

## *Revisão de literatura*

# Relação entre doença periodontal, prematuridade e baixo peso ao nascer: uma revisão integrativa da literatura

## Relation between periodontal disease, prematurity, and low-birth weight: an integrative literature review

Pedro Henrique Acioly Guedes Peixoto Vieira<sup>1</sup>

Iana Aragão Magalhães<sup>2</sup>

José Lucas Feitosa Chaves<sup>2</sup>

Laís Aragão Lima<sup>1</sup>

Lidiany Karla Azevedo Rodrigues<sup>1</sup>

Francisco Wilker Mustafa Gomes Muniz<sup>3</sup>

### **Autor correspondente:**

Francisco Wilker Mustafa Gomes Muniz

Universidade Federal de Pelotas, Faculdade de Odontologia

Rua Gonçalves Chaves, 457, sala 705 – Centro

CEP 96015-560 – Pelotas – RS – Brasil

E-mail:wilkermustafa@gmail.com

<sup>1</sup> Universidade Federal do Ceará – Fortaleza – CE – Brasil.

<sup>2</sup> Centro Universitário Christus – Fortaleza – CE – Brasil.

<sup>3</sup> Universidade Federal de Pelotas – Pelotas – RS – Brasil.

**Data de recebimento: 14 jul. 2020. Data de aceite: 12 mar. 2021.**

### **Keywords:**

inflamação;  
periodontite;  
complicações na  
gravidez; nascimento  
prematuro; recém-  
nascido de baixo peso.

### **Resumo**

**Objetivo:** Revisar a literatura sobre a associação da doença periodontal com prematuridade e com baixo peso ao nascer. **Material e métodos:** No banco de dados PubMed e Google Scholar, utilizando a seguinte combinação de palavras: “Periodontal Diseases” [Majr] AND (Prematurity OR Low Birth Weight), foi realizada uma revisão integrativa da literatura envolvendo estudos humanos publicados no período de 2015 a 2020, avaliando a associação entre doença periodontal e prematuridade/baixo peso ao nascer. **Resultados:** A busca eletrônica resultou num total de 352 referências, reduzidas aos critérios de estudos humanos a 343, ao período a 53 e à leitura de títulos e resumos a 16. Após leitura da íntegra dos 16 artigos, foram selecionados 15 para o presente estudo, entre os quais três

são estudos transversais, oito caso controle, dois estudos de coorte prospectivos e dois ensaios clínicos randomizados com resultados divergentes para tal associação. **Conclusão:** A maioria dos estudos analisados considera a relação da doença periodontal com parto prematuro e baixo peso ao nascer. Há necessidade de medidas preventivas, padronização de métodos e pesquisas específicas para evitar os efeitos adversos gestacionais.

**Keywords:**

inflammation;  
periodontitis;  
pregnancy  
complications;  
premature birth;  
infant, low-birth  
weight.

**Abstract**

**Objective:** To review the literature about the association between periodontal disease with prematurity and low-birth weight. **Material and methods:** PubMed and Google Scholar databases were searched, using the following combination of words: "Periodontal diseases" [Majr] AND (Prematurity OR Low Birth Weight). An integrative review of the literature on human studies, published from 2015 to 2020, was performed, evaluating the association between periodontal disease with prematurity/low-birth weight. **Results:** An electronic search resulted in a total of 352 references, reduced to human studies in 343, followed by period in 53 and reading of titles and abstracts in 16. After reading the 16 studies in full, 15 were selected for the present study. Among them, three were cross-sectional studies, eight case-control, two prospective cohort studies, and two randomized clinical trials with divergent results for such association. **Conclusion:** Most of the studies analyzed consider a relationship between periodontal disease and premature birth and low-birth weight. Preventive measures, standardization of methods and specific research are necessary, to avoid adverse pregnancy effects.

**Introdução**

O período normal de gestação dura 40 semanas. O parto prematuro (PP) e o baixo peso ao nascer (BPN) são definidos como idade gestacional menor que 37 semanas e peso inferior a 2.500 g, respectivamente [7]. A incidência global de parto prematuro é de 9,6%, o que equivale a 12,9 milhões de bebês prematuros [47-49]. Essa condição é considerada prioridade na saúde pública mundial, sendo uma das principais causas de mortalidade e morbidade neonatais [3, 23].

Além disso, a literatura aponta que indivíduos que nasceram prematuros apresentam maiores riscos de ter diabetes tipo 1 ou tipo 2 durante a infância ou a fase adulta [10]. Vários fatores de risco podem influenciar as infecções maternas e, por conseguinte, complicações na gravidez, tais como: fatores como idade <17 e >34 anos, ascendência africano-americana, baixo nível socioeconômico, álcool, abuso de drogas, tabagismo, alterações sistêmicas e infecção do trato geniturinário, aumentando dessa forma a incidência de PP e BPN [3, 8, 10, 23].

A periodontite representa uma das doenças periodontais (DP) crônicas inflamatórias mais frequentes na população adulta, com prevalência variando de 25 a 80% [12, 51]. Ela envolve infecção por bactérias gram-negativas, bactérias periopatógenicas, sobretudo *Porphyromonas gingivalis* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, além de outras bactérias anaeróbias, como *Tannerella forsythia* e *Treponema denticola*. Os parâmetros clínicos básicos para medir a gravidade da periodontite são o nível de inserção clínica (NIC) e a profundidade da sondagem (PS), juntamente com o sangramento gengival. Além disso, a avaliação radiográfica de perda óssea pode ser realizada como um método diagnóstico complementar [35].

O parto normal é controlado pela sinalização inflamatória. Assim, à medida que a gravidez progride, a prostaglandina E2 (PGE2), o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ) e a interleucina 1 beta (IL1- $\beta$ ) aumentam para níveis críticos, induzindo o parto [3, 23]. Esse processo é autorregulado, podendo ser modificado por estímulos externos, que, ao desencadear uma resposta inflamatória sistêmica durante a gravidez, induz o PP e BPN.

Especula-se que a natureza crônica e cíclica da periodontite aumenta a probabilidade de disseminação hematogênica repetida de periopatógenos e de doenças microbianas diretas [19]. Além disso, a periodontite é capaz de induzir uma inflamação sistêmica de baixa intensidade, a qual pode ser um dos fatores desencadeadores dos eventos adversos gestacionais [35].

Logo, o objetivo aqui foi analisar a inter-relação entre periodontite e PP/BPN, por meio de uma revisão integrativa da literatura, a fim de esclarecer a hipótese dessa associação. A hipótese de trabalho do presente estudo é que a periodontite pode ser um fator de risco para os diversos desfechos adversos da gestação.

## Material e métodos

Trata-se de um estudo qualitativo, realizado por meio de uma revisão integrativa da literatura, permitindo a definição, a síntese e a análise de uma temática específica. Diante disso, foram seguidas as etapas:

- definição do tema e elaboração da questão de pesquisa;
- elaboração dos critérios de elegibilidade, inclusão e exclusão dos estudos;
- levantamento das publicações nas bases de dados;
- categorização e análise das informações encontradas nas publicações;
- avaliação dos estudos selecionados;
- apresentação dos resultados, incluindo análise crítica dos achados e síntese da revisão.

Para direcionar a presente revisão, delineou-se a seguinte pergunta focada: existe relação entre a DP materna e o PP e o BPN? Dessa forma, objetivou-se identificar estudos com mulheres adultas (população) com diagnóstico de periodontite ou gengivite (exposição), quando comparadas com mulheres sem o diagnóstico de periodontite ou gengivite (comparação), no tocante a qualquer parâmetro clínico periodontal (desfecho).

A busca foi realizada nas bases de dados PubMed e Google Scholar (de fevereiro a março de 2020), utilizando a seguinte combinação de palavras: "Periodontal Diseases" [Majr] AND (Prematurity OR Low Birth Weight). Elencaram-se como critérios de inclusão: artigos completos disponíveis integralmente, estudos envolvendo seres humanos, no período entre 2015 e 2020 e que estudaram a associação entre DP e PP/BPN mediante exames periodontais específicos para diagnóstico ou controle da doença. Foram excluídos artigos de revisão de literatura, revisão sistemática, relato de caso e de experiência. Quando não foi

possível acessar algum artigo selecionado para a leitura da íntegra, fez-se contato com os autores do referente texto, por correspondência eletrônica, para disponibilização do estudo. Em casos de não recebimento de resposta no prazo de 15 dias, o artigo foi excluído da seleção.

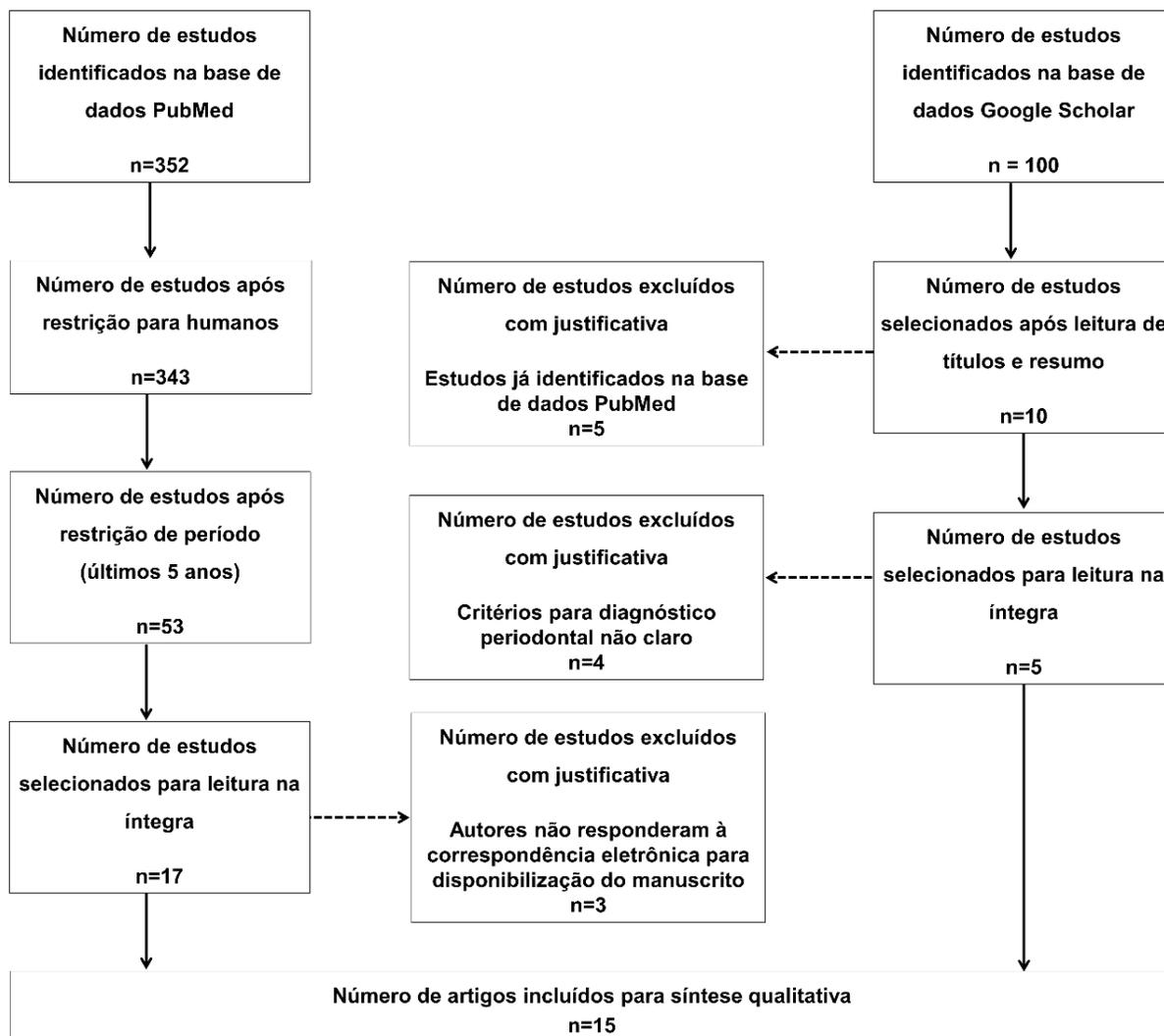
Na primeira fase, dois revisores treinados (IAM e JLFC) fizeram a leitura e a avaliação independente dos títulos e resumos dos artigos identificados nas bases de dados eletrônicas. Conforme os critérios de inclusão/exclusão preestabelecidos, eles selecionaram os artigos para leitura completa. Quando houve divergências entre os revisores sobre a inclusão dos estudos e ambos não entraram em consenso, foi considerada a opinião de um terceiro revisor (PHAGPV).

Na segunda fase, quando foram lidos os artigos na íntegra, novamente foi solicitada a opinião de um terceiro revisor (PHAGPV), quando os revisores (IAM e JLFC) discordaram e não chegaram a um acordo sobre a inclusão final dos artigos. Ademais, os artigos elegíveis para a revisão integrativa foram analisados para extração de dados das seguintes informações: autor e ano da pesquisa, tamanho da amostra, medida de associação e sua significância estatística. A relação da associação entre DP, PP e BPN foi estabelecida para cada um dos estudos selecionados. Desenvolveu-se uma análise do tipo metaetnográfico para a síntese qualitativa dos dados extraídos.

## Resultados

A busca inicial, na base de dados PubMed, revelou o total de 352 artigos, sendo aplicado o critério de restrição de espécie para humanos ( $n = 343$ ), seguido do período (últimos cinco anos) ( $n = 53$ ) e da leitura de títulos e resumos ( $n = 16$ ). Os 16 artigos foram considerados para a revisão integrativa. Um estudo foi excluído [29], pois avaliava DP de forma autorreportada, representando um viés de confundimento para diagnóstico da periodontite.

Na base de dados Google Scholar foram identificados 10 artigos que se adequavam ao tema, nos 100 primeiros resultados. Deles, cinco configuravam-se como duplicatas, sendo selecionado mais um estudo para a revisão. A Figura 1 ilustra o fluxograma de inclusão desses estudos. Os coeficientes Kappa interexaminadores foram de 1 (para a fase de leitura de títulos e resumos) e 0,90 (para a fase de leitura do texto na íntegra). Entre os 15 artigos utilizados no levantamento bibliográfico, três eram estudos transversais [4, 18, 27], oito caso controle [13, 16, 21, 24, 26, 30, 37, 42], dois de coorte prospectivos [5, 45] e dois ensaios clínicos randomizados [6, 34].



**Figura 1** - Fluxograma da busca eletrônica para seleção dos artigos

Os estudos foram conduzidos em nove países: África do Sul, Brasil, Colômbia, Espanha, Hungria, Itália, Irã, Tanzânia e Turquia. PS, NIC, sangramento à sondagem (SS) e índice periodontal comunitário de necessidade de tratamento foram parâmetros periodontais utilizados para diagnóstico da periodontite materna, e usaram-se protocolos de tratamento não cirúrgicos periodontais em ensaios clínicos randomizados. Os resultados da relação entre periodontite materna e desfechos adversos gestacionais (prematuridade e/ou BPN), bem como tratamento da periodontite materna a esses efeitos, foram avaliados para os diferentes tipos de estudo incluídos na revisão integrativa (Tabela I).

**Tabela I** – Resultados da avaliação de periodontite, prematuridade e baixo peso ao nascer dos estudos incluídos na revisão integrativa

<b>Tipo de estudo Autores</b>	<b>Resposta à pergunta de partida: Existe relação entre periodontite materna, prematuridade/ou baixo peso ao nascer?</b>	
	<b>SIM</b>	<b>NÃO</b>
Estudos transversais		
Capasso <i>et al.</i> [4]	X	
Gesase <i>et al.</i> [18]	X	
Kayar <i>et al.</i> [27]	X	
Caso controle		
Escobar-Arregoce <i>et al.</i> [13]	X	
Fogacci <i>et al.</i> [16]		X
Gomes-Filho <i>et al.</i> [21]	X	
Karimi <i>et al.</i> [24]	X	
Kayar <i>et al.</i> [25]	X	
Krüger <i>et al.</i> [30]		X
Pozo <i>et al.</i> [37]	X	
Souza <i>et al.</i> [42]		X
Coortes prospectivos		
Carneiro <i>et al.</i> [5]		X
Turton e Africa [45]	X	
<b>Ensaio clínico randomizado</b>	<b>Tratamento da periodontite materna reduz a prematuridade e/ou o baixo peso ao nascer?</b>	
Carneiro-Queija <i>et al.</i> [6]		X
Novák <i>et al.</i> [34]	X	

Dados do tratamento periodontal não cirúrgico de intervenção foram abordados com efeitos dicotômicos no desfecho da associação entre periodontite, prematuridade e BPN. Um estudo relevou efeitos benéficos do tratamento periodontal na diminuição das taxas de prematuridade [34], e estudos atuais ressaltaram tal tratamento como indiferente em mulheres caucasianas, sem reduzir significativamente o risco de resultados adversos na gravidez [5, 6].

Cerca de dez estudos apontaram para associação entre os indicadores clínicos periodontais, as alterações no tempo gestacional e o crescimento intrauterino [4, 13, 18, 21, 24, 27, 34, 37, 45], no entanto cinco outras pesquisas falharam em demonstrar tal associação [5, 6, 16, 30, 42]. Todos os artigos foram organizados segundo autor(es), país, desenho do estudo/descrição da amostra, critérios de diagnóstico para periodontite e conclusão (Tabela II).

Tabela II -Principais características metodológicas e resultados dos estudos incluídos na revisão integrativa de acordo com o desenho experimental.

<b>Autor(es)</b>	<b>País</b>	<b>Desenho de estudo Descrição da amostra</b>	<b>Crítérios de diagnóstico para periodontite</b>	<b>Conclusão</b>
<b>Transversais</b>				
Capasso <i>et al.</i> [4]	Itália	Transversal N = 88 gestantes	Índice periodontal comunitário de necessidade de tratamento	Há correlação entre o <i>status</i> periodontal e os resultados adversos da gravidez (PP e BPN) em mães com mais de 40 anos
Gesase <i>et al.</i> [18]	Tanzânia	Transversal N = 1.117 Mulheres com idade média de 25 anos	Índice periodontal comunitário de necessidade de tratamento	A doença periodontal materna é um potencial indicador de risco para pré-eclâmpsia, PP e BPN
Kayar <i>et al.</i> [27]	Turquia	Transversal N = 77 Grupo 1 (n = 35) Biópsias de tecido gengival de mães com periodontite, parto a termo e peso normal ao nascer Grupo 2 (n = 35) Biópsias de tecido gengival de mães com periodontite, parto prematuro e baixo peso ao nascer Grupo 3 (n = 7) Biópsias de tecido gengival de mulheres controle	Pelo menos dois sítios com PS $\geq$ 5 mm e NIC $\geq$ 1 mm	Linfócitos T CD8+ no tecido gengival podem desempenhar papel importante na patogênese da periodontite e do PP e BPN
<b>Caso controle</b>				
Escobar-Arregoce <i>et al.</i> [13]	Colômbia	Caso controle N = 46 Grupo caso (n = 23) COM riscos PP Grupo controle (n = 23) SEM risco PP	Não reportado	Há relação direta entre a periodontite e a prematuridade, bem como os níveis inflamatórios específicos IL-2, IL-10 e TNF- $\alpha$
Fogacci <i>et al.</i> [16]	Brasil	Caso controle N = 287 Grupo caso (n = 26) Parto PP/BPN Grupo controle (n = 261) Parto a termo/Peso normal	Níveis 2, 3 e 4 de severidade e de extensão foram definidos: Nível - quando a média de NIC foi > 2, 3 ou 4 mm, respectivamente Extensão - representa o percentual de sítios com NIC $\geq$ 2, $\geq$ 3 ou $\geq$ 4 mm, respectivamente	A periodontite materna não é considerada fator de risco para os resultados adversos da gravidez (PP e BPN)

Continua...

Continuação da tabela II

Autor(es)	País	Desenho de estudo Descrição da amostra	Critérios de diagnóstico para periodontite	Conclusão
Gomes-Filho <i>et al.</i> [21]	Brazil	Caso controle N = 372 mulheres Grupo caso (n = 109) Mães de recém-nascidos com peso ao nascer < 2.500 g Grupo controle (n = 263) Mães de recém-nascidos com peso ao nascer ≥ 2.500 g	Pelo menos quatro dentes com pelo menos um sítio com: PS ≥ 4 mm, NIC ≥ 3 mm e SS no mesmo sítio	A periodontite e os níveis glicêmicos parecem ter influências opostas no peso ao nascer, com a periodontite ligada a BPN e magnitude da associação alterada dependendo do nível de glicose no sangue materno
Karimi <i>et al.</i> [24]	Irã	Caso controle N = 256 <b>Primíparas</b> Grupo caso (n = 64) Mães com necessidade de tratamento periodontal Grupo controle (n = 64) Mães sem necessidade de tratamento periodontal <b>Múltiparas</b> Grupo caso (n = 64) Mães com necessidade de tratamento periodontal Grupo controle (n = 64) Mães sem necessidade de tratamento periodontal	Índice periodontal comunitário de necessidade de tratamento	Mães no grupo caso tiveram filhos com peso significativamente menor que as mães do grupo controle. Achados semelhantes foram encontrados para primíparas e múltiparas
Kayar <i>et al.</i> [25]	Turquia	Caso controle N = 156 Grupo caso (n = 92) Mães de recém-nascidos com < 37 semanas e peso ao nascer < 2.500 g Grupo controle (n = 64) Mães de recém-nascidos com > 37 semanas e peso ao nascer > 2.500 g	Pelo menos quatro <i>sítios</i> com: PS ≥ 5 mm e NIC ≥ 2 mm	Há relação entre periodontite, PP e BPN em mulheres turcas. Polimorfismos de IL-1β, NIC e idade da mãe são fatores de risco

Continua...

Continuação da tabela II

Autor(es)	País	Desenho de estudo Descrição da amostra	Critérios de diagnóstico para periodontite	Conclusão
Krüger <i>et al.</i> [30]	Brasil	<p>Caso controle</p> <p>Grupo caso (n = 148) Mães com parto prematuro (22-36 semanas) e/ou baixo peso ao nascer (&lt; 2.500g)</p> <p>Grupo controle (n = 296) Mães com parto a termo (≥ 37 semanas) e peso normal ao nascer (≥ 2.500 g)</p>	<p>Saúde: PS ≥ 4 mm e NIC ≥ 3 mm no mesmo sítio em não mais que um dente e sem gengivite</p> <p>Gengivite: PS ≥ 4 mm e NIC ≥ 3 mm no mesmo sítio em não mais que um dente e com gengivite (vermelhidão, edema e/ou SS)</p> <p>Periodontite localizada: PS ≥ 4 mm e NIC ≥ 3 mm no mesmo local em dois ou três dentes, com SS</p> <p>Periodontite generalizada: PS ≥ 4 mm e NIC ≥ 3 mm no mesmo local em quatro ou mais dentes, com SS</p>	<p>Os parâmetros clínicos da periodontite não foram considerados fatores de risco para os resultados adversos (PP e BPN) perinatais estudados</p>
Pozo <i>et al.</i> [37]	Espanha	<p>Caso controle N = 130</p> <p>Grupo caso (n = 65) Mães de recém-nascidos com &lt; 37 semanas e peso ao nascer &lt; 2.500 g</p> <p>Grupo controle (n = 65) Mães de recém-nascidos com &gt; 37 semanas e peso ao nascer &gt; 2.500 g</p>	<p>Quatro ou mais dentes com um ou mais sítios: PS ≥ 4 mm, NIC ≥ 3 mm e SS no mesmo sítio</p>	<p>A etiologia do parto prematuro e/ou baixo peso ao nascer é multifatorial e envolve hábitos de consumo, fatores de saúde social e episódios infecciosos. PP e BPN foram associados à periodontite e ao aumento da expressão placentária de IL-1β, COX-2, VEGFR1 e Hsp70</p>
Souza <i>et al.</i> [42]	Brasil	<p>Caso controle N = 951</p> <p>Grupo caso (n = 269) Mães de recém-nascidos com peso ao nascer &lt; 2.500 g</p> <p>Grupo controle (n = 682) Mães de recém-nascidos com peso ao nascer &gt; 2.500 g</p>	<p>Pelo menos quatro dentes com: PS ≥ 4 mm, NIC ≥ 3 mm e SS presentes no mesmo sítio</p>	<p>Não há relação entre periodontite materna e BPN</p>

Coortes prospectivos

Continua...

Continuação da tabela II

<b>Autor(es)</b>	<b>País</b>	<b>Desenho de estudo Descrição da amostra</b>	<b>CrITÉRIOS de diagnóstico para periodontite</b>	<b>Conclusão</b>
Carneiro <i>et al.</i> [5]	Espanha	Coorte prospectivo N = 158 Grupo 1 (n = 39) COM periodontite Grupo 2 (n = 119) SEM periodontite	NIC interproximal $\geq 1$ mm em pelo menos dois dentes não adjacentes ou NIC em faces livres $\geq 3$ mm com PS $\geq 3$ mm em pelo menos dois dentes. Os achados em faces livres não podem ser atribuídos a causas não relacionadas à periodontite	Nesse estudo, a periodontite estágio II, grau B, não se associou significativamente a PP
Turton e Africa [45]	África do Sul	Coorte prospectivo N = 443 parturientes Idade média = 24 anos	Severidade da periodontite foi definida como: Ausente: PS < 3 mm e NIC < 2 mm; Leve: PS $\geq 3$ mm ou NIC $\geq 2$ mm; Moderada: dois ou mais sítios com PS $\geq 5$ mm e NIC $\geq 2$ mm; Grave: quatro ou mais sítios com PS $\geq 5$ mm e NIC $\geq 2$ mm	Esse estudo apoia a existência de associação entre doença periodontal e desfechos PP e BPN
<b>Ensaio clínico randomizado</b>				
Carneiro-Queija <i>et al.</i> [6]	Espanha	Estudo clínico randomizado N = 40 periodontite estágio II, grau B Idade média = 29 anos  Grupo teste (n = 20) SEM tratamento periodontal Grupo controle (n = 20) COM tratamento periodontal  Tempo=1.º/2.º e 3.º trimestre gestacional	NIC interproximal $\geq 1$ mm em pelo menos dois dentes não adjacentes ou NIC em faces livres $\geq 3$ mm com PS $\geq 3$ mm em pelo menos dois dentes. Os achados em faces livres não podem ser atribuídos a causas não relacionadas à periodontite instrução de higiene oral, raspagem supra e subgingival e alisamento radicular	O tratamento periodontal não cirúrgico em pacientes caucasianas com periodontite estágio II não reduziu significativamente o risco para PP nem para BPN

Continua...

Continuação da tabela II

Autor(es)	País	Desenho de estudo Descrição da amostra	Critérios de diagnóstico para periodontite	Conclusão
Novák <i>et al.</i> [37]	Hungria	Estudo clínico randomizado Parturientes com riscos de PP SEM tratamento odontológico (n = 71) Parturientes com risco de PP COM tratamento odontológico (n = 79)	PS SS  PS ≥ 4 mm pelo menos um sítio dental e/ou SS ≥ 50% dos dentes examinados  Tratamento periodontal: Gengivite: instrução de higiene oral + controle de placa Periodontite: controle de placa+ remoção de cálculo supra e subgengival + polimento com pasta profilática	O tratamento odontológico de mulheres grávidas tem efeito benéfico no prolongamento da gravidez, diminuindo a taxa de PP e efeitos adversos gestacionais

PP: parto prematuro; BPN: baixo peso ao nascer; PS: profundidade de sondagem; NIC: nível de inserção clínica; SS: sangramento à sondagem; IL-1β: interleucina-1-beta; COX-2: ciclo-oxigenase; VEGFR1: receptor do fator de crescimento endotelial vascular 1; Hsp70: proteína de choque térmico de 70 kDa

## Estudos transversais

Capasso *et al.* [4] avaliaram as correlações entre *status* periodontal, idade materna e desfechos adversos da gravidez, como PP e BPN, em uma amostra de 88 gestantes. A idade das parturientes (> 40 anos) apresentou associação significativa nos desfechos adversos gestacionais ( $p < 0,001$ ). Não foi encontrada correlação estatística entre PP e BPN, tabagismo, etnia e escolaridade das mães. Os resultados destacam a importância de incluir em exame de saúde bucal e periodontal de rotina em gestantes com mais de 40 anos de idade.

Gesase *et al.* [18] determinaram a prevalência de DP e os resultados adversos associados à gravidez entre mulheres que dão à luz no Centro Médico Cristão Kilimanjaro. A prevalência de DP foi estimada em 14,2%. A periodontite associou-se significativamente a maiores chances de pré-eclâmpsia (*odds ratio* - OR = 4,12; intervalo de confiança de 95% - IC95% 2,20-7,90), BPN (OR = 2,41; IC95% 1,34-4,33) e PP (OR = 2,32; IC95% 1,33-4,27). A periodontite materna pode ser um potencial indicador de risco independente para pré-eclâmpsia, BPN e PP.

Kayar *et al.* [27] examinaram a possível ligação entre infecções periodontais e PP e BPN em mulheres pós-parto. Análises de parâmetros clínicos e a proporção de linfócitos T CD4+ e CD8+ no tecido de granulação gengival relevaram que linfócitos T CD8+ foram mais prevalentes no grupo de mães com periodontite e PP e BPN do que no grupo de mães saudáveis com PP e BPN e de mães saudáveis com parto a termo e peso normal ( $p < 0,05$ ). A proporção CD4+/CD8+ no grupo de mães saudáveis com parto a termo e peso normal foi menor que a dos outros grupos ( $p < 0,05$ ). Não houve diferenças estatisticamente significantes na contagem de linfócitos T CD4+ entre todos os grupos ( $p > 0,05$ ). Os linfócitos T CD8+ no tecido gengival podem desempenhar função importante na patogênese da periodontite nos desfechos adversos da gestação.

## Casos controle

Souza *et al.* [42] verificaram a frequência de periodontite de 16,4 (grupo caso) e 17,4% (grupo controle) em parturientes no Brasil. A análise de associação demonstrou que a chance de ter filhos com BPN foi 8% menor entre as mães sem periodontite quando comparadas com as mulheres com periodontite (OR bruto = 0,92, IC95% 0,63-1,35). Esse achado não foi significativo, mesmo

considerando fatores de confundimento (idade materna, índice de massa corporal pré-gestacional, número de consultas pré-natais, número de gestações, nível de escolaridade materna, tabagismo durante a gravidez e hipertensão) (OR ajustada = 1; IC95% 0,61-1,68).

Kayar *et al.* [25] evidenciaram que a prevalência e a gravidade da periodontite foram significativamente maiores no grupo caso (mães de recém-nascidos com <37 semanas e peso ao nascer < 2.500 g) comparado ao controle (mães de recém-nascidos com > 37 semanas e peso ao nascer > 2.500 g), levando-se em conta o parâmetro clínico perda de inserção (OR = 1,39; IC95% 1,04-1,85). Polimorfismo da interleucina-1-beta (IL-1 $\beta$ ), perda de inserção óssea, idade elevada da mãe e PP anteriores foram considerados fatores preditores para o PP e o BPN em mulheres turcas.

Karimi *et al.* [24] verificaram relação entre o índice periodontal comunitário (IPC) para necessidade de tratamento e o BPN e que, à medida que o escore do IPC aumenta de grau, o peso ao nascer diminui. A frequência de BPN em recém-nascidos de mulheres com doenças periodontais que estavam dando à luz o primeiro filho (primíparas) foi 2,3 vezes maior que a de BPN em recém-nascidos cujas mães estavam em saúde periodontal. Por outro lado, a frequência de BPN nos recém-nascidos cujas mães com doenças periodontais apresentaram vários trabalhos de parto (múltiparas) foi seis vezes maior do que a de BPN naqueles recém-nascidos cujas mães eram saudáveis. Quanto ao tempo da gravidez, a frequência do trabalho de PP foi 12 vezes maior em mulheres acometidas por doenças periodontais que dão à luz o primeiro filho.

Gomes-Filho *et al.* [21], em população brasileira, determinaram a probabilidade seis vezes maior de mães com periodontite ter filhos com BPN comparada às mães sem periodontite (OR ajustada = 6,02; IC95% 2,47-15,17), mesmo após o ajuste para variáveis confundidoras. Houve também forte relação entre periodontite e BPN no grupo de nível glicêmico normal (níveis de HbA1c < 5,6%; OR não ajustada = 8,30; IC95% 3,56-19,35) e alto índice glicêmico - grupo de nível (níveis de HbA1c  $\geq$  5,6% e < 6,5%; OR não ajustada = 5,73; IC95% 1,75-18,70). Após o ajuste para fatores de confundimento, a magnitude da associação continuou forte no grupo de nível glicêmico normal (OR ajustada = 7,59, IC95% 2,7-24,28). A periodontite e os níveis glicêmicos parecem ter influências opostas no peso ao nascer, com a periodontite associada à BPN e essa associação alterada dependendo do nível de glicose no sangue materno [21].

Pozo *et al.* [37] apresentaram no grupo casos de mães com periodontite variáveis periodontais com comportamento significativamente pior, e as expressões placentárias de ciclo-oxigenase-2 (COX-2) ( $p = 0,043$ ), proteínas de choque térmico de 70 kDa (Hsp70) ( $p = 0,001$ ), IL-1 $\beta$  ( $p = 0,001$ ), VEGFR1 ( $p = 0,032$ ) e podoplanina ( $p = 0,0058$ ) foram significativamente maiores nos casos do que nos controles. Em comparação às mães sem periodontite, apenas as expressões de COX-2 ( $p = 0,026$ ) e VEGFR1 ( $p = 0,005$ ) aumentaram significativamente naquelas com a doença. Valores elevados de COX-2 foram detectados nas mulheres com histórico de infecção geniturinária ( $p = 0,036$ ), ruptura prematura da membrana ( $p = 0,012$ ) ou tratamento medicamentoso ( $p = 0,050$ ).

Fogacci *et al.* [17] relataram maiores níveis de severidade e extensão da periodontite no grupo caso, com NIC e PS maiores, mas não estatisticamente significantes, comparado ao controle. Esse estudo relatou um perfil periodontal semelhante em todas as mulheres examinadas e, após controle de fatores de confusão, sugeriu que a periodontite materna não é um fator de risco associado a prematuro nem a BPN.

Escobar-Arrege *et al.* [13], em estudo piloto, observaram que pacientes com periodontite apresentavam alto risco ao PP, com níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias (IL2, IL4, IL6, IL10, TNF $\alpha$  e INF $\gamma$ ). Essas citocinas encontram-se elevadas em pacientes de risco ao PP, especificamente IL-2, IL-10 e TNF- $\alpha$ . O estudo não reportou parâmetros clínicos para diagnóstico da periodontite materna, relatando dosagens elevadas de mediadores inflamatórios, sobretudo IL-2, IL-10 e TNF- $\alpha$ , em pacientes de risco ao PP em população colombiana.

Krüger *et al.* [30] verificaram que o *status* periodontal e a periodontite generalizada não foram associados a nenhum efeito adverso da gravidez. Das 148 puerperais do grupo caso, 126 (87,5%) tiveram parto prematuro e 75 (50,7%) PP e BPN. O padrão periodontal e a presença da periodontite não foram associados a nenhum resultado adverso da gestação. A média de consultas de pré-natal (quatro ou mais) foi um fator protetor para todos os resultados. O histórico de PP/BPN anterior foi um fator de risco para novos casos de PP e/ou BPN. A presença de doença sistêmica associou-se com PP e BPN, enquanto a pré-eclâmpsia e a cesariana foram relacionadas a todos os possíveis resultados (PP, BPN e PP e BPN).

## Coortes prospectivos

Turton e Africa [45] verificaram que a idade gestacional média do parto e o peso ao nascer diminuem significativamente com o aumento da gravidade da periodontite, determinada por valores elevados de PS e NIC. A idade gestacional média ao parto mostrou diminuição significativa com o aumento da gravidade da DP e da NIC. Da mesma forma, o peso ao nascer reduziu com o aumento da DP e da NIC, e, quando o peso ao nascer foi dividido em baixo peso ao nascer (<2.500 g) e peso normal ao nascer ( $\geq 2.500$  g), as distribuições de DP e NIC no baixo peso ao nascer e no peso normal ao nascer diferiram significativamente ( $p < 0,0001$ ) nos dois casos.

Carneiro *et al.* [5] relataram que parâmetros periodontais foram diferentes no grupo com periodontite quando comparado ao grupo sem periodontite, no entanto a duração da gravidez em pacientes saudáveis foi de  $38,78 \pm 4,49$  semanas e em pacientes com periodontite de  $37,81 \pm 4,89$  semanas, sem diferenças significativas ( $p > 0,05$ ). Em dosagens bioquímicas de mediadores inflamatórios, essa associação foi encontrada apenas para proteína-C reativa (PCR) no primeiro trimestre no grupo da periodontite, porém com evidências limitadas apenas no primeiro trimestre gestacional.

## Ensaio clínico randomizados

Novák *et al.* [34], em ensaio clínico, avaliaram o efeito do tratamento odontológico preventivo durante a gravidez nos desfechos gestacionais. No grupo de tratamento odontológico, o peso ao nascer foi significativamente maior que no grupo não tratado, no caso de pacientes com periodontite ( $2.990 \pm 582,3$  g e  $2.568,1 \pm 699,1$ , respectivamente;  $p = 0,005$ ). Além disso, a idade média (em semanas) no parto foi significativamente maior nos grupos tratados *versus* grupos não tratados ( $37,3 \pm 1,9$  e  $36,0 \pm 2,9$ , respectivamente;  $p = 0,027$ ). O tratamento teve efeito benéfico no prolongamento da gravidez, com nível mais alto de significância no grupo com gengivite e com periodontite ( $p = 0,02$  e  $p = 0,043$ , respectivamente).

Carneiro-Queija *et al.* [6] não evidenciaram que a relação do tratamento não cirúrgico da periodontite em uma população de mulheres caucasianas grávidas pode reduzir os resultados

adversos da gravidez. Parâmetros clínicos (PS, NIC e SS) foram estatisticamente maiores no grupo teste no primeiro trimestre. No entanto, após o tratamento periodontal não cirúrgico, esses parâmetros foram revertidos, e verificou-se redução significativa no terceiro trimestre desse grupo de teste. Não foram observadas diferenças significativas de dosagens para fibrinogênio, IL-6, IL-8 e TNF- $\alpha$  entre os grupos. Os achados microbiológicos das 40 gestantes mostraram altas proporções de detecção de *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia* e *Tannerella forsythia*. Não se constataram diferenças estatisticamente significativas entre o grupo controle e o teste. A duração gestacional média foi de 38,25  $\pm$  2,88 semanas para o grupo controle e 37,72  $\pm$  6,04 semanas para o grupo teste. O peso médio ao nascimento foi de 3.012,59  $\pm$  415,42 g para o controle e 3.249,48  $\pm$  473,54 g para o grupo teste. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos para essas variáveis.

## Discussão

A presente revisão integrativa investigou a possível associação entre DP e desfechos adversos da gestação. Com base nessa revisão, a maioria dos estudos mostrou associação entre indicadores clínicos de DP e desfechos adversos gestacionais, tais como PP e BPN [4, 5, 13, 18, 21, 22, 24, 26, 28, 34, 37, 45]. Também houve a não associação específica relatada em outros estudos [6, 16, 27, 30, 42]. É plausível que outras condições possam determinar desfechos gestacionais, como idade gestacional no momento da infecção, qualidade dos cuidados neonatais, infecções urogenitais, uso de medicamentos e fatores relacionados ao trabalho de parto [40, 43, 51].

Nos últimos tempos, a literatura tem investigado, e a periodontite é um fator de risco para desfechos adversos gestacionais. A presente revisão analisou estudos transversais, de caso controle, coortes prospectivos, bem como ensaios clínicos randomizados, que avaliaram a ligação entre periodontite e PP/BPN. A periodontite pode atuar como um reservatório distante de patógenos e mediadores inflamatórios e contribuir para a indução dos desfechos adversos gestacionais [2, 46].

Uma metanálise publicada em 2016 [9] avaliou estudos de caso controle que relataram *status* periodontal e resultados da gravidez. A razão de risco calculada para periodontite foi de 1,61 para PP usando dados de 16 estudos, o risco para BPN

foi de 1,65 com base em 10 estudos, e o risco para BPN foi de 3,44 com base em quatro pesquisas. Uma revisão sistemática de 2012 [41] ressaltou a associação de periodontite e PP e BPN e encontrou 62 estudos relevantes que sugeriam que a periodontite pode ser um fator de risco potencial para o PP e o BPN. Gomes-Filho *et al.* [21] determinaram, em população brasileira, a probabilidade seis vezes maior de mães com periodontite ter filhos com BPN comparadas às mães sem periodontite (OR ajustada = 6,02; IC95% 2,47–15,17). Já Souza *et al.* [42] demonstraram chance 8% menor de ter filhos com BPN entre mães sem periodontite quando comparadas com as mulheres com periodontite (OR bruto = 0,92; IC95% 0,63–1,35).

O microbioma placentário pode ser semelhante ao microbioma oral e passível de alteração na colonização por patógenos orais via disseminação hematogênica [1, 51]. Especula-se que o tratamento padrão de raspagem e alisamento radicular não seria eficaz na eliminação de patógenos orais que semearam os tecidos da placenta antes do tratamento periodontal [15]. O tratamento da periodontite grau II não evidencia nenhuma proteção para o BPN nem para a prematuridade nas populações dos estudos [5, 6]. Fogacci *et al.* [16] relataram parâmetros clínicos periodontais (NIC, PS, índice de placa dentária e índice de sangramento gengival) semelhantes em mães de recém-nascidos prematuros e/ou com BPN (casos) e em mães de recém-nascidos a termo e com peso normal ao nascer (controles) [16]. Além disso, a periodontite pode ser um fator de risco independente de desfechos adversos gestacionais [16, 30], bem como não apresentar nenhuma relação com a PP nem com a BPN [42].

Todavia, o fracasso das intervenções terapêuticas do segundo trimestre para prevenir desfechos adversos gestacionais sugere que os patógenos colonizam a placenta no primeiro trimestre [17]. Impedir que patógenos periodontais atinjam a placenta, tratando periodontite antes da gravidez, pode ser mais eficaz do que tentar prevenir desfechos adversos gestacionais ao se tratar a periodontite durante a gravidez. Logo, embora a terapia periodontal padrão no segundo trimestre seja segura durante a gravidez e não aumente o risco de PP nem o de BPN, ela não deve ser recomendada a mulheres grávidas como forma de prevenção aos desfechos adversos gestacionais [14, 28, 36, 50, 51].

Ao se considerar a literatura selecionada, um dos fatores potenciais mais desafiadores foi a heterogeneidade nas definições de periodontite. Alguns dos estudos empregaram as medidas

clínicas comumente usadas da DP (perda de inserção clínica e PS) [5, 6, 13, 16, 21, 27, 26, 30, 37, 42, 45]. Outros basearam-se no IPC [4, 18, 24]. Recomenda-se, portanto, que estudos futuros utilizem definições padronizadas [32, 36]. Dessa maneira, fatores de confusão devem ser considerados para qualidade da abordagem da relação entre DP, prematuridade e BPN. É importante ressaltar que populações diferentes estão expostas a fatores de risco distintos, assim como fatores ambientais e socioeconômicos devem ser analisados de forma adequada a cada população.

No que diz respeito à variação conceitual da periodontite e da pesquisa de sua inter-relação com os desfechos adversos gestacionais, estudos anteriores já demonstraram a dificuldade de se obter consenso mundial [33]. Em 2012, de Tejada *et al.* [11] compararam duas definições de periodontite da Europa e dos Estados Unidos, concluindo que a primeira subestima a prevalência da condição, e a segunda é mais apropriada para estudar a associação entre periodontite e PP, pois permite maior previsibilidade no momento do diagnóstico.

Gomes-Filho *et al.* [20] utilizaram quatro definições para o diagnóstico da DP e analisaram como a relação com o nascimento prematuro mudou de acordo com a definição escolhida. A OR diminuiu à medida que os critérios diagnósticos se tornaram mais rigorosos, com subestimação resultante da associação entre a doença e o nascimento prematuro. Em contraste, definições menos rigorosas superestimaram o relacionamento [21]. Na presente revisão, encontraram-se apenas quatro estudos que usaram medidas de perda de inserção clínica, PS e SS para o diagnóstico de periodontite [21, 30, 37, 42]. Suas conclusões apoiam ainda mais a necessidade de estabelecer critérios de consenso para o diagnóstico da DP, possibilitando pesquisas mais precisas, confiáveis e reprodutíveis.

Dados diferentes podem ter chegado a conclusões convergentes ou divergentes de associação aos desfechos adversos gestacionais pelos seguintes motivos:

Muitos estudos usaram definições diferentes de periodontite e desfechos adversos na gravidez, por exemplo, PP e BPN como resultado composto, ou PP *versus* BPN;

Os fatores de risco do PP e BPN podem ser semelhantes aos fatores de risco para periodontite (etnia, uso de tabaco e níveis socioeconômicos e educacionais) e, portanto, podem confundir a associação (viés de confusão);

O tamanho da amostra pode ser uma restrição da pesquisa e é possível haver outras associações não identificadas entre periodontite e eventos maternos ou neonatais, o que talvez seja visto com um número maior de participantes;

Também considerar período de intervenção do tratamento da DP na gestação como limitação para a interpretação dos resultados encontrados. Logo, estudos futuros devem empregar avaliação contínua e categórica do *status* periodontal e do controle de fatores de confusão [44].

Com base nos resultados deste estudo, pretende-se estimular conhecimentos, práticas e percepção de que a saúde bucal da gestante é muito relevante para evitar repercussões negativas para a parturiente e o recém-nascido. Além disso, incentivam-se melhorias na prevenção e no tratamento da DP durante o acompanhamento pré-natal, considerando seu impacto nos cuidados de saúde materna e infantil.

## Conclusão

Essa revisão constatou que a maioria dos estudos analisados considera a relação da DP com PP e BPN. Para reduzir a incidência desses efeitos, ações preventivas na saúde oral de mulheres em idade fértil devem ser implementadas e fatores de risco gestacionais levados em conta. Mais pesquisas são necessárias para avaliar a eficácia do diagnóstico e o tratamento imediato da periodontite em mulheres grávidas. A comunidade científica deve abordar essa temática, a fim de possibilitar a aplicação adequada do método padronizado e otimizar a saúde pública e a tomada de decisões clínicas.

## Agradecimentos

O presente estudo foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal do Nível Superior – Brasil (Capes) – Código de Financiamento 001.

## Referências

1. Aagaard H, Uhrenfeldt L, Spliid M, Fegran L. Parents' experiences of transition when their infants are discharged from the neonatal intensive care unit: a systematic review protocol. JBI Database System Rev Implement Rep. 2015;13(10):123-32.

2. Blanc V, O'Valle F, Pozo E, Puertas A, León R, Mesa F. Oral bacteria in placental tissues: increased molecular detection in pregnant periodontitis patients. *Oral Dis.* 2015;21(7):905-12.
3. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet.* 2012;379(9832):2162-72.
4. Capasso F, Vozza I, Capuccio V, Vestri AR, Polimeni A, Ottolenghi L. Correlation among periodontal health status, maternal age and pre-term low birth weight. *Am J Dent.* 2016;29(4):197-200.
5. Carneiro L, Lopez-Carral JM, Martin-Lancharro P, Linares A, Batalla P, Blanco-Carrion J. Periodontitis as a preterm birth risk factor in caucasian women: a cohort study. *Oral Health Prev Dent.* 2020;18(1):77-83.
6. Carneiro-Queija L, López-Carral J, Martin-Lancharro P, Limeres-Posse J, Diz-Dios P, Blanco-Carrion J. Non-surgical treatment of periodontal disease in a pregnant Caucasian women population: adverse pregnancy outcomes of a randomized clinical trial. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(19):3638.
7. Castro LHN, Rizzi CC, Leal CB, Lopes FF, Pereira AFV, Alves CMC. Doença periodontal versus parto prematuro de bebê de baixo peso. *Arq Odontol.* 2005;41(3):193-272.
8. Committee to Study the Prevention of Low Birth Weight. Division of Health Promotion and Disease Prevention. Institute of Medicine. Preventing low birth weight. Washington, D.C.: National Academy Press; 1985.
9. Corbella S, Taschieri S, Del Fabbro M, Francetti L, Weinstein R, Ferrazzi E. Adverse pregnancy outcomes and periodontitis: a systematic review and meta-analysis exploring potential association. *Quintessence Int.* 2016;47(3):193-204.
10. De Sanjose S, Roman E. Low birthweight, preterm, and small for gestational age babies in Scotland, 1981-1984. *J Epidemiol Community Health.* 1991;45(3):207-10.
11. de Tejada BM, Gayet-Ageron A, Combescure C, Irion O, Baehni P. Association between early preterm birth and periodontitis according to USA and European consensus definitions. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(11):2160-6.
12. Dye B. Global periodontal disease epidemiology. *Periodontol 2000.* 2012;58(1):10-25.
13. Escobar-Arregoces F, Latorre-Uriz C, Velosa-Porras J, Roa-Molina N, Ruiz AJ, Silva J, et al. Inflammatory response in pregnant women with high risk of preterm delivery and its relationship with periodontal disease: a pilot study. *Acta Odontol Latinoam.* 2018;31(1):53-7.
14. Fischer LA, Demerath E, Bittner-Eddy P, Costalonga M. Placental colonization with periodontal pathogens: the potential missing link. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(5):383-92.e3.
15. Fischer RG, Lira Junior R, Retamal-Valdes B, Figueiredo LC, Malheiros Z, Stewart B, et al. Periodontal disease and its impact on general health in Latin America. Section V: Treatment of periodontitis. *Braz Oral Res.* 2020;34(Supl.1):e026.
16. Fogacci MF, Cardoso EOC, Barbirato DDS, de Carvalho DP, Sansone C. No association between periodontitis and preterm low birth weight: a case-control study. *Arch Gynecol Obstet.* 2018;297(1):71-76.
17. Foratori-Junior GA, Jesuino BG, Caracho RA, Orenha ES, Groppo FC, Sales-Peres SHC. Association between excessive maternal weight, periodontitis during the third trimester of pregnancy, and infants' health at birth. *J Appl Oral Sci.* 2020;28:e20190351.
18. Gesase N, Miranda-Rius J, Brunet-Llobet L, Lahor-Soler E, Mahande MJ, Masenga G. The association between periodontal disease and adverse pregnancy outcomes in Northern Tanzania: a cross-sectional study. *Afr Health Sci.* 2018;18(3):601-11.
19. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med.* 2000;342(20):1500-7.
20. Gomes-Filho IS, Cruz SS, Rezende EJ, Dos Santos CA, Soledade KR, Magalhães MA, et al. Exposure measurement in the association between periodontal disease and prematurity/low birth weight. *J Clin Periodontol.* 2007;34(11):957-63.
21. Gomes-Filho IS, Pereira EC, Cruz SS, Adan LF, Vianna MI, Passos-Soares JS, et al. Relationship among mothers' glycemic level, periodontitis, and birth weight. *J Periodontol.* 2016;87(3):238-47.

22. Govindaraju P, Venugopal S, Shivakumar MA, Sethuraman S, Ramaiah SK, Mukundan S. Maternal periodontal disease and preterm birth: a case-control study. *J Indian Soc Periodontol.* 2015;19(5):512-5.
23. Ide M, Papapanou PN. Epidemiology of association between maternal periodontal disease and adverse pregnancy outcomes--systematic review. *J Periodontol.* 2013;84(4 Supl.):S181-S94.
24. Karimi M, Hamissi JH, Naeini SR, Karimi M. The relationship between maternal periodontal status of and preterm and low birth weight infants in Iran: a case control study. *Glob J Health Sci.* 2015;8(5):184-8.
25. Kayar NA, Alptekin NÖ, Erdal ME. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism, adverse pregnancy outcome and periodontitis in Turkish women. *Arch Oral Biol.* 2015;60(12):1777-83.
26. Kayar NA, Alptekin NO, Haliloglu S. Interleukin-1 receptor antagonist levels in gingival crevicular fluid and serum in nonsmoking women with preterm low birth weight and intrauterine growth retardation. *Eur J Dent.* 2015;9(1):109-16.
27. Kayar NA, Çelik İ, Alptekin NÖ. Immune responses in women with periodontitis and preterm low birth weight: levels of CD4+ and CD8+ T cells in gingival granulation tissue. *Arch Oral Biol.* 2020;109:104551.
28. Khader YS, Ta'ani Q. Periodontal diseases and the risk of preterm birth and low birth weight: a meta-analysis. *J Periodontol.* 2005;76(2):161-5.
29. Kopycka-Kedzierawski DT, Li D, Xiao J, Billings RJ, Dye TD. Association of periodontal disease with depression and adverse birth outcomes: results from the Perinatal database; Finger Lakes region, New York State. *PLoS One.* 2019;14(4):e0215440.
30. Krüger MSDM, Casarin RP, Pinto GDS, Pappen FG, Camargo MJB, Correa FOB, et al. Maternal periodontal disease and adverse perinatal outcomes: is there an association? A hospital-based case-control study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(20):3401-7.
31. Leal AS, de Oliveira AE, Brito LM, Lopes FF, Rodrigues VP, Lima KF, et al. Association between chronic apical periodontitis and low-birth-weight preterm births. *J Endod.* 2015;41(3):353-7.
32. Manau C, Echeverria A, Agueda A, Guerrero A, Echeverria JJ. Periodontal disease definition may determine the association between periodontitis and pregnancy outcomes. *J Clin Periodontol.* 2008;35(5):385-97.
33. Manrique-Corredor EJ, Orozco-Beltran D, Lopez-Pineda A, Quesada JA, Gil-Guillen VF, Carratala-Munuera C. Maternal periodontitis and preterm birth: systematic review and meta-analysis. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2019;47(3):243-51.
34. Novák T, Radnai M, Kozinszky Z, Práger N, Hodoniczki L, Gorzó I, et al. Fogágybetegség kezelésének hatása a terhesség kimenetelére [Effect of the treatment of periodontal disease on the outcome of pregnancy]. *Orv Hetil.* 2018;159(24):978-84.
35. Offenbacher S, Katz V, Fertik G, Collins J, Boyd D, Maynor G, et al. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J Periodontol.* 1996;67(10 Supl.):1103-13.
36. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the classification of periodontal and peri-implant diseases and conditions. *J Periodontol.* 2018;89(Supl. 1):S173-S182.
37. Pozo E, Mesa F, Ikram MH, Puertas A, Torrecillas-Martínez L, Ortega-Oller I, et al. Preterm birth and/or low birth weight are associated with periodontal disease and the increased placental immunohistochemical expression of inflammatory markers. *Histol Histopathol.* 2016;31(2):231-7.
38. Ramfjord SP. Indices for prevalence and incidence of periodontal disease. *J Periodontol.* 1959;30(1):51-9.
39. Sanz M, Kornman K; working group 3 of the joint EFP/AAP workshop. Periodontitis and adverse pregnancy outcomes: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol.* 2013;84(4 Supl.):S164-9.
40. Shane AL, Sanchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet.* 2017;390(10104):1770-80.
41. Shanthi V, Vanka A, Bhambal A, Saxena V, Saxena S, Kumar SS. Association of pregnant women periodontal status to preterm and low-birth weight babies: a systematic and evidence-based review. *Dent Res J (Isfahan).* 2012;9(4):368-80.

42. Souza LM, Cruz SS, Gomes-Filho IS, Barreto ML, Passos-Soares JS, Trindade SC, et al. Effect of maternal periodontitis and low birth weight - a case control study. *Acta Odontol Scand.* 2016;74(1):73-80.
43. Souza RT, Cecatti JG, Passini R Jr., Pacagnella RC, Oliveira PF, Silva CM; Brazilian Multicentre Study on Preterm Birth study group. Cluster analysis identifying clinical phenotypes of preterm birth and related maternal and neonatal outcomes from the Brazilian Multicentre Study on Preterm Birth. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;146(1):110-7.
44. Tedesco RP, Galvão RB, Guida JP, Passini-Júnior R, Lajos GJ, Nomura ML, et al. The role of maternal infection in preterm birth: evidence from the Brazilian Multicentre Study on Preterm Birth (EMIP). *Clinics.* 2020;75:e1508.
45. Turton M, Africa CWJ. Further evidence for periodontal disease as a risk indicator for adverse pregnancy outcomes. *Int Dent J.* 2017;67(3):148-56.
46. Vanterpool SF, Tomsin K, Reyes L, Zimmermann LJ, Kramer BW, Been JV. Risk of adverse pregnancy outcomes in women with periodontal disease and the effectiveness of interventions in decreasing this risk: protocol for systematic overview of systematic reviews. *Syst Rev.* 2016;5:16.
47. Villanueva L, Contreras AK, Pichardo M, Rosales J. Perfil epidemiológico del parto prematuro. *Ginecol Obstet Mex.* 2008;76:542-8.
48. Walia M, Saini N. Relationship between periodontal diseases and preterm birth: recent epidemiological and biological data. *Int J Appl Basic Med Res.* 2015;5(1):2-6.
49. World Health Organization. Reducir la mortalidad de los recién nacidos. World Health Organization; 2018 [acessado em 11 out. 2019]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs333/es/>
50. Xiong X, Buekens P, Goldenberg RL, Offenbacher S, Qian X. Optimal timing of periodontal disease treatment for prevention of adverse pregnancy outcomes: before or during pregnancy? *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(2):111.e1-6.
51. Zi MY, Longo PL, Bueno-Silva B, Mayer MP. Mechanisms involved in the association between periodontitis and complications in pregnancy. *Front Public Health.* 2015;2:290.