

Lidiane Cristina Machado Costa

**A RELAÇÃO ENTRE DOENÇA PERIODONTAL E AS
INTERCORRÊNCIAS GESTACIONAIS: PARTO PRÉ-TERMO, BAIXO PESO AO
NASCIMENTO E PRÉ-ECLÂMPsia**

Belo Horizonte
Faculdade de Odontologia - UFMG
2010

Lidiane Cristina Machado Costa

**A RELAÇÃO ENTRE DOENÇA PERIODONTAL E AS
INTERCORRÊNCIAS GESTACIONAIS: PARTO PRÉ-TERMO, BAIXO PESO AO
NASCIMENTO E PRÉ-ECLÂMPsia**

Monografia apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito para obtenção do grau de Especialista em Periodontia

Orientador: Prof. Dr. Luís Otávio de Miranda Cota

Faculdade de Odontologia - UFMG
Belo Horizonte
2010

Lidiane Cristina Machado Costa

**A RELAÇÃO ENTRE DOENÇA PERIODONTAL E AS INTERCORRÊNCIAS
GESTACIONAIS: PARTO PRÉ-TERMO, BAIXO PESO AO NASCIMENTO E
PRÉ-ECLÂMPsia**

Monografia apresentada ao Colegiado de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia da UFMG como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Periodontia.

Belo Horizonte, Julho de 2010.

Luís Otávio de Miranda Cota (Orientador) – FO-UFMG

Banca Examinadora

DEDICO ESTE TRABALHO

Aos meus pais que sempre apoiaram meus estudos através de muito incentivo,
força e orações.

AGRADECIMENTOS

Ter força e perseverança para enfrentar obstáculos e seguir em frente...

Aprender sempre...

Agradeço a todos que me ensinaram a valorizar o aprendizado, a paz, a saúde, a arte de amar. Agradeço a todos vocês, pessoas que amo: Pai, Mãe, Luiz, Cadu, Amigos, pela energia boa e pensamento positivo transmitidos durante toda a vida, os quais são responsáveis por me formarem e me sentir amada...

A vocês, muito obrigado pelo carinho, confiança, pelo exemplo...Sou muito feliz por ter vocês!!! Obrigada por tudo!!!

Agradeço meu Orientador, Prof. Luís Otávio, pela disponibilidade em ajudar e pelo exemplo de perseverança.

Agradeço ao coordenador do Curso de Especialização, Prof. José Eustáquio, pelo exemplo de dedicação profissional.

Agradeço todos os dias, a fé em Deus, que ilumina a minha vida.

“Paciência e perseverança têm o
efeito mágico de fazer as dificuldades
desaparecerem e os obstáculos sumirem.”

John Quincy Adams

RESUMO

A doença periodontal, por se tratar de uma doença infecciosa inflamatória crônica, tem sido relatada como um fator de risco para certas condições sistêmicas. O Objetivo deste estudo foi avaliar a associação entre doença periodontal (DP) e intercorrências gestacionais : o parto pré-termo (PPT), o baixo peso ao nascimento (BPN) e a pré-eclampsia (PEC). Foi realizada uma revisão bibliográfica nas principais bases de dados dos últimos 14 anos. Foram selecionados estudos observacionais (caso-controle, transversal e longitudinal), estudos de intervenção e revisões sistemáticas. Os dados na literatura são controversos. A maior parte dos estudos transversais, caso-controle e longitudinais mostram associação positiva entre DP e as intercorrências gestacionais, reportando taxas de risco variadas. Alguns estudos observacionais falharam em demonstrar tal associação. Estudos de intervenção mostraram redução na incidência das intercorrências gestacionais após terapia periodontal durante a gestação. Entretanto, existem ensaios clínicos que falharam em demonstrar a efetividade do tratamento periodontal na redução do risco para as intercorrências gestacionais. As revisões sistemáticas reportam a possibilidade de uma associação moderada entre DP e as intercorrências citadas, mas apontam a necessidade da realização de estudos com metodologias mais rigorosas, abrangendo diferentes populações, para a confirmação desta associação e da efetividade do tratamento periodontal na redução do risco destas intercorrências gestacionais. Assim, os estudos indicam uma evidência moderada de associação entre DP e as intercorrências gestacionais. Entretanto, mais estudos se fazem necessários.

Palavras-chave: doença periodontal; intercorrências gestacionais; gestação

ABSTRACT

The aim of the present study was to evaluate the potential association between maternal periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: preterm birth (PTB), low birth weight (LBW) and preeclampsia (PEC). A literature review was conducted in the main data base from the last 14 years. Observational studies (case control, cross sectional and prospective studies), intervention studies and systematic reviews were selected. Data on literature are controverse. Most part of the case control studies, cross sectional and longitudinal studies showed a positive association between periodontal disease and the adverse pregnancy outcomes with varied risk rates. However, some observational studies failed to demonstrate this association. There are some clinical trials that failed to show the effectiveness of periodontal treatment in reducing the risk for the adverse pregnancy outcomes. The systematic reviews reported a possible moderate association between maternal periodontal disease and adverse pregnancy outcomes, but pointed towards the need of studies with more rigorous methodologies, comprising different populations to confirm this association and the effectiveness of periodontal treatment in reducing the risk for adverse pregnancy outcomes. Then, most studies indicate a moderate evidence of association between maternal periodontal disease and adverse pregnancy outcomes. More studies are still necessary.

Key words: Periodontal disease, adverse pregnancy outcomes; pregnancy.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE QUADROS

1 INTRODUÇÃO	12
2 PROPOSIÇÃO	15
3 REVISÃO DE LITERATURA	16
3.1 Doenças Peridontais	16
3.2 Intercorrências Gestacionais	18
3.3 Associação entre Doença Periodontal e eventos sistêmicos	21
3.4 Resultados adversos na gravidez e Doença Periodontal	24
3.4.A Doença Periodontal como fator de risco para PPT e BPN	24
3.4.1 Estudos transversais e estudos caso-controle	24
3.4.2 Estudos longitudinais	32
3.4.3 Estudos de Intervenção	35
3.4.4 Revisões Sistemáticas	37
3.4.B Doença Periodontal como fator de risco para PEC	42
4 DISCUSSÃO	49
5 CONCLUSÕES	52
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	53

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BPN	Baixo Peso ao Nascimento
CIUR	Crescimento Intra-uterino Restrito
CPO-D	Dentes Cariados Perdidos ou Obturados
DP	Doença Periodontal
EBPN	Extremo Baixo Peso ao Nascimento
EPT	Extremo Pré-termo
ICNTP	Índice Comunitário de Necessidades de Tratamento Periodontal
IgG	Imunoglobulina G
IPV	Índice de Placa Visível
MBPN	Muito Baixo Peso ao Nascimento
NIC	Nível de Inserção Clínica
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	("Odds Ratio") = taxa de razão das chances
PPT	Parto Pré-termo
OS	Profundidade de Sondagem
RNPTBP	Recém-Nascido Pré-Termo e Baixo Peso
RPPM	Ruptura pré-termo prematura das membranas
RNBP	Recém-Nascido Baixo Peso
RNPT	Recém-Nascido Pré-termo
SG	Sangramento Gengival
SOBRAPE	Sociedade Brasileira de Periodontia
SS	Sangramento à Sondagem
TPPT	Trabalho de parto pré-termo

LISTA DE QUADROS

QUADRO 01	– Sumário dos principais estudos transversais e caso-controle nacionais e internacionais de associação entre DP materna e PPT e/ou BPN.	38
QUADRO 02	– Sumário dos principais estudos longitudinais nacionais e internacionais de associação entre DP materna e PPT e/ou BPN.	41
QUADRO 03	– Sumário dos principais estudos de intervenção de associação entre DP materna e PPT e/ou BPN.	41
QUADRO 04	– Sumário dos principais estudos de associação entre DP materna e PEC.	47

1 INTRODUÇÃO

As pesquisas científicas na área médica apontam para as associações entre infecções bucais crônicas, particularmente a doença periodontal, como alterações cardiovasculares, doenças pulmonares, aterosclerose, acidentes vasculares cerebrais, doenças reumáticas e as intercorrências gestacionais. Associações entre doença periodontal e os diabetes também já são conhecidas há muito tempo (HCFA, USDHHS, GAO 2000). Dois temas foram enfatizados no primeiro relatório em saúde bucal pelo Serviço de Saúde Pública dos Estados Unidos (*US Surgeon General Report*) no ano 2000: (1) saúde bucal significa muito mais que dentes saudáveis e (2) saúde bucal é integrante à saúde geral. Há hipóteses de que os microrganismos encontrados em doenças bucais podem ser introduzidos na circulação sanguínea (bacteremia), se as infecções dentais e/ou gengivais não forem tratadas. Caso isto ocorra, estes microrganismos podem entrar no sistema circulatório em grande número e se instalarem em vários órgãos, podendo ter um papel significativo no processo das intercorrências gestacionais: parto pré-termo (PPT), baixo peso ao nascimento (BPN) e pré-eclâmpsia (PEC) (HCFA, USDHHS, GAO 2000).

Rose et al. (2002) relatam que as diversas pesquisas que vem sendo realizadas no campo da Medicina Periodontal apontam evidências consistentes sobre a influência das doenças periodontais sobre a saúde geral do indivíduo e, seus resultados têm derrubado o conceito tradicional de que as infecções orais, como a periodontite, são manifestações cujos efeitos se limitam apenas aos tecidos orais. Como consequência, ressurgiu o interesse pela ecologia microbiana oral, representada por um complexo ecossistema microbiano que reveste a

superfície das células epiteliais da boca, trato respiratório, esôfago, tratos gastrintestinal e urinário.

Recém-nascidos prematuros que nascem com baixo peso constituem um problema de saúde pública, econômica e social importante, mesmo em países industrializados. O PPT e o BPN permanecem como causa significativa de mortalidade e morbidade perinatais. Ocorreu uma diminuição de 47% na taxa de mortalidade infantil entre 1965 e 1980, mas a taxa de mortalidade e a incidência de partos prematuros não se alteram significativamente desde o início dos anos 90 (Offenbacher et al. 1996, Champagne et al 2000).

O PPT e o BPN representam aproximadamente 10% dos nascimentos anuais em países industrializados e é responsável por dois terços do total de mortalidade infantil. Dos nascimentos pré-termos espontâneos, 10-15% ocorrem antes de 32 semanas de gestação, resultando em nascimento com peso muito baixo (<1.500g) e sendo causa frequente de incapacidades a longo prazo, como doenças respiratórias crônicas e paralisia cerebral (Offenbacher et al. 1996, Champagne et al.2000).

A pré-eclâmpsia, que acomete em torno de 10% da população, permanece entre os distúrbios de maior importância na obstetrícia, pois pode levar a deterioração de vários órgãos e sistemas, sendo uma das maiores causas de morte materna, podendo também acarretar em morte fetal. Normalmente, as consequências maternas e fetais ocorrem simultaneamente, gerando alterações cardiovasculares, hematológicas, endócrinas e metabólicas. Além disso, estes distúrbios hipertensivos também podem implicar na necessidade de interrupção

da gestação, gerando recém-nascidos pré-termos. A prevalência de pré-eclâmpsia também tem se mantido constante nos últimos anos apesar dos avanços no entendimento de sua patogênese (Cunningham et al., 2000a).

Vários estudos mostraram associações significativas entre DP e as intercorrências gestacionais (Offenbacher et al em 1996, 2001 e 2006, Davenport et al, 1998, Danasayake et al 1998, Radnai et al 2005, Cruz 2005, Jarjoura et al 2005, Moliterno et al 2005, BonsjaK et al 2006, Bassani et al 2007, Siqueira et al 2007, Maracoglu et al 2008). Enquanto que alguns estudos falharam em mostrar essa associação (Curtis et al 2001, Budunelli et al 2005, Moore et al 2005, Holbrook et al 2001, Agueda et al 2008, Lunardelli et al 2005).

Dessa forma, buscamos com este estudo, avaliar a associação entre doença periodontal e as intercorrências gestacionais: parto pré-termo, baixo peso ao nascimento e pré-eclâmpsia através de uma revisão bibliográfica.

2 PROPOSIÇÃO

A proposta deste estudo é avaliar a relação entre DP e as intercorrências gestacionais: PPT, BPN e PEC.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Doenças Periodontais

As doenças periodontais são um grupo de doenças infecciosas, que resultam na inflamação dos tecidos periodontais, levando à perda progressiva de tecido conjuntivo de inserção e osso alveolar. A periodontite é uma doença inflamatória crônica iniciada e sustentada por uma variedade de bactérias, predominantemente anaeróbias Gram-negativas. Os principais microrganismos implicados nas periodontites são: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Bacteroides forsythus*, *Campylobacter rectus*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis* e treponemas. No entanto, a defesa do organismo desempenha um papel importante na patogênese. A destruição tecidual é causada tanto pela ativação de células imunes, por componentes da parede celular dos microrganismos, os lipopolissacárides (LPS), que têm a capacidade de estimular a produção de enzimas no hospedeiro. A liberação de citocinas e outros mediadores pró-inflamatórios resulta na destruição tecidual (Page, 1998, Flemmig, 1999, Azuma, 2006) causada principalmente por microrganismos anaeróbios gram-negativos.

São crescentes as evidências de que as doenças periodontais, reconhecidas como infecções bacterianas, têm uma relação significativa com diversas condições sistêmicas, como: diabetes, doenças cardiovasculares, parto pré-termo, entre outras (Williams e Offenbacher 2000). As doenças periodontais estão entre as doenças mais comuns e crônicas do ser humano, afetando,

segundo dados da Sociedade Brasileira de Periodontia (SOBRAPE)¹ em 2003, 72% da população entre 15-19 anos, 75% acima dos 25 anos e 90% na faixa etária de 45-49 anos. De acordo com a Organização Mundial da Saúde em 2006, aproximadamente 26 milhões de brasileiros são desdentados em algum grau.

As doenças periodontais são doenças infecciosas que resultam na inflamação dos tecidos de suporte dos dentes, podendo levar à perda progressiva de tecido conjuntivo de inserção e osso alveolar. Esta destruição tecidual é caracterizada pela formação da bolsa periodontal (Flemmig, 1999). Segundo este autor, os conceitos atuais de etiologia colocam a infecção bacteriana como causa primária da doença. A inflamação é iniciada e sustentada pelo biofilme dentário, mas as defesas do organismo desempenham um papel importante na patogênese.

As doenças periodontais se apresentam inicialmente como uma gengivite, caracterizada pela inflamação reversível dos tecidos de suporte marginais (McClanahan et al., 2001). A remoção dos fatores bacterianos locais leva a uma remissão do quadro e retorno à normalidade. Segundo os autores, apenas uma pequena proporção das gengivites progride para a periodontite.

Na periodontite, doença periodontal inflamatória destrutiva, a inserção de tecido conjuntivo é perdida, ocorrendo também perda de tecido ósseo e migração apical do epitélio juncional. A consequência dessas alterações é o aprofundamento do sulco gengival, a formação da bolsa periodontal e a perda

¹ www.sobrape.org.br – acessado em 17/05/2010

gradativa de suporte do dente (Cohen & Slavkin, 2002).

A inflamação periodontal, de acordo com Offenbacher (1996), representa uma resposta “protetora” do hospedeiro frente à agressão bacteriana. Entretanto, leva a uma destruição dos tecidos deste hospedeiro. Na opinião deste autor, é impossível reunir todos os achados de estudos da área em um modelo único de patogênese da doença. Porém, é evidente a participação de mecanismos celulares e moleculares do hospedeiro na perda da inserção dental. O autor cita uma grande participação de neutrófilos, citocinas e mediadores inflamatórios, como interleucina-1 β (IL- β), interleucina-8 (IL-8), fator de necrose tumoral- α (TNF- α), prostaglandina E-2 (PGE-2), dentre outros. Para o autor, a flora bacteriana patogênica é necessária, mas não suficiente para a doença, existindo muitos outros fatores ambientais e do hospedeiro que determinam e modificam a expressão da doença. Trata-se de uma doença multifatorial, acometendo os indivíduos em diferentes níveis de extensão e gravidade.

3.2 Intercorrências gestacionais

Para Barbosa (2000), mais adequado que o termo prematuridade seria a definição pré-termo, descrevendo crianças nascidas antes de 37 semanas completas de gestação (259 dias desde o primeiro dia do último fluxo menstrual). Recém-nascidos de baixo peso (RNBP) seriam aqueles com menos de 2.500 g, independente da idade gestacional. Embora relacionados, peso e idade gestacional podem intercambiar-se, sendo que a maturidade fetal pode adiantar-se ou retardar-se, independente de ambos. Assim, baseado na idade gestacional,

temos a seguinte classificação relativa à curva de percentil para o peso ao nascimento:

- a) AIG – adequado para a idade gestacional;
- b) PIG – pequeno para a idade gestacional (abaixo do percentil 10);
- c) GIG – grande para a idade gestacional (acima do percentil 90).

Portanto, segundo Corrêa & Corrêa Jr. (1999), a conceituação mais adotada para a prematuridade é a cronológica, e para o baixo peso ao nascimento (BPN), o critério ponderal.

Segundo a Organização Mundial de Saúde – OMS (1977), as seguintes categorias de prematuridade e BPN podem ser definidas:

- baixo peso ao nascimento (BPN): menos de 2.500g;
- muito baixo peso ao nascimento (MBPN): menos de 1.500g;
- extremo baixo peso ao nascimento (EBPN): menos de 1.000g;
- pré-termo (PT): menos de 37 semanas de gestação;
- extremo pré-termo (EPT): menos de 32 semanas de gestação;
- pós-termo: mais de 41 semanas de gestação.

Nascimentos pré-termo e recém-nascidos com baixo peso ao nascimento

são os principais problemas perinatais (entre a 28ª semana de gestação e o 28ª dia após o nascimento) considerados em muitos países. Apesar dos níveis de mortalidade infantil terem reduzido consideravelmente em relação à geração passada, a incidência de BPN e PPT não apresentou um declínio comparável. Uma taxa superior a 60% de mortalidade infantil sem causa ou por defeitos cromossomais congênitos pode ser atribuída a BPN e PPT, as quais constituem um desafio para a saúde pública (Shapiro et al. 1980).

O nascimento pré-termo pode resultar em deficiências graves e incapacitantes no RN, incluindo alterações respiratórias, cegueira, paralisia cerebral e problemas de aprendizado (Vintzileos, 1996; Egbert et al., 1999).

A incidência de prematuridade relatada na literatura é variada (Bertini & Taborda, 1997), por se tratar de um problema multifatorial que sofre influência das condições geográficas, das condições socioeconômicas, de fatores raciais e do tipo de assistência oferecida à gestante. De acordo com estes autores, PPT ocorre em aproximadamente 8 a 10% das gestações em países desenvolvidos. Já na América Latina os índices chegam a variar de 10 a 43%, devido a condições socioeconômicas desfavoráveis, deficiências na assistência pré-natal e falta de planejamento familiar, com subsequente reprodução nos extremos de idade.

Embora grandes avanços nos cuidados médicos pré-natais tenham ocorrido, a taxa de prevalência de PPT vem se mantendo relativamente constante nos últimos 40 anos (Murphy, 1993; Offenbacher & Beck, 1998; Offenbacher et al., 2001). A inabilidade dos sistemas de saúde em diminuir a incidência do PPT

se deve provavelmente ao fato de os fatores de risco mais relevantes não terem sido bem estabelecidos.

Mundialmente, em todos os grupos populacionais, o peso ao nascimento é o mais importante determinante das chances de um RN sobreviver, crescer e se desenvolver saudavelmente, sendo resultado de um sistema multifatorial complexo (Williams et al., 2000). Estes autores citam as seguintes taxas de prevalência de prematuridade e BPN: Europa – 4 a 12 %; Ásia – 15 %; Austrália – 6 %; África – 10 a 12 %; Norte América – 7 %; América do Sul – 11 %.

3.3 Associação entre DP e Eventos sistêmicos

A associação entre infecções orais e doenças sistêmicas está presente nas mais remotas escrituras médicas. Há relatos nas civilizações antigas, na idade média e nos tempos modernos. No século XX, havia quatro conceitos principais de patogenicidade: psicossomatização, autoimunidade, autoinfecção e infecção focal (O'Reilly & Claffey, 2000).

A teoria da infecção focal, promulgada durante o século XIX e início do século XX, estabelecia que “focos” de infecção eram responsáveis pelo início e progressão de uma grande variedade de doenças inflamatórias. Na odontologia, um grande número de exodontias foi resultado da popularização desta teoria. Sem nenhum impacto nos sintomas das doenças, esta prática foi desacreditada e abandonada por muitos anos. Progressos nas diversas áreas da ciência abriram caminhos para uma visão mais realista e apropriada da importância da infecção

focal oral no organismo (Li et al., 2000). Estes autores citam três mecanismos de ligação entre as infecções focais orais e efeitos sistêmicos secundários, sendo:

a) infecção metastática: resultado da disseminação da infecção da cavidade oral através de bacteremia;

b) injúria metastática: resultado da disseminação de produtos bacterianos de infecções orais;

c) inflamação metastática: resultado da disseminação de produtos inflamatórios e imunocomplexos de infecções orais.

Para Gendron et al. (2000), as infecções focais orais podem ser definidas como infecções que ocorrem em diferentes regiões do corpo humano, causadas por microrganismos, ou seus produtos, de origem da cavidade oral. De acordo com estes autores, apesar deste conceito ser bastante controverso, ele tem ganhado atenção por parte da comunidade científica nos últimos anos. Isto é principalmente devido a melhorias nas técnicas de cultura e identificação de bactérias, revelando microrganismos orais em sítios não orais infectados; e evidências epidemiológicas mostrando associações entre algumas condições orais e sistêmicas.

A DP pode afetar a suscetibilidade do hospedeiro, segundo Page (1998), de três maneiras:

1) compartilhamento de fatores de risco: fatores que colocam o indivíduo

em risco à DP podem também colocá-lo em risco a doenças sistêmicas. Entre os fatores e indicadores de risco compartilhados entre periodontite e doenças sistêmicas podem ser citados o tabagismo, estresse, idade, raça e o gênero;

2) biofilmes subgengivais: apresentam uma enorme e contínua “carga” bacteriana, constituindo-se em um reservatório de bactérias com pronto acesso aos tecidos periodontais e à circulação;

3) periodonto como um reservatório de citocinas: o periodonto atua como um reservatório constante de citocinas pró inflamatórias, que podem alcançar a circulação e induzir ou perpetuar efeitos sistêmicos.

As evidências de uma forte associação entre as condições periodontais e saúde/doença sistêmica trouxe à tona o termo “medicina periodontal”, primeiramente sugerido por Offenbacher (1996), para definir o ramo da periodontia que estuda estas relações.

Paquette et al. (1999) e Rose (2000) ressaltam a importância dos conhecimentos e estudos da medicina periodontal nas estratégias intervencionistas para a redução dos riscos e prevenção de doenças sistêmicas.

Acredita-se que a periodontite pode contribuir para resultados adversos na gravidez. Toxinas ou outros produtos gerados pelas bactérias de doenças periodontais na mãe podem alcançar a circulação sanguínea, cruzar a placenta e prejudicar o feto. Além disso, a resposta do sistema imunológico da mãe para a infecção ativa a liberação de mediadores inflamatórios, fatores de crescimento e

outras potentes citocinas que podem ativar o nascimento prematuro. Mais pesquisas são necessárias para determinar a associação e definir os mecanismos exatos.

Assim, a medicina periodontal focaliza o relacionamento bidirecional entre saúde bucal e sistêmica, onde a infecção periodontal parece exercer forte influência na saúde geral do indivíduo, bem como a condição sistêmica influencia a saúde periodontal (Williams & Offenbacher, 2000).

3.4 Resultados Adversos na Gravidez e Doenças Periodontais

3.4.A Doença Periodontal como Fator de Risco para Parto Pré-termo e Baixo Peso ao Nascimento

3.4.1 Estudos transversais e Estudos caso-controles

Em 2005, Marin et al utilizaram uma amostra de 152 mulheres em um estudo transversal realizado no Brasil. A amostra foi dividida em três grupos: mulheres saudáveis, mulheres com gengivites e mulheres com periodontites. O critério usado para definição de gengivite foi a presença de sangramento à sondagem > 5%. O critério usado para definição de periodontite foi a presença de até um sítio com PS = 5 mm e dois ou mais sítios com PIC > 6 mm e SS > 5%. As variáveis controladas foram: idade, fumo, diabetes, álcool, nível sócio-econômico, raça, prévio tratamento periodontal. Não houve diferença estatisticamente significativa para PPT entre os grupos estudados, enquanto que houve diferença estatisticamente significativa entre o peso ao nascimento dos recém-nascidos das mulheres saudáveis e das mulheres com DP, maiores de 25 anos de idade.

Concluíram assim, que mulheres com DP têm maior probabilidade de terem recém-nascidos com BPN em relação às mulheres com gengivites e as saudáveis.

Lunardelli et al (2005) realizaram um estudo transversal com 449 mulheres brasileiras, sendo 91, 3% delas, maiores de 19 anos de idade e 8, 7% apresentavam-se com 19 anos de idade ou menos. O critério usado para definição de DP foi a presença um ou mais sítios com PS = 3,5 mm e 4 ou mais sítios com PS = 3,5 mm. As variáveis controladas foram idade, diabetes, doenças cardíacas, raça, nível sócio-econômico, história médica pregressa, infecção geniturinária, cuidados pré-natais, drogas, fumo, índice de massa corpórea e etnia. Os resultados obtidos foram OR = 2,7 - IC (0,7-9,7) para PPT; 2,0 (0,8-4,8) para BPN; 1,5 (0,5-4,4) para PPT e BPN. Concluíram que não houve associação entre DP e PPT.

Em 2009, Guimarães et al realizaram um estudo transversal para avaliar a relação entre Doença Periodontal materna e parto pré-termo e extremo parto pré-termo. Os autores avaliaram 1686 mulheres com idade entre 14 a 46 anos de idade, em Belo Horizonte, Minas Gerais. Os autores usaram duas definições distintas para periodontite materna. O critério usado para definição 1 (segundo López, 2002) de DP foi a presença de 4 ou mais dentes com um ou mais sítios com PS \geq 4 mm e PIC \geq 3 mm e definição 2 (segundo Albandar, 2007) foi a presença pelo menos um dente com sítio apresentando PS e PIC \geq 4 mm. Foram excluídas as mulheres com gestação múltipla, anomalias congênitas, gestação com fertilização in vitro, prematuridade devido à interrupção na gestação por PEC,

doença cardíaca, neuropatia ou defeitos uterinos placentários ou cervicais. Das 1686 mulheres presentes na amostra, 479 foram excluídas pelos critérios citados acima. Assim, grupo controle – G1 foi composto por 1046 mulheres com período de gestação adequado (≥ 37 semanas). Outro grupo, composto por 146 mulheres com período de gestação pré-termo (entre 32 e 36 semanas) sendo consideradas como grupo – G2. O último grupo foi composto por 15 mulheres com gestação < 32 semanas, chamado de extremo pré-termo, o G3. Foi utilizada a análise multivariada: análise regressão linear para o número de semanas de gestação. Os resultados mostraram que a DP foi associada com poucas semanas de gestação pela regressão linear e com PPT ou EPPT ($n=15$), com OR= 1,83, 95% CI - 1,28 a 2,62 e OR = 2,37, 95% CI - 1,62 a 3,46. Assim, a DP foi associada com PPT e EPPT.

Offenbacher et al. (1996) conduziram um estudo caso-controle com 124 mulheres - 93 casos e 31 controles - na Clínica de Pré-natal do Hospital da Universidade da Carolina do Norte - EUA. Todos os dados de interesse sobre a gestação, a história médica e caracterização das pacientes foram colhidos dos prontuários médicos. A condição periodontal foi avaliada, no período pós-parto, através de sondagem periodontal manual com registro de PS, NIC e SS. A condição periodontal materna foi caracterizada pela média no NIC e a extensão da DP pelo percentual de sítios com NIC = 2 mm, = 3 mm, = 4 mm. Os casos (PPT e BPN) apresentaram condição periodontal pior que os controles (idade gestacional e pesos adequados). Os autores demonstraram uma taxa de razão das chances – OR (“odds ratio”) – ajustado de 7.9 (95% IC 1.95 a 28.8) para PPT e BPN em múltiparas e 7.5 (95% IC 1.52 a 41.4) para PPT e BPN em primigestas.

Indicaram que a DP materna representa um fator de risco clinicamente significativo para RNPTBP, em consequência do trabalho de parto pré-termo (TPPT) ou ruptura pré-termo prematura das membranas (RPPM).

Davenport et al. (1998) realizaram um estudo caso-controle, com 800 mulheres, de 16 a 44 anos, de grupos étnicos variados, em um hospital em Londres. Foram excluídas do estudo mulheres com gestação múltipla. Durante o período do estudo, todos os casos foram incluídos no estudo e os controles foram escolhidos aleatoriamente nos registros diários de nascimentos. No exame periodontal foram avaliados profundidade de sondagem e sangramento à sondagem. A condição periodontal materna foi avaliada pelo índice ICNTP. Todos os dados médicos de interesse foram coletados dos prontuários médicos. Não houve diferenças entre casos e controles quando comparados em relação à idade. Uma análise preliminar dos dados mostrou uma prevalência de ICNTP nível 4 foi de 49% na população estudada, sendo que nenhuma das participantes apresentou ICNTP nível 0. Os autores sugeriram uma associação entre DP materna e PPT com uma OR acima de 3.0.

Em um estudo com 110 mulheres tailandesas, de idade média de 27 anos, sendo 55 casos e 55 controles, Dasanayake (1998) avaliou a possibilidade de uma pobre saúde periodontal materna ser um fator de risco para o BPN. Para a avaliação das condições bucais foram usados os índices CPOD e ICNTP. Não houve diferenças entre os grupos caso e controles quando comparados em relação à idade, número de partos anteriores, número de gestações anteriores e experiência de cárie. Os resultados mostraram que mães de RNBP apresentavam

menor estatura ($p = 0,01$), menor nível educacional ($p = 0,07$) e social ($p = 0,03$). Também estavam associados ao BPN, história passada de nascimentos de baixo peso ($p = 0,09$) e ausência de consultas pré-natal na gestação ($p = 0,09$). O grupo caso apresentou menos sextantes com gengiva saudável ($p = 0,001$) e mais sextantes com inflamação gengival e SS ($p = 0,01$) e cálculo ($p = 0,01$). A análise de regressão logística mostrou que mães com maior número de sextantes saudáveis (OR = 0.30, 95% IC 0.12 a 0.72) e maior estatura (OR = 0.86, 95% IC 0.75 a 0.98) apresentavam menor risco para o nascimento de RNBP. No modelo final permaneceram como fatores de risco associados ao BPN: o sexo do RN (OR = 3.1, 95% IC 1.0 a 9.5) e a ausência de consultas pré-natal na gestação (OR = 3.9, 95% IC 1.24 a 12.2). O autor concluiu que a pobre saúde periodontal materna é um potencial fator de risco independente para BPN.

Em 2001, Curtis et al realizaram um estudo caso-controle com 236 mulheres com PPT e 507 mulheres com parto a termo, em um hospital em Londres. Os autores identificaram ser pouco provável que a DP seja um fator de risco considerável para a prematuridade na população estudada.

Um estudo caso-controle foi conduzido por Radnai et al. (2004) para avaliar se a periodontite inicial localizada seria um fator de risco para resultados adversos na gestação. Os autores examinaram 85 mulheres húngaras em bom estado de saúde geral, sendo: a) grupo caso – 41 mulheres, com idade média de 28.3 anos, que deram a luz a RNPTs e/ou RNBPs; b) grupo controle – 44 mulheres, com idade média de 27.6 anos, que deram a luz a RNT e peso adequado ao nascimento. No exame periodontal de boca inteira, foram registrados: índice de

placa, presença ou ausência de cálculo, recessão da margem gengival, mobilidade dental, PS e SS. A periodontite inicial localizada foi definida como a presença de PS = 4 mm em pelo menos um sítio e SS em = 50% dos sítios. Não houve diferenças entre os grupos quando comparados em relação à idade ($p = 0,589$), nível educacional ($p = 0,42$), ocupação ($p = 0,68$). A prevalência de tabagismo foi significativamente maior em G1 ($p = 0,004$). Os resultados mostraram uma forte associação entre a DP inicial localizada e o PPT e/ou BPN ($p = 0,001$), com uma taxa OR = 5.46 (95% IC 1.72 a 17.32). PS e SS também foram analisados separadamente. SS foi o fator mais fortemente associado ao PPT e BPN ($p = 0,007$), enquanto a PS não mostrou uma associação significativa ($p = 0,281$). O peso médio dos RNs do grupo caso foi significativamente menor que do grupo controle ($p = 0,047$). Os autores concluem que a periodontite inicial localizada pode ser considerada um fator de risco importante para o nascimento pré-termo de baixo peso.

Um estudo caso-controle foi conduzido por Cruz et al em 2005, apresentando 302 mulheres brasileiras, sendo 200 controles e 102 casos, na Bahia. Desta amostra, 44% das mulheres tinham menos de 20 anos de idade. A doença periodontal foi definida como a presença de perda óssea em pelo menos quatro dentes. As variáveis controladas foram: idade, tratamento prévio da DP, álcool, fumo, hipertensão, diabetes, estabilidade da relação conjugal, nível sócio-econômico e infecção geniturinária. A regressão logística mostrou (OR = 2,15 - 95% CI 1,32 – 3,48) para DP e BPN. Os autores concluíram que a DP é um possível fator de risco para BPN.

Em um estudo caso-controle com 154 mulheres inglesas, sendo 61 casos e 93 controles, Moore et al (2005) avaliaram a relação entre DP e PPT. Utilizaram como parâmetros para DP: nível de inserção clínica, profundidade de sondagem, sangramento a sondagem e índice de placa. A porcentagem dos sítios com profundidade de sondagem maior e igual a 5 mm foi menor nos casos. As variáveis controladas foram: idade, diabetes, antibióticos, hipertensão, nível sócio-econômico, infecção geniturinária e etnia. A associação entre DP e PPT não foi encontrada no estudo.

Jarjoura et al (2005) realizaram um estudo caso-controle nos Estados Unidos. A amostra apresentava 203 mulheres, sendo 83 casos e 120 controles. Na pesquisa, os parâmetros utilizados para classificar como DP, foram a presença de pelo menos 5 sítios com NIC = 3 mm, quantificação de patógenos periodontais e níveis séricos de IgG contra espécies periodontais. As variáveis controladas foram idade, infecção geniturinária, raça, fumantes, índice de massa corpórea, história médica pregressa e nível sócio-econômico. Os resultados foram: PPT – OR = 2,75 (IC 1,01 – 7,54) para perda óssea >3 mm; BPN - OR=1,99 (IC 0,73 – 5,45) para perda óssea > 3 mm.

O estudo caso-controle de Moliterno et al (2005) com uma amostra de 151 mulheres, sendo 75 controles e 76 casos, no Rio de Janeiro objetivou avaliar a interação entre DP e PPT e BPN. A Doença Periodontal foi definida como a presença de pelo menos quatro sítios com NIC e PS = 3 mm. As variáveis controladas foram idade, diabetes, hipertensão, infecção geniturinária, raça, fumantes, drogas, álcool, história médica pregressa, cuidados pré-natais, nível

sócio-econômico e etnia. A regressão logística identificou OR = 3,48 - 95% - IC 1,17-10,36 para DP e BPN. Assim, concluíram que a DP foi considerada fator de risco para BPN nessa amostra.

Bonsnjak et al (2005) realizaram um estudo de caso-controle com 81 primigestas na Croácia, para avaliar a influencia da periodontite como um possível fator de risco para o PPT. O grupo caso era composto por 17 mulheres que tiveram parto espontâneo antes da 37ª semana de gestação, já o grupo controle era composto por 64 mulheres que tiveram o parto a termo. O resultado deste estudo mostrou que mulheres do grupo caso apresentaram uma condição periodontal pior que do grupo controle ($p = 0,008$). A análise estatística apresentou OR = 8,13 (95% IC: 2,73 – 45,9). Concluíram que a DP representou um forte, independente e clinicamente significativo fator de risco para PPT no estudo citado.

Siqueira et al (2007) realizaram um estudo caso-controle em Belo Horizonte. A amostra apresentava 1305 mulheres. Estas foram divididas em quatro grupos. O grupo controle foi composto por 1042 mulheres, as quais apresentavam recém-nascidos a termo e peso adequado; O grupo PPT apresentou 238 mulheres. A idade gestacional dos recém-nascidos era inferior a 37 semanas; O grupo BPN foi representado por 235 mulheres com recém-nascidos de peso abaixo de 2500 g e o último grupo foi composto por 77 mulheres que tiveram recém-nascidos com retardo no desenvolvimento fetal, sendo denominado de grupo Crescimento Intra-uterino Restrito (CIUR). DP foi definida como a presença de pelo menos quatro dentes com um ou mais sítios com PS = 4 mm e PIC = 3 mm. A análise estatística mostrou OR = 1,77 - 95% - IC 1,12 - 2,59 para PPT; OR = 1,67 - 95% - IC 1,11 –

2,51 para BPN e OR = 2,06 - 95% - IC 07 - 4,19 para CIUR. A interação entre DP e PPT e BPN e CIUR teve uma taxa de risco de OR = 5,94 para PPT; OR = 9,12 para BPN e OR = 18,90 para CIUR. Os autores concluíram que a DP materna está associada com um aumento de risco para PPT, BPN e CIUR.

3.4.2 Estudos longitudinais

O estudo de Holbrook et al. (2001), com 96 mulheres islandesas, não demonstrou prevalência aumentada de nenhum dos parâmetros periodontais analisados no grupo de mães que deram a luz a RNPTBP. Os autores avaliaram dados obstétricos, tabagismo, sondagem periodontal, exames microbiológicos orais e vaginal. Demonstraram apenas uma leve tendência de marcadores para vaginose serem positivos no grupo caso.

Um estudo caso controle, utilizando 236 mulheres cujos RNs nasceram pré-termos e 507 mulheres com RNs a termo, foi realizado por Curtis et al. (2001) em Londres. Os autores demonstraram uma tendência geral no decréscimo da taxa OR para RNPTBP com o aumento na média de PS e nenhuma evidência de relação positiva entre DP e PPT e BPN. Para os autores, é pouco provável que a DP materna seja um fator de risco considerável para a prematuridade na população estudada.

Os resultados preliminares de um estudo prospectivo realizado por Jeffcoat et al. (2001), em um grupo de 1313 mulheres nos EUA, mostraram uma taxa OR ajustado = 4.18 (95% IC 1.41 a 12.42) para pacientes com DP grave ou generalizada e OR ajustado = 2.83 (95% IC 1.79 a 4.47) para pacientes com DP

leve a moderada, em relação a nascimento pré-termo e BPN. DP leve a moderada foi definida como a presença de 3 a 50 sítios com perda de inserção = 3mm. DP grave ou generalizada foi definida como a presença de mais de 50 sítios com PIC= 3mm. Dois pontos principais foram levantados pelos autores: a) a DP estava presente antes do nascimento pré-termo; b) pacientes com DP mais grave apresentavam maior risco para PPT, após ajuste para os demais fatores de risco conhecidos (tabagismo, paridade, raça e idade materna).

Para determinar se a DP materna contribui para o risco de prematuridade e CIUR, Offenbacher et al. (2001) realizaram um estudo prospectivo de 5 anos, com 812 mulheres acompanhadas a partir da 26ª semana de gestação. Foram realizados exames periodontais completos no momento de entrada no estudo e 48 horas pós-parto, para se avaliar as mudanças periodontais durante a gravidez. Em relação à DP, os grupos foram classificados em: a) grupo controle composto por saúde periodontal (ausência de qualquer PS > 3 mm e nenhum sítio com PIC > 2 mm); grupo G1 composto por DP leve (entre saudável e moderada); e grupo G2 agrupou DP moderada a avançada (4 ou mais sítios com PS = 5mm e 4 ou mais sítios com PIC = 2mm). A incidência e progressão da DP foram definidas como um aumento de PS de pelo menos 2 mm em 4 sítios ou mais. Os resultados demonstraram que a condição periodontal materna no período anteparto e a incidência e progressão da doença periodontal durante a gestação estavam significativamente associadas a taxas aumentadas de prevalência para PPT e BPN. Não houve diferenças entre casos e controles em relação a tabagismo, condição socioeconômica e estabilidade da relação conjugal. Porém a prevalência de PPT prévios foi maior no grupo caso G1 com DP leve (29,8%) que no grupo

controle (14,4%) ($p < 0,0001$). O grupo caso (G2) DP moderada a avançada mostrou uma taxa de incidência e progressão de DP de 47,2% e o grupo controle de 33,1% ($p = 0,0012$). A prevalência de DP moderada a avançada foi de 9,6% no G2 e de 4,3% no G1 ($p = 0,013$). Os resultados mostraram que a prevalência de DP era maior entre mães cujos RNs apresentavam menor idade gestacional (ID). A proporção de mães com DP moderada a avançada foi de 9% no grupo ID < 37 semanas, 10,2% em ID < 35 semanas, 13,6% em ID < 32 semanas e 18,5% em ID < 28 semanas. A mesma tendência foi observada em relação ao peso ao nascimento. A proporção de mães cujos RNs apresentaram peso < 1.000g foi de 6,1% no grupo G1 com DP leve e de 11,4% no grupo G2 com DP moderada a avançada. Os autores concluíram que a incidência, progressão e gravidade da doença periodontal materna durante a gravidez contribui de maneira significativa para o tempo gestacional e o CIUR.

O estudo longitudinal de Rajapakse et al em 2005, utilizaram a profundidade de sondagem (PS), perda de inserção clínica (PIC) e sangramento à sondagem (SS) para identificar DP. Estudaram uma amostra de 227 mulheres, sendo 66 expostas, ou seja, portadoras de DP e 161 não expostas a DP no Sri Lanka. As variáveis controladas foram: idade, fumo, diabetes, álcool, nível sócio-econômico, raça, hipertensão, tratamento periodontal prévio, cuidados pré-natais. Obtiveram como resultado OR = 1,9 (IC 0,7 a 4,5) para PPT e BPN. Concluíram que a DP não foi um fator de risco significativo para PPT e BPN.

3.4.3 Estudos de Intervenção

López et al. (2002a) acompanharam 639 mulheres de baixo nível socioeconômico, em uma clínica pública na cidade de Santiago – Chile, no período de abril de 1998 a dezembro de 2000 e avaliaram se a manutenção da saúde periodontal materna, após 28 semanas de gestação, reduziria o risco de PPT e BPN. Foram selecionadas apenas mulheres primigestas com idade entre 18-35 anos. Foram excluídas gestantes com diabetes mellitus e com indicação de antibioticoterapia para procedimentos invasivos. O exame periodontal foi realizado em todas as mulheres por dois examinadores calibrados, com sonda periodontal manual, sendo avaliados PS e NIC em seis sítios por dente, e estado de higiene bucal. O critério usado para definição de DP foi a presença de 4 ou mais dentes com um ou mais sítios com PS = 4 mm e PIC = 3 mm, no mesmo sítio. Todas as pacientes que não preencheram o critério para DP ou apresentaram SS em mais de 25% dos sítios receberam diagnóstico de gengivite ou DP leve. Um grupo de 406 mulheres, com gengivite / DP leve, recebeu tratamento antes de 28 semanas de gestação. Assim, concluíram o período gestacional periodontalmente saudáveis, sendo consideradas como o grupo controle – G1. Outro grupo, composto por 233 mulheres com diagnóstico de DP, recebeu tratamento após o período gestacional, sendo consideradas como grupo caso – G2. Os autores observaram 2,5% de PPT e BPN no grupo G1 e 8,6% no grupo G2 ($p = 0,001$). Em uma análise univariada para PTT e BPN, associações significativas foram encontradas em relação à PPTs prévios (RR = 5.3), menos de seis consultas pré-natais (RR = 5.2), abortos prévios (RR = 2.5) e baixo ganho de peso materno na gestação (RR = 2.3). Em relação ao PPT e a DP materna, os autores relataram um risco relativo de 3.5 (95% CI 1.3 a 9.2, $p = 0,006$). A DP materna foi o único fator de risco significativamente associado ao BP, com um risco relativo de 3.5 (95% IC 1.06 a

11.4, $p = 0,028$). Na análise multivariada, os fatores de risco associados ao PPT foram PPT prévios (RR ajustado = 4.8), menos de seis consultas pré-natais (RR ajustado = 4.7), baixo ganho de peso materno durante a gestação (RR ajustado = 2.6) e DP materna (RR ajustado = 3.5 95% IC 1.5 a 7.9, $p = 0,003$). Em relação ao BPN os fatores de risco foram: PPT prévios (RR ajustado = 7.5), menos de seis consultas pré-natais (RR ajustado = 7.5) e DP materna (RR ajustado = 3.6 95% IC 1.07 a 12.2, $p = 0,028$). Os autores concluíram que a DP materna é um fator de risco independente para o RNPT e/ou RNBP.

Segundo López et al. (2002b), a DP parece ser um fator de risco independente para PPT e BPN. Neste estudo, os autores selecionaram 400 mulheres de baixo nível socioeconômico, entre a 9ª e 21ª semanas de gestação, idade entre 18-35 anos, no programa de cuidados pré-natais de uma maternidade pública da cidade de Santiago – Chile. Todas as mulheres selecionadas apresentavam diagnóstico de DP. O critério usado para definição de DP foi a presença de 4 ou mais dentes com um ou mais sítios com PS = 4 mm e PIC = 3 mm, no mesmo sítio. Após exame periodontal de boca inteira, incluindo PS, NIC, SS e índice de higiene bucal, as participantes foram divididas aleatoriamente em 2 grupos: G1, composto por mulheres que receberam controle de placa, raspagem e alisamento radicular e manutenção periodontal mensal antes de 28 semanas de gestação; e G2, composto por mulheres que receberam tratamento periodontal somente após o parto. As mulheres em ambos os grupos apresentavam DP moderada a grave. A análise dos dados foi realizada em uma amostra final de 351 mães que deram a luz a RN nascidos vivos, sendo 14 RNPT (3,98%) e 8 RNBP (2,27%). O grupo G1, composto por 163 mulheres, apresentou

2 RNPT (1,10%), 1 RNBP (0,55%) e 3 RNPTBP (1,63%); o grupo G2, composto por 188 mulheres, apresentou 12 RNPT (6,38%), 7 RNBP (3,72%) e 19 RNPTBP (10,11%) ($p = 0,017$; $p = 0,083$; $p = 0,001$ respectivamente). A incidência de PPT e BPN no grupo tratado foi de 1,84% (3/163) e no grupo não tratado foi de 10,11% (19/188) (OR 5.49, 95% IC 1.65 a 18.22, $p = 0,001$). A análise de regressão logística multivariada mostrou que a doença periodontal foi o fator mais fortemente associado ao PPT e BPN (OR 4.70, 95% IC 1.29 a 17.73). Segundo os autores, outros fatores significativamente associados com estas intercorrências foram: partos pré-termos prévios (OR 3,98, 95% IC 1.11 a 14.21), menos de seis consultas pré-natal (OR 3.70, 95% IC 1.46 a 9.38) e baixo ganho de peso materno durante a gestação (OR 3.42, 95% IC 1.16 a 10.03).

3.4.4 Revisões sistemáticas

Em 2002, Madianos et al realizaram uma revisão sistemática sobre a associação entre DP materna e PPT e BPN. Nesta análise, foram considerados adequados os estudos que preenchessem os seguintes critérios: avaliações da condição periodontal, do peso ao nascimento e da idade gestacional. Os estudos selecionados mostraram taxas de OR para DP e PPT e BPN variando entre 4,4 a 7,9. Os autores concluíram que as evidências de associação entre DP materna e PPT e/ou BPN ainda são limitadas.

Scannapieco et al em 2003 realizaram uma revisão sistemática para avaliar o impacto do controle e prevenção da DP no PPT e/ou BPN. Dos 660 estudos selecionados, apenas 12 preencheram os critérios de inclusão. Para os autores,

ainda não está claro se a DP materna é fator causal para as intercorrências gestacionais. Entretanto, evidências preliminares mostram que as intervenções periodontais durante a gestação têm um impacto positivo em seus resultados.

Uma revisão sistemática dos estudos epidemiológicos sobre doença periodontal e desfechos indesejáveis da gestação foi realizada por Vettore et al em 2006, no Rio de Janeiro, Brasil. Dentre os 964 estudos identificados, 36 preencheram os critérios de inclusão. Vinte e seis estudos encontraram associações entre a doença periodontal e desfechos indesejáveis da gestação. Observou-se uma heterogeneidade entre os estudos em relação ao método de mensuração na doença periodontal e os desfechos indesejáveis da gestação, não sendo possível realizar uma meta-análise. A maioria dos estudos apresentou falta de controle de variáveis de confusão que tornam suas conclusões duvidosas. Assim como suas limitações metodológicas não permitem adequadas conclusões sobre o real efeito da doença periodontal sobre os desfechos da gestação. Uma possível relação causal permanece desconhecida. Estudos analíticos com maior rigor metodológico, empregando medidas confiáveis para avaliar a exposição e o desfecho serão úteis nas pesquisas futuras.

QUADRO 1

Sumário dos principais estudos transversais e caso-controle nacionais e internacionais de associação entre DP materna e PPT e/ou BPN.

Autor/Ano	Tipo Estudo/ Local	Amostra	Análise Estatística	Resultados
Marín et al. (2005) J Clin Periodontol	Trasversal Brasil	152 gestantes 3 grupos: saudáveis, gingivites, periodontites	Quantitativa – T Student test/ Kolmogorov Smirnov. Anova e correção de Bonferroni o Kruskal Wallis. Ancova – Regressão	OR=1,97 (IC 0,4-9,2; p>0.05, não significante) Mulheres c/ DP maior probabilidad

			Logística. Qui-quadrado – variáveis qualitativas.	e de recém-nascidos com BPN do que Gengivites e saudáveis
Lunardelli et al. (2005) J Clin Periodontol	Transversal Brasil	449 gestantes	Descritiva Univariada Regressão logística múltipla incondicional. Análises múltipla- - “stepwise forward procedure”	Não houve associação (OR=2,6 , IC 1,0 -6,9) PPT x DP
Guimarães et al. (2009)	Transversal Brasil	1686 gestantes 1046 controles 146 casos PPT 15 casos EPPT	Análise multivariada: análise regressão linear	OR= 1,83 (IC 1,28-2,62) e OR=2,37 (IC 1,62-3,46). DPxPPT e EPPT.
Offenbacher et al. (1996) J Periodontol	Caso-controle USA	124 gestantes 93 casos 31 controles	OR não ajustado Regressão logística	OR 7.9 (IC 1,52- 41,4) (múltiparas) OR 7.5 (IC 1,95-28,8) (primigestas) BP x PPT
Davenport et al. (1998) Ann Periodontol	Caso-controle Inglaterra (Londres)	800 gestantes	Descritiva	OR>3 BP x PPT
Dasanayake. (1998) Ann Periodontol	Caso-controle Tailândia	110 gestantes	T Student- teste Qui-quadrado; Regressão Logística condicional – Procedimento “Stepwise”	Casos com sextantes mais afetados BP
Curtis et al. (2001) Ann Periodontol	Caso-controle Inglaterra (Londres)	743 gestantes 236 casos 507 controles	Uni variada e multivariada	Naõ houve associação OR=0,83 (IC 0,68-1,00) Ajustado OR=0,78 (IC 0,63-0,96) BP x PPT
Radnai et al. (2004) J Clin Periodontol	Caso-controle Hungria	85 gestantes 41 casos 44 controles	test t e Mann-Whitney e Kruskal Wallis em caso de anormalidade. Kolmogorov-Smirnov para testar a distribuição normal. Correlação de Spearman para obter as correlações entre variáveis contínuas e ordinais. Para as	OR= 5,46 (IC 1,72- 17,32) PPT

			variáveis categóricas – Qui-quadrado e Exato de Fisher. Regressão logística Stepwise (forward)	
Cruz et al. (2005) Rev Saúde Pública	Caso-controle Brasil	302 gestantes 102 casos 200 controles	Regressão logística .	OR=2,15 (IC 1,32 – 3,48) DP x BPN
Moore et al. (2005) J Clin Periodontol	Caso-controle Inglaterra	154 gestantes 61 casos 93 controles	Qui-quadrado, T test, Mann Whitney.	Não houve associação PPT e DP
Jarjoura et al. (2005) Am J Obstet Gynecol	Caso-controle USA	203 gestantes 83 casos 120 controles	Qui-quadrado, t student, Regressão Logística.	OR=2,75 (IC 1,01 – 7,54) quando considera PIC para PT. Não houve diferenças significativas em níveis de IgG e presença de microrganismos estudados entre casos e controles.
Moliterno et al. (2005) J Clin Periodontol	Caso-controle Brasil	151 gestantes 76 casos 75 controles	Qui-quadrado, Exato de Fisher, Mann-Whitney, Regressão logística múltipla.	OR= 3,48 (IC 1,17-10,36) DP x BPN
Bosnjak et al. (2006) J Clin Periodontol	Caso-controle Croácia	81 gestantes 17 casos 64 controles	T Test, análises de variância, Kolmogorov Smirnov, Coeficiente de correlação de Spearman, Qui-quadrado, Regressão logística.	OR = 8,13 (IC 2,73 – 45,9) PPT x DP
Siqueira et al. (2007) J Periodontol	Caso-controle Brasil	1206 gestantes 1042 controles 238 PPT 235 BPN	Qui quadrado, T test, Exato de Fisher, Regressão logística	OR= 1,77 (IC 1,12 -2,59) para PPT OR= 1,67 (IC 1,11 – 2,51) Para BPN

QUADRO 2

Sumário dos principais estudos longitudinais nacionais e internacionais de

associação entre DP materna e PPT e/ou BPN.

Autor/Ano	Tipo Estudo/ Local	Amostra	Análise Estatística	Resultados
Holbrook et al. (2001) Ann Periodontol	Longitudinal Islândia	96 gestantes 7 casos	Descritivo	Não houve associação BP x PPT
Jeffcoat et al. (2001) Ann Periodontol	Longitudinal EUA	1313 gestantes	Análise univariada e multivariada.	OR=2,83(IC 1,79- 4,47) para os pacientes com DP leve x PPT; OR=4,18(IC 1,41- 12,42) para os pacientes com DP grave x PPT
Offembacher et al. (2001) Ann Periodontol	Longitudinal EUA	812 gestantes	Qui-quadrado "SAS GLM least squares methods".	Gravidade e aumento da prevalência DP resulta em PPT e BPN
Rajapakse et al. (2005) J Dent Research	Longitudinal Sri Lanka	227 gestantes 66 expostas 161 não expostas	Regressão logística. PPTBPN foi usado como variável dependente, com ajustes para as variáveis independentes e interrelacionais	OR =1,9 (IC – 0,7 – 5,4, ão significativo) em relação a exposição. BPN e PPT

QUADRO 3

Sumário dos principais estudos de intervenção de associação entre DP materna e PPT e/ou BPN.

Autor/Ano	Tipo Estudo/ Local	Amostra	Análise Estatística	Resultados
------------------	-------------------------------	----------------	----------------------------	-------------------

López et al. (2002a) J Dental Research	Intervenção Chile	639 gestantes 406 gengivites (tratadas) 233 periodontites (não tratadas)	Descritiva e regressão logística uni e multivariada. Variáveis categóricas – Qui-quadrado e Teste exato de Fisher. Variáveis contínuas – teste T Student ; OR ajustada e não ajustada.	RR= 3,5 (p=0,0004, IC 1,7-7,3) BP e PPT
López et al. (2002b) J Periodontol	Intervenção Chile	400 gestantes 163 DP tratadas 188 DP não tratadas	Descritiva; Uni e multivariada; Regressão logística. Comparação de proporções – qui-quadrado, Exato de Fisher. Variáveis contínuas – “unpaired T test” e OR ajustado ou não.	OR=4,70 (IC 1,29-17,73) DPx PPT e BPN
Offenbacher et al. (2006) J Periodontol	Intervenção USA	67 gestantes 35 casos EP (tratamento) 32 controles	T test, Qui-quadrado, Regressão logística, análises de microorganismos – análises de variância (ANCOVA).	Trat. periodontal resulta em diminuição da OR para a incidência de PPT (OR= 0,26 – IC 0,08 – 0,85.

3.4.B Doença periodontal como fator de risco para a pré-eclâmpsia

A pré-eclâmpsia acomete 3% das mulheres grávidas e mantém-se como a principal causa de mortalidade e morbidade materna e perinatal. Em países desenvolvidos está praticamente extinta (Vilar 2004 e Agudelo 2000).

Várias teorias são propostas para a pré-eclâmpsia, incluindo placenta anormal, alterações cardiovasculares na gravidez, genética, mecanismos imunológicos, resposta inflamatória sistêmica elevada, fatores nutricionais,

hormonais e angiogênicos (Lam e Redman, 2005).

Apesar de muitas etiologias serem propostas para a pré-eclâmpsia, um caminho final parece ser comum. A inflamação ou suas complicações são a principal causa da pré-eclâmpsia. A gravidez normal apresenta um leve aumento na resposta inflamatória sistêmica, a qual se torna consideravelmente elevada na pré-eclâmpsia (Redman, 2005).

Baseado neste conceito, alguns autores formularam a hipótese de que a inflamação pode estar envolvida na etiologia e patologia da pré-eclâmpsia em dois aspectos: inicialmente, pelo aumento do risco de aterosclerose útero-placentária e pela possibilidade de potencializar a resposta inflamatória sistêmica (Herrera 2001).

Alguns estudos caso-controles (Canackci et al, Oettinger-Barak et al, Contreras et al, Cota et al) e o estudo coorte de Boggess et al sugeriram uma associação entre Doença Periodontal e Pré-eclâmpsia com ORs entre 2,4 e 3,47. Entretanto, um estudo caso-controle (Castaldi et al) da Argentina, não encontrou tal associação, apresentando OR 0,99 (0,70-1,40).

Dado às similaridades entre as alterações vasculares placentárias nas alterações hipertensivas da gravidez e a aterosclerose, a doença periodontal foi também apontada como um fator de risco para a pré-eclâmpsia por Bogges et al. (2003). Estes autores acompanharam 1115 mulheres, com média de idade de 19-35 anos, a partir da 26ª semana de gestação até o parto. Os dados demográficos e a história médica foram colhidos dos prontuários médicos. Foram excluídas

mulheres com gestação múltipla, hipertensão crônica prévia, diabetes mellitus pré-gestacional, cardiopatias diversas, HIV positivas e qualquer condição com necessidade de antibioticoterapia. Um primeiro exame periodontal foi realizado na primeira ou segunda visita pré-natal e um segundo exame realizado em até 48 horas pós-parto. Foram avaliados PS e NIC, através de sondagem manual. As seguintes definições de doença periodontal foram usadas: a) DP leve – um ou mais sítios com PS = 4mm ou 1 a 15 sítios com sangramento à sondagem; b) DP grave – 15 ou mais sítios com PS = 4mm; c) progressão de DP – 4 ou mais sítios com aumento de 2mm ou mais na PS, resultando em bolsas periodontais com 4mm ou mais de profundidade. A prevalência de pré-eclâmpsia na amostra analisada foi de 4,4%. O efeito da idade, fumo, raça, idade gestacional no parto foram analisadas e ajustadas para análise estatística multivariada. Durante o período do estudo os dados de 763 partos estavam disponíveis para a análise. Mulheres que tinham DP grave ou tiveram a progressão da doença durante a gestação apresentaram risco aumentado para a PEC, com RC = 2,4 (95% IC: 1,1 - 5,3) e RC = 2,1 (95% IC: 1,0 - 4,4), respectivamente. Os autores concluíram, portanto, que a DP materna está associada a um risco aumentado para o desenvolvimento da pré-eclâmpsia, independentemente dos efeitos da idade, idade gestacional ao nascimento e cor da pele. Além disso, que a doença periodontal ativa, medida pela presença de progressão da DP, está associada a um risco aumentado para pré-eclâmpsia.

Para investigar a associação entre a DP e a PEC foi realizado um estudo do tipo caso-controle. O grupo caso era composto de 41 mulheres que apresentavam PEC, e o controle 41 mulheres grávidas, sem alteração na pressão

arterial. As variáveis controladas foram: idade, tabagismo, cuidados pré-natais, etnia, educação, número de gestações, renda familiar, estabilidade da relação conjugal e peso materno. Um exame periodontal foi realizado dentro de 48 horas antes do parto. O resultado deste estudo mostrou que a medida da profundidade de sondagem e da perda de inserção clínica eram estatisticamente maiores no grupo caso que no controle. A conclusão foi que a DP materna durante a gravidez está associada com um aumento do risco para desenvolvimento da PEC (Canakci et al, 2004).

Oettinger-Barak et al em 2005 avaliaram a possibilidade de várias complicações da gravidez, como PPT, BPN e, principalmente a pré-eclâmpsia, serem associadas com um aumento de destruição periodontal. Foi realizado um estudo caso-controle (1:1), com 30 primigestas para verificar a associação de risco da DP crônica e a PEC, em Haifa, Israel. As variáveis controladas foram: idade, nível sócio-econômico e idade gestacional. Foi realizado um exame periodontal 48 horas pós parto. As mulheres foram avaliadas quanto à condição periodontal e quanto à composição do fluido crevicular. Os resultados mostraram que mulheres que tinham PEC apresentavam maiores medidas de profundidade de sondagem (OR = 2,11) e de perda de inserção clínica (OR = 3,33). Observou-se também que os níveis de PGE₂, fator de necrose tumoral α (TNF- α) e IL-1 β foram significativamente maiores no grupo caso. Estes autores sugeriram uma possível associação entre a inflamação periodontal e a PEC.

Contreras et al em 2006, realizaram um estudo caso-controle em Cali, Colômbia, com 130 mulheres com diagnóstico de pré-eclâmpsia e 243 mulheres

sem pré-eclâmpsia (grupo controle). O objetivo do trabalho foi avaliar o efeito da periodontite e da composição microbiológica subgengival na pré-eclâmpsia. Neste trabalho, as variáveis controladas foram: idade, paridade, fumo, cuidados pré-natais, estabilidade da relação conjugal, número de gestações, renda familiar e peso maternal. Foi realizado um exame periodontal 48 horas após o parto. Os resultados deste estudo mostraram que a DP crônica apresentou OR de 3,0 (95% IC: 1,91 - 4,87) para o desenvolvimento da PEC. Concluiu-se que a DP crônica e a presença de *P. gingivalis*, *T. forsythensis* e *E. corrodens* estavam associados ao risco aumentado do desenvolvimento da PEC.

Em 2006, Cota et al, realizaram um estudo caso-controle para verificar a associação de risco entre pré-eclâmpsia e DP materna, em Belo Horizonte, Brasil. A amostra apresentou 588 mulheres com idade entre 14 a 46 anos. A PEC foi definida como elevação da pressão arterial acima de 140/90 mm Hg em duas ocasiões diferentes, com proteinúria, após a 20ª semana de gestação. A DP materna foi definida como a presença de 4 ou mais dentes com 1 ou mais sítios com PS \geq 4mm e NIC \geq 3mm no mesmo sítio. As variáveis controladas foram: idade materna, hipertensão crônica, primiparidade, tabagismo, uso de álcool, nível educacional e número de consultas pré-natais. As variáveis que permaneceram no modelo ajustado como significativas para a PEC foram: hipertensão crônica (OR = 4,10, 95% IC: 2,03 - 8,40, $p = 0,0001$); primiparidade (OR = 2,40, 95% IC: 1,5 - 3,9, $p = 0,004$); idade materna (OR= 1,07, 95% IC: 1,0 - 1,1, $p = 0,0001$) e presença de DP materna (OR = 1,88, 95% IC: 1,15 - 3,06, $p = 0,0117$). Os autores concluíram que a DP materna está associada ao aumento do risco da PEC.

A doença periodontal não foi identificada como fator de risco para pré-

eclâmpsia no estudo coorte realizado por Castaldi et al em Bahia Blanca, Argentina em 2006. Foram excluídas do estudo, as mulheres fumantes e anêmicas. O exame periodontal foi realizado 72 horas depois do parto. Os autores não encontraram associação entre DP e pré-eclâmpsia com OR 0,99 (0,70-1,40).

QUADRO 4

Sumário dos principais estudos de associação entre DP materna e PEC.

Autor/Ano	Tipo Estudo/Local	Amostra	Análise Estatística	Resultados
Bogges, 2003	Coorte-Carolina do Norte, EUA	1115 gestantes	Qui Quadrado Regressão logística stepwise backward	A DP grave X PEC - OR = 2.4 (95% IC 1.1 a 5.3). DP medida pela progressão da DP X aumento de risco para PEC - OR= 2,1 (IC - 1,0 a 4,4).
Canackci, 2004	Caso-controle Turquia	41 gestantes com PEC 41 gestantes sem PEC	Análise Regressão Logística Múltipla Condicional	OR = 3,47 (95% CI = 1.07–11.95). DP x PEC.
Oettinger-Barak, 2005	Caso-controle Haifa, Israel	15 gestantes com PEC; 15 gestantes sem PEC	Análise Regressão Logística	Aumento da PS de 2,11 para 2.98 e aumento da PIC de 2,30 para 3.33 no grupo PEC em relação ao grupo controle .
Contreras 2006	Caso-controle Cali	130 gestantes com PEC / 243 gestantes sem PEC	Teste T, Kruskal Wallis, Qui quadrado e testes de Fischer Regressão Logística.	OR=3,0 (IC- 1,91 a 4,86) DP X PEC OR= 3,32 (IC- 1,79 a 6,15) para DP moderada a grave X PEC.
Cota 2006	Caso-controle Belo Horizonte, Brasil	109 gestantes com PEC/ 479 gestantes sem PEC	Qui quadrado, Exato de Fischer e Regressão Logística - stepwise backward.	OR = 1,88 (IC- 1,1 a 3,0 - p = 0,001). PEC

Castaldi, 2006	Coorte Bahia Blanca, Argentina	1562 gestantes 149 – PT 161 – BP 157 - PEC	OR, estratificado de Mantel-Haenszel.	análises	A DP não está associada com aumento de risco para PEC. OR= 0,99 (95% IC 0,70-1,40).
-------------------	--------------------------------------	--	--	----------	---

4 DISCUSSÃO

Devido à relação das condições sistêmicas com a Doença Periodontal, esta por se tratar de uma doença inflamação crônica tem sido relatada como um fator de risco para certas condições sistêmicas, como a gestação.

Alguns autores demonstraram que a Doença Periodontal materna poderia levar a resultados indesejáveis na gestação como o PPT e o BPN (Marín 2005, Offenbacher 1996 e 2001) e a PEC (Boggess 2003 e Cota 2006). Enquanto alguns autores não encontraram associação entre a Doença Periodontal materna e o PPT e o BPN (Lunardelli 2005, Moore 2005 e Holbrook 2001) e a PEC (Castaldi 2006).

Estudos que associam a DP e resultados adversos da gravidez tiveram início em 1996, quando Offenbacher et al. afirmaram encontrar uma forte correlação. Seus resultados despertaram o interesse principalmente por causa da razão de chances impressionantes de 7,9 para as mulheres grávidas com DP e RNPT e RNBP. Desde então, vários estudos e revisões têm sido realizados sobre a relação entre DP materna e intercorrências gestacionais (Vettore, 2006).

Entretanto, os estudos e revisões utilizam desenhos metodologicamente diferentes e alguns deles envolvendo sérias deficiências, incluindo o pequeno tamanho da amostra, o número limitado de análises estatísticas, a avaliação inadequada da idade gestacional e dos

parâmetros utilizados para diagnosticar DP e o controle inadequado para potenciais confundidores, Há uma inconsistência no controle de fatores de confusão, como: estresse psicológico, atividade física, ganho de peso gestacional, violência e apoio social. Esta é uma grande deficiência e levanta dúvidas a respeito das conclusões de todos esses estudos. Dessa forma, não há uma visão equilibrada sobre a possível relação entre DP e intercorrências gestacionais (Vettore, 2006).

Os diferentes resultados reportados nos estudos investigando a associação entre a doença periodontal e intercorrências gestacionais podem indicar diversidades nas propostas metodológicas. Neste sentido, revisões sistemáticas apontaram a heterogeneidade dos critérios de definição de periodontite como um importante viés das pesquisas atuais. A falta de um critério universal para o diagnóstico da periodontite e utilização arbitrária na definição de casos, combinando profundidade de sondagem e perda de inserção clínica, tem provocado forte impacto no resultado das pesquisas, pois algumas dessas definições possuem limitada sensibilidade. (Vettore e Xiong 2006).

Adicionalmente, outros vieses citados são: amostra inadequada, em sua maioria menor que 100 indivíduos, a inexistência de um tratamento estatístico adequado para as variáveis de confundimento, ausência de teste de interações e a variada definição de intercorrência gestacional (Xiong 2006).

Como visto anteriormente, os resultados dos estudos nesta área são variados, mas sugerem uma associação positiva entre a DP e as intercorrências gestacionais. A dificuldade de interpretação dos resultados está nas diferenças

amostrais (casuística, diversidade de etnia, fatores sociais e ambientais) e na falta de homogeneidade dos critérios para a caracterização da DP.

Assim, mais estudos são necessários para a validação da associação entre DP e as intercorrências gestacionais.

5 CONCLUSÃO

Os estudos indicam uma evidência moderada de associação entre DP e as intercorrências gestacionais. Entretanto, mais estudos se fazem necessários.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 01- AAP - AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY. Parameter on chronic periodontitis with slight to moderate loss of periodontal support. *J Periodontol*, Chicago, v. 71, n.5 (suppl), p. 853-855, May 2000.
- 02- AAP - AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY. Parameter on chronic periodontitis with advanced loss of periodontal support. *J Periodontol*, Chicago, v. 71, n. 5 (suppl), p. 856-858, May 2000.
- 03- Azuma M. Fundamental mechanisms of host immune responses to infection. *J Periodontol Res*, Chicago, v. 41, n.5, p. 361-373, Oct. 2006.
- 04- Bosnjak A, Relja T, Vucicevic-Boras V, Plasaj H, Plancak D. Pre-term delivery and periodontal disease: A case-control study from Croatia. *J Clin Periodontol* 2006;33:710-716.
- 05- Boggess KA, Beck JD, Murtha AP, Moss K, Offenbacher S. Maternal periodontal disease in early pregnancy and risk for a small-for-gestational-age infant. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:1316-1322.
- 06- Buduneli, N., Baylas, H., Buduneli, E., Tu'rkog'lu, O. & Dahlen, G. (2005a) Evaluation of the relationship between smoking during pregnancy and subgingival microbiota. *Journal of Clinical Periodontology* 32, 68–74.
- 07- Buduneli, N., Baylas, H., Buduneli, E., Tu'rkog'lu, O., Ko'se, T. & Dahlen, G. (2005b) Periodontal infections and preterm low birth weight: a case–control study. *Journal of Clinical Periodontology* 32, 174–181.
- 08- Canakci V, Canakci CF, Canakci H, ET al. Periodontal disease as risk factor for preeclampsia: A case control study. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 2004; 44:568-573.
- 09- Castaldi JL, Bertin MS, Gimenez F, Lede R. Periodontal disease: is it a risk factor for premature labor, low birth weight or preeclampsia? [in Spanish]. *Rev Panam Salud Publica* 2006;19:253-8.
- 10- Conde-Agudelo A, Belizan JM. Risk factors for preeclampsia in a large cohort of Latin American and Caribbean women. *BJOG* 2000;107:75-83.
- 11- Collins JG, Smith MA, Arnold RR, Offenbacher S. Effects of *Escherichia coli* and *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide on pregnancy outcome in the golden hamster. *Infect Immun* 1994a;62(10): 4652-5.
- 12- Contreras A, Herrera JA, Soto JE, Arce RM, Jaramillo A, Botero JE. Periodontitis is associated with preeclampsia in pregnant women. *J Periodontol* 2006;77:182-8.

- 13- Cota LOM, Guimarães AN, Costa JE, Lorentz TCM, Costa FO. Association between maternal periodontitis and an increased risk of preeclampsia. *J Periodontol* 2006;77:2063-2069.
- 14- Cunningham FG, MacDonald PC, Norman FG, Leveno K.J, Gilstrap LC, Hankins GVD, Clark SL. Distúrbios hipertensivos na gravidez. In: _____. *Willians Obstetrícia*. 20a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. cap. 31, p. 607-652.
- 15- Cunningham FG, MacDonald PC, Norman FG, Leveno K.J, Gilstrap LC, Hankins GVD, Clark SL. Doppler e ultra-som. In: _____. *Willians Obstetrícia*. 20a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. cap. 44, p. 902-920.
- 16- Cunningham FG, MacDonald PC, Norman FG, Leveno K.J, Gilstrap LC, Hankins GVD, Clark SL. O desenvolvimento morfológico e funcional do feto. In: _____. *Willians Obstetrícia*. 20a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. cap. 07, p. 128-163.
- 17- Cunningham FG, MacDonald PC, Norman FG, Leveno K.J, Gilstrap LC, Hankins GVD, Clark SL. Parto Pré-termo. In: _____. *Willians Obstetrícia*. 20a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. cap. 34, p. 700-727.
- 18- Dasanayake AP. Poor periodontal health of the pregnant woman as a risk factor for low birth weight. *Ann Periodontol* 1998;3:206-211.
- 19- Davenport ES, Williams CECS, Sterne JAC, Sivapathasundram V, Fearn JM, Curtis MA. The East London study of maternal chronic periodontal disease and preterm low birth weight infants: Study design and prevalence data. *Ann Periodontol* 1998;3:213-220.
- 20- Flemmig TF. Periodontitis. *Ann Periodontol*, Chicago, v. 4, n. 1, p. 32-37, Dec. 1999.
- 21- Gibbs RS, Romero R, Hillier SL, Eschenbach DA, Sweet RL. A review of premature birth and subclinical infection. *Am J Obstet Gynecol* 1992 May;166(5):1515-28.
- 22- Guimaraes AN, Silva-Mato A, Cota LOM, Siqueira FMS, Costa FO. Maternal periodontal disease and preterm or extreme preterm birth: na ordinal logistic regression analysis. *J Periodontol* 2010;81:350-358.
- 23- Health Care Financing Administration (HCFA). National Health Expenditures projections: 1998-2008. Office of the Actuary. <http://www.hcfa.gov/stats/NHE-Proj/>. 2000 Apr 25.
- 24- Herrera JA, Chaudhuri G, Lopez-Jaramillo P. Is infection a major risk factor for preeclampsia? *Med Hypotheses* 2001;57:393-7.

- 25- Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA, Krohn MA, Gibbs RS, Martin DH, Cotch MF, Edelman R, Pastorek JG 2nd, Rao AV, et al. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. The vaginal infections and prematurity study group. *N Engl J Med* 1995 Dec;333(26):1737-42.
- 26- Jarjoura K, Devine PC, Perez-Delboy A, Herrera-Abreu M, D'Alton M, Papapanou PN. (2005) Markers of periodontal infection and preterm birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 192, 513–519
- 27- Jeffcoat MK, Geurs NC, Reddy MS, Goldenberg RL, Hauth JC. Current evidence regarding periodontal disease as a risk factor in preterm birth. *Ann Periodontol*, Chicago, v. 6, n. 1, p. 183-188, Dec. 2001.
- 28- Lam C, Lim KH, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Hypertension* 2005; 46:1077-85.
- 29- Linden GJ; Mullally BH.; Freeman R. Stress and the progression of periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*, Copenhagen. 1996; 23(7): 675-680.
- 30- Lopes FF, Rodrigues MCA, Lima LL, Pereira ELA, Pereira EFV, Alves CMC. Estudo caso controle sobre o nascimento de bebês de baixo peso e a condição periodontal das puérperas. *Rev. Ciênc. Saúde*, São Luís, v. 4, n. 2, p. 60-65, jul./dez. 2002.
- 31- Lopez NJ, Smith PC, Gutierrez J. Higher risk of preterm birth and low birth weight in women with periodontal disease. *J Dent Res*, Chicago, v. 81, n. 1, p. 58-63, Jan. 2002.
- 32- Lopez NJ, Smith PC, Gutierrez J. Periodontal Therapy may reduce the risk of preterm low birth weight in women with periodontal disease: a randomized controlled trial. *J Periodontol*, Chicago, v. 73, n. 8, p. 911-924, Aug. 2002.
- 33- Lopez NJ, Da Silva I, Ipinza J, Gutierrez J. Periodontal therapy reduces the rate of preterm low birth weight in women with pregnancy-associated gingivitis. *J Periodontol* 2005;76:2144-2153.
- 34- Lunardelli AN, Peres MA. Is there an association between periodontal disease, prematurity and low birth weight? A population-based study. *J Clin Periodontol* 2005;32:938-946.
- 35- Marin C, Segura-Egea JJ, Martí'nez-Sahuquillo A´ , Bullo'n P. Correlation between infant birth weight and mother's periodontal status. *J Clin Periodontol* 2005; 32:299-304.
- 36- Moliterno LFM, Monteiro B, Figueiredo CMS, Fischer RG. Association between periodontitis and low birth weight: A case-control study. *J Clin Periodontol* 2005; 32:886-890.
- 37- Moore S, Randhawa M, Ide M. A case-control study to investigate an

association between adverse pregnancy outcome and periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2005;32:1-5.

38- Oettinger-Barak O, Barak S, Ohel G, et al. Severe pregnancy complication (preeclampsia) is associated with greater periodontal destruction. *J Periodontol* 2005;76:134-7.

39- Offenbacher S, Katz V, Fertik G, Collins J, Boyd D, Maynor G, McKaig R, Beck, J. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J Periodontol*, Chicago, v. 67, n. 10, p. 1103-1113, Oct 1996.

40- Offenbacher S. Periodontal diseases: pathogenesis. *Ann Periodontol*, Chicago, v. 1, n. 1, p. 821-878, Nov. 1996.

41- Offenbacher S, Beck J. Periodontitis: a potential risk factor for spontaneous preterm birth. *Compendium*, New Jersey, v. 9, n. 1, p. 32-39, Jan 1998.

42- Offenbacher S, Jared HL, O'Reilly PG, Wells SR, Salvi GE, Lawrence HP, Socransky SS, Beck JD. Potential pathogenic mechanisms of periodontitis-associated pregnancy complications. *Ann Periodontol*, Chicago, v. 3, n. 1, p. 233-250, Jul. 1998.

43- Offenbacher S, Lieff S, Boggess KA, Murtha AP, Madianos PN, Champagne CME, McKaig RG, Jared HL, Mauriello SM, Auten Jr. RL, Herbert WNP, Beck JD. Maternal periodontitis and prematurity: obstetric outcome of prematurity and growth restriction. *Ann Periodontol*, Chicago, v. 6, n. 1, p. 164-174, Dec. 2001.

44- Offenbacher S, Boggess KA, Murtha AP, et al. Progressive periodontal disease and risk of very preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2006;107:29-36.

45- OMS - ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. International classification of diseases. Geneva: WHO, v.1 (revision), 1977.

46- OMS – ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Levantamento epidemiológico básico de saúde bucal: manual de instruções. 4. ed. São Paulo: Ed. Santos, 1999.

47- Pinto VG. Saúde Bucal: odontologia social e preventiva. 3 ed. São Paulo: Ed.Santos; 1992.

48- Radnai M, Gorzo I, Nagy E, Urban E, Novak T, Pal A. A possible association between preterm birth and early periodontitis. A pilot study. *J Clin Periodontol* 2004; 31:736-741.

49- Rajapakse PS, Nagarathne M, Chandrasekra KB, Dasanayake AP. Periodontal disease and prematurity among non-smoking Sri Lankan women. *J Dent Res* 2005;84:274-277.

50- Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science* 2005;308:1592-4.

- 51- Roberts JM, Pearson G, Cutler J, Lindheimer M. Summary of the NHLBI working group on research on hypertension during pregnancy. *Hypertension* 2003;41:437-45.
- 52- Rose LF. The periodontal-medical risk relationship. *Compend Contin Educ Dent, New Jersey*, v. 21, n. 1, p. 10-12, Jan. 2000. 192 p.
- 53- Rose LF, Genco RJ, Mealey BL, Cohen DW. *Medicina Periodontal*. São Paulo: Santos, 2002. 296p.
- 54- US Surgeon General Report - 2000 (www.nidr.nih.gov/sgr/sgrweb/toc.htm).
- 55- U.S. Department of Health and Human Services (USDHHS). *Healthy People 2010 (Conference Edition, in two volumes)*. Washington; 2000 Jan.
- 56- U.S. General Accounting Office (GAO). *Oral health in low-income populations*. GAO/HEHS-00-72. 2000 Apr.
- 57- Rouquayrol MZ, Almeida Filho N. Elementos de metodologia para pesquisa epidemiológica. In: _____. *Epidemiologia e saúde*. 5. ed. Rio de Janeiro: Medsi, 1999. p. 141-147.
- 58- Scannapieco FA. Position paper of the American Academy of Periodontology: periodontal disease as a potential risk factor for systemic diseases. *J Periodontol* 1998 Jul;69(7):841-50.
- 59- Shapiro S, McCormick MC, Starfield BH, Krischer JP, Bross D. Relevance of correlates of infant deaths for significant morbidity at 1 year of age. *Am J Obstet Gynecol* 1980 Feb 1;136(3):363-73.
- 60- Wilton JM, Griffiths GS, Curtis MA, Maiden MFJ, Gillet IR, Wilson DT, Sterne JA, Johnson NW. Detection of high-risk groups and individuals for periodontal diseases. Systemic predisposition and markers of general health. *J Clin Periodontol* 1988 Jul;15(6):339-46.
61. Xiong X, Buekens P, Vastardis S, Wu T. Periodontal disease as one possible explanation for the Mexican paradox. *Med Hypotheses* 2006;67:1348-1354.
- 62- Vettore MV, Lamarca GA, Leão ATT, Thomaz FB, Sheiham A, Leal MC. Periodontal infection and adverse pregnancy outcomes: a systematic review of epidemiological studies. *Reports in Public Health* 2006;22:2041-2053.
- 63- Villar J, Say L, Shennan A, et al. Methodological and technical issues related to the diagnosis, screening, prevention, and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2004;85 Suppl 1:S28-41.

