et al. (2012) (44)	Soliman et al. (2022) (5)	Streckfus et al. (1997) (46)	Takahashi et al. (2012) (33)	Tezal et al. (2000) (32)
Critérios de inclusão claramente definidos	1	1	1	1	1
Participantes e cenário do estudo descritos em detalhe	1	1	1	1	1
A exposição foi medida de forma válida e fiável	1	1	1	1	1
Critérios objetivos usados para medir a condição (desfecho)	1	1	1	1	1
Fatores de confusão foram identificados	1	1	1	1	1
Estratégias para controlar os confundidores foram aplicadas	1	1	1	1	1
Os desfechos foram medidos de forma válida e fiável	1	1	1	1	1
Análise estatística adequada utilizada	1	1	1	1	1
Pontuação Total	8	8	8	8	8

Legenda: 0- não relatado ou relatado de forma inadequada; 1- relatado e adequado

Tabela 5: Risco de viés em estudos coorte

Critérios de avaliação	Gomes-Filho et al. (2012) (31)	LaMonte et al. (2021) (24)	LaMonte et al. (2013) (30)	López-Marcos et al.(2005) (48)	Man et al. (2024) (13)	Park et al. (2022) (29)
Grupos comparáveis e bem definidos	1	1	1	1	1	1
Exposição medida de forma válida e fiável	1	1	1	1	1	1
Os grupos eram semelhantes quanto a fatores de confusão no início?	1	1	1	1	1	1
Confundidores foram identificados	1	1	1	1	1	1
Estratégias para controlar os confundidores foram usadas	0	1	1	0	1	1
Participantes estavam livres do desfecho no início do estudo?	1	1	1	1	1	1
Medição válida e fiável do desfecho	1	1	1	1	1	1
Tempo de seguimento suficiente para ocorrência do desfecho	1	1	1	1	1	1
Perdas durante o seguimento descritas e aceitáveis	1	1	1	1	1	1
Análise estatística apropriada utilizada	1	1	1	1	1	1
Pontuação Total	9	10	10	9	10	10

Critérios de avaliação	Payne et al. (1999) (28)	Payne et al. (1997) (27)	Reinhardt et al. (1998) (26)	Tarkkila et al. (2010) (17)	Wang et al. (2015) (25)	Yan et al. (2023) (23)
Grupos comparáveis e bem definidos	1	1	1	1	1	1
Exposição medida de forma válida e fiável	1	1	1	1	1	1
Os grupos eram semelhantes quanto a fatores de confusão no início?	1	1	1	1	1	1
Confundidores foram identificados	1	1	1	1	1	1
Estratégias para controlar os confundidores foram usadas	1	1	1	1	1	1
Participantes estavam livres do desfecho no início do estudo?	1	1	1	1	1	1
Medição válida e fiável do desfecho	1	1	1	1	1	1
Tempo de seguimento suficiente para ocorrência do desfecho	1	1	1	1	1	1
Perdas durante o seguimento descritas e aceitáveis	1	1	1	1	1	1
Análise estatística apropriada utilizada	1	1	1	1	1	1
Pontuação Total	10	10	10	10	10	10

Legenda: 0- não relatado ou relatado de forma inadequada; 1- relatado e adequado

IV. DISCUSSÃO

Esta Revisão Sistemática procurou avaliar a relação entre as alterações da menopausa e a progressão da doença periodontal, assim como o efeito da THS na saúde periodontal, de acordo com os dados de 31 estudos. Globalmente, verificou-se que mulheres na menopausa apresentavam piores parâmetros clínicos periodontais, nomeadamente na PD, CAL e ACH, estes valores foram mais evidentes em mulheres com osteoporose e nas que não estavam sob terapia hormonal (THS). Também, os estudos revelaram que a deficiência estrogénica, inerente à menopausa, provocou alterações não só no metabolismo ósseo, mas também na microbiota oral, na resposta inflamatória e vascular, quando associados a doença periodontal. Adicionalmente, e apesar dos resultados heterogêneos, a THS demonstrou uma tendência geral para um efeito protetor a nível periodontal.

Pepelassi et al. (2012) ⁽³⁶⁾ e Bertulucci et al. (2012) ⁽⁴⁰⁾ distinguiram osteoporose em duas fases: osteopenia e osteoporose, sendo a primeira a fase mais inicial da patologia e, ambos os estudos verificaram que, mulheres com osteoporose apresentavam valores mais elevados de CAL e PD, enquanto mulheres com osteopenia tinham valores relativamente mais baixos ⁽⁴⁰⁾ e até sem grandes diferenças com mulheres com DMO normal ⁽³⁶⁾. Tais resultados sugerem que, mulheres com osteoporose apresentam formas mais severas da doença periodontal e, mulheres com osteopenia apresentam formas mais leves, verificando-se uma possível associação gradativa entre DMO e o agravamento periodontal ^{(39) (40)}.

A recorrência de doença periodontal foi maior em mulheres com osteoporose em comparação com mulheres com DMO normal, mesmo que, na primeira avaliação periodontal, estas não apresentassem sinais de doença periodontal. Estes resultados sugerem que a baixa DMO poderá comprometer a melhoria clínica após SRP, uma vez que ambos os grupos beneficiaram de SRP. Estes resultados reforçam a importância da integração e avaliação de radiográficas na

prática clínica, dado que sinais clínicos isolados podem subestimar a perda óssea subjacente ^(30, 31).

Segundo Lee et al. (2022) ⁽³⁷⁾ e Richa et al. (2017) ⁽³⁵⁾, os anos de transição para a menopausa são períodos críticos para o desenvolvimento de alterações periodontais, o que demonstra uma necessidade de intervenções precoces e reforços na prevenção nesta população.

Por outro lado, o nível de literacia das mulheres nos estudos poderá ser justificativo dos resultados apresentados. Segundo Savić et al. (2017) ⁽³⁴⁾, a perda dentária não só aumentou com a idade, mas também com o baixo nível de literacia das mulheres menopáusicas, refletindo possíveis desigualdades no acesso a cuidados de saúde oral e prevenção.

Em termos de composição e diversidade microbiana na mulher menopáusicas, observaram-se diferenças entre mulheres saudáveis e com doença periodontal, revelando que a presença de patogéneos era maior nos locais com maior perda óssea alveolar. Relativamente à diversidade bacteriana entre mulheres menopáusicas e não menopáusicas com doença periodontal, esta não se revelou distinta, podendo indicar que o impacto da menopausa sobre o microbioma oral possa não ser tão pronunciado ^{(42, 43) (24)}.

No estudo de LaMonte et al. (2021) ⁽²⁴⁾, onde se avaliou a progressão da doença periodontal ao longo de cinco anos, observou-se uma maior abundância de espécies bacterianas patogénicas, na avaliação periodontal inicial, em mulheres que desenvolveram doença periodontal ou o seu agravamento, o que pode revelar uma necessidade maior de monitorização da microbiota oral como potencial marcador preditivo da progressão de doença periodontal. Também, este mesmo estudo ⁽²⁴⁾, identificou novos microrganismos potencialmente associados à progressão de doença periodontal, tais como *Filifactor alocis*, *Desulfobulbus sp.* e *Fretibacterium spp.*, tais achados salientam a necessidade de mais estudos que aprofundem o conhecimento sobre a diversidade bacteriana na doença periodontal desta população.

As alterações inflamatórias e imunológicas também foram abordadas em alguns estudos. Segundo Potdar et al. (2023) ⁽⁴⁵⁾ e Reinhardt et al. (1998) ⁽²⁶⁾, mulheres com periodontite apresentam maior número de locais com perda óssea e maiores níveis de citocinas pró-inflamatórias, tais como IL-8 e IL-1 β na saliva e no fluído crevicular (GCF), respetivamente. Tais resultados sugerem que, devido às alterações inerentes à menopausa, nomeadamente imunológicas, como a imunossenescência, estas podem modular negativamente a produção de citocinas, contribuindo para a destruição tecidual associada à periodontite. Claro que, esta relação não é unilateral e, por isso, o contrário poderá ser também impulsionador de uma resposta inflamatória exacerbada.

Paralelamente, alterações morfológicas e funcionais na microvascularização gengival foram também descritas no estudo de Scardina et al. (2012) ⁽⁴⁴⁾, onde mulheres menopáusicas apresentam diminuição da densidade capilar gengival e as alterações morfológicas vasculares que poderão favorecer uma inflamação persistente e consequentemente uma perda óssea periodontal comparando com mulheres na pré-menopausa. O mesmo estudo ⁽⁴⁴⁾ esclarece que, a deficiência hormonal, inerente à menopausa, pode comprometer negativamente a angiogénese, nomeadamente através da redução da síntese de óxido nítrico, um importante vasodilatador, da diminuição da proliferação de células endoteliais e do aumento da resistência vascular periférica.

A utilização de THS em mulheres pós-menopáusicas tem sido amplamente estudada pela sua potencial influência sobre a saúde periodontal. A grande maioria dos estudos incluídos aponta para um efeito benéfico da THS na manutenção dos parâmetros clínicos periodontais ao longo do tempo, tais como BOP, PD e mobilidade dentária ^(13, 48).

Além da melhoria clínica, Soliman et al. (2022) ⁽⁵⁾ sugerem que a THS poderá modular favoravelmente o ecossistema oral, com redução de patogéneos como *Tannerella forsythia* e *Porphyromonas gingivalis* em bolsas ≥ 4 mm e ≥ 6 mm e permitir um aumento de géneros bacterianos associados à saúde periodontal, como *Streptococcus oralis*, *Actinomyces massiliensis* e *Rothia dentocariosa*.

Adicionalmente, estudos verificaram que a THS também poderá modular a resposta inflamatória. O estudo de Man et al. (2024) ⁽¹³⁾ verificou níveis reduzidos de IL-1 β , IL-6 e TNF- α em mulheres sob THS em comparação com não utilizadoras, sugerindo um possível efeito anti-inflamatório da THS. Também, Yan et al. (2023) ⁽²³⁾ corroborou esta possível associação, uma vez que verificou que o uso de THS, no caso progesterona, potenciou o efeito anti-inflamatório após SRP. No entanto, na ausência de SRP, a THS agravou a inflamação, o que demonstra que os efeitos da THS isolados, sem alterações nos hábitos das mulheres menopáusicas, como higiene oral e regularidade das consultas ao Médico Dentista, poderão não ser suficiente para melhorar ou manter os parâmetros periodontais prévios.

Relativamente ao impacto ósseo, Wang et al. (2015) ⁽²⁵⁾, Man et al. (2024) ⁽¹³⁾ e Payne et al. (1997) ⁽²⁷⁾ demonstraram que existia uma maior perda de ACH em mulheres que não estavam sob THS e, além desse resultado, houve também manutenção tanto da densidade como da altura óssea a nível alveolar em mulheres sob THS. O estudo de Payne et al. (1999) ⁽²⁸⁾ corroborou estes resultados, uma vez que verificou que mulheres com deficiência hormonal estavam associadas a uma perda mais acentuada da densidade na crista alveolar, ao nível dos molares, em comparação com mulheres sob terapia.

Contudo, os resultados apresentam-se heterogêneos e, nem todos os estudos corroboraram este possível efeito protetor da THS na saúde periodontal. Somente Pizzo et al. (2011) ⁽⁴⁷⁾ não verificou um efeito protetor por parte da THS na PD e CAL quando comparadas com mulheres sob THS e não utilizadoras. Apenas se observou melhorias ao nível do IP e BOP, sendo estas melhorias atribuídas, segundo os autores, a uma possível melhoria no controlo da higiene oral no grupo sob THS. Também, Streckfus et al. (1997) ⁽⁴⁶⁾, por sua vez, reportaram níveis aumentados de IL-6 salivar em mulheres sob THS, além de uma maior perda dentária e menor DMO, quando comparadas com mulheres pré-menopáusicas. Tais resultados poderão indicar que os efeitos hormonais da THS isolados, não são suficientes para compensar o impacto da menopausa sobre a saúde oral.

Os estudos disponíveis sugerem que, globalmente, a THS poderá ter um papel benéfico na saúde periodontal, tanto a nível ósseo como a nível microbiano e inflamatório. No entanto, é importante reforçar que os efeitos provocados por esta terapia não devem ser analisados de forma isolada. O impacto da THS pode depender de vários fatores, incluindo a dose, a formulação hormonal, o período decorrido desde o início da menopausa, a idade e a presença de comorbilidades ⁽⁴⁷⁾. Também, a higiene oral e a frequência às consultas de Medicina Dentária continuam a ser imperativas para a prevenção e controlo da doença periodontal. Assim, a THS não deverá ser considerada como um tratamento definitivo da doença periodontal nesta população, mas sim como um possível coadjuvante para a manutenção de parâmetros clínicos periodontais estáveis ao longo do tempo.

As principais limitações encontradas na realização da presente Revisão Sistemática foram principalmente a escassez de estudos longitudinais que nos permitissem inferir causalidade dos resultados encontrados em relação aos quatro pilares desta monografia: alterações no metabolismo ósseo, alterações na microbiota oral, alterações imunológicas e cicatriciais e THS. Também, são limitações da presente revisão a heterogeneidade metodológica dos estudos incluídos, a ausência de controlo de alguns fatores de confusão em alguns estudos, tais como higiene oral, diabetes e tabagismo e a variabilidade na caracterização da THS.

Assim, e com vista à obtenção de dados mais relevantes sobre o impacto da menopausa na saúde periodontal, torna-se imperativo desenvolver estudos clínicos randomizados com protocolos de investigação uniformizados, considerando igualmente a análise de objetivos e resultados centrados no paciente, com avaliações a longo prazo.

V. CONCLUSÃO

A presente Revisão Sistemática permitiu consolidar o conhecimento atual sobre o impacto da menopausa na saúde periodontal, através da análise integrada de quatro eixos fundamentais: metabolismo ósseo, microbiota oral, alterações imunológicas e vasculares, e o papel da Terapia Hormonal de Substituição (THS). Os resultados sugerem que a deficiência hormonal, característica da menopausa, contribui para a disfunção do microambiente periodontal, promovendo uma maior perda óssea alveolar, inflamação persistente e desequilíbrio da microbiota subgengival.

A THS revelou-se, em alguns estudos, associada a melhorias nos parâmetros clínicos periodontais e a uma menor presença de patógenos orais, o que indica um possível efeito protetor. Contudo, estes efeitos parecem depender de diversos fatores, como a higiene oral, o tempo de início da terapia e o estado periodontal prévio. A integração da saúde oral nos cuidados multidisciplinares dirigidos à mulher menopáusicas revela-se, assim, essencial para uma abordagem clínica mais eficaz e preventiva.

Ainda que os resultados apontem para relações consistentes entre menopausa e agravamento periodontal, a escassez de estudos longitudinais, a heterogeneidade metodológica e o controlo limitado de fatores confundidores impedem uma inferência causal robusta. Futuras investigações deverão focar-se na clarificação do papel da THS, no desenvolvimento de protocolos clínicos específicos para esta população e na identificação precoce de marcadores de risco que possam orientar estratégias de intervenção mais personalizadas.

VI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ciesielska A, Kusiak A, Ossowska A, Grzybowska ME. Changes in the Oral Cavity in Menopausal Women-A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;19(1).
2. Suri V, Suri V. Menopause and oral health. *J Midlife Health*. 2014;5(3):115-20.
3. Frutos R, Rodríguez S, Miralles-Jorda L, Machuca G. Oral manifestations and dental treatment in menopause. *Med Oral*. 2002;7(1):26-30, 1-5.
4. Gersh FL, Lavie CJ. Menopause and hormone replacement therapy in the 21st century. *Heart*. 2020;106(7):479-81.
5. Soliman AI, LaMonte MJ, Hovey KM, McSkimming DI, Andrews CA, Diaz PI, et al. Relationship between the subgingival microbiome and menopausal hormone therapy use: The Buffalo OsteoPerio study. *J Periodontol*. 2022;93(11):1635-48.
6. Buencamino MC, Palomo L, Thacker HL. How menopause affects oral health, and what we can do about it. *Cleve Clin J Med*. 2009;76(8):467-75.
7. Grossi SG, Zambon JJ, Ho AW, Koch G, Dunford RG, Machtei EE, et al. Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. *J Periodontol*. 1994;65(3):260-7.
8. Barros SP, Offenbacher S. Modifiable risk factors in periodontal disease: epigenetic regulation of gene expression in the inflammatory response. *Periodontol 2000*. 2014;64(1):95-110.
9. Lee Y, Kim I, Song J, Hwang KG, Choi B, Hwang SS. The relationship between hormone replacement therapy and periodontal disease in postmenopausal women: a cross-sectional study the Korea National Health and Nutrition Examination Survey from 2007 to 2012. *BMC Oral Health*. 2019;19(1):151.
10. Vieira AT, Castelo PM, Ribeiro DA, Ferreira CM. Influence of oral and gut microbiota in the health of menopausal women. *Frontiers in Microbiology*. 2017;8(SEP).

11. Faienza MF, Ventura A, Marzano F, Cavallo L. Postmenopausal osteoporosis: the role of immune system cells. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:575936.
12. Butala S, Palomo L. Reduced Bone Mineral Density May Increase the Incidence of Clinical Attachment Loss in Postmenopausal Women. *J Evid Based Dent Pract*. 2018;18(4):352-4.
13. Man Y, Zhang C, Cheng C, Yan L, Zong M, Niu F. Hormone replacement therapy and periodontitis progression in postmenopausal women: A prospective cohort study. *J Periodontal Res*. 2024;59(5):929-38.
14. Jayusman PA, Nasruddin NS, Baharin B, Ibrahim NI, Ahmad Hairi H, Shuid AN. Overview on postmenopausal osteoporosis and periodontitis: The therapeutic potential of phytoestrogens against alveolar bone loss. *Frontiers in Pharmacology*. 2023;14.
15. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL, Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*. 1998;25(2):134-44.
16. Mariotti A. Sex steroid hormones and cell dynamics in the periodontium. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1994;5(1):27-53.
17. Tarkkila L, Kari K, Furuholm J, Tiitinen A, Meurman JH. Periodontal disease-associated micro-organisms in peri-menopausal and post-menopausal women using or not using hormone replacement therapy. A two-year follow-up study. *BMC Oral Health*. 2010;10:10.
18. Haas AN, Rösing CK, Oppermann RV, Albandar JM, Susin C. Association among menopause, hormone replacement therapy, and periodontal attachment loss in southern Brazilian women. *J Periodontol*. 2009;80(9):1380-7.
19. Mascarenhas P, Gapski R, Al-Shammari K, Wang HL. Influence of sex hormones on the periodontium. *J Clin Periodontol*. 2003;30(8):671-81.
20. Moola S MZ, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, Currie M, Lisy K, Qureshi R, Mattis P, Mu P. Systematic reviews of etiology and risk (2020). In: Aromataris E LC, Porritt K, Pilla B, Jordan Z, editor. *JB I Manual for Evidence Synthesis*. Adelaide: JBI; 2024.
21. Riva JJ, Malik KM, Burnie SJ, Endicott AR, Busse JW. What is your research question? An introduction to the PICOT format for clinicians. *J Can Chiropr Assoc*. 2012;56(3):167-71.

22. Institute JB. Critical Appraisal Tools Adelaide: Joanna Briggs Institute; 2020 [Available from: <https://jbi.global/critical-appraisal-tools>].
23. Yan S, Man Y, Lu J, Cui L, Niu F, Qin J. The "double-edged" role of progesterone in periodontitis among perimenopausal women undergoing or not undergoing scaling and root planing. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1224763.
24. LaMonte MJ, Andrews CA, Hovey KM, Buck MJ, Li L, McSkimming DI, et al. Subgingival microbiome is associated with alveolar bone loss measured 5 years later in postmenopausal women. *J Periodontol*. 2021;92(5):648-61.
25. Wang Y, LaMonte MJ, Hovey KM, Mai X, Tezal M, Millen AE, et al. Association of serum 17 β -estradiol concentration, hormone therapy, and alveolar crest height in postmenopausal women. *J Periodontol*. 2015;86(4):595-605.
26. Reinhardt RA, Payne JB, Maze C, Babbitt M, Nummikoski PV, Dunning D. Gingival fluid IL-1 β in postmenopausal females on supportive periodontal therapy. A longitudinal 2-year study. *J Clin Periodontol*. 1998;25(12):1029-35.
27. Payne JB, Zachs NR, Reinhardt RA, Nummikoski PV, Patil K. The association between estrogen status and alveolar bone density changes in postmenopausal women with a history of periodontitis. *J Periodontol*. 1997;68(1):24-31.
28. Payne JB, Reinhardt RA, Nummikoski PV, Patil KD. Longitudinal alveolar bone loss in postmenopausal osteoporotic/osteopenic women. *Osteoporos Int*. 1999;10(1):34-40.
29. Park KY, Kim MH, Choi SH, Pang EK. Association of periodontitis with menopause and hormone replacement therapy: a hospital cohort study using a common data model. *Journal of Periodontal and Implant Science*. 2022;52(6).
30. LaMonte MJ, Hovey KM, Genco RJ, Millen AE, Trevisan M, Wactawski-Wende J. Five-year changes in periodontal disease measures among postmenopausal females: the Buffalo OsteoPerio study. *J Periodontol*. 2013;84(5):572-84.
31. Gomes-Filho IS, Oliveira TJ, Passos JS, Cerqueira Ede M, da Cruz SS, Barreto ML, et al. Effect of osteoporosis on periodontal therapy among postmenopausal women. *Gerodontology*. 2013;30(1):40-8.

32. Tezal M, Wactawski-Wende J, Grossi SG, Ho AW, Dunford R, Genco RJ. The relationship between bone mineral density and periodontitis in postmenopausal women. *J Periodontol*. 2000;71(9):1492-8.
33. Takahashi O, Yoshihara A, Nakamura K, Miyazaki H. Association between periodontitis and systemic bone mineral density in Japanese community-dwelling postmenopausal women. *J Dent*. 2012;40(4):304-11.
34. Savić Pavičin I, Dumančić J, Jukić T, Badel T. The relationship between periodontal disease, tooth loss and decreased skeletal bone mineral density in ageing women. *Gerodontology*. 2017;34(4):441-5.
35. Richa, R Y, Puranik MP, Shrivastava A. Association between osteoporosis and periodontal disease among postmenopausal Indian women. *J Investig Clin Dent*. 2017;8(3).
36. Pepelassi E, Nicopoulou-Karayianni K, Archontopoulou AD, Mitsea A, Kavadella A, Tsiklakis K, et al. The relationship between osteoporosis and periodontitis in women aged 45-70 years. *Oral Dis*. 2012;18(4):353-9.
37. Lee Y. Association between osteoporosis and periodontal disease among menopausal women: The 2013-2015 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS One*. 2022;17(3):e0265631.
38. Gondim V, Aun J, Fukuda CT, Takayama L, Latorre Mdo R, Pannuti CM, et al. Severe loss of clinical attachment level: an independent association with low hip bone mineral density in postmenopausal females. *J Periodontol*. 2013;84(3):352-9.
39. Gil-Montoya JA, Garrido-Martínez M, Barrios-Rodríguez R, Ramos-García P, Lenouvel D, Montes-Castillo C, et al. Association between low bone mineral density and periodontitis in generally healthy perimenopausal women. *J Periodontol*. 2021;92(1):95-103.
40. Bertulucci Lde A, Pereira FM, de Oliveira AE, Brito LM, Lopes FF. [Periodontal disease in women in post-menopause and its relationship with osteoporosis]. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2012;34(12):563-7.
41. Ayed MS, Alsharif AF, Divakar DD, Jhugroo C, Alosaimi B, Mustafa M. Evaluating the possible association between systemic osteoporosis and periodontal disease progression in postmenopausal women. *Dis Mon*. 2019;65(6):193-215.

42. Genco RJ, LaMonte MJ, McSkimming DI, Buck MJ, Li L, Hovey KM, et al. The Subgingival Microbiome Relationship to Periodontal Disease in Older Women. *J Dent Res*. 2019;98(9):975-84.
43. Brennan RM, Genco RJ, Wilding GE, Hovey KM, Trevisan M, Wactawski-Wende J. Bacterial species in subgingival plaque and oral bone loss in postmenopausal women. *J Periodontol*. 2007;78(6):1051-61.
44. Scardina GA, Messina P. Oral microcirculation in post-menopause: a possible correlation with periodontitis. *Gerodontology*. 2012;29(2):e1045-51.
45. Potdar R, Ramesh A, Rajesh A. Evaluation of salivary IL-8 and calcium levels in postmenopausal females with and without periodontitis-A comparative study. *Indian J Dent Res*. 2023;34(1):45-8.
46. Streckfus CF, Johnson RB, Nick T, Tsao A, Tucci M. Comparison of alveolar bone loss, alveolar bone density and second metacarpal bone density, salivary and gingival crevicular fluid interleukin-6 concentrations in healthy premenopausal and postmenopausal women on estrogen therapy. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1997;52(6):M343-51.
47. Pizzo G, Guiglia R, Licata ME, Pizzo I, Davis JM, Giuliana G. Effect of hormone replacement therapy (HRT) on periodontal status of postmenopausal women. *Med Sci Monit*. 2011;17(4):Ph23-7.
48. López-Marcos JF, García-Valle S, García-Iglesias AA. Periodontal aspects in menopausal women undergoing hormone replacement therapy. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2005;10(2):132-41.

