

Presença de patógenos periodontais em placentas de mulheres com pré-eclâmpsia:

Revisão de literatura

Presence of periodontal pathogen in preeclamptic women's placenta: Literature review

Presencia de patógenos periodontales en placentas de mujeres con preeclampsia: Revisión de literature

Recebido: 19/08/2020 | Revisado: 20/08/2020 | Aceito: 26/08/2020 | Publicado: 30/08/2020

Manuely Pereira de Moraes Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3255-0552>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: manuellyp@hotmail.com

Lívia Mirelle Barbosa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8992-2890>

Universidade de Pernambuco, Brasil

E-mail: dra.liviabarbosa@gmail.com

Eduarda Lapenda Gomes da Fonseca

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6770-6663>

Centro Universitário Facol, Brasil

E-mail: duda.-.lapenda@hotmail.com

Caio Henrique Ribeiro de Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0516-0412>

Universidade de Pernambuco, Brasil

E-mail: lmacahe@gmail.com

Thaís Carine Lisboa da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9878-6280>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: thais_carine1@hotmail.com

Talita Giselly dos Santos Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5254-3056>

Centro Universitário Facol, Brasil

E-mail: talitagiselly@hotmail.com

Priscilla Sarmiento Pinto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2376-4383>

Universidade de Pernambuco, Brasil

E-mail: priscillasarmentop@gmail.com

Jhony Herick Cavalcanti Nunes Negreiros

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3407-1021>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: jhonyherick@gmail.com

Michelly Cauás de Queiroz Gatis

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6372-3845>

Universidade de Pernambuco, Brasil

E-mail: michellycauas@yahoo.com.br

José Rodrigues Laureano Filho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9645-2057>

Universidade de Pernambuco, Brasil

E-mail: laueano.filho@upe.br

Resumo

Objetivo: Explorar os estudos existentes quanto a associação entre a doença periodontal durante gestação e a pré-eclâmpsia, tendo em vista que trabalhos recentes indicam que patógenos periodontais podem se disseminar pelos tecidos fetais e placentários ocasionando efeitos adversos à saúde do binômio mãe-filho. Método: Revisão de literatura realizada por meio de documentos científicos acessados nas bases de dados MEDLINE, SCIELO e LILACS-BIREME, através dos seguintes descritores: doença periodontal, microbiologia, pré-eclâmpsia e complicações da gravidez. A seleção dos estudos foi realizada através da coleta e análise das referências mais importantes sobre o tema proposto. Revisão de literatura: Os dados coletados mostram que a produção e liberação de mediadores inflamatórios decorrentes da lesão no periodonto desempenham também importante papel na patogênese da pré-eclâmpsia, corroborando esta associação. Discussão: Em adição, bactérias periodontais como *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Agregatibacter actinomycetemcomitans* e *Fusobacterium nucleatum ssp* têm sido descritas como participantes do processo de desenvolvimento de pré-eclâmpsia em mulheres grávidas com doença periodontal. Conclusão: O conhecimento sobre os efeitos adversos da pré-eclâmpsia em pacientes com doença

periodontal pode sugerir contribuições para um efetivo controle pré-natal com maior atenção aos cuidados odontológicos.

Palavras-chave: Doenças periodontais; Complicações na gravidez; Microbiologia.

Abstract

Objective: To explore existing studies on the association between periodontal disease during pregnancy and pre-eclampsia, in view of the recent studies that periodontal pathogens can spread through fetal and placental tissues causing adverse effects on the health of the mother child. **Method:** Literature review carried out through scientific documents accessed in the MEDLINE, SCIELO and LILACS-BIREME databases, using the following descriptors: periodontal disease, microbiology, pre-eclampsia and pregnancy complications. The selection of studies was carried out through the collection and analysis of the most important references on the proposed theme. **Literature review:** The data collected show that the production and release of inflammatory mediators resulting from lesions in the periodontium also play an important role in the pathogenesis of preeclampsia, corroborating this association. **Discussion:** In addition, periodontal bacteria such as *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Agregatibacter actinomycetemcomitans* and *Fusobacterium nucleatum ssp* have been described as participants in the process of developing preeclampsia in pregnant women with periodontal disease. **Conclusion:** Knowledge about the adverse effects of pre-eclampsia in patients with periodontal disease may suggest contributions to an effective prenatal control with greater attention to dental care.

Keywords: Periodontal diseases; Pregnancy complications; Microbiology.

Resumen

Objetivo: Explorar los estudios existentes sobre la asociación entre enfermedad periodontal durante el embarazo y preeclampsia, considerando que estudios recientes indican que los patógenos periodontales pueden diseminarse a través de los tejidos fetales y placentarios provocando efectos adversos en la salud del binomio madre-hijo. **Método:** revisión de la literatura realizada a través de documentos científicos a los que se accede en las bases de datos MEDLINE, SCIELO y LILACS-BIREME, utilizando los siguientes descriptores: enfermedad periodontal, microbiología, preeclampsia y complicaciones del embarazo. La selección de estudios se llevó a cabo mediante la recopilación y análisis de las referencias más importantes sobre el tema propuesto. **Revisión de la literatura:** Los datos recolectados muestran que la producción y liberación de mediadores inflamatorios resultantes de lesiones en el periodonto

también juegan un papel importante en la patogenia de la preeclampsia, corroborando esta asociación. **Discusión:** Además, las bacterias periodontales como *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Agregatibacter actinomycetemcomitans* y *Fusobacterium nucleatum ssp* han sido descritas como participantes en el proceso de desarrollar preeclampsia en mujeres embarazadas con enfermedad periodontal. **Conclusión:** El conocimiento sobre los efectos adversos de la preeclampsia en pacientes con enfermedad periodontal puede sugerir contribuciones a un control prenatal eficaz con mayor atención al cuidado dental.

Palabras clave: Enfermedades periodontales; Complicaciones del embarazo; Microbiología.

1. Introdução

Segundo Teshome & Yitayeh (2016) “As doenças periodontais são infecções bacterianas das estruturas de suporte do dente, que causam inflamação e destruição do periodonto”. Estima-se que a prevalência das doenças periodontais seja de 45-50% entre adultos, enquanto a forma severa de periodontite afeta 11,2% da população global adulta (Eke et al., 2016; White et al., 2012). Uma vez que as mudanças observadas no perfil epidemiológico e demográfico contemporâneo da população mundial indicam um possível aumento da ocorrência e da severidade da doença, especialmente devido ao envelhecimento da população (WHO, 2003), o conhecimento da distribuição das bactérias que colonizam a área subgingival pode direcionar uma prática clínica baseada em evidências microbiológicas.

Segundo Rodrigues Neto et al. (2020) “A influência da doença periodontal sobre determinadas condições sistêmicas vem sendo bastante discutida tendo em vista que essa doença, além de trazer prejuízos ao sistema estomatognático, pode desencadear importantes repercussões a distância no organismo”. A infecção e os eventos pró-inflamatórios subsequentes que ocorrem a ela podem contribuir de forma variada para doenças e distúrbios sistêmicos, tais quais: aterosclerose, doenças cardiovasculares, diabetes mellitus e alterações indesejáveis na gravidez, como a pré-eclâmpsia (Linden & Herzberg, 2013; Chapple & Genco, 2013; Tonetti & Van Dyke, 2013). No âmbito da periodontite materna, sua influência potencial direta ou indiretamente se dá sobre a saúde materno-fetal (Sanz & Kornman, 2013). Segundo Komine- Aizawa (2018) “estudos recentes revelaram que a placenta não é estéril, mas em vez disso tem um microbioma único. Os resultados mostram que os perfis do microbioma placentário são mais relacionados ao microbioma oral do que outros microbiomas no corpo humano”. Gesase et al. (2018) explica essa evidência ao falar que “a

doença periodontal faz com que bactérias e mediadores inflamatórios se espalhem da cavidade oral para unidade placentária fetal através do sangue”. Evidências epidemiológicas vêm sendo avaliadas com esse propósito, reafirmando as complicações mais comuns (Sanz & Kornman, 2013), que são segundo Nazir (2017) “infecção materna, parto prematuro, baixo peso a nascer, pré-eclâmpsia e fatores microbiológicos e imunológicos”. A presença de bactérias periodontopatogênicas no tecido placentário apresenta variação relativa na frequência dos diferentes tipos de microrganismos (Mostajeran & Bahareh, 2013).

A pré-eclâmpsia é um dos distúrbios mais temidos na gravidez, ela é tipicamente caracterizada como hipertensão de início recente, proteinúria e edema generalizado (Rana et al., 2019). É diagnosticada especificamente na gravidez, em geral após a vigésima semana de gestação. Além dessas características, pode haver outras complicações sistêmicas, tais como complicações neurológicas e pulmonares. A pré-eclâmpsia também pode causar restrição do crescimento fetal ou descolamento da placenta (Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on high blood pressure in pregnancy, 2000). Dessa forma, a pré-eclâmpsia constitui-se de uma das maiores causas de morbidade e mortalidade fetal e materna (Lo et al., 2013; Sibbai et al., 2005).

A discussão quanto à possível relação entre periodontite durante a gestação e pré-eclâmpsia é recente. A partir de 2003, no estudo de Bogges e colaboradores, começaram-se pesquisas acerca do tema (Bogges et al., 2003). Biologicamente, a relação entre periodontite e pré-eclâmpsia é plausível, uma vez que os mecanismos possíveis dessa associação foram comprovados pela presença de microrganismos periodontopatogênicos em placentas de mulheres que tinham pré-eclâmpsia (Oettinger-Barak et al., 2005).

Uma resposta inflamatória generalizada (Kunnen et al., 2010), o estresse oxidativo (Horton et al., 2010), bem como o comportamento de saúde oral com cuidado especial na limpeza interdental (Jung-Eun et al., 2011) desempenham um importante papel na patogênese da pré-eclâmpsia. O tratamento convencional de orientação de higiene bucal, profilaxia e raspagem ainda é o método mais eficaz para reduzir a incidência dessa patogênese (Jaramillo et al., 2012). Estudos experimentais em humanos têm mostrado que os patógenos periodontais podem se disseminar para tecidos fetais e placentários acompanhado por um aumento dos níveis de mediadores inflamatórios na placenta. Como podem ocorrer tais novas reações inflamatórias no interior dos tecidos da placenta da mulher grávida, os níveis fisiológicos de prostaglandina e o fator de necrose tumoral α (TNF- α) no fluido amniótico podem aumentar,

levando, eventualmente, ao parto prematuro (Cetin et al., 2012). Perunovik et al. (2016) notou em seu estudo que mulheres com parto prematuro tinham consideravelmente mais periodontite e níveis mais elevados de IL-6 e PGE2 no fluido crevicular que as mulheres com parto no período estimado.

Diante do exposto, tem-se a necessidade da realização do presente estudo a fim de contribuir para a investigação do relacionamento entre a periodontite e a pré-eclâmpsia. Oferecendo assim, material de apoio ao meio acadêmico para uma melhor compreensão sobre o tema, o que vai gerar uma abordagem clínica mais satisfatória a essas pacientes.

2. Metodologia

A busca para realização deste artigo de revisão da literatura foi realizada a partir das seguintes bases de dados: MEDLINE (PubMed: Cumulative Index Medicus), LILACS-BIREME (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e Scielo (Scientific Electronic Library Online) por meio dos seguintes descritores em variadas combinações: periodontal diseases, pregnancy complications, microbiology. Para tanto, foram adotados como critérios de inclusão estudos que datam de 2000 a 2019, artigos completos escritos em inglês, português, espanhol ou francês, abrangendo estudos compreendidos nas categorias de ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas da literatura com e sem metanálise, estudos experimentais e observacionais que obtivessem em seu título todos os termos pesquisados ou equivalentes. Foram excluídos estudos dos tipos relato de caso, série de casos, cartas ao editor, e os demais artigos que não possuíssem todos os critérios de inclusão.

Dessa forma, a revisão da literatura ocorreu em três fases. A primeira etapa, realizada por 3 autores (ELGF, CHRL, LMB), consistiu na análise dos títulos, sendo realizada para eliminar materiais sem relevância e sem relação com o estudo. A segunda etapa da revisão foi a avaliação dos resumos dos artigos, sendo realizada por 3 autores (ELGF, CHRL, LMB). E a terceira etapa aconteceu por meio da análise e interpretação desses textos na íntegra, baseando-se nos princípios de leitura crítica dos artigos científicos que acrescentassem valor a revisão. Todos os autores participaram desta fase de realização deste trabalho.

3. Resultados

Epidemiologia e Etiopatogenia

A doença periodontal acomete um grande número de indivíduos em todo o mundo e a frequência de estudos realizados sobre esse assunto em associação com diversas condições sistêmicas tem crescido (Kaur et al., 2009; Linden & Herzberg, 2013; Chapple & Genco, 2013; Tonetti & Van Dyke, 2013). Tal patologia pode ser classificada quanto à extensão e à distribuição, ao estágio e à complexidade, sendo levada em consideração a quantidade de sítios afetados, a severidade da doença, a taxa de progressão desta e seus efeitos na saúde sistêmica (Papapanou et al., 2018). Delas, a periodontite é definida como uma doença inflamatória crônica que afeta os tecidos de suporte dos dentes, tendo como fator de risco primário o biofilme (Kaur et al., 2009; Mineoka et al., 2008; Armitage, 2013). Segundo Michaud et al. (2017) “Nos Estados Unidos, a prevalência de periodontite em adultos dentados com mais de 30 anos é estimada em cerca de 47% e aumenta para 70% em indivíduos com 65 anos ou mais”.

É sabido que a complexidade da microbiota que compõe a placa subgengival encontra-se estabelecida. Estima-se que existam cerca de 500 ou mais espécies bacterianas residentes nessa área. A distribuição das bactérias da placa dispõe-se em 5 complexos principais caracterizados por um código de cores, dos quais o complexo vermelho é considerado o mais patogênico, sendo relatada na literatura e determinada a presença de certos tipos de microorganismos importantes no desenvolvimento das doenças periodontais: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*(Aa), *Porphyromonas gingivalis*(Pg), *Tannerella forsythia* (Tf) e *Treponema denticola*(Td) (Mineoka et al., 2008; Atieh, 2008; Morikawa et al., 2008; Torrungruang et al., 2009; Wara-Aswapati et al., 2009; Herbet et al., 2016).

O início do processo de inflamação induzida pelos patógenos periodontais inclui a adesão bacteriana às células epiteliais e ativação destas células para secretarem citotoxinas como interleucinas (IL-1b), (IL – 6), (IL – 8) e fator de necrose tumoral alfa (TNF-a), que por sua vez, auxiliam na mobilização dos neutrófilos polimorfonucleares (PMN), ativação dos lipopolissacarídeos (LPS) e de outros fatores de virulência que levam à produção das citotoxinas pré-inflamatórias como prostaglandina (PG- E2), fatores de quimiotaxia e histaminas. Essa resposta inflamatória prolongada resulta na liberação de proteinases que destroem o tecido conectivo do periodonto e a matriz do osso alveolar (Boggess et al., 2003).

Em virtude desses mecanismos, a periodontite pode ter consequências sistêmicas através da translocação hematogênica de mediadores inflamatórios e produtos bacterianos para a unidade feto-placentária. Esse processo desempenha um papel fundamental no crescimento fetal e proteção imunológica da placenta (Arce et al., 2009).

A pré-eclâmpsia é uma complicação da gravidez que se manifesta clinicamente desde hipertensão e proteinúria assintomáticas até a falência múltipla de órgãos. Geralmente ocorre na segunda metade gestacional e afeta até 10% das gestantes, ocasionando em 40% dos casos nascimentos antes de 35 semanas de gestação (Chavarria et al., 2008). Está vinculada à alta morbidade e mortalidade da mãe e do feto (Irgens et al., 2001). Grávidas que a desenvolvem tem uma maior ameaça a vida (Chatkin & Menezes, 2005). É uma síndrome caracterizada pela hipertensão, proteinúria, aumento da resistência periférica vascular e diminuição da perfusão orgânica, e quando não tratada, pode levar à eclampsia (Contreras et al., 2006; Backes et al., 2011).

Sua patogênese não é totalmente compreendida, mas está aceito que a disfunção endotelial placentária e a infecção vascular materna desempenham papel fundamental em suas manifestações clínicas. A pré-eclâmpsia também está associada a respostas anormais de citocinas na mãe e no feto, relacionadas a níveis elevados de fator de necrose tumoral (TNF- α) e interleucinas (IL-10 e IL-6) na circulação (Chaparro et al., 2013; Sankaralingam et al., 2006; Noris et al., 2005). Dessa forma, o resultado é um dano inflamatório vascular que induz a pré-eclâmpsia e outras complicações da gravidez, tais como o parto prematuro e o baixo peso ao nascer (Offenbacher et al., 2009).

Relação entre a doença periodontal e a preeclâmpsia

A maioria dos estudos já publicados sobre o assunto apontam que há um aumento do risco relativo do desenvolvimento de preeclâmpsia em mulheres grávidas com doença periodontal (Boggess et al., 2003; Oettinger-Baral et al., 2005; Contreras et al., 2006; Canakci et al., 2004; Riché et al., 2002). Estudos de caso-controle encontraram a razão de chances de 4,1 (Cota et al., 2006) e 7,9 (Kunnen et al., 2007) ao associá-las.

Chaparro e colaboradores relataram que mulheres grávidas com periodontite que desenvolvem pré-eclâmpsia podem apresentar níveis aumentados de IL-6 no fluido crevicular gengival e de proteína C-reativa no plasma durante o início da gravidez. A doença periodontal

pode contribuir para a inflamação sistêmica no início da gravidez, por meio de um aumento local de IL-6 e a elevação sistêmica da proteína C-reativa (Chaparro et al., 2013).

A aterosose aguda é lesão característica da pré-eclâmpsia e caracteriza-se pela ruptura endotelial local, invasão do espaço perivascular por células mononucleares, bem como formação de depósitos lipoprotéicos (Oettinger-Barak et al., 2005). Trabalhos, tais como os de Siqueira e colaboradores, investigaram eventos tromboembólicos e aterogênicos e descreveram que esta associação têm sido relacionadas a infecções de origem desconhecida e, pela patogênese da aterosclerose e da pré-eclâmpsia serem semelhantes, a periodontite pode representar um fator de risco para esta desordem da gravidez (Siqueira et al, 2008; Jung-Eun et al., 2011).

Em adição, resultados dos estudos de Cui et al. indicam que a pré-eclâmpsia pode estar associada à condição periodontal materna e à limpeza interdental (Cui et al., 2012). Logo, a doença periodontal materna ativa durante a gravidez representa um risco aumentado para o desenvolvimento de pré-eclâmpsia (Bogges et al., 2003; Jung-Eun et al., 2011).

Um estudo feito por Gesase et al. também afirma em seus resultados que a doença periodontal em gestantes é potencialmente indicadora de risco autônomo para pré-eclâmpsia, bem como parto prematuro e baixo peso do recém-nascido (Gesase et al., 2018).

Em concordância aos expostos anteriormente, uma meta-análise realizada por Sgolastra e colaboradores encontrou uma associação positiva entre a doença periodontal e a pré-eclâmpsia, baseada nos resultados de 50 estudos prévios. No entanto os autores ressaltam a necessidade de haverem mais estudos para confirmar essa relação, uma vez que existem muitas diferenças entre os estudos quanto aos critérios de severidade e diagnóstico das patologias (Sgolastra et al., 2013).

Tratamento

O exame periodontal associado com o seu tratamento em mulheres com a doença periodontal preexistente é capaz de diminuir a chance de recorrência ou deterioração, devendo estar incluso no exame pré-natal preventivo (Xiong et al., 2011). Vale salientar que todos os cuidados periodontais e orais podem ser executados ao longo da gestação em qualquer idade gestacional (Doucède et al., 2019).

4. Discussão

Um gene de susceptibilidade para pré-eclâmpsia materna chamado CORIN tem sido descrito e sugerido na literatura. Este se constitui de uma protease cardíaca que ativa o hormônio cardíaco natriurético peptídico atrial, envolvido na pressão sanguínea e sua regulação (Anderson et al., 2011). Estudos indicam o envolvimento de hemoglobina oxidativa induzida, o aumento de hemoglobina fetal e de marcadores de stress oxidativo presentes no plasma e na placenta de mulheres com esta síndrome (Schwendicke et al., 2015).

Um consenso internacional publicado em 2013 pela Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases estabeleceu que o baixo peso ao nascer, o nascimento prematuro e a pré-eclâmpsia tem sido associados com a exposição à periodontite materna. Contudo, a força das associações observadas é incipiente e parece variar de acordo com a população estudada, os meios de avaliação periodontal e a classificação da doença periodontal empregada (Sanz & Kornman, 2013). Diante desse exposto, foi feito uma análise de diversos estudos como de: coorte-retrospectivo e prospectivo, caso-controle, metanálise, experimental, de análise secundária, populacional, revisão sistemática e ensaio clínico para analisar os resultados e posicionamento dos mesmos acerca do tema (ver Quadro 1, após as referências).

Nas mulheres grávidas, a prevalência de periodontite está associada à ação de bactérias como *Porphyromonas gingivalis* e *Prevotella intermedia*. Esta última e mais *Agregatibacter actinomycetemcomitans* e *Fusobacterium nucleatum ssp* foram encontradas em placentas de mulheres portadoras de periodontite e pré-eclâmpsia após serem submetidas à cirurgia cesariana em revisão sistemática realizada por Kunnen e colaboradores (Kunnen et al., 2007). Além disso, foi constatada uma associação entre *P. gingivalis* e *P. intermedia* com o aumento da expressão de receptores do tipo toll 4 (TLR-4) e fator nuclear kappa B (NF-κB) na placenta de mulheres pré-eclâmpicas com periodontite (Parthiban et al., 2018). A redução da secreção de TNF-α no início do segundo trimestre em mulheres com doença periodontal também parece estar associada ao desenvolvimento de pré-eclâmpsia (Kumar et al., 2014).

O estudo de Mostajeran et al. não mostrou diferença significativa entre mulheres pré-eclâmpicas e mulheres saudáveis com gravidez normal em relação ao perfil bacteriano periopatogênico da placenta (Mostajeran & Bahareh, 2013). Em contrapartida, Mahendra e colaboradores demonstraram que em pacientes grávidas com doença periodontal, a resposta do hospedeiro a uma exposição prolongada a patógenos periodontais causa inflamação sistêmica,

contribuindo para o desenvolvimento de pré-eclâmpsia. Nesse estudo, o efeito anti-inflamatório do PPAR- γ (Receptor Ativado por Proliferador de Peroxissoma Gama), um receptor nuclear responsável pela regulação da homeostase da glicose, do metabolismo de lipídeos e da inflamação, foi reduzido nas mulheres as quais compunham a amostra devido à regulação negativa. O PPAR- γ , por sua vez, leva à ativação excessiva de NF-kB, processo que resulta no aumento de mediadores pró-inflamatórios causando disfunção vascular da placenta e a síndrome materna de pré-eclâmpsia (Mahendra et al., 2016).

O *Porphyromonas gingivalis* (*Pg*) é um bastonete curto, não esporulado, imóvel, anaeróbico obrigatório, gram-negativo que produz uma série de enzimas e proteínas. Os produtos finais do seu metabolismo são ativos contra um amplo espectro de proteínas do hospedeiro (Tribble et al., 2013). A bactéria anaeróbica *Tannerella forsythia* está associada à periodontite e à progressão desta doença pós-terapia (Tanner & Izard, 2006). O *Treponema denticola* é uma espiroqueta oral nativa que habita o sulco gengival ou a bolsa periodontal. Números aumentados de treponemas orais nesse ambiente estão associados à inflamação periodontal localizada (Ruby et al., 2017).

A eficácia do tratamento de periodontite com raspagem e alisamento coronorradicular na redução da incidência de efeitos adversos na gestação tem sido amplamente investigada (Jaramillo et al., 2012; Offenbacher et al., 2009; Schwendicke et al., 2015; Fogacci et al., 2011; Macone et al., 2010; Silva et al., 2017). Alguns resultados contrastantes surgiram em análises multiprofissionais e outras pesquisas resultaram melhoras em pequena escala quando em análise individual, concluindo que não há nenhuma evidência suficiente para comprovar sua eficácia (Kunnen et al., 2010; Jaramillo et al., 2012; Macone et al., 2010; Silva et al., 2017; Xiong et al., 2011). Sugere-se que o tratamento durante o período pré-gestacional poderia ser mais eficaz na redução de resultados adversos da gravidez (Albert et al., 2011).

5. Considerações Finais

A plausibilidade biológica na relação dentre a doença periodontal e a pré-eclâmpsia está na produção e na liberação de mediadores inflamatórios decorrentes da lesão no periodonto, as quais desempenham importante papel na patogênese da pré-eclâmpsia. Apesar dos esforços em se entender a origem da pré-eclâmpsia através de extensivas pesquisas na década passada, os mecanismos patológicos desta desordem ainda são pouco compreendidos. Até mesmo com os avanços nos cuidados pré-natais e efetivas medidas preventivas, a

frequência da pré-eclâmpsia ainda traz preocupação no âmbito da saúde das mulheres grávidas e dos recém-nascidos. Mais estudos no sentido de avaliar a presença de microrganismo periodontopatogênicos no tecido placentário e o diagnóstico de fatores de risco para a pré-eclâmpsia poderão contribuir para o avanço das pesquisas na área e dirigir melhores técnicas de manejo destes pacientes, favorecendo intervenções precoces e terapêuticas específicas, diminuindo a morbimortalidade materna e perinatal.

Referências

Albert D. A., Begg, M. D., Andrews, H. F., Williams, S. Z., Ward, A., Conicella, M. L., Rauh, V., Thomson, J. L. & Papapanou, P. N. (2011). An examination of periodontal treatment, dental care, and pregnancy outcomes in an insured population in the United States. *American Journal of Public Health*, 101(1): 151-156. DOI: 10.2105/AJPH.2009.185884

Anderson, U. D., Olsson, M. G., Rutardóttir, S., Centlow, M., Kristensen, K. H., Isberg, P. E., Thilaganathan B., Akerström, B. & Hansson, S. R. (2011). Fetal hemoglobin and alpha1-microglobulin as first and early second trimester predictive biomarkers for preeclampsia. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 204(6): 520.e1–520.e5. DOI: 10.18203/2320-1770.ijrcog20183322

Arce, R. M., Barros, S. P., Wacker, B., Peters, B., Moss K. & Offenbacher, S. (2009). Increased TLR4 expression in murine placentas after oral infection with periodontal pathogens. *Placenta*. 30(2):156-162. DOI: 10.1016/j.placenta.2008.11.017

Armitage, G. C. (2013). Learned and unlearned concepts in periodontal diagnostics: a 50-year perspective. *Periodontology 2000*, 62(1):20-36. DOI: 10.1111/prd.12006

Atieh, M. A. (2008). Accuracy of real-time polymerase chain reaction versus anaerobic culture in detection of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis*: a meta-analysis. *Journal of Periodontology*, 79:1620-1629. DOI: 10.1902/jop.2008.070668

Backes, C. H., Markham, K., Moorehead, P., Cordero, L., Nankervis, C. A & Giannone, P. J. (2011). Maternal preeclampsia and neonatal outcomes. *Journal of Pregnancy*, 2011:214365. DOI: 10.1155/2011/214365

Bogges, K. A., Lieff, S., Murtha, A. P., Moss, K. , Beck, J. & Offenbacher, S. (2003). Maternal periodontal disease is associated with an increased risk for preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology*, 101:227-231. DOI: 10.1016/s0029-7844(02)02314-1.

Canakci, V., Canakci, C. F., Canakci, H., Canakci, E., Cicek, Y., Ingec, M., Ozgoz, M., Demir, T., Dilsiz, A. & Yagiz, H. (2004). Periodontal disease as a risk factor for pre-eclampsia: a case control study. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 44(6):568-73. DOI: 10.1111/j.1479-828X.2004.00323.x

Cetin, I., Pileri, P., Villa, A., Calabrese, S., Ottolenghi L. & Abati, S. (2012). Pathogenic Mechanisms Linking Periodontal Diseases With Adverse Pregnancy Outcomes. *Reproductive Sciences*, 19(6) 633-641. DOI: 10.1177/1933719111432871

Champple, I. L. C. & Genco, R. (2013). Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/ AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *Journal of Periodontology*, 84 (4 Suppl.): S106-S112. DOI: 10.1902/jop.2013.1340011

Chaparro, A., Sanz, A., Quintero, A., Inostroza, C., Ramirez, V., Carrion, F., Figueroa, F., Serra, R. & Illanes, S. E. (2013). Increased inflammatory biomarkers in early pregnancy is associated with the development of pre-eclampsia in patients with periodontitis: a case control study. *Journal of Periodontal Research*, 48:302–307. DOI: 10.1111/jre.12008

Chatkin, M. N. & Menezes, A. M. (2005). The association between low birthweight and asthma: a systematic literature review. *Revista Panamericana de Salud Publica*, 17(2):102-9.

Chavarria, M. E., Lara-González, L., García-Paleta, Y., Vital-Reyes, V. S. & Reyes, A. (2008). Adhesion molecules changes at 20 gestation weeks in pregnancies complicated by preeclampsia. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 137:157–164. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2007.06.014

Contreras, A., Herrera, J. A., Soto, J. E., Arce, R. M., Jaramillo, A. & Botero, J. E. (2006). Periodontitis is associated with preeclampsia in pregnant women. *Journal of Periodontology*, 77:182-188. DOI: 10.1902/jop.2006.050020

Cota, L. O., Guimarães, A. N., Costa, J. E., Lorentz, T. C. M. & Costa, F. O. (2006). Association between maternal periodontitis and an increased risk of preeclampsia. *Journal of Periodontology*, 77(12):2063-9. DOI: 10.1902/jop.2006.060061

Cui, Y., Wang, W., Dong, N., Lou, J., Srinivasan, D.K., Cheng, W., Huang, X., Liu, M., Fang, C., Peng, J., Chen, S., Wu, S., Liu, Z., Dong L., Zhou, Y. & Wu, Q. (2012). Role of corin in trophoblast invasion and uterine spiral artery remodeling in pregnancy. *Nature*, 484:246–250. DOI: 10.1038/nature10897

Doucède G., Dehaynin-Toulet, E., Kacet, L., Jollant, B., Tholliez, S., Deruelle, P., & Subtil, S. (2019). Dents et grossesse, un enjeu de santé publique. *La Presse Médicale*. DOI: 10.1016/j.lpm.2019.09.020

Eke, P. I., Wei, L., Thornton-Evans, G. O., Borrell, L.N., Borgnakke, W. S., Dye, B. & Genco, R. J. (2016). Risk Indicators for Periodontitis in US Adults: NHANES 2009 to 2012. *Journal of Periodontology*, 87: 1174-1185. DOI: 10.1902/jop.2016.160013

Fogacci, M. F., Vettore, M. V. & Thome-Leao, A. T. (2011). The effect of periodontal therapy on preterm low birth weight: a meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology*, 117(1): 153-165. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181fdebc0

Gesase, N., Miranda-Rius, J., Brunet-Llobet, L., Lahor-Soler, E., Mahande, M. J. & Masenga, G. (2018). The association between periodontal disease and adverse pregnancy outcomes in Northern Tanzania: a cross-sectional study. *African Health Sciences*, 18(3):601. DOI: 10.4314/ahs.v18i3.18

Herbert, B. A., Novince, C. M. & Kirkwood, K. L. (2016). *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, a potent immunoregulator of the periodontal host defense system and alveolar bone homeostasis. *Molecular Oral Microbiology*, 31(3):207-27. DOI: 10.1111/omi.12119

Horton, A. L., Boggess, K. A., Moss, K. L., Beck, J., & Offenbacher, S. (2010). Periodontal Disease, Oxidative Stress, and Risk for Preeclampsia. *Journal of Periodontology*, 81:199-204. DOI: 10.1902/jop.2009.090437

Irgens, H. U., Reisaeter, L., Irgens, L. M. & Lie, R. T. (2001). Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study. *BMJ*. 323(7323):1213-7. DOI: 10.1136/bmj.323.7323.1213

Jaramillo, A., Arce, R., Contreras, A. & Herrera, J. A. (2012). Efecto del tratamiento periodontal sobre la microbiota subgingival en pacientes con preeclampsia. *Biomédica*, 32:233-8. DOI: 10.7705/biomedica.v32i2.661

Jung-Eun, H. A., Kyung-Joon, O h., Hye-Jin, Y., Jong-Kwan J., Bo-Hyoung J., Dai-II, P. & Kwang-Hak, B. (2011). Oral Health Behaviors, Periodontal Disease, and Pathogens in Preeclampsia: A Case-Control Study in Korea. *Journal of Periodontology*, 82:1685-1692. DOI: 10.1902/jop.2011.110035

Kaur G, Holtfreter, B., Rathmann, W., Schwahn, C., Wallaschofski, H., Schipf, S., Nauck, M. & Kocher, T. (2009). Association between type 1 and type 2 diabetes with periodontal disease and tooth loss. *Journal of Clinical Periodontology*, 36: 765–774. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2009.01445.x

Komine-Aizawa, S., Aizawa, S., & Hayakawa, S. (2018). Periodontal diseases and adverse pregnancy outcomes. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. DOI: 10.1111/jog.13782

Kumar A., Begum, N., Prasad, S., Lamba, A. K., Verma, M., Agarwal, S. & Sharma, S. (2014). Role of cytokines in development of pre-eclampsia associated with periodontal disease - Cohort Study. *Journal of Clinical Periodontology*, 41: 357–365. DOI: 10.1111/jcpe.12226

Kunnen A, Blaauw, J., Doormaal, J. J. V., Pampus, M. G. V., Schans, C. P. V. D., Aarnoudse, J.G., Winkelhoff, A.J.V. & Abbas, F. (2007). Women with a recent history of early-onset pre-

eclampsia have a worse periodontal condition. *Journal of Clinical Periodontology*, 34:202-207. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2006.01036.x

Kunnen, A., Doormaal, J. J. V., Abbas, F., Aarnoudse, J. G., Pampus, M. G. V. & Faas, M. M. (2010). Periodontal disease and pre-eclampsia: a systematic review. *Journal of Clinical Periodontology*, 37: 1075–1087. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2010.01636.x

Linden, G. J & Herzberg, M. C. (2013). Periodontitis and systemic diseases: a record of discussions of working group 4 of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *Journal of Clinical Periodontology*, 40 (Suppl. 14): S20–S23. DOI: 10.1111/jcpe.12091

Lo, J. O., Mission, J.F . & Caughey, A. B. (2013). Hypertensive disease of pregnancy and maternal mortality. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 25, 124–132. DOI: 10.1097/GCO.0b013e32835e0ef5

Macones, G. A., Parry, S., Nelson, D. B., Strauss, J. F., Ludmir, J., Cohen, A. W., Stamilio, D.M., Appleby, D., Clothier, B., Sammel, M.D. & Jeffcoat, M. (2010). Treatment of localized periodontal disease in pregnancy does not reduce the occurrence of preterm birth: results from the Periodontal Infections and Prematurity Study (PIPS). *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 202(2): 147. e141-e148. DOI: 10.1016/j.ajog.2009.10.892

Madianos, P. N., Bobetsis, Y. A. & Offenbacher, S. (2013). Adverse pregnancy outcomes (APOs) and periodontal disease: pathogenic mechanisms. *Journal of Periodontology*, 84 (4 Suppl): S170–180. DOI: 10.1111/jcpe.12082

Mahendra, J., Parthiban, P. S., Mahendra, P., Balakrishnan, A., Shanmugam, S., Junaid, M. & Romanos, G. E. (2016). Evidence Linking the Role of Placental Expressions of PPAR- γ and NF- κ B in the Pathogenesis of Preeclampsia Associated With Periodontitis. *Journal of Periodontology*, 87(8):962-70. DOI: 10.1902/jop.2016.150677

Michaud, D. S., Fu, Z., Shi, J. & Chung, M. (2017). Periodontal disease, tooth loss and cancer risk. *Oxford Journals Epidemiologic Reviews*, 39(1):4958. DOI: 10.1093/epirev/mxx006

Mineoka T., Awano, S., Rikimaru, T., Kurata, H., Yoshida, A., Ansai, T. & Takehara, T. (2008). Site-specific development of periodontal disease is associated with increased levels of *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, and *Tannerella forsythia* in subgingival plaque. *Journal of Periodontology*, 79: 670-676. DOI: 10.1902/jop.2008.070398

Morikawa, M., Chiba, T., Tomii, N., Sato, S., Takahashi, Y., Konishi, K., Numabe, Y., Iwata, K. & Imai, K. (2008). Comparative analysis of putative periodontopathic bacteria by multiplex polymerase chain reaction. *Journal of Periodontal Research*, 43: 268-274.

Mostajeran, F. & Bahareh, A. (2013). Is There Any Difference Between Preeclamptic and Healthy Pregnant Women Regarding the Presence of Periopathogenic Bacteria in the Placenta? *International Journal of Preventive Medicine*, 4(3): 322–326.

Nazir, M.A. (2017) Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *International Journal of Health Sciences*. 11(2): 72-80.

Noris, M., Perico, N. & Remuzzi, G. (2005). Mechanisms of Disease: pre-eclampsia. *Nature Clinical Practice Nephrology*, 1:2. DOI: 10.1038/ncpneph0035

Oettinger-Barak, O., Barak, S., Ohel, G., Oettinger, M., Kreutzer, H., Peled, M. & Machtei, E. E. (2005). Severe pregnancy complication (preeclampsia) is associated with greater periodontal destruction. *Journal of Periodontology*, 76(1):134-7. DOI: 10.1902/jop.2005.76.1.134

Offenbacher, S., Beck, J. D., Jared, H. L., Mauriello, S. M., Mendoza, L. C., Couper, D. J., Stewart, D. D., Murtha, A. P., Cochran, D. L., Dudley, D. J., Reddy, M. S., Geurs, N. C., Hauth, J.C. & the Maternal Oral Therapy to Reduce Obstetric Risk (MOTOR) Investigators. (2009). Effects of periodontal therapy on rate of preterm delivery: a randomized controlled trial. *Obstetrics & Gynecology*, 114(3): 551-559. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181b1341f.

Papapanou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Bem, D. H., Flemming, T. F., Garcia, R., Giannobile, W. V., Graziani, F., Greenwell, H., Herrera, D., Kao, R. T., Kerschull, M., Kinane, D. F., Kirkwood, K. L., Kocher, T., Kornman, K. S., Kumar, P. S.,

Loos, B. G., Machtei, E., Meng, H., Mombelli, A., Needleman, I., Offenbacher, S., Seymour, G.J., Teles, R. & Tonetti, M. S. (2018). Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Periodontology*, 89:S173–82.

Parthiban, P. S., Mahendra, J., Logaranjani, A., Shanmugan, S., Balakrishnan, A., Junaid, M. & Namasivayam, A. (2018). Association between specific periodontal pathogens, Toll-like receptor-4 and nuclear factor κ B expression in placental tissues of pre-eclamptic women with periodontitis. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*, 9(1). DOI: 10.1111/jicd.12265

Perunovic, N. D., Rakic, M. M., Nikolic, L. I., Jankovic, S. M., et al. (2016) A associação entre a inflamação periodontal e os gatilhos do parto (níveis elevados de citocinas) no nascimento prematuro: um estudo transversal. *Journal of Periodontology*, 87: 248-256.

Rana, S., Lemoine, E., Granger, J., & Karumanchi, S. A. (2019). Preeclampsia. *Circulation Research*, 124(7): 1094–1112. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313276

Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on high blood pressure in pregnancy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2000; 183:S1–S22.

Riché, E. L., Boggess, K. A., Lieff, S., Murtha, A.P., Auten, R. L., Beck, J. D. & Offenbacher, S. (2002). Periodontal disease increases the risk of preterm delivery among preeclamptic women. *Annals of Periodontology*, 7(1): 95-101.

Rodrigues Neto, S. C., Oliveira, E. N., Martins, B. A., Silva, I. L., Souza Júnior, A. M., Jerônimo, R. L., Sousa, J. N. L. & Alves, M. A. S.G. (2020). Avaliação da influência da doença periodontal sobre os níveis séricos de proteína C reativa. *Research, Society and Development*, 9(8). DOI: 10.33448/rsd-v9i8.5310

Ruby, J., Martin, M., Passineau, M. J., Godovikova, V., Fenno, J. C. & Wu, H. (2017). Activation of the Innate Immune System by *Treponema denticola* Periplasmic Flagella through Toll-Like Receptor 2. *Infection and Immunity*, 19; 86(1). DOI: 10.1128/IAI.00573-17

Sankaralingam, S., Arenas, I. A., Lalu, M. M. & Davidge, S. T. (2006). Preeclampsia: current understanding of the molecular basis of vascular dysfunction. Cambridge University Press, 8(3). DOI: 10.1017/S1462399406010465

Sanz, M. & Kornman, K. (2013). Periodontitis and adverse pregnancy outcomes: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. Journal of Periodontology, 84. (4 Suppl.). DOI: 10.1902/jop.2013.1340016

Schwendicke, F., Karimbux, N., Allareddy, V. & Gluud, C. (2015). Periodontal Treatment for Preventing Adverse Pregnancy Outcomes: A Meta- and Trial Sequential Analysis. PLoS ONE, 10(6). DOI: 10.1371/journal.pone.0129060

Sgolastra, F., Petrucci, A., Severino, M., Gatto, R. & Monaco, A. (2013). Relationship between Periodontitis and Pre-Eclampsia: A Meta-Analysis. PLoS One, 19:8(8). DOI: 10.1371/journal.pone.0071387

Sibbai, B., Dekker, G. & Kupferminc, M. Pre-eclampsia. Lancet, 2005;365:785-799. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)17987-2

Silva, H. E. C., Stefani, C. M., Melo, N. S., Lima, A. A., Rösing, C. K., Porporatti, A. L. & Canto, G.L. (2017). Effect of intra-pregnancy nonsurgical periodontal therapy on inflammatory biomarkers and adverse pregnancy outcomes: a systematic review with meta-analysis. Systematic Reviews, 6:197. DOI: 10.1186/s13643-017-0587-3.

Siqueira, F. M., Cota, L. O. M., Cota, J. E., Haddad, J. P. A., Lana, A. M. Q. & Costa, F. O. (2008). Maternal periodontitis as a potential risk variable for preeclampsia: A case-control study. Journal of Periodontology, 79:207-215. DOI: 10.1902/2008.070174

Tanner, A. C. & Izard, J. (2006). Tannerella forsythia, a periodontal pathogen entering the genomic era. Periodontology 2000, 42:88-113. DOI: 10.1111/j.1600-0757.2006.00184.x

Teshome, A. & Yitayeh, A. (2016). Relação entre doença periodontal e baixo peso ao nascer pré-termo: revisão sistemática. The Pan Africa Medical Journal, 24:215.

Tonetti, M. S. & Van Dyke, T. E. (2013). Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *Journal of Periodontology*, 84 (4 Suppl.): S24-S29. DOI: 10.1902/jop.2013.1340019

Torrunguang, K., Bandhaya, P., Likittanasombat, K. & Grittayaphong, C. (2009). Relationship between the presence of certain bacterial pathogens and periodontal status of urban Thai adults. *Journal of Periodontology*, 80: 122-129. DOI: 10.1902/jop.2009.080248

Tribble, G. D., Kerr, J. E. & Wang, B. Y. (2013). Genetic diversity in the oral pathogen *Porphyromonas gingivalis*: molecular mechanisms and biological consequences. *Future Microbiology*, 8(5):607-20. DOI: 10.2217/fmb.13.30

Wara-Aswapati, N., Pitiphat, W., Chanchaimongkon, L., Taweechaisupapong, S., Boch, J. A. & Ishikawa, I. (2009). Red bacterial complex is associated with the severity of chronic periodontitis in a Thai population. *Oral diseases*, 15:354-359. DOI: 10.1111/j.1601-0825.2009.01562.x

White, D. A., Tsakos, G., Pitts, N. B., Fuller, E., Douglas, G. V. A., Murray, J. J. & Steele, J. G. (2012). Adult Dental Health Survey 2009: common oral health conditions and their impact on the population. *British Dental Journal*, 213: 567-572. DOI: 10.1038/sj.bdj.2012.1088

World Health Organization (WHO). (2003). Workshop on the effectiveness of community based oral health promotion and oral disease prevention.

Xiong, X., Buekens, P., Goldenberg, R. L., Offenbacher, S. & Qian, X. (2011). Optimal timing of periodontal disease treatment for prevention of adverse pregnancy outcome: before or during pregnancy? *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 205(2):111. e1-e6. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.03.017

Quadro 1: Descrição dos artigos:

Publicação (AUTOR e ano)	Tipo do estudo e amostra	Intervenção	Resultados
Albert DA et al., 2011	Coorte retrospectiva; Estudo realizado através de um banco de dados de alegações médicas e odontológicas de uma grande seguradora de saúde nos EUA. Foram analisados os dados de mulheres que tiveram gestação única com parto realizado entre 1 de janeiro de 2003 e 30 de setembro de 2006.	Não houve intervenção	Os cuidados preventivos estão associados a uma menor incidência de acontecimentos adversos no parto para as mulheres contempladas neste estudo.
Anderson UD et al., 2011	Caso-controle; 96 mulheres grávidas, com período gestacional menor que 37 semanas, sem condições sistêmicas. 60 destas mulheres formaram o grupo caso, pois desenvolveram pré-eclâmpsia e 36 mulheres com condições normais durante a gestação formaram o grupo controle.	Coleta de soro venoso materno foi realizada no período gestacional de 11-16 semanas para análise de hemoglobina, hemoglobina fetal e microglobulina $\alpha 1$.	Hemoglobina fetal (HbF/Hb) em combinação com microglobulina $\alpha 1$ é um preditivo para pré-eclâmpsia
Arce R.M. et al., 2009.	Estudo experimental in vivo com 40 camundongos para verificar se a infecção oral com patógenos humanos <i>Campylobacter rectus</i> e <i>Porphyromonas gingivalis</i> é capaz de provocar restrição	40 camundongos Balb / C fêmeas foram infectadas oralmente com <i>C. rectus</i> e / ou <i>P. gingivalis</i> durante 16 semanas e acasalados	Os resultados apresentaram uma expressão de TLR4 placentária aumentada depois da infecção oral com os patógenos

	do crescimento fetal, inflamação da placenta e ampliar a expressão de receptores Toll-like 4 (TLR4) em um protótipo de gravidez murina.	uma vez por semana. Camundongos gestantes foram sacrificadas no dia embrionário (E) 16,5 e as placentas foram coletadas e analisadas quanto aos níveis de mRNA de TLR4 e expressão qualitativa da proteína por PCR em tempo real e imunofluorescência.	periodontais. A via TLR4 foi implicada na patogênese de nascimentos prematuros; Logo, a regulação anormal do TLR4 placentário é capaz de proporcionar novos insights sobre como a periodontite materna e os patógenos periodontais estão envolvidos na inflamação placentária e à patogênese da prematuridade.
Atieh MA, 2008.	Metanálise; Cinco estudos do tipo transversal foram incluídos nesta metanálise. Esses estudos compararam o número de um ou mais patógenos periodontais presentes em amostras de placa subgingival determinadas pela reação em tempo real na cadeia de polimerase com o número obtido pela cultura.	Não houve intervenção.	O estudo mostrou uma alta precisão diagnóstica da reação em tempo real na cadeira de polimerase na detecção de <i>A. actinomycetemcomitans</i> e <i>P. gingivalis</i> em comparação com a técnica de cultura.
Boggess KA et al., 2003	Coorte prospectiva; Mulheres primigestas com até 26 semanas de gestação, maiores de 18 anos, sem	Coleta de dados demográficos, comportamentos de saúde e histórico	A doença periodontal materna ativa durante a gravidez foi

	condições sistêmicas ou condições médicas que necessitassem de profilaxia antibiótica anteriormente ao tratamento odontológico	médico; exame periodontal realizado previamente e 48 horas antes do parto para determinar a presença de doença periodontal;	associada a um risco aumentado para o desenvolvimento de pré-eclâmpsia.
Canakci V et al., 2004	Estudo de caso-controle, realizado com 41 mulheres com pré-eclâmpsia e 41 mulheres saudáveis com gravidez normal.	As grávidas pré-eclampticas e os controles foram organizados individualmente em relação à idade, gravidade, paridade, tabagismo e assistência pré-natal. A quantidade de dentes e de restaurações e cáries em todas as superfícies dentárias e os parâmetros periodontais clínicos, excluindo terceiros molares, foram definidos dentro de 48 horas antes do parto. A associação das variáveis independentes com a pré-eclâmpsia foi ponderada através de análise de regressão logística múltipla condicional em dados	Não foi visto significativa disparidade nas porcentagens estáticas médias de locais com placa entre os grupos. A profundidade de sondagem média e o nível médio de inserção clínica para os pré-eclampticos foi significativamente maior quando comparados aos normotensos. Em relação a porcentagem das áreas que apresentaram sangramento na sondagem, o número de locais com DP> / = 4 mm e com CAL> / = 3 mm foi significativamente maior entre os pré-eclampticos do que nos normotensos (P

		baseados em sujeitos.	<0,01). A análise de regressão logística múltipla condicional mostrou que o nível da doença periodontal e dos triglicerídeos estavam significativamente associados à pré-eclâmpsia. Os resultados da regressão logística múltipla mostraram que pacientes pré-eclampticos tiveram 3,47 (IC 95% = 1,07-11,95) vezes mais chances de ter doença periodontal do que pacientes normotensos.
Chaparro A et al., 2013	Caso-controle; 54 mulheres com diagnóstico de pré-eclâmpsia, maiores de 18 anos, não-fumantes e sem urgências dentais, foram divididas em dois grupos, sendo 11 o grupo caso e 43 o grupo controle.	Coleta do registro clínico e dos dados antropométricos; realização avaliação odontológica e exames periodontais completos; instruções quanto à higiene oral foram dadas, com distribuição de produtos de higiene bucal; coleta de sangue e de fluido crevicular gengival.	Mulheres grávidas com periodontite que desenvolvem pré-eclâmpsia, posteriormente apresentam níveis aumentados de IL-6 no fluido crevicular gengival e de proteína C-reativa o plasma durante o início da gravidez. A doença periodontal pode contribuir para a inflamação

			sistêmica no início da gravidez, por meio de um aumento local de IL-6 e a elevação sistêmica da proteína C-reativa.
Chavarria ME et al., 2008.	Estudo de coorte-controle com 75 mulheres com pré-eclâmpsia e 125 normotensas para controle.	Foi utilizado o soro obtido na 20ª semana de gestação e em gestantes de 3º trimestre para analisar as moléculas de adesão nas pacientes com pré-eclâmpsia subsequente. As concentrações de sL-selectina e sVCAM-1 foram consideravelmente inferiores, enquanto os níveis de sE-selectina, sP-selectina e sICAM-1 foram consideravelmente superiores, em comparação com os controles no meio da gravidez (p <0,05). O odds ratio para baixo sL-selectina foi de 25,6 (95% CI, 8,9-73,5; cut-off, 1414 ng / ml). A	Segundo resultado do estudo A ativação antecipada elevada de células endoteliais, plaquetas e leucócitos aparenta estar presente em gestantes com pré-eclâmpsia, principalmente naquelas que desenvolvem pré-eclâmpsia grave. Níveis baixos de sL-selectina na 20ª semana gestacional pode ser um parâmetro de desenvolvimento de pré-eclâmpsia.

		<p>sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivos e negativos de baixo sL-selectina para promoção de pré-eclâmpsia foram 84%, 90%, 39% e 98%, respectivamente, ao mesmo tempo que sua sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivo e negativo para desenvolvimento de pré-eclâmpsia grave (corte -off, 1210 ng / ml) foram 100%, 98%, 60% e 100%, respectivamente.</p>	
Cota LO et al., 2006.	Estudo de caso-controle com 588 mulheres com idades entre 14 e 46 anos.	<p>Dados demográficas e médicos foram coletados dos prontuários médicos. Pré-eclâmpsia foi estabelecida como pressão arterial > 140/90 mm Hg e ‡ 1 + proteinúria após 20 semanas de gestação. O exame periodontal foi executado após o</p>	De acordo com os resultados obtidos no estudo, a periodontite da mãe foi relacionada a um risco aumentado de pré-eclâmpsia.

		parto.	
Fogacci MF et al., 2011	Metanálise; 14 ensaios clínicos randomizados sobre o efeito da terapia periodontal no parto prematuro e no nascimento de crianças com baixo peso foram incluídos no estudo.	Não houve intervenção.	Os resultados da metanálise não dão suporte à hipótese de que o tratamento periodontal durante a gravidez reduz os pratos prematuros e o nascimento de crianças com baixo peso.
Gesase N et al., 2018.	Estudo transversal realizado com 1.117 mulheres, com idade entre 18 e 46 anos, que deram à luz a bebês únicos. A idade gestacional das estudadas estava entre 28 e 42 semanas.	Os dados foram coletados no uso de prontuários de pacientes, exames clínicos e entrevistas orais com as mulheres que deram à luz no Kilimanjaro Christian Medical Centre. O exame intra-oral foi feito cinco dias após o nascimento das crianças. O Índice Periodontal Comunitário foi empregue para analisar a doença periodontal.	De acordo com o estudo, a doença periodontal é um potente apontador de risco independente para a pré-eclâmpsia, prematuridade e baixo peso do recém-nascido.
Horton AL et al., 2010	Análise secundária do estudo de coorte prospectiva “As Condições Bucais e Gravidez” (Lieff S et al., 2004); 1020 mulheres	Entrevista para coleta de dados demográficos, condições de saúde e histórico médico;	Mulheres com estresse oxidativo no início da gravidez apresentavam risco aumentado de

	primigestas, com período gestacional de até 26 semanas, maiores de 18 anos, sem condições sistêmicas ou necessidade de profilaxia antibiótica para tratamento odontológico.	exame bucal; coleta de sangue previamente e no parto.	desenvolver pré-eclâmpsia. A presença de doença periodontal não pareceu modificar esse risco.
Huang X et al., 2014	Metanálise; 11 estudos foram incluídos, sendo estes estudos dos tipos caso-controle ou coorte prospectiva.	Não houve intervenção.	A doença periodontal é um preditivo independente de pré-eclâmpsia.
Jaramillo A et al., 2012	Análise secundária de um ensaio clínico randomizado realizado com 57 pacientes com pré-eclâmpsia do Hospital Universitário do Valle de Cali.	O grupo de intervenção, formado por 31 mulheres, recebeu tratamento periodontal por meio de raspagem e alisamento radicular entre o período gestacional de 26-34 semanas. O grupo controle, formado por 26 mulheres, recebeu uma profilaxia supragengival e, 48 horas após o parto, recebeu tratamento periodontal convencional.	A raspagem e alisamento radicular, bem como a profilaxia supragengival, reduziram significativamente a profundidade da sonda e a taxa de sangramento gengival. O tratamento periodontal não foi mais eficaz do que a profilaxia na redução de organismos periodontopatogênicos.
Jung-Eun Ha et al., 2011	Caso-controle; 64 mulheres grávidas com mais de 20 dentes presentes, com idade entre 20 e 40 anos, com parto	Entrevista para coleta de dados demográficos, comportamentos de	Os resultados indicam que a pré-eclâmpsia pode estar associada à condição

	realizado entre novembro de 2007 e janeiro de 2010, sem condições sistêmicas foram divididas em dois grupos: caso – 16 mulheres primigestas e com pré-eclâmpsia; controle – 48 mulheres com parto realizado do mesmo modo (vaginal ou cesariana).	saúde (como fumar, beber e realizar exercícios), comportamentos de saúde bucal (como o uso regular do fio dental ou da escova interdental) e histórico médico; Exame periodontal; Coleta de biofilme subgingival e de fluido crevicular gengival.	periodontal materna e à limpeza interdental.
Jung-Eun HA et al., 2014	Coorte prospectiva; 283 mulheres não fumantes entre 25 e 40 anos, sem condições sistêmicas, primigestas, período gestacional 21-24 semanas, com pelo menos 20 dentes presentes.	Entrevista sobre comportamento de saúde e exame periodontal.	Houve uma relação significativa entre a periodontite e a ocorrência de pré-eclâmpsia
Kaur G et al., 2009	Estudo populacional; 145 indivíduos com diabetes tipo 1, 2647 indivíduos não diabéticos com idade entre 20 e 59 anos, 182 diabéticos tipo 2 e 1314 não diabéticos com idade entre 50 e 81 anos.	Coleta de dados que incluiu exames médicos e orais, entrevistas e questionários relacionados à saúde; coleta de sangue.	O estudo confirmou uma associação entre diabetes tipos 1 e 2 com periodontite e perda dentária.
Kumar A et al., 2014	Coorte prospectiva; 504 mulher primigestas, entre 20 e 35 anos de idade, período gestacional entre 14-18 semanas, sem condições	Coleta de dados a respeito da história clínica e obstétrica e de exame de ultrassonografia; avaliação das	A redução da secreção de TNF- α no início do segundo trimestre em mulheres com doença periodontal

	sistêmicas.	condições orais; coleta de sangue para avaliar os níveis de citocinas.	parece estar associada ao desenvolvimento de pré-eclâmpsia.
Kunnen A et al., 2010	Revisão sistemática; 12 estudos observacionais e 3 ensaios clínicos controlados randomizados.	Não houve intervenção.	Oito estudos observacionais relataram uma associação positiva entre doença periodontal e pré-eclâmpsia, enquanto quatro estudos não encontraram associação. Nenhum dos ensaios clínicos controlados randomizados relatou reduções na taxa pré-eclâmpsica após a terapia periodontal durante a gravidez.
Madianos PN et al., 2013.	Estudos em humanos, experimentais e in vitro.	Não houve intervenção.	O estudo concluiu que patógenos / subprodutos periodontais podem chegar a placenta e se distribuir para circulação fetal e líquido amniótico . Seu aparecimento na placenta pode incentivar uma resposta imune /

			<p>inflamatória fetal por conta da produção de anticorpos IgM contra os patógenos e pela secreção de níveis elevados de mediadores inflamatórios, podendo provocar aborto ou parto prematuro. Ainda a infecção / inflamação pode causar mudanças estruturais da placenta, induzindo à pré-eclâmpsia e ao levar nutrientes prejudicado, causa baixo peso no recém-nascido. A exposição fetal também pode causar problemas aos tecidos, aumentando a risco de mortalidade / morbidade perinatal.</p>
Macones et al., 2010	Ensaio clínico multicêntrico randomizado. Os indivíduos foram separados em 3 clínicas de atendimento pré-natal da Filadélfia. Onde	Os indivíduos que apresentaram doença periodontal foram randomizados para raspagem e	O tratamento da doença periodontal na forma ativa não reduziu a incidência de parto prematuro

	gestantes entre 6 e 20 semanas de gestação eram aceitas para triagem e inscrição.	alisamento radicular (ativo) ou polimento dentário (controle).	espontâneo com < ou = 35 semanas de gestação.
Mahendra et al., 2016	Caso-controle; 50 mulheres grávidas entre 25 e 35 anos, sem complicações sistêmicas, com mais de 18 dentes presentes foram divididas em dois grupos: controle – 25 mulheres normotensas; caso – 25 mulheres com diagnóstico de pré-eclâmpsia.	Características demográficas, características da gravidez e parâmetros periodontais, como índice de placa, índice gengival, sangramento à sondagem, profundidade da sondagem, perda de inserção de cada indivíduo foram registrados. As amostras de tecido placentário foram coletadas de ambos os grupos e foram analisadas para quantificar a expressão de PPAR- γ e NF- κ B.	A expressão de PPAR- γ foi regulada negativamente nas pacientes com pré-eclâmpsia em comparação às pacientes normotensas saudáveis. Enquanto que o NF- κ B foi significativamente ativado nas pré-eclâmplicas em relação às mulheres normotensas.
Marcones GA et al., 2010	Ensaio clínico controlado randomizado; 756 mulheres primigestas, com período gestacional entre 6 e 20 semanas, que não realizaram tratamento com antibiótico ou usaram colutório nas duas semanas antecedentes ao	Exame periodontal; Tratamento periodontal por meio de raspagem e alisamento radicular para o grupo ativo e limpeza superficial para o grupo placebo.	O tratamento de doença periodontal durante a gravidez não reduz a incidência de parto prematuro.

	início do estudo; que não realizaram tratamento periodontal durante a gravidez e sem prolapso da valva mitral. A amostra foi dividida em 376 mulheres para o grupo ativo e 380 para o grupo placebo.		
Mineoka T et al., 2008	Transversal; 15 homens e 20 mulheres com periodontite crônica, sem condições sistêmicas, com idade entre 21 e 77 anos, que não realizaram tratamento periodontal nos 3 meses anteriores ao início do estudo e não utilizaram antibióticos.	Exame periodontal; coleta de amostra de placa subgengival para análise.	Os efeitos simbióticos de <i>P. gingivalis</i> , <i>T. denticola</i> e <i>T. forsythia</i> podem estar associados ao desenvolvimento local da periodontite.
Mostajeran F e Arbabi B, 2013	Caso-controle; 46 mulheres grávidas que realizaram parto cesariano, sendo 23 mulheres pré-eclâmpticas e 23 mulheres saudáveis com gravidez normal.	Foram obtidas amostras das placentas durante o parto cesariano.	O estudo não mostrou diferença significativa entre mulheres pré-eclâmpticas e mulheres saudáveis com gravidez normal em relação ao perfil bacteriano periodontopatogênico da placenta.
Oettinger-Barak O et al., 2005	Caso-controle; 30 mulheres grávidas primigestas, divididas em dois grupos: caso – 15 gestantes com pré-eclâmpsia; controle – 15 gestantes saudáveis com idade, nível socioeconômico	Exame periodontal da cavidade oral completa; avaliação do estado geral; Coleta de fluido crevicular gengival para analisar os	Os resultados sugerem uma possível associação entre inflamação periodontal e pré-eclâmpsia.

	e semana gestacional correspondentes.	níveis de PGE2, TNF- α , and IL-1 β .	
Offenbacher S et al., 2009	Ensaio clínico controlado randomizado; 1806 mulheres primigestas, maiores de idade, sem doenças sistêmicas ou necessidade de profilaxia antibiótica para tratamento odontológico, que conseguiram concluir o tratamento periodontal antes de 23 6/7 semanas de gestação, com o mínimo de 20 dentes e pelo menos três sítios periodontais com 3 mm ou mais de perda de inserção clínica e sem atividade cáriosa e doença periodontal avançadas. As participantes foram divididas aleatoriamente em dois grupos de 903 integrantes, sendo um o grupo o qual recebeu tratamento periodontal anteriormente ao parto e o outro o grupo o qual recebeu o tratamento periodontal após o parto	Os participantes receberam até quatro sessões de raspagem supra e subgingival e alisamento radicular usando instrumentos manuais e ultrassônicos. Além disso, os participantes receberam instruções de higiene dental. Após o parto, aqueles no grupo de tratamento tardio receberam a terapia periodontal.	O tratamento periodontal não reduziu a incidência de parto prematuro.
Parthiban PS et al., 2016	Caso-controle; 50 mulheres primigestas, com idade entre 25 e 35 anos, sem condições sistêmicas ou hábitos adversos, com pelo menos 18 dentes presentes, as quais não passaram por terapia	Análise de dados demográficos, história médica e eventos da gravidez; realização de exame periodontal pré-parto; coleta de	Existe uma associação entre <i>P. gingivalis</i> e <i>P. intermedia</i> com o aumento da expressão de TLR-4 e NF- κ B na placenta

	antimicrobiana ou anti-inflamatória nos 6 meses anteriores, divididas em dois grupos: controle – mulheres grávidas com pressão arterial normal e período gestacional a termo; caso – mulheres grávidas com diagnóstico de PE.	amostras da placa subgingival e da placenta.	de mulheres pré-eclâmplicas com periodontite.
Riche EL et al., 2002.	Estudo de corte prospectivo com mulheres inscritas a partir da 26ª semana de gestação. Foi um total de 1.020 mulheres estudadas, sendo 47 que tiveram pré-eclâmpsia.	A condição periodontal das gestantes foi avaliado no início e classificado como saudável, leve ou moderado / grave. Exames repetidos foram executados no momento do parto para avaliar alterações na condição periodontal.	O resultado sugeriu que grávidas com pré-eclâmpsia podem ter um maior risco de parto prematuro se a doença periodontal estiver manifestada no início da gravidez ou evoluir durante ela.
Schwendicke F et al., 2015	Metanálise; 13 ensaios clínicos randomizados foram avaliados, sendo 6283 mulheres grávidas incluídas nesses estudos.	Não houve intervenção.	Fornecer tratamento periodontal a mulheres grávidas poderia reduzir os riscos de adversidades perinatais, especialmente em mães com alto risco para tais.
Sgolastra F et al., 2013	Metanálise; Um total de 15 estudos foram analisados, sendo 3 destes estudos do	Não houve intervenção	A doença periodontal parece ser um fator de risco

	tipo coorte e 12 do tipo caso-controle.		para a pré-eclâmpsia.
Silva HEC, 2017	Revisão sistemática com metanálise; 4 estudos randomizados que avaliaram biomarcadores para inflamação periodontal foram selecionados para a análise qualitativa.	Não houve intervenção.	A terapia periodontal não-cirúrgica intragestacional diminuiu níveis de biomarcadores inflamatórios periodontais do fluido gengival crevicular e alguns do sangue sérico, sem influência sobre o nível de biomarcador inflamatório do sangue do cordão umbilical, além de não reduzir consistentemente as intercorrências durante o período gestacional.
Siqueira FM et al., 2008	Caso-controle; 1206 mulheres primigestas, de 18 a 35 anos de idade, sem condições sistêmicas, que não tenham realizado fertilização <i>in vitro</i> , forma divididas em dois grupos: controle – 1.042 mulheres não pré-eclâmpicas que deram à luz bebês nascidos vivos com peso > 2.500g; caso – 164 mulheres com	Coleta de dados demográficos, informações sobre a gravidez e histórico médico; exame periodontal da cavidade oral completa para análise da presença de doenças periodontais.	Periodontite materna é um fator de risco associado à pré-eclâmpsia. Enfatizou-se a importância dos cuidados periodontais durante o acompanhamento pré-natal.

	pré-eclâmpsia.		
Torrungruang K et al., 2009	Estudo Transversal. 453 indivíduos que não apresentavam necessidade de profilaxia antibiótica para exames periodontais e com pelo menos 6 dentes presentes.	Entrevista para coleta de dados pessoais; avaliação médica; exame periodontal; coleta de amostras de placa subgengival.	A presença de <i>A. actinomycetemcomitans</i> e <i>P. gingivalis</i> , mas não de <i>T. forsythia</i> , na placa subgengival foi associada à periodontite crônica dessa amostra.
Wara-aswapati N et al., 2009	Estudo transversal. 60 indivíduos com pelo menos 20 dentes presentes, não-fumantes, sem o uso de aparelho ortodôntico ou próteses dentais, sem condições sistêmicas que afetem a doença periodontal, os quais não realizaram tratamento periodontal nos 6 meses anteriores ao início do estudo e que não fizeram o uso de colutórios ou antibióticos nos 3 meses anteriores ao estudo.	Exame periodontal; coleta de amostra de placa subgengival em seis sítios afetados pela doença periodontal e em sítios não afetados para identificar <i>Porphyromonas gingivalis</i> , <i>Tannerella forsythia</i> , <i>Treponema denticola</i> e <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> .	Bactérias do complexo vermelho complexas foram os patógenos periodontais predominantes nas formas moderada a severa da periodontite crônica. A presença de <i>T. forsythia</i> juntamente com <i>T. denticola</i> , e as espécies do complexo vermelho no mesmo sítio foram significativamente associadas com a gravidade da doença.

Fonte: Autores.

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Manuely Pereira de Moraes Santos – 10%

Lívia Mirelle Barbosa – 10%

Eduarda Lapenda Gomes da Fonseca – 10%

Caio Henrique Ribeiro de Lima – 10%

Thaís Carine Lisboa da Silva – 10%

Talita Giselly dos Santos Souza – 10%

Priscilla Sarmento Pinto – 10%

Jhony Herick Cavalcanti Nunes Negreiros – 10%

Michellu Cauás de Queiroz Gatis – 10%

José Rodrigues Laureano Filho – 10%