

## **Disfunção temporomandibular e sua relação com os hormônios estrogênio e progesterona: uma revisão integrativa**

## **Temporomandibular dysfunction and its relation to the hormone's estrogen and progesterone: an integrative review**

DOI:10.34119/bjhrv6n3-220

Recebimento dos originais: 26/04/2023

Aceitação para publicação: 29/05/2023

### **Amanda Almeida da Silva**

Graduanda em Odontologia

Instituição: Universidade Federal do Maranhão (UFMA)

Endereço: Av. dos Portugueses, Vila Bacanga, São Luís – MA, CEP: 65085-580

E-mail: amandalmesilva@gmail.com

### **Ana Beatriz Duarte Fonseca**

Graduanda em Odontologia

Instituição: Universidade Federal do Maranhão (UFMA)

Endereço: Av. dos Portugueses, Vila Bacanga, São Luís – MA, CEP: 65085-580

E-mail: beatrizfonseca203@hotmail.com

### **Handerson Carvalho Godinho Silva**

Graduando em Odontologia

Instituição: Universidade Federal do Maranhão (UFMA)

Endereço: Av. dos Portugueses, Vila Bacanga, São Luís – MA, CEP: 65085-580

E-mail: handersoncarvalho20@gmail.com

### **Israel Monteiro Araújo**

Graduando em Odontologia

Instituição: Universidade Federal do Maranhão (UFMA)

Endereço: Av. dos Portugueses, Vila Bacanga, São Luís – MA, CEP: 65085-580

E-mail: misraelrocha709@gmail.com

### **Elza Bernardes Monier**

Doutora em Ciências Médicas

Instituição: Universidade Federal do Maranhão (UFMA)

Endereço: Av. dos Portugueses, Vila Bacanga, São Luís – MA, CEP: 65085-580

E-mail: elza.bernardes@ufma.br

## **RESUMO**

**Introdução:** Estudos recentes sugerem que as variações dos hormônios ovarianos estrogênio e progesterona no organismo de algumas mulheres têm sido uma das possíveis causas para o surgimento da disfunção temporomandibular (DTM), e a sintomatologia dolorosa da DTM, em alguns casos, ocorrem acompanhando os ciclos mensais das mulheres. **Objetivo:** Discorrer, a partir de uma revisão de literatura, sobre a relação entre a presença e/ou alteração nos hormônios estrogênio e progesterona, e a síndrome da desordem temporomandibular, no que se refere à predisposição, desencadeamento ou modificação do curso da patologia ou sintomatologia. **Método:** Realizou-se uma revisão integrativa de literatura, considerando as bases de dados

PUBMED, SCIELO, SciVerse Scopus, BVS, Periódicos CAPES, Google Acadêmico, CLINICAL TRIALS e ISRCTN registry. Foram incluídos estudos epidemiológicos, observacionais, clínicos e experimentais, publicados entre 2013 e 2023, disponíveis em texto completo (*free full text*) nos idiomas português, inglês ou espanhol, e com relação direta à questão de pesquisa. Resultados: Foram selecionados 22 artigos, que, sumariamente, demonstraram que as variações nos níveis séricos de estrogênio e progesterona podem influenciar na formação e/ou no nível de sintomatologia da DTM. Conclusão: A partir deste estudo, foi possível evidenciar a relação entre os hormônios estrogênio e progesterona e a DTM, onde ambos tendem a aparecer com funções antagonistas, sejam ensejando a formação da patologia articular na articulação temporomandibular, no caso da atuação do estrogênio; ou modulando o seu limiar de dor, de forma benéfica, no caso da progesterona.

**Palavras-chave:** “transtornos da articulação temporomandibular”, “estrogênios”, “progesterona”.

### ABSTRACT

**Introduction:** Recent studies suggest that the variations of the ovarian hormones estrogen and progesterone in the organism of some women have been one of the possible causes for the emergence of temporomandibular dysfunction (TMD), and the painful symptomatology of TMD, in some cases, occur following the monthly cycles of women. **Objective:** To discuss, on the basis of a literature review, the relationship between the presence of and/or alterations in the estrogen and progesterone hormones, and temporomandibular disorder syndrome, with regard to predisposition, triggering or modification of the course of the pathology or symptomatology. **Method:** An integrative literature review was carried out, considering the databases PUBMED, SCIELO, SciVerse Scopus, BVS, Periódicos CAPES, Google Acadêmico, CLINICAL TRIALS and ISRCTN registry. We included epidemiological, observational, clinical and experimental studies, published between 2013 and 2023, available in full text (*free full text*) in Portuguese, English or Spanish, and with direct relation to the research question. **Results:** 22 articles were selected, which briefly demonstrated that variations in serum levels of estrogen and progesterone can influence the formation and/or level of TMD symptoms. **Conclusion:** From this study it was possible to highlight the relationship between estrogen and progesterone and TMD, where both hormones tend to appear with antagonistic functions, either by causing the formation of joint pathology in the temporomandibular joint, in the case of estrogen action, or modulating its pain threshold, beneficially, in the case of progesterone.

**Keywords:** “temporomandibular joint disorders”, “estrogen”, “progesterone”.

## 1 INTRODUÇÃO

O sistema hormonal feminino possui três classificações de hormônios, quais sejam: o hormônio liberador de gonadotrofina (LHRH ou GnRH); o hormônio foliculoestimulante (FSH) e o luteinizante (LH); e os hormônios estrogênio e progesterona. Os níveis desses hormônios se distinguem em cada fase na vida da mulher, seja na adolescência, menopausa, gravidez, ou mesmo na utilização de anticoncepcionais. Principalmente os hormônios progesterona e estrogênio, onde a flutuação de seus níveis séricos estão totalmente dependentes

das fases do próprio ciclo mensal da mulher(GUYTON A. C.; HALL J.E., 2021; PERUGA; PIWNIK; LIS, 2023).

Estes hormônios possuem várias funções no organismo, desde funções primárias como o crescimento dos tecidos relacionados aos órgãos sexuais, e outras funções como o desenvolvimento do esqueleto axial, no caso do estrogênio. Além de funções como a preparação do útero para a implantação do óvulo fertilizado, no caso da progesterona. Alterações nesses hormônios levam a vários distúrbios no organismo feminino, repercutindo em síndromes que podem afetar muitos tecidos do corpo, bem como estruturas articulares(GUYTON A. C.; HALL J.E., 2021; KETHA; GIRTMAN; SINGH, 2015).

Vários estudos relatam que as mulheres são geneticamente predispostas a experimentar certos distúrbios de dor crônica. Algumas condições de dor crônica, como endometriose (MEHEDINTU et al., 2014), vulvodinia (SHAH; HOFFSTETTER, 2014) e dor menstrual, são específicas do sexo feminino. Além disso, há relatos de que os distúrbios de dor crônica que afetam ambos os sexos têm se mostrado mais prevalentes em mulheres, a exemplo da fibromialgia, síndrome do intestino irritável e distúrbios da articulação temporomandibular (DTM)(HORNUNG et al., 2020).

As mulheres têm 1,5 a 2 vezes mais chances de sofrer de disfunção temporomandibular (DTM), com o início da dor ocorrendo normalmente durante a idade reprodutiva, sendo verificado a presença de receptores de estrogênio de alta afinidade em pacientes com DTM (VILANOVA et al., 2015).

Ademais, a literatura relata evidências de variações de dor orofacial ao longo do ciclo menstrual, com aumento da sensibilidade à dor no final da fase lútea e pico durante a menstruação. Com mulheres grávidas ou na pós-menopausa relataram uma diminuição na sensibilidade à dor orofacial, particularmente DTM, com algumas mulheres na pós-menopausa relatando que a dor da DTM ressurge após a terapia de reposição hormonal (TRH)(HORNUNG et al., 2022).

Embora as causas da DTM sejam multifatoriais e complexas, os principais fatores já estão bem estabelecidos na literatura. Entretanto, os mecanismos subjacentes que tornam a dor da DTM mais prevalente e grave nas mulheres não são claros, mas os hormônios ovarianos estrogênio e progesterona têm sido implicados como uma das possíveis causas.

Nessa perspectiva, o presente trabalho visa discorrer, a partir de uma revisão de literatura, sobre a relação entre a presença e/ou alteração nos hormônios estrogênio e progesterona, e a síndrome da desordem temporomandibular, no que se refere à predisposição, desencadeamento ou modificação do curso da patologia ou sintomatologia.

## 2 METOLOGIA

### 2.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA

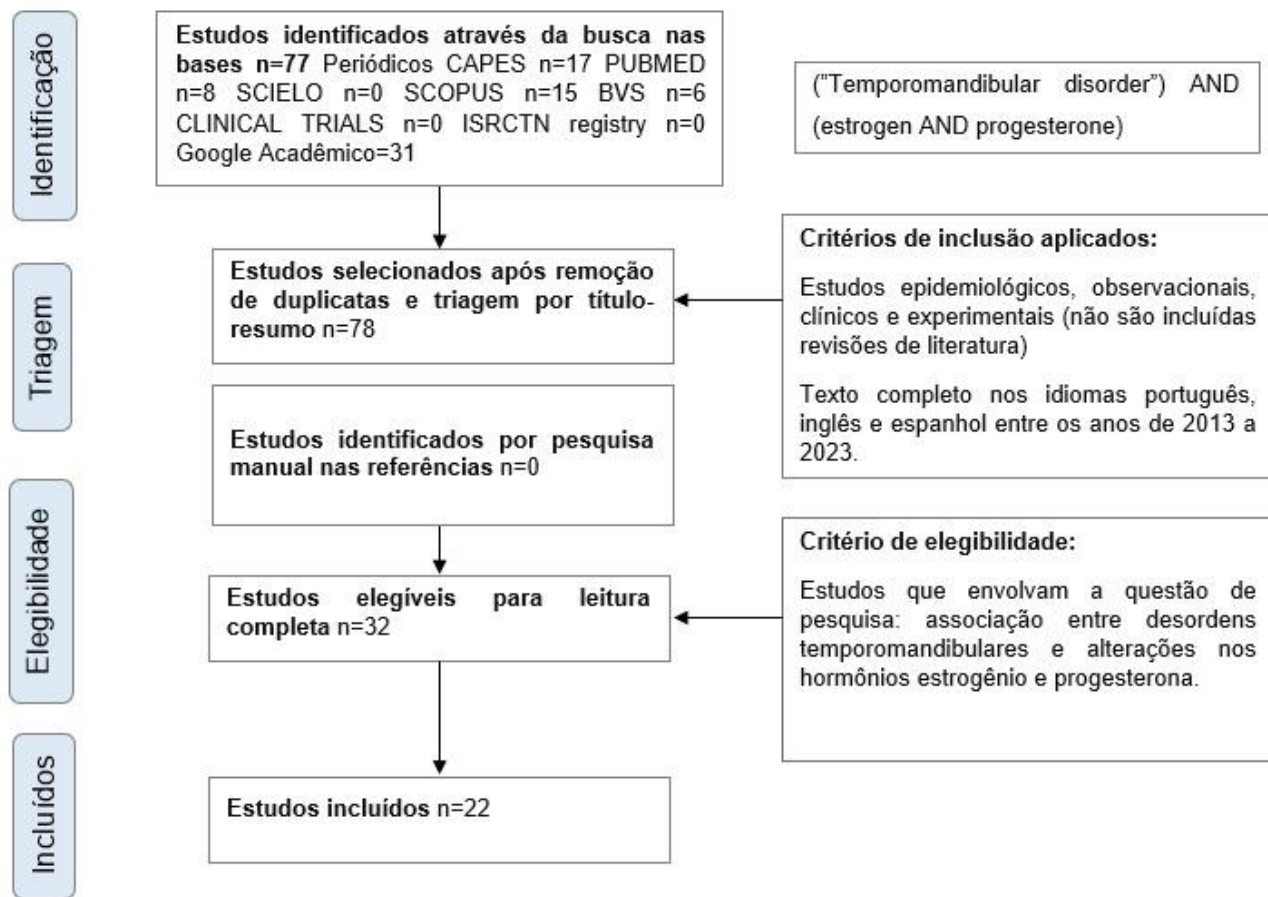
Trata-se de uma revisão integrativa, cujo objetivo consiste em discorrer sobre a presença e/ou alteração os hormônios estrogênio e progesterona, e a síndrome da desordem temporomandibular, no que se refere à predisposição, desencadeamento ou modificação do curso da patologia ou sintomatologia. O estudo foi conduzido através de uma busca nas bases de dados PUBMED, SCIELO, SciVerse Scopus, BVS, Periódicos CAPES, Google Acadêmico, CLINICAL TRIALS e ISRCTN registry utilizando os descritores: “temporomandibular disorder”, “estrogen” e “progesterone” determinados segundo pesquisa nas bases Emtree terms, Medical Subject Headings (MeSH) e Health Science Descriptors (DeCS).

Os critérios de inclusão foram estudos epidemiológicos, observacionais, clínicos e experimentais, publicados entre 2013 e 2023, disponíveis em texto completo (*free full text*) nos idiomas português, inglês ou espanhol, com relação direta à questão de pesquisa com relação com a questão de pesquisa, e foram excluídos os trabalhos de artigos de revisão de qualquer modalidade. Para organização dos dados e construção do corpo do artigo utilizou-se o programa Word (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA, versão 2019).

### 2.2 PROCESSO DE SELEÇÃO E COLETA DE DADOS

A busca foi realizada no período 15 de fevereiro de 2023 a 26 de fevereiro de 2023, nas bases de dados já identificadas, de acordo com os critérios estabelecidos. Ao final da busca nas bases, sendo realizada também uma busca manual em suas referências para identificar estudos que não puderem ser cobertos pela estratégia de pesquisa abordada. As referências então foram importadas para o software *Mendeley* (Elsevier, Amsterdam, Holanda) sendo removidas as duplicatas. O fluxograma descrito está disponível na figura 1.

Figura 1 - Fluxograma de seleção de artigo.



Fonte: Autores (2023).

### 3 RESULTADOS

A amostra do presente estudo foi constituída por 22 artigos, cujos aspectos gerais estão descritos na tabela 1. De um modo geral, os estudos demonstraram que as variações nos níveis séricos de estrogênio e progesterona podem influenciar na formação e/ou no nível de sintomatologia da DTM.

Tabela 1 - Características dos estudos selecionados.

| AUTORES                              | ESTUDO   | OBJETIVO   | ASSOCIAÇÃO ENTRE DESORDENS TEMPOROMANDIBULARES E ALTERAÇÕES NOS HORMÔNIOS ESTROGÊNIO E PROGESTERONA.  |
|--------------------------------------|--|--|---|
| (BAYU ROSANTO; SOETJI RAHAJOE, 2020) | Effects of estradiol hormone in menopausal women on anterior disc displacement of temporomandibular joint. | Determinar o efeito do nível do hormônio estradiol em mulheres na menopausa no deslocamento anterior do disco temporal da articulação temporomandibular. | O valor médio do hormônio estradiol em mulheres na menopausa que apresentam deslocamento anterior do disco é maior do que o valor médio do hormônio estradiol em mulheres na menopausa que não apresentam deslocamento anterior do disco. Vários estudos mostraram resultados diferentes sobre o efeito do hormônio estradiol no deslocamento anterior do disco. Este estudo mostra que existe influência do hormônio |

|                          |  |   |  |
|--------------------------|--|---|--|
|                          |  |   | estradiol na incidência de deslocamento anterior do disco, embora não seja tão estatisticamente significativa.   |
| (CAIRNS, 2016)           | The role of glutamate and peripheral N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) receptors in masticatory muscle pain mechanisms.  | Determinar se a ativação dos receptores periféricos de N-Metil-D-Aspartato (NRs) causariam dor nos músculos mastigatórios e se desempenha um papel mecanicista nas condições crônicas de dor muscular mastigatória, através da excitação de nociceptores.   | O glutamato, dependendo da concentração, pode excitar e sensibilizar mecanicamente nociceptores dos músculos mastigatórios e que isso ocorre por meio da ativação de NRs. Obteve-se também como resultado no estudo que a resposta do glutamato é sexualmente dimórfica, ou seja, a percepção de dor era maior nas mulheres. Devido a expressão de NRs por aferentes dos músculos mastigatórios ser diretamente controlado pelos níveis de estrogênio. |
| (CHALKOO; AHMAD, 2014)   | Possible role of estrogen in temporomandibular disorders in female subjects: A research study.   | Determinar se os hormônios reprodutivos femininos desempenham um papel etiológico nas DTMs.   | Uma associação estatisticamente significativa foi encontrada entre o nível do hormônio sexual feminino estrogênio ( $\beta$ -estradiol) e disfunções temporomandibulares. Com as mulheres entre as faixas etária de 20 a 40 anos sendo o principal grupo atingido por esta patologia.  |
| (FIGUEROBA et al., 2015) | Dependence of cytokine levels on the sex of experimental animals: A pilot study on the effect of estrogen in the temporomandibular joint synovial tissues.                                       | Avaliar os efeitos do 17 $\beta$ -estradiol (E2) sobre espessura da cartilagem e níveis de citocinas na articulação temporomandibular (TMJ).  | Níveis elevados de estradiol, e diminutos de testosterona, foram relacionados a uma tendência a remodelação óssea reabsortiva, redução da espessura articular, com diferenciação das células cartilagíneas em tecido ósseo, além da inibição dos condrócitos e apoptose dessas células, diminuição da camada fibrosa e aumento da camada hipertrófica.   |
| (HORNUNG et al., 2020)   | Progesterone and Allopregnanolone Rapidly Attenuate Estrogen-Associated Mechanical Allodynia in Rats with Persistent Temporomandibular Joint Inflammation.                                       | Avaliar se a Alopregnanolona (metábolo do hormônio progesterona) pode atenuar a alodinia inflamatória da ATM provocada pelo hormônio estrogênio.  | A remoção da fonte de hormônios ovarianos endógenos reduz o quadro de alodinia inflamatória da ATM, assim como a progesterona e alopregnanolona são capazes de atenuar o retorno da alodinia provocado pelo estrogênio.  |
| (HORNUNG et al., 2022)   | Sigma-1 receptors and progesterone metabolizing enzymes in nociceptive sensory neurons of the female rat trigeminal ganglia: A neural substrate for the antinociceptive actions of progesterone. | Determinar os mecanismos subjacentes aos efeitos da progesterona sobre as dores orofaciais através da investigação da presença dos receptores Sig-1R e/ou enzimas envolvidas na conversão de progesterona em alopregnanolona na população nociceptiva de neurônios sensoriais dos gânglios do trigêmeo em ratos e suas possíveis variações de expressão ao longo do diestrus, proestrus e estrus. | A progesterona atua de maneira protetora e antinociceptiva aos estímulos nociceptivo, ação deletéria e inflamatória do estradiol modulando seus efeitos, ao potencializar os receptores GABA-A. Assim a progesterona pode reduzir a dor orofacial.   |
| (KOU et al., 2014)       | Estradiol-potentiated cadherin-11 in synovial membrane involves in temporomandibular joint inflammation in rats.   | Avaliar se o estrogênio poderia potencializar a caderina-11 em sinoviócitos e contribuir para a dor inflamatória da ATM.  | O estrogênio potencializou a expressão da caderina-11 nos sinoviócitos proliferados da ATM inflamada parcialmente através do receptor de estrogênio e da via NF-kB. O estrogênio também agravou a inflamação da ATM ou a dor inflamatória parcialmente através da liberação mediada pela caderina-   |

|  |   |  |  |
|--|---|--|--|
|  |   |  | 11 de citocinas pró-inflamatórias e enzimas nos sinoviócitos.  |
| (KOU et al., 2015)                         | Estradiol Promotes M1-like Macrophage Activation through Cadherin-11 To Aggravate Temporomandibular Joint Inflammation in Rats.   | Verificar e testar como o estrogênio afeta a polarização de macrófagos semelhantes a M1/M2 e, em seguida, analisar como ele contribui para a inflamação das articulações temporomandibulares.                  | O estrogênio poderia promover a ativação de macrófagos semelhantes a M1 por meio da caderina-11 para agravar o quadro agudo de inflamação na articulação temporomandibular.  |
| (MADANI et al., 2013)                      | A cross-sectional study of the relationship between serum sexual hormone levels and internal derangement of temporomandibular joint.  | Avaliar o estado de hormônios sexuais em um grupo de mulheres com estalidos na ATM na fase lútea do ciclo menstrual, para identificar uma relação entre os níveis séricos desses hormônios e o quadro clínico. | Existe uma relação entre o nível sérico mais baixo de progesterona e a prevalência do estalido na ATM, assim como o estrogênio endógeno pode afetar o osso, cartilagem e estruturas relacionadas, estimulando uma resposta inflamatória específica, que pode levar ao quadro de DTM.                                 |
| (MAYORAL; ESPINOSA; MONTIEL, 2013)         | ASSOCIATION BETWEEN SIGNS AND SYMPTOMS OF TEMPOROMANDIBULAR DISORDERS AND PREGNANCY (CASE CONTROL STUDY) ASOCIACIÓN ENTRE LOS SIGNOS Y SÍNTOMAS DE LOS TRASTORNOS TEMPOROMANDIBULARES Y EL EMBARAZO (ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES). | Determinar a associação entre os sinais e sintomas da disfunção temporomandibular e a gravidez.  | Existe uma relação entre a gravidez e a presença dos hormônios que acompanham essa fase com a DTM, onde o estudo aponta que as mulheres que se encontravam nesta condição apresentaram menor prevalência de DTM.   |
| (PARK et al., 2019)                        | Estrogen Selectively Enhances TMJ Disc but Not Knee Meniscus Matrix Loss.   | Realizar uma análise comparativa sobre o efeito que o hormônio estrogênio causa na fibrocartilagem da ATM e na fibrocartilagem do menisco do joelho.   | A indução de E2 sugere que as proteinases podem juntas contribuir para a perda de fibrocartilagem da ATM mediada por esse hormônio que possui alta especificidade para esse tecido.  |
| (PATIL et al., 2015)                       | Role of female reproductive hormones estrogen and progesterone in temporomandibular disorder in female patients.  | Avaliar o papel do estrogênio sérico e progesterona em sujeitos femininos com DTM e para comparar o nível sérico de estrogênio e progesterona em suave, moderado, e casos graves de DTM.                       | O nível sérico elevado de estrogênio e uma redução no nível de progesterona podem ser fatores etiológicos para DTM.  |
| (RIBEIRO-DASILVA; FILLINGIM; WALLET, 2017) | Estrogen-Induced Monocytic Response Correlates with Temporomandibular Disorder Pain: A Case Control Study.  | Determinar se mulheres com DTM exibem uma resposta hiper inflamatória monocítica em comparação com mulheres sem DTM e examinar associações de respostas inflamatórias monocíticas com dor clínica.             | O estudo demonstrou a existência de um fenótipo hiper-responsivo monocítico TLR4 em mulheres com DTM e que as concentrações de estrogênio como as observadas durante a fase folicular do ciclo menstrual, exacerbam a hiper responsividade, que é influenciada pelo tipo e quantidade de expressão do RE monocítico. |
| (SAJJAD et al., 2016)                      | Sex-dependent activity of the spinal excitatory amino acid transporter: Role of estrous cycle.  | Investigar as diferenças entre os sexos na captação de glutamato na medula espinhal e como ela varia ao longo do ciclo estral.   | A atividade do EAAT espinhal nas fêmeas é diferente da dos machos e varia ao longo do ciclo estral. Além disso, os níveis de expressão dos receptores de estrogênio também mostraram um padrão dependente do ciclo que pode afetar a função e a expressão dos EAATs.   |

|                             |  |   |   |
|-----------------------------|--|---|---|
| (TRAUB; JI, 2013)           | Sex differences and hormonal modulation of deep tissue pain.   | Determinar os mecanismos e as razões pelas quais o E2 contribui de forma direcionada para os distúrbios degenerativos da ATM.   | Níveis diminuídos de E2 foram determinantes para perda significativa de colágeno e GAG na fibrocartilagem da ATM, justificado pela expressão aumentada de MMP9 e MMP13.   |
| (VARA; GOSAI, 2022)         | A study of pain perception by cold pressure test in young females during the different phases of menstrual cycle.                      | Diferenciar o estímulo da sensação de dor em termos de limiar de dor, tolerância à dor, intensidade da dor, desconforto da dor em mulheres com menstruação normal durante diferentes fases através do uso do teste de pressão a frio. | Há diferença na percepção da dor durante as diferentes fases da menstruação na forma de intensidade de dor alta e significativa, dor desagradável e tolerância à dor durante a fase folicular devido à flutuação hormonal e às diferenças na reatividade do sistema nervoso autônomo. ser o mecanismo subjacente a esses achados.   |
| (VILANOVA et al., 2015)     | Hormonal Fluctuations Intensify Temporomandibular Disorder Pain Without Impairing Masticatory Function.                                | Avaliar a influência das flutuações hormonais na dor e na mastigação de pacientes com sintomas dolorosos de Disfunção Temporomandibular.  | Os níveis de dor em mulheres com DTM são influenciados por flutuações hormonais do ciclo menstrual sem interferência em sua função mastigatória.  |
| (WU et al., 2015)           | Synovial TRPV1 is upregulated by 17- $\beta$ -estradiol and involved in allodynia of inflamed temporomandibular joints in female rats. | Avaliar os efeitos do 17 $\beta$ -estradiol (E2) sobre espessura da cartilagem e níveis de citocinas na articulação temporomandibular (TMJ).  | Níveis elevados de estradiol, e diminutos de testosterona, foram relacionados a uma tendência a remodelação óssea reabsortiva, redução da espessura articular, com diferenciação das células cartilagíneas em tecido ósseo, além da inibição dos condrócitos e apoptose dessas células, diminuição da camada fibrosa e aumento da camada hipertrófica.  |
| (XUE et al., 2017)          | Progesterone attenuates temporomandibular joint inflammation through inhibition of NF- $\kappa$ B pathway in ovariectomized rats.      | Determinar se a progesterona (P4), um dos hormônios sexuais dominantes que regula múltiplas funções biológicas, está envolvida nos sintomas das DTM.  | A progesterona atenuou a inflamação da ATM e a nocicepção através da repressão da atividade do NF- $\kappa$ B e seus genes a jusante na ATM inflamada. Sendo a uma possível nova abordagem para o tratamento da inflamação ou dor da ATM.   |
| (YAZICI et al., 2021)       | The novel relationship between polycystic ovary syndrome and temporomandibular joint disorders.  | Investigar a relação entre a disfunção da articulação temporomandibular (DTM) e a síndrome do ovário policísticos (SOP) e o possível papel da disfunção sistêmica dos hormônios sexuais na patogênese da DTM.                         | Embora o mecanismo não esteja completamente esclarecido o aumento dos níveis de estrogênio induz mediadores inflamatórios semelhantes a IL-1 $\beta$ e TNF- $\alpha$ , são capazes de alterar os níveis de MMP que podem levar lesão na ATM.  |
| (YUAN et al., 2021)         | Do sex hormone imbalances contribute to idiopathic condylar resorption?  | Avaliar o papel dos níveis séricos de estrogênio e de outros hormônios sexuais na patogênese da Reabsorção condilar idiopática (ICR).   | Pacientes do sexo feminino com ICR não tiveram o início da puberdade alterado, bem como a idade da menarca; ademais, um ciclo menstrual irregular e o uso de contraceptivos orais podem não ser responsáveis pelo início e progressão da reabsorção condilar, pois não houve diferenças nos níveis séricos de E2 ou nos níveis de outros hormônios sexuais entre mulheres com ICR. Salienta-se ainda que os níveis mais altos de testosterona circulante foram relacionados à patogênese da ICR em pacientes do sexo masculino. |
| (ZENA JEDYNAK et al., 2021) | TMD in Females with Menstrual Disorders.   | Determinar o tipo e a frequência da TMD no feminino pacientes com   | A maioria das pacientes apresentou alguma disfunção mastigatória, sendo o mais comuns condições intra-articulares, com principais sintomas sendo mialgia e degenerações   |



|  |  |  |  |
|--|--|--|--|
|  |  | distúrbios menstruais entre 18 e 40 anos de idade. | articulares. A maioria das pacientes tinha pituitarismo hipotalâmico (grupo II desordens menstruais), desordens alimentares, tendência ou sobrexercícios e desordens psicológicas. Principais sintomas apresentados: dor miofascial espontânea, ao mastigar e rigidez dos músculos faciais ao acordar. |
|--|--|--|--|

Fonte: Autores (2023).

## 4 DISCUSSÃO

### 4.1 HORMÔNIOS FEMININOS E CICLO MENSTRUAL

O organismo feminino passa por várias alterações nos níveis hormonais, principalmente relacionadas aos dois hormônios ovarianos: estrogênio e progesterona, ambos secretados após ação de outros dois hormônios femininos da adeno-hipófise, que são o hormônio folículo estimulante (FSH) e o hormônio luteinizante (LH). Sabe-se que o estrogênio e a progesterona são secretados em índices totalmente distintos de acordo com as diferentes fases do ciclo sexual feminino. O estradiol, principal hormônio secretado da classe do estrogênio, possui a função primária de induzir a proliferação celular, além do crescimento tecidual dos órgãos sexuais. Além disso, é responsável por contribuir com a evolução fisiológica dos membros e esqueleto axial. Devido a esta última função, a deficiência deste hormônio, em muitos casos, pode levar a um aumento da atividade osteoclásticas em mulheres. Normalmente podem ocorrer flutuações de estradiol em crianças pré-pubescentes a mulheres na pré e na pós-menopausa, e em gestantes variando entre 40 a 2000 pg/mL (GUYTON A. C.; HALL J.E., 2021; KETHA; GIRTMAN; SINGH, 2015; PERUGA; PIWNIK; LIS, 2023).

Já a progesterona, que é secretada pelo corpo lúteo, placenta e córtex adrenal, é precursora de outros hormônios gonadais e não gonadais, como do próprio hormônio masculino a testosterona, bem como o estradiol, o cortisol e a aldosterona. Possui a função primária de induzir a preparação do útero para a implantação do óvulo, diminuindo a frequência e a intensidade das contrações uterinas, além de estimular em alguns tecidos a produção de prostaglandinas, fomentando no volume crescente de leucócitos multinucleares. Outro ponto a se destacar deste hormônio é que o seu aumento pode acelerar o processo de decomposição metabólica do ácido fólico, responsável pelo crescimento, desenvolvimento e proliferação das células. Normalmente, os níveis de progesterona podem variar entre 0,057 e 0,893 ng/mL na fase folicular, na fase de ovulação de 0,121 a 12,0 ng/mL, e de 1,83 a 23,9 ng/mL na fase lútea (GUYTON A. C.; HALL J.E., 2021; NAGY et al., 2021; PERUGA; PIWNIK; LIS, 2023).

Vale ressaltar que durante o ciclo os hormônios primeiramente sintetizados são a progesterona e os androgênios, onde na fase folicular são convertidos em estrogênio pela

enzima aromatase nas células das granulosas, que são as células localizadas na periferia dos oócitos do folículo. Já na fase lútea do ciclo há um grande aumento na secreção de progesterona, devido ao nível de progesterona ser maior que o processo de conversão para o estrogênio. Dessa forma, 7 dias após a ovulação os níveis séricos de progesterona apresentam-se elevados, enquanto os níveis séricos de estrogênio apresentam elevação apenas na fase de ovulação (GUYTON A. C.; HALL J.E., 2021; PERUGA; PIWNIK; LIS, 2023).

A desordem na quantificação dos níveis séricos destes hormônios, principalmente o estradiol, repercutem de forma significativa em vários quadros clínicos como, por exemplo, a síndrome dos ovários policísticos (SOP). Essa síndrome é um distúrbio endócrino reprodutivo, onde se observa manifestações clínicas configuradas pelo hiperandrogenismo, em que a paciente apresenta hirsutismo ou acne inflamatória moderada ou grave, disfunção ovulatória, apresentando oligomenorreia ou amenorreia. Estados hormonais alterados que levam a doenças como a SOP, ou outras doenças relacionadas a níveis séricos inadequados de estrogênio, estendem suas alterações a todas as estruturas do organismo relacionadas as suas funções. Refletindo até mesmo na matriz celular de alguns tecidos articulares, bem como o da articulação temporomandibular (MANIQUE; FERREIRA, 2022).

#### 4.2 PROGESTERONA E DTM

O estrogênio e a progesterona são os principais hormônios gonadais femininos, sendo sintetizados principalmente nos ovários das mulheres. Esses hormônios gonadais também são neuro esteroides, pois podem ser sintetizados localmente em neurônios e células gliais, o que permite que esses hormônios modulam diretamente tanto o sistema nervoso central quanto o periférico (HORNUNG et al., 2022). A progesterona tem propriedades anti-inflamatórias e antinociceptivas, enquanto os efeitos do estrogênio na nocicepção são variáveis e altamente dependentes das flutuações hormonais naturais e da dosagem de estrogênio durante tratamentos farmacológicos, com altas doses aumentando a dor (HORNUNG et al., 2020).

Com base nisso, durante décadas vários estudos foram realizados a fim de avaliar a influência desses hormônios na modulação da dor. Isto porque alguns distúrbios como as disfunções temporomandibulares (DTMs), dores de cabeça cervicogênicas, dores de cabeça tensionais e enxaqueca são mais comuns antes da menopausa, enquanto outras, como neuralgia do trigêmeo e síndrome da boca ardente, são mais comuns após a menopausa (HORNUNG et al., 2020).

VILANOVA *et al.* (2015) ao avaliarem a influência das flutuações hormonais na dor e na mastigação de pacientes com sintomas dolorosos de disfunção da articulação

temporomandibular, verificou que a dor da DTM variou durante o ciclo menstrual, se mantendo mais elevada nas fases lútea e menstrual quando comparada à ovulação. Por outro lado, a flutuação hormonal não demonstrou efeito sobre a função dos músculos mastigatórios.

Outro estudo que avaliou os níveis séricos de estrogênio ( $17\beta$ -estradiol) e progesterona em indivíduos afetados por DTM foi de PATIL *et al.*, 2015, no qual os pesquisadores descobriram um aumento do nível sérico de estrogênio em indivíduos com DTM e uma diferença estatisticamente significativa entre os níveis de estrogênio nos casos leves, moderados e graves de DTM. Os autores concluíram que o nível sérico elevado de estrogênio e uma redução no nível de progesterona podem ser fatores etiológicos para DTM, e a variação dos níveis séricos dos dois hormônios foi relacionado à presença de DTM, afetando também no grau de desenvolvimento da patologia nas pacientes.

Também há apontam evidências de que a progesterona e a alopregnanolona são antinociceptivas e atenuam a dor orofacial, conforme a pesquisa de Xue *et al.*, 2017, que buscaram determinar se a progesterona (P4), um dos hormônios sexuais dominantes que regula múltiplas funções biológicas, está envolvida nos sintomas das DTMs. Os autores apontam que a progesterona atenuou a inflamação da articulação temporomandibular (ATM) e a nocicepção através da repressão da atividade do NF- $\kappa$ B e seus genes, próximos à ATM inflamada, sugerindo que a progesterona pode ser usada em uma nova abordagem para o tratamento da inflamação ou dor da ATM.

Outro trabalho que também corrobora no papel da progesterona no combate da DTM é o de Mayoral *et al.*, 2013, que avaliaram a associação entre os sinais e sintomas da DTM e a gravidez. Foi constatado neste estudo que a prevalência de DTM em mulheres que não se encontravam grávidas foi 30,3% maior que no grupo de mulheres que estavam grávidas. Lembrando que durante esta fase ocorre uma elevação do nível de progesterona no corpo da mãe, com o estudo apontando que as mulheres que se encontravam nesta situação apresentaram menor prevalência de DTM.

Corroborando com essa discussão, HORNUNG *et al.*, (2022) buscou determinar os mecanismos subjacentes aos efeitos da progesterona sobre as dores orofaciais através da investigação da presença dos receptores Sig-1R e/ou enzimas envolvidas na conversão de progesterona em alopregnanolona na população nociceptiva de neurônios sensoriais dos gânglios do trigêmeo em ratos e suas possíveis variações de expressão ao longo do diestrus, proestrus e estrus. Os autores encontraram que esse hormônio pode exercer efeitos protetores através do receptor intracelular de progesterona (iPR), receptores de progesterona de membrana (mPR), receptores sigma-1 (Sig-1R) e seu metabólito neuro ativo alopregnanolona. Dessa

maneira, a progesterona e seus metabólitos (alopregnanolona) podem realizar ações antinociceptivas, mediada pelo sistema GABA.

#### 4.3 ESTROGÊNIO E DTM

O estrogênio (E2) ainda é o hormônio gonadal mais estudado e relacionado com a diferença de sensibilidade dolorosa e um fator etiológico de destaque na disfunção temporomandibular (DTM)(RIBEIRO-DASILVA; FILLINGIM; WALLET, 2017) mesmo antes de serem elucidados os mecanismos de ação, seus efeitos na hipersensibilidade dolorosa da DTM e nas lesões articulares observadas (BAYU ROSANTO; SOETJI RAHAJOE, 2020; CHALKOO; AHMAD, 2014; HORNUNG et al., 2020; MADANI et al., 2013; MAYORAL; ESPINOSA; MONTIEL, 2013; PATIL et al., 2015; YAZICI et al., 2021; YUAN et al., 2021). Dado se tratar do hormônio feminino com grande rol de atuações e efeitos nos sistemas, sendo dose-dependente e variando por meio da expressão genética, determinar os mecanismos de ação em uma patologia de etiologia complexa como a DTM é um desafio para os pesquisadores e estudiosos.

O termo estrogênio se refere a um conjunto de hormônios esteroides, onde os três principais são o estradiol, o estrona e o estriol, tendo seu pico de produção e atuação em mulheres que estão em idade reprodutiva e declínio no período de menopausa (GUYTON A. C.; HALL J.E., 2021; ZENA JEDYNAK et al., 2021). O estrogênio em concentração fisiológica tem um papel importante na remodelação das articulações, em especial, dos cartuchos articulares, e por tal razão, sua alteração afeta diretamente o desenvolvimento de problemas articulares, como a DTM (FIGUEROBA et al., 2015). Além disso, sua participação nesta síndrome vai além de mecanismos de degradação ATM, atuando em fatores como o aumento da percepção da dor, alterações no limiar e tolerância a esse estímulo (RIBEIRO-DASILVA; FILLINGIM; WALLET, 2017; VARA; GOSAI, 2022; ZENA JEDYNAK et al., 2021). Sua atividade é dose-dependente, e pode ser considerada pró ou anti-inflamatória, onde concentrações elevadas e reduzidas tenderiam a estimular vias pro inflamatórias e mecanismos de degradação (FIGUEROBA et al., 2015; HORNUNG et al., 2020; MADANI et al., 2013; PARK et al., 2019; PATIL et al., 2015; YAZICI et al., 2021) que possuem especificidade pela ATM (FIGUEROBA et al., 2015; KOU et al., 2015; MADANI et al., 2013; PARK et al., 2019; TRAUB; JI, 2013), resposta essa que pode ser aumentada por fenótipos hiper-responsivos como o TLR4(RIBEIRO-DASILVA; FILLINGIM; WALLET, 2017).

A presença e pico desse hormônio acontece, geralmente, entre 20-45 anos, idade de maior prevalência da DTM. Em seu pico pode agir intensificando a dor miofascial e/ou levando

a hiperplasia da gengiva e periodontite (processos inflamatórios), e em seu declínio, quando em menopausa, a baixa do estradiol contribui para o desenvolvimento da degeneração da ATM, osteoporose e reabsorção alveolar (PARK et al., 2019) pela tendência a remodelação óssea e reabsorção, além da redução da espessura alveolar, onde há tendência a uma reorganização celular com amadurecimento e proliferação das camadas de maturação, levando à diferenciação dos cartilagueos em tecido ósseo e proliferação dos condrócitos com formação de camadas desorganizadas, podendo levar também à apoptose dessas células. Ademais, há indícios de diminuição da camada fibrosa e morfologia irregular após remodelação, aumento da espessura da camada hipertrófica (FIGUEROBA et al., 2015; PARK et al., 2019). Por sua vez, temos também os hormônios progesterona e relaxina, que possuem efeitos significativos na ATM, a relaxina, presente durante a fase gestacional, levaria a flacidez e mobilidade da ATM (PARK et al., 2019) e a progesterona agindo de forma a atenuar a sensação dolorosa da patologia (HORNUNG et al., 2020, 2022; PARK et al., 2019; XUE et al., 2017).

Sobre os patomecanismos da influência do E2, ele atua em concentrações elevadas ou reduzidas levando a um padrão pró-inflamatório. Regula positivamente a expressão da caderina 11, glicoproteína envolvida na adesão celular epitelial, de maneira dependente da dose e do tempo nos sinoviócitos primários (KOU et al., 2014), responsável também pela indução e ativação do infiltrado com padrão pró inflamatório tipo M1 na sinóvia da ATM (KOU et al., 2014, 2015); induz produção e atuação de MMP9 e MMP13 (metaloproteinases de matriz, um grupo de enzimas proteolíticas zinco-dependentes responsáveis pela degradação da matriz extracelular e membranas basais) na fibrocartilagem da ATM (KOU et al., 2014, 2015; PARK et al., 2019; TRAUB; JI, 2013; ZENA JEDYNAK et al., 2021); induz a produção das citocinas pró inflamatórias fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina 1 beta (IL-1 $\beta$ ) e interleucina 6 (IL-6)(KOU et al., 2015; XUE et al., 2017; YAZICI et al., 2021); potencializa a ação da Ciclo-oxigenase-2 (COX-2) e do óxido nítrico sintase iNOS(KOU et al., 2014), uma isoenzima que possuem papel importante na cascata da inflamação, nos sinóvitos primários; e regula positivamente a vida do Fator de Transcrição NF-kapaB (NF-Kb) e sua via, fator de transcrição envolvido na expressão de genes ligados à resposta inflamatória (KOU et al., 2014).

Acerca da sensibilidade dolorosa, que pode diferir ao longo do tempo e do ciclo menstrual, devido a influência do estrogênio no sistema límbico, ele é relacionado a diminuição do limiar de dor e intensificação do estímulo, além de sua relação com a instabilidade do sistema psíquico e aparição de sintomatologia associadas(ZENA JEDYNAK et al., 2021). Ademais, ele afeta a replicação do mRNA e a expressão da proteína Nav1,7 e canais de sódio do gânglio nervoso do trigêmeo, fechando os canais e assim aumentando a resposta a dor, baixando o limiar

nociceptivo da ATM(PARK et al., 2019); potencializa a expressão do Fator de Crescimento Nervoso (NGF) sinovial da ATM, proteína importante para o crescimento e manutenção de alguns tipos de hormônios, e o Receptor de Potencial Transitório Vaniloide Tipo 1 (TRPV1), expresso principalmente nos nociceptores, onde desempenha um papel chave na detecção de vários estímulos dolorosos nocivos (WU et al., 2015); e aumenta a expressão do glutamato, aminoácido essencial que atua como principal neurotransmissor com importante função nociceptiva, que por sua vez excita e sensibiliza mecanicamente os nociceptores dos músculos mastigatórios (M.M.) por meio da ativação de N-metil D-Aspartato (NMDA), aminoácido excitatório agonista do glutamato, causando maior sensibilidade dolorosa com condições crônicas(CAIRNS, 2016; SAJJAD et al., 2016).

As anormalidades nos níveis dos hormônios femininos favorecem o desenvolvimento de DTM, intensificam seus sintomas, estendem a duração e dificultam a eficácia do tratamento. Além, da deficiência de estrogênio levar a lesões estruturais, diminuição do volume e densidade dos ossos, aumento da cartilagem, espessura e ocorrência de lesões degenerativas. Sendo relacionados à diversos distúrbios menstruais foram associados, como SOP. Dado a isso, há importância de se avaliar os níveis dos demais hormônios, como se há equilíbrio dos hormônios pituitários(PARK et al., 2019).

#### 4.4 ABORDAGEM TERAPÊUTICA

Considerando que a etiologia da DTM é multifatorial, complexa e de difícil diagnóstico, o seu tratamento deve considerar a individualidade do caso de cada paciente. Desse modo, o profissional deve observar sobretudo a saúde geral, bem como a necessidade de uma abordagem terapêutica multidisciplinar. Nesse sentido, é fundamental ter o conhecimento sobre as alterações que os hormônios sexuais podem causar, sendo capazes de modular a eficácia e o curso do tratamento da DTM(ZENA JEDYNAK et al., 2021).

No que diz respeito ao tratamento hormonal da DTM, muitos estudos vêm sendo desenvolvidos, visto que já se conhece a influência que os hormônios estrógeno e progesterona exercem sobre essa condição. A progesterona por exemplo, possui o metabólito alopregnanolona com propriedades anti-inflamatórias, que pode fornecer alívio de curto a longo prazo no ressurgimento da dor orofacial em mulheres na pós-menopausa submetidas à terapia de reposição de hormonal(HORNUNG et al., 2022). De maneira semelhante, os anticoncepcionais orais proporcionam níveis hormonais mais constantes, melhorando os sintomas da dor (HORNUNG et al., 2020).

Em um outro estudo realizado por Xue *et al.*, (2017), foi avaliado o papel da progesterona na atenuação da inflamação e dor da articulação temporomandibular, através da repressão da inflamação sinovial, a qual é considerada uma das principais causas de dor em pacientes com DTM. Logo, aprofundar o conhecimento sobre os modos de ação da progesterona, especialmente para distúrbios de dor que são mais prevalentes em mulheres, pode levar a terapêuticas mais específicas e eficazes (HORNUNG *et al.*, 2022).

Ademais, a maioria das pacientes com doenças ginecológicas como a Síndrome do Ovário Policístico (SOP) apresentam distúrbios alimentares como desnutrição ou obesidade, ou realizam atividade física excessiva em esportes competitivos (ZENA JEDYNAK *et al.*, 2021). Sob tal perspectiva, o estilo de vida também deve ser avaliado e melhorado. Portanto, nesses casos, recomenda-se a utilização de métodos não invasivos na primeira fase do tratamento dos sintomas da DTM, podendo-se alcançar a remissão espontânea dos sintomas, como também dos efeitos do quadro estressante e psicoemocional dos pacientes no quadro da doença (ZENA JEDYNAK *et al.*, 2021).

## 5 CONCLUSÃO

A partir dos achados, foi possível evidenciar a relação entre os hormônios estrogênio e progesterona e a DTM, onde ambos tendem a aparecer nos estudos levantados nesta revisão com diferentes atuações, sejam ensejando a formação da patologia articular da ATM ou até mesmo agindo de maneira protetora contra a patologia, além de agir em outros papéis como na modulação do limiar de dor, por meio de diversos mecanismos distintos. Conclui-se, portanto, que as anormalidades nos níveis dos hormônios femininos favorecem o desenvolvimento de DTM, intensificam seus sintomas, estendem a duração e dificultam a eficácia do tratamento, dado a isso recomenda-se a verificação dos níveis hormonais. Por fim, recomenda-se a realização de mais estudos, com vistas a fortalecer a discussão sobre esta importante temática.

## REFERÊNCIAS

- BAYU ROSANTO, Y.; SOETJI RAHAJOE, P. Effects of estradiol hormone in menopausal women on anterior disc displacement of temporomandibular joint. *BIO Web of Conferences*, v. 28, p. 02002, 2020.
- CAIRNS, B. E. The role of glutamate and peripheral N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) receptors in masticatory muscle pain mechanisms. , 2016. Disponível em: <<https://vbn.aau.dk/da/publications/the-role-of-glutamate-and-peripheral-n-methyl-d-aspartate-nmda-re>>
- CHALKOO, A.; AHMAD, M. Possible role of estrogen in temporomandibular disorders in female subjects: A research study. *Journal of Indian Academy of Oral Medicine and Radiology*, v. 26, n. 1, p. 30–33, 1 jan. 2014.
- FIGUEROBA, S. R. et al. Dependence of cytokine levels on the sex of experimental animals: A pilot study on the effect of oestrogen in the temporomandibular joint synovial tissues. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v. 44, n. 11, p. 1368–1375, 1 nov. 2015.
- GUYTON A. C.; HALL J.E. *Tratado de Fisiología Médica*. 14. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara, 2021.
- HORNUNG, R. S. et al. Progesterone and Allopregnanolone Rapidly Attenuate Estrogen-Associated Mechanical Allodynia in Rats with Persistent Temporomandibular Joint Inflammation. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, v. 14, 8 maio 2020.
- HORNUNG, R. S. et al. Sigma-1 receptors and progesterone metabolizing enzymes in nociceptive sensory neurons of the female rat trigeminal ganglia: A neural substrate for the antinociceptive actions of progesterone. *Molecular Pain*, v. 18, 10 jan. 2022.
- KETHA, H.; GIRTMAN, A.; SINGH, R. J. Estradiol assays - The path ahead. *Steroids*, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9965278/pdf/medicina-59-00258.pdf>>
- KOU, X. X. et al. Estradiol-potentiated cadherin-11 in synovial membrane involves in temporomandibular joint inflammation in rats. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, v. 143, p. 444–450, 2014.
- KOU, X.-X. et al. Estradiol Promotes M1-like Macrophage Activation through Cadherin-11 To Aggravate Temporomandibular Joint Inflammation in Rats. *The Journal of Immunology*, v. 194, n. 6, p. 2810–2818, 15 mar. 2015.
- MADANI, A. S. et al. A cross-sectional study of the relationship between serum sexual hormone levels and internal derangement of temporomandibular joint. *Journal of Oral Rehabilitation*, v. 40, n. 8, p. 569–573, ago. 2013.
- MANIQUE, M. E. S.; FERREIRA, A. M. A. P. Polycystic Ovary Syndrome in Adolescence: Challenges in Diagnosis and Management. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia*, 2022.
- MAYORAL, V. A.; ESPINOSA, I. A.; MONTIEL, Á. J. ASSOCIATION BETWEEN SIGNS AND SYMPTOMS OF TEMPOROMANDIBULAR DISORDERS AND PREGNANCY (CASE CONTROL STUDY) ASOCIACIÓN ENTRE LOS SIGNOS Y SÍNTOMAS DE LOS TRASTORNOS TEMPOROMANDIBULARES Y EL EMBARAZO (ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES). v. 26, p. 3–7, 2013.
- MEHEDINTU, C. et al. Endometriosis still a challenge. *Journal of medicine and life*, 2014.



- NAGY, B. et al. Key to life: Physiological role and clinical implications of progesterone. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021. Disponível em: <<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0042-1742292.pdf>>
- PARK, Y. et al. Estrogen Selectively Enhances TMJ Disc but Not Knee Meniscus Matrix Loss. *Journal of Dental Research*, v. 98, n. 13, p. 1532–1538, 1 dez. 2019.
- PATIL, S. et al. Role of female reproductive hormones estrogen and progesterone in temporomandibular disorder in female patients. *Journal of Oral Research and Review*, v. 7, n. 2, p. 41, 2015.
- PERUGA, M.; PIWNIK, J.; LIS, J. The Impact of Progesterone and Estrogen on the Tooth Mobility. *Medicina (Lithuania)*, v. 59, n. 2, 2023.
- RIBEIRO-DASILVA, M. C.; FILLINGIM, R. B.; WALLET, S. M. Estrogen-Induced Monocytic Response Correlates with Temporomandibular Disorder Pain: A Case Control Study. *Journal of Dental Research*, v. 96, n. 3, p. 285–291, 1 mar. 2017.
- SAJJAD, J. et al. Sex-dependent activity of the spinal excitatory amino acid transporter: Role of estrous cycle. *Neuroscience*, v. 333, p. 311–319, 1 out. 2016.
- SHAH, M.; HOFFSTETTER, S. Vulvodynia. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 2014.
- TRAUB, R. J.; JI, Y. Sex differences and hormonal modulation of deep tissue pain. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 2013.
- VARA, A.; GOSAI, H. A study of pain perception by cold pressure test in young females during the different phases of menstrual cycle. *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology*, n. 0, p. 1, 2022.
- VILANOVA, L. et al. Hormonal Fluctuations Intensify Temporomandibular Disorder Pain Without Impairing Masticatory Function. *The International Journal of Prosthodontics*, v. 28, n. 1, p. 72–74, jan. 2015.
- WU, Y. W. et al. Synovial TRPV1 is upregulated by 17- $\beta$ -estradiol and involved in allodynia of inflamed temporomandibular joints in female rats. *Archives of Oral Biology*, v. 60, n. 9, p. 1310–1318, 2015.
- XUE, X. T. et al. Progesterone attenuates temporomandibular joint inflammation through inhibition of NF- $\kappa$ B pathway in ovariectomized rats. *Scientific Reports*, v. 7, n. 1, 1 dez. 2017.
- YAZICI, H. et al. The novel relationship between polycystic ovary syndrome and temporomandibular joint disorders. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*, v. 122, n. 6, p. 544–548, 1 dez. 2021.
- YUAN, M. et al. Do sex hormone imbalances contribute to idiopathic condylar resorption? *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v. 50, n. 9, p. 1244–1248, 1 set. 2021.
- ZENA JEDYNAK, B. et al. TMD in Females with Menstrual Disorders. *Public Health*, v. 18, p. 7263, 2021.