



**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**DOENÇA PERIODONTAL E O PARTO PREMATURO**

Trabalho submetido por  
**Rodrigo Manuel Vicente de Sousa Silva**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

**outubro de 2019**





# **INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

## **MEDICINA DENTÁRIA**

### **A DOENÇA PERIODONTAL E O PARTO PREMATURO**

Trabalho submetido por  
**Rodrigo Manuel Vicente de Sousa Silva**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por  
**Prof. Doutor João Eduardo da Fonseca de Freitas Dias**

E coorientado por  
**Prof. Doutor José João Baltazar Mendes**

**outubro de 2019**



## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu orientador, Prof. Doutor João Eduardo da Fonseca de Freitas Dias, pela enorme confiança depositada em mim e por todo o apoio, atenção, tempo, preocupação, empenho, amizade e profissionalismo demonstrados em todos os momentos.

Ao meu coorientador, Prof. Doutor José João Baltazar Mendes, pelo sentido de seriedade, integridade, exigência, responsabilidade, trabalho e foco que me inculuiu.

À vice-presidente da Reitoria do Instituto Universitário Egas Moniz, Prof.<sup>a</sup> Doutora Ana Cristina Manso, pela forma incansável e única como defende o Instituto Universitário Egas Moniz e os seus padrões de qualidade, rigor científico e investigação, tendo-me dado a conhecer o verdadeiro significado do “ADN Egas Moniz”.

À coordenadora do curso de Medicina Dentária, Prof.<sup>a</sup> Doutora Ana Mano Azul, pela constante disponibilidade em ajudar, bem como pela simpatia e esforço em servir os reais interesses de todos os alunos.

Ao Instituto Universitário Egas Moniz, para sempre a minha segunda casa, por me ter acolhido desde o primeiro dia da melhor maneira, como aluno e como pessoa, dando-me as melhores condições de formação possíveis e tornando-me alguém preparado para enfrentar o mundo profissional da melhor forma.

À minha família, por todos os valores morais que me inculiram desde sempre, por todo o amor, esforço, espírito de sacrifício, disponibilidade, ajuda e paciência que tiveram para comigo e por toda a força, incentivo, fé e esperança que me transmitiram.

A Ti, que sempre me acompanhas.

O meu sincero obrigado.



## RESUMO

As doenças periodontais são tidas como infecções de origem bacteriana que afetam o periodonto, que inclui as estruturas de suporte dos dentes, nomeadamente a gengiva, o osso alveolar, o ligamento periodontal e o cimento radicular, possuindo como agente etiológico determinante a presença de placa bacteriana.

Há tempo considerável que se reconhece a influência de fatores sistémicos variados sobre a saúde da cavidade oral, inclusive sobre o estabelecimento e possível progressão da doença periodontal.

No entanto, ao longo dos últimos anos, inúmeros estudos têm sido realizados na tentativa de inferir acerca da possível existência de correlação entre a presença de doença periodontal materna e a ocorrência de partos prematuros, tentando assim compreender se esta patologia oral pode ou não ter influência a nível sistémico, neste caso, a nível gestacional, período fisiológico no qual ocorrem importantes alterações a nível endócrino e imunológico.

A translocação hemática dos microrganismos implicados na patogénese da doença periodontal para a cavidade uterina, assim como a contínua produção de mediadores inflamatórios fetotóxicos seriam, no fundo, a base para esta possível relação de causalidade.

Tendo em conta a literatura existente, este trabalho pretende reunir as principais conclusões acerca da possível ligação entre a doença periodontal e o risco de ocorrência de partos prematuros.

**Palavras-chave:** Doença Periodontal; Gravidez; Periodonto; Parto Prematuro.



## ABSTRACT

Periodontal diseases are considered to be infections of bacterial origin which affect the periodontium, including the supporting structures of the teeth, namely the gum, alveolar bone, periodontal ligament and root cement, having as a determining etiological agent, the presence of bacterial plaque.

For a long time one has been recognising the influence of various systemic factors on oral cavity health, including the establishment and possible progression of periodontal disease.

However, over the last few years, numerous studies have been done in an attempt to infer about the possible connection between the presence of maternal periodontal disease and the occurrence of premature births. One is trying to understand whether or not this oral pathology may have an influence at a systemic level, in this case, at a pregnancy level as in this physiological period of time, important changes may occur at an endocrine and immunological level.

The hematic translocation of the microorganisms implicated in the pathogenesis of periodontal disease into the uterine cavity, as well as the continued production of fetotoxic inflammatory mediators, could be the reason for this cause-effect relation.

Taking into consideration everything that has been written on the subject, this work aims to gather the main conclusions about the possible connection between periodontal disease and the risk of premature birth.

**Keywords:** Periodontal Disease; Pregnancy; Periodontium; Premature Birth.



## ÍNDICE GERAL

<b>I.</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>13</b>
<b>II.</b>	<b>DESENVOLVIMENTO .....</b>	<b>15</b>
<b>1.</b>	<b>Doença Periodontal .....</b>	<b>15</b>
1.1.	Anatomia, Estrutura e Função do Periodonto .....	15
1.1.1.	Gengiva .....	15
1.1.2.	Ligamento Periodontal .....	16
1.1.3.	Cimento Radicular .....	17
1.1.4.	Osso Alveolar .....	17
1.2.	Classificação das Doenças Periodontais .....	18
1.2.1.	Antiga Classificação das Doenças Periodontais de 1999 .....	18
1.2.2.	Nova Classificação das Doenças Periodontais de 2017 .....	19
1.3.	Patogénese da Doença Periodontal .....	21
1.3.1.	Gengiva Saudável .....	24
1.3.2.	Gengivite .....	24
1.3.3.	Periodontite .....	25
1.4.	Fatores de Risco para o desenvolvimento da Doença Periodontal .....	26
1.4.1.	Placa Bacteriana .....	26
1.4.2.	Tabaco .....	27
1.4.3.	Diabetes <i>Mellitus</i> .....	27
1.4.4.	<i>Stress</i> .....	28
1.4.5.	Medicamentos e Drogas .....	29
1.4.6.	Fatores Nutricionais .....	29
1.4.7.	Obesidade .....	30
1.4.8.	Genética .....	31
1.4.9.	Idade .....	31
1.5.	Tratamento da Doença Periodontal .....	31
<b>2.</b>	<b>Gestação .....</b>	<b>33</b>
2.1.	Fisiologia da Unidade Feto-Placentária .....	33
2.2.	Endocrinologia da Gestação .....	35
2.3.	Ajustes Fisiológicos do Organismo Materno à Gravidez .....	36
2.3.1.	Sistema Reprodutor .....	36
2.3.2.	Sistema Hematológico .....	36

2.3.3.	Sistema Cardiovascular .....	37
2.3.4.	Sistema Respiratório .....	37
2.3.5.	Sistema Urinário .....	38
2.3.6.	Sistema Digestivo .....	38
2.3.7.	Sistema Endócrino .....	39
2.3.8.	Sistema Tegumentar .....	39
2.3.9.	Sistema Músculo-Esquelético .....	39
<b>3.</b>	<b>Parto Prematuro ou Pré-Termo .....</b>	<b>40</b>
3.1.	Etiologia do Parto Prematuro .....	40
3.1.1.	Rotura Prematura das Membranas .....	41
3.1.2.	Corioamniotite .....	41
3.1.3.	Infeção Extra-Uterina .....	42
3.1.4.	Anomalias da Placenta .....	42
3.1.5.	Anomalias Uterinas .....	43
3.1.6.	Patologia do Feto .....	43
3.1.7.	Hiperdistensão Uterina .....	43
3.2.	Epidemiologia do Parto Prematuro .....	43
3.3.	Implicações do Parto Prematuro .....	44
<b>4.</b>	<b>Doença Periodontal como fator de risco para a ocorrência de Parto Prematuro .....</b>	<b>46</b>
4.1.	Disseminação hematológica de bactérias .....	46
4.2.	Disseminação hematológica de mediadores inflamatórios .....	47
4.3.	Características imunogenéticas .....	48
<b>5.</b>	<b>Saúde Oral durante a Gestação .....</b>	<b>50</b>
5.1.	Influência do tratamento periodontal na ocorrência de Parto Prematuro .....	54
<b>III.</b>	<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>57</b>
<b>IV.</b>	<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>61</b>

**ÍNDICE DE FIGURAS**

**Figura 1:** Periodonto ..... 16

**Figura 2:** Anatomia do Periodonto ..... 18

**Figura 3:** Evolução da Doença Periodontal ..... 25

**Figura 4:** Placenta ..... 33

**Figura 5:** Comunicação Materno-Fetal ..... 34

**Figura 6:** Possíveis mecanismos de associação entre a DP e o PPT ..... 49



## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Guia para a determinação da severidade da periodontite .....	19
<b>Tabela 2:</b> Classificação da periodontite baseada em estádios .....	20
<b>Tabela 3:</b> Classificação da periodontite baseada em graus .....	21
<b>Tabela 4:</b> Propriedades gerais dos mediadores inflamatórios chave na periodontite ...	23
<b>Tabela 5:</b> Alterações fisiológicas durante a gravidez e seus efeitos a nível medicamentoso .....	51
<b>Tabela 6:</b> Considerações farmacológicas para grávidas .....	51
<b>Tabela 7:</b> Categorias de fármacos de acordo com o risco de teratogenicidade, segundo a FDA .....	53
<b>Tabela 8:</b> Fatores que podem influenciar a validade de alguns estudos .....	55



**LISTA DE ABREVIATURAS**

AAP – Academia Americana de Periodontologia

DC – Débito Cardíaco

DHA – Ácido Docosahexaenoico

DM – Diabetes *Melittus*

DP – Doença Periodontal

EIV – Espaço Intervilositário

FDA – *Food and Drug Administration*

FEP – Federação Europeia de Periodontologia

HbA1c – Hemoglobina Glicosilada A1c

HS – Hemorragia à Sondagem

IgM – Imunoglobulina M

IL-1 $\beta$  – Interleucina-1 beta

IL-6 – Interleucina-6

IMC – Índice de Massa Corporal

JAC – Junção Amelocimentária

LP – Ligamento Periodontal

LPSs – Lipopolissacáridos

mm - milímetros

MMPs – Metaloproteinases da Matriz

OMS – Organização Mundial de Saúde

PCR – Proteína C Reativa

PGE<sub>2</sub> – Prostaglandina E<sub>2</sub>

PIC – Perda de Inserção Clínica

PPT – Parto Pré-Termo

PS – Profundidade de Sondagem

RPM – Rotura Prematura das Membranas

T<sub>3</sub> - Triiodotironina

T<sub>4</sub> - Tiroxina

TNF- $\alpha$  – Fator de Necrose Tumoral  $\alpha$

TGO – Aspartato Aminotransferase

TGP – Alanina Aminotransferase

UGT – Uridina Difosfato Glicuronil Transferase



## I. INTRODUÇÃO

A doença periodontal (DP), que inclui a gengivite e a periodontite, é altamente prevalente em adultos e o seu grau de severidade aumenta com a idade, afetando cerca de 90% da população a nível global (Michaud et al., 2017; Teshome & Yitayeh, 2016).

A gengivite é a inflamação reversível do tecido gengival marginal, enquanto a periodontite, com as suas diversas subformas, é caracterizada por uma perda progressiva, mas irreversível, de osso alveolar e outras estruturas ao redor dos dentes, devido a uma resposta imune agressiva (Corbella, Taschieri & Del Fabbro, 2018).

Existe evidência científica cada vez mais emergente, sugerindo a associação entre a DP e diversas patologias sistémicas, bem como a sua relação com potenciais efeitos nocivos durante a gravidez (Teshome & Yitayeh, 2016).

O parto pré-termo (PPT) ou parto prematuro representa, nos dias de hoje, uma das maiores contrariedades a nível obstétrico, afetando cerca de 7% a 17% das gestações, mundialmente (Corbella et al., 2018).

De acordo com o relatório *Born Too Soon*, publicado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), anualmente cerca de 15 milhões de bebés nascem de forma prematura, o que representa mais de 1 em cada 10 bebés que nascem, sendo também de salientar que, de forma aproximada, 1 milhão de crianças morrem todos os anos devido às complicações decorrentes de um PPT. A prematuridade surge, assim, como a principal causa de morte em bebés nas primeiras quatro semanas de vida, sendo que, em crianças com idade inferior a cinco anos, é tida como a segunda principal causa de morte, atrás da pneumonia (OMS, 2012).

Nas últimas duas décadas tem vindo a crescer bastante o entendimento sobre os PPT, contudo a incidência dos mesmos não diminuiu. Este facto tem gerado na comunidade científica um maior interesse acerca dos seus fatores de risco (Manrique-Corredor et al., 2019).

Três tipos de fatores podem contribuir para um PPT. Estes podem ser desde fatores de ordem psicossocial e comportamental, fatores ligados aos aspetos sociodemográficos e da comunidade e, ainda, os relacionados às condições médicas e de gravidez (López, Uribe & Martinez, 2014).

O objetivo desta revisão é, primordialmente, elucidar acerca da possível relação entre a DP e a ocorrência de PPT, e, de certo modo, contribuir para uma maior atenção por parte do médico dentista no modo como deverá agir aquando de uma paciente grávida, nomeadamente no sentido de minimizar os efeitos da DP sobre o normal curso do período gestacional.

## II. DESENVOLVIMENTO

### 1. Doença Periodontal

As doenças periodontais são infecções de origem bacteriana que afetam o periodonto, causando a sua inflamação e destruição (Teshome & Yitayeh, 2016).

Globalmente, a DP é tida como a segunda maior causa de perda dentária na população adulta (Varella-Centelles et al., 2016).

A periodontite é a 6ª patologia mais prevalente a nível mundial, sendo a sua prevalência de 11,2%, afetando cerca de 743 milhões de pessoas e, tendo aumentado, de forma aproximada, 57,3% de 1990 até 2010 (Patini et al., 2018).

#### 1.1. Anatomia, a Estrutura e a Função do Periodonto

O periodonto (Visualizar Figura 1) providencia o suporte necessário para manter os dentes em função. Consiste em quatro componentes principais que são a gengiva, o ligamento periodontal (LP), o cimento e, ainda, o osso alveolar. Cada um destes componentes estruturais é distinto quanto à sua localização, arquitetura e composição, no entanto, todos estão intimamente interligados, como se de uma única estrutura se tratasse (Newman, Takei & Klokkevold, 2019).

##### 1.1.1. Gengiva

A gengiva cobre o osso alveolar e as raízes dentárias a um nível coronário à junção amelocimentária, estando dividida anatomicamente em gengiva marginal, aderida e interdentária, sendo que todos estes tipos apresentam variações consideráveis no que toca à diferenciação, histologia e espessura, de maneira a atuarem da forma mais efetiva possível como barreira à penetração microbiana e de outros agentes nocivos (Newman et al., 2019).



**Figura 1:** Periodonto.

Disponível em <https://rafaelrighi.com.br/odonto/periodonto-depois-da-escova-de-do-fio-dental-o-melhor-amigo-do-dente/>

A gengiva marginal, também chamada de gengiva livre (Visualizar Figura 2), é o bordo terminal da gengiva, contornando os dentes em toda a sua periferia. Esta forma a parede de tecido mole do sulco gengival, possuindo, geralmente, cerca de 1 milímetro (mm) de largura (Newman et al., 2019).

A gengiva aderida, que é contínua com a gengiva marginal, é firme, resiliente e encontra-se firmemente aderida ao perióstio do osso alveolar, estendendo-se desde a junção amelocimentária até à junção mucogengival (Newman et al., 2019).

### **1.1.2. Ligamento Periodontal**

O LP é composto por um complexo vascular e por tecido conjuntivo altamente celular que circunda as raízes dentárias e o mantém ligado ao osso alveolar, de um lado, e ao cimento, do outro. Este fornece estabilidade mecânica, possuindo um papel

relevante na absorção das forças provenientes das cargas mastigatórias e, juntamente com a gengiva, forma uma barreira protetora contra os agentes patogénicos da cavidade oral (Jong, Bakker & Everts, 2017).

Em termos de constituição, os elementos mais importantes do LP são as fibras principais, de colagénio, cujas porções terminais, que se inserem no cimento, se designam por Fibras de *Sharpey*. Os elementos celulares do LP incluem fibroblastos, cimentoblastos e osteoblastos, sendo os primeiros o tipo celular mais comum. Para além destes, os restos epiteliais de *Malassez* são também elementos constituintes do LP, assim como células de defesa, entre as quais se destacam neutrófilos, linfócitos, macrófagos, mastócitos e eosinófilos. O LP, que possui um conteúdo em água bastante elevado, também contém uma elevada proporção de substância fundamental, onde se encontram glicosaminoglicanos e glicoproteínas (Newman et al., 2019).

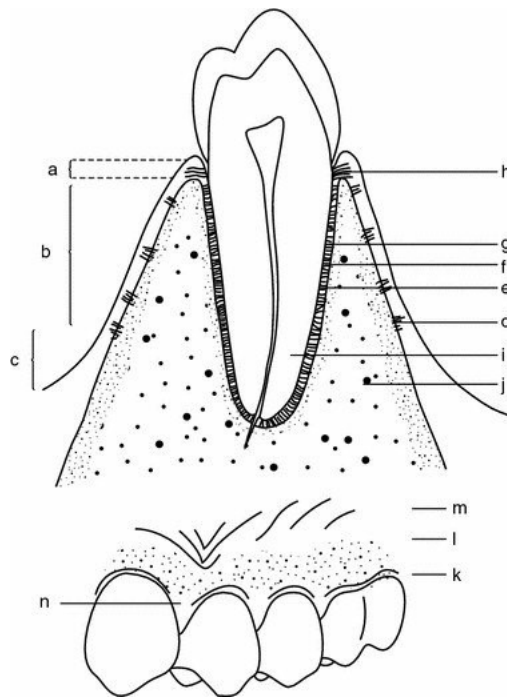
### **1.1.3. Cimento Radicular**

O cimento é um tecido mesenquimatoso mineralizado e avascular que recobre as raízes dentárias, diferenciando-se este em cimento acelular e em cimento celular, com base na sua localização e função, sendo que, o primeiro, promove a ancoragem das fibras principais do LP à superfície cervical das raízes e, o último, encerra a porção apical das raízes, tendo um importante papel na manutenção dos dentes nas suas posições oclusais (Foster, 2017).

### **1.1.4. Osso Alveolar**

O osso alveolar constitui a estrutura mais lábil do periodonto, isto é, a que sofre mais facilmente alterações, estando sujeito a um processo de remodelação contínua, devido à sua elevada sensibilidade perante estímulos mecânicos externos (Monje, Chan & Galindo-Moreno, 2015).

Também chamado de processo alveolar, possui a principal função de formar e suportar os alvéolos dentários onde se inserem os dentes, alojando também nervos e vasos que nutrem os dentes e o periodonto (Menicanin, Hynes & Han, 2015).



**Figura 2:** Anatomia do Periodonto. a – gengiva livre; b – gengiva aderida; c – mucosa alveolar; d – fibra aderida; e – fibras de *Sharpey*; f – cimento; g – lâmina crivosa; h – junção epitelial; i – dentina; j – osso alveolar; k – gengiva livre; l – gengiva aderida; m – mucosa alveolar; n – papila.

Disponível em: <https://dentistrybook.net/periodontium-anatomy-and-physiology-periodontology>

## 1.2. Classificação das Doenças Periodontais

### 1.2.1. Antiga Classificação das Doenças Periodontais de 1999

De acordo, com a classificação internacionalmente aceite em 1999, a periodontite passou a ser subdividida em crónica, agressiva, como manifestação de uma doença sistémica, necrosante e sob a forma de abscessos (Papapanou et al., 2018).

A periodontite crónica é caracterizada por apresentar uma progressão moderada. No entanto, por vezes, pode ter um curso rápido, estando, neste caso, associada à presença de determinados fatores de risco, como o tabaco e a pobre higiene oral, com presença de placa bacteriana e cálculo (Chatzistavrianou & Blair, 2017).

Na periodontite agressiva verifica-se uma rápida destruição do ligamento periodontal e do osso alveolar, ocorrendo sobretudo em indivíduos jovens, embora

possa ocorrer em pessoas mais velhas (Roshna & Nandakumar, 2012).

Este tipo de periodontite é caracterizado pelo envolvimento de múltiplos dentes com um padrão distinto de perda de tecido periodontal, por uma taxa de progressão elevada, por um início precoce e por uma ausência de patologias sistêmicas. Uma predisposição genética do hospedeiro parece ter um importante papel na patogênese desta doença, dada a evidência de concentração familiar da mesma (Albandar, 2014).

Nesta classificação de 1999, ficou estabelecido que a periodontite poderia também ser caracterizada quanto à sua extensão e quanto à sua severidade, tendo esta última em conta a quantidade de perda de inserção clínica (PIC) (Consultar Tabela 1). A extensão teria em conta a percentagem de locais afetados, podendo a periodontite ser generalizada, se afetasse uma percentagem superior a 30%, ou localizada, se afetasse uma percentagem menor ou igual que esse valor (Papapanou et al., 2018).

**Tabela 1:** Guia para a determinação da severidade da periodontite (Adaptada de “American Academy of Periodontology Task Force Report on the Update to the 1999 Classification of Periodontal Diseases and Conditions”, 2015).

	Ligeira	Moderada	Severa
<b>Profundidades de sondagem</b>	> 3 & < 5 mm	≥ 5 & < 7 mm	≥ 7 mm
<b>Hemorragia à sondagem</b>	Sim	Sim	Sim
<b>Perda óssea radiográfica</b>	Superior a 15% do comprimento da raiz ou ≥ 2 mm & ≤ 3 mm	16-30% ou > 3 mm & ≤ 5 mm	> 30% ou > 5 mm
<b>Perda de inserção clínica</b>	1-2 mm	3-4 mm	5+ mm

### 1.2.2. Nova Classificação das Doenças Periodontais de 2017

Desde 1999, muita informação emergiu, o que, em 2017, motivou o *Workshop*, copatrocinado pela Academia Americana de Periodontologia (AAP) e pela Federação Europeia de Periodontologia (FEP) ao desenvolvimento de uma nova classificação. Neste *Workshop*, ficou estabelecido que existem três formas distintas de periodontite, nomeadamente, periodontite necrosante, periodontite como manifestação de doença

sistêmica e periodontite por si só, tendo as nomenclaturas “crônica” e “agressiva” deixado de existir (Caton et al., 2018).

Nessa mesma reunião, concordou-se em classificar a periodontite em estádios (de 1 a 4) e em graus (de A a C). Os estádios têm em conta diversos fatores, como perda de inserção clínica, quantidade e percentagem de perda óssea, profundidade de sondagem, extensão de defeitos ósseos angulares e envolvimento de furca, mobilidade dentária e perda dentária devido à periodontite (Consultar Tabela 2) (Caton et al., 2018).

**Tabela 2:** Classificação da periodontite baseada em estádios (Adaptada de Papapanou et al., 2018).

Estadio da Periodontite		Estadio I	Estadio II	Estadio III	Estadio IV
Severidade	PIC no local de maior perda	1 a 2 mm	3 a 4 mm	≥ 5 mm	≥ 5 mm
	Perda Óssea Radiográfica	Terço Coronário (< 15%)	Terço Coronário (15% a 33%)	Extensão até ao terço médio ou apical da raiz	Extensão até ao terço médio ou apical da raiz
	Perda dentária	Sem perda dentária devida à periodontite		Perda dentária devida à periodontite ≤ 4 dentes	Perda dentária devida à periodontite ≥ 5 dentes
Complexidade	Local	Profundidade de sondagem ≤ 4 mm e perda óssea maioritariamente horizontal	Profundidade de sondagem ≤ 5 mm e perda óssea maioritariamente horizontal	Em adição ao Estadio II: profundidade de sondagem ≥ 6 mm, perda óssea vertical ≥ 3 mm, envolvimento de furca classe II ou III e defeito de crista moderado	Em adição ao Estadio III: necessidade de reabilitação complexa devido a disfunção mastigatória, trauma oclusal secundário (mobilidade dentária grau ≥ 2), defeito de crista severo, colapso de mordida, menos de 20 dentes presentes
Extensão e Distribuição	Descreve o estadio	Para cada estadio, a extensão é descrita como localizada (< 30% dos dentes envolvidos), generalizada ou de padrão molar/incisivo			

Relativamente aos graus relativos à progressão da periodontite, estes englobam outros aspetos relacionados com a progressão da doença, como o *status* geral de saúde e

a exposição a determinados agentes, como o tabaco. Assim, e no que toca à progressão, o grau A refere-se a um baixo risco. O grau B determina um risco moderado, enquanto o grau C, e último, indica um risco elevado (Consultar Tabela 3) (Caton et al., 2018).

**Tabela 3:** Classificação da periodontite baseada em graus (Adaptada de Papapanou et al., 2018).

<b>Grau da Periodontite</b>			<b>Grau A: Taxa de Progressão Lenta</b>	<b>Grau B: Taxa de Progressão Moderada</b>	<b>Grau C: Taxa de Progressão Rápida</b>
<b>Critérios Primários</b>	<b>Evidência direta de progressão</b>	<b>Dados relativos à perda óssea radiográfica ou à PIC</b>	Evidência de ausência de perda há mais de 5 anos	< 2 mm em mais de 5 anos	≥ 2 mm em 5 anos
	<b>Evidência indireta de progressão</b>	<b>% Perda óssea/Idade</b>	< 0,25	0,25 até 1	> 1
		<b>Fenótipo do caso</b>	Depósitos de biofilme com baixos níveis de destruição	Depósitos de biofilme compatíveis com o nível de destruição	O nível de destruição excede os depósitos de biofilme
<b>Modificadores de Grau</b>	<b>Fatores de risco</b>	<b>Tabaco</b>	Não fumador	Fumador < 10 cigarros por dia	Fumador ≥ 10 cigarros por dia
		<b>Diabetes</b>	Normoglicémico ou sem diagnóstico de diabetes	HbA1c < 7% em pacientes com diabetes	HbA1c ≥ 7% em pacientes com diabetes

### 1.3. Patogénese da Doença Periodontal

A DP resulta de uma complexa interação entre o biofilme subgingival altamente patogénico e o sistema imune do hospedeiro, conduzindo a uma destruição dos tecidos periodontais de suporte, com eventual perda dentária associada (Colombo, Magalhães & Hartenbach, 2016; Newman et al., 2019).

O microbioma oral humano é a segunda microflora humana mais estudada e aproximadamente 600 espécies bacterianas foram identificadas (Guerra, Mazur & Ndokaj, 2018).

Algumas espécies e/ou complexos têm vindo a ser associadas (os) com saúde periodontal, como as (os) pertencentes ao complexo amarelo (espécies *Streptococcus*) e ao complexo roxo (*Veillonella párvula* e *Actinomyces Odontolyticus*), enquanto outros têm vindo a ser ligados à condição de doença, nomeadamente os pertencentes ao complexo vermelho (*Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*) e ao complexo laranja (*Fusobacterium*, *Prevotella* e *Campylobacter*) (Pérez-Chaparro, Gonçalves & Figueiredo, 2014).

A patologia começa quando o equilíbrio entre o biofilme microbiano e o hospedeiro é perdido, levando a uma situação de disbiose ou a uma reação exacerbada do seu sistema imunitário à presença microbiana (Kinane et al., 2017).

Uma vez alcançada a corrente sanguínea, os agentes patogénicos, as suas toxinas e os seus fatores de virulência, como enzimas citolíticas, lipopolissacáridos (LPSs) e fimbrias provocam, como resposta por parte do hospedeiro, a produção de diversos mediadores inflamatórios, como, as citocinas, as prostaglandinas e as metaloproteinases da matriz (MMPs), com diversas funções (Consultar Tabela 4) (Igari, Kudo & Toyofuku, 2014).

Os produtos resultantes do metabolismo das bactérias também têm um papel relevante sobre a doença periodontal. Por exemplo, existe alguma evidência que demonstra que o sulfito de hidrogénio induz a secreção de interleucina-1 beta (IL-1 $\beta$ ) e de interleucina-18 (IL-18) e a apoptose dos fibroblastos gengivais, enquanto a amónia afeta a função neutrofílica (Dahlen, Basic & Bylund, 2019).

**Tabela 4:** Propriedades gerais dos mediadores inflamatórios chave na periodontite (Adaptada de Newman et al., 2019).

<b>Citocinas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proteínas que transmitem sinais de uma célula para outra;</li> <li>• Ligam-se a recetores da superfície celular para estimular a produção de proteína pela célula;</li> <li>• Existem citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias;</li> <li>• Um exemplo de citocina de natureza pró-inflamatória é a IL-1<math>\beta</math>, que regula a resposta inflamatória e é produzida por diversas células do periodonto.</li> </ul>
<b>Prostaglandinas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• São componentes lipídicos derivados do ácido araquidónico;</li> <li>• A Prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) é um mediador inflamatório chave, estimulando a produção de outros mediadores inflamatórios e a produção de citocinas;</li> <li>• A PGE<sub>2</sub> também estimula a reabsorção óssea e tem um papel importante na progressão da periodontite.</li> </ul>
<b>Metaloproteinases da matriz</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Constituem um grupo de enzimas que quebra as proteínas estruturais do corpo;</li> <li>• As MMPs incluem as colagenases, elementos estes que quebram o colagénio;</li> <li>• A MMP-8 e a MMP-9, produzidas pelos neutrófilos, são dois exemplos que contribuem para a rutura do tecido periodontal.</li> </ul>

Os LPSs são grandes moléculas compostas por uma porção lipídica (lípidio A) associada a um polissacárido, podendo ser encontrados na membrana externa das bactérias Gram-negativas sendo, por isso, importantes na manutenção da integridade estrutural das mesmas. Estes LPSs atuam como endotoxinas que interagem em complexos recetores de células, como os macrófagos, os monócitos, as células dendríticas e as células B, o que resulta na libertação de mediadores inflamatórios, como os referidos anteriormente (Newman et al., 2019).

Fatores genéticos inerentes ao hospedeiro podem influenciar a colonização microbiana e a composição do biofilme, tendo estes fatores preponderância na suscetibilidade de cada indivíduo à iniciação e progressão da doença (Dahlen et al., 2019).

### 1.3.1. Gengiva Saudável

De um modo geral, o tecido gengival clinicamente saudável apresenta coloração rosada, sem sinais de edema nem inflamação e está firmemente aderido ao dente e osso, apresentando sangramento mínimo à sondagem. A gengiva saudável apresenta algumas células inflamatórias, particularmente neutrófilos, sendo esta inflamação de baixo grau explicada pela contínua presença de bactérias e produtos do seu metabolismo neste tecido. Este equilíbrio entre o biofilme bacteriano e a inflamação de baixo grau pode durar vários anos. No entanto, se a acumulação de placa bacteriana aumentar, podem-se desenvolver sinais clínicos de gengivite (Chapple et al., 2018; Newman et al., 2019).

No entanto, em 2017, no *Workshop* levado a cabo pela AAP e pela FEP, ficou estabelecido que a saúde gengival clínica poderia ter em consideração um periodonto intacto, assim como um periodonto reduzido. Deste último, fariam parte pacientes com periodontite estável e pacientes sem periodontite, mas com, por exemplo, recessões gengivais e alongamentos coronários. Deste modo, a saúde gengival clínica num periodonto intacto é caracterizada pela ausência de hemorragia à sondagem (HS), eritema e edema, bem como de perda de inserção clínica, variando os níveis fisiológicos de osso entre 1 mm e 3 mm apicalmente à junção amelocimentária (JAC). Por outro lado, a saúde gengival clínica num periodonto reduzido, é caracterizada pela ausência de HS, eritema e edema na presença de uma reduzida inserção clínica e reduzido nível ósseo (Chapple et al., 2018).

### 1.3.2. Gengivite

A doença periodontal começa com a gengivite, uma inflamação gengival localizada que, por sua vez, é iniciada pela ação de bactérias presentes na placa bacteriana (Kinane, Stathopoulou & Papapanou, 2017).

A gengivite é uma condição reversível, mas que, em indivíduos suscetíveis, pode progredir para a periodontite (Costa, Oliveira & Cota, 2013; Kinane et al., 2017).

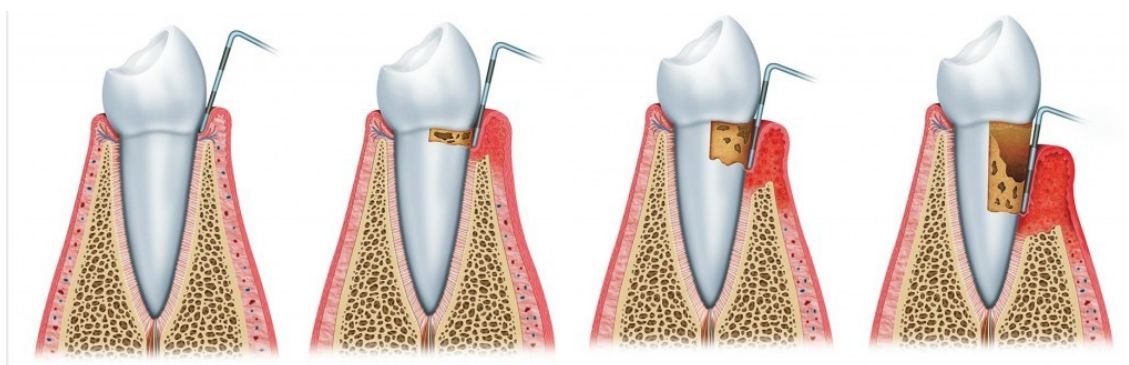
Nesta fase é notória a infiltração de numerosas células de defesa, particularmente

neutrófilos, macrófagos e linfócitos, nos tecidos conjuntivos. Como resultado desta acumulação de células e libertação das suas enzimas com poder destrutivo, ocorre uma rutura da normal anatomia destes tecidos e uma destruição de colagénio, com subsequente proliferação do epitélio juncional. Por outro lado, a vasodilatação e o aumento da permeabilidade vascular verificadas, permitem a passagem de fluido dos vasos para os tecidos, culminando no que clinicamente se associa a um aspeto eritematoso e edemaciado (Newman et al., 2019).

### 1.3.3. Periodontite

A progressão da gengivite para periodontite (Visualizar Figura 3) depende de muitos fatores. Nesta fase de transição de uma para outra, destaca-se a contínua destruição de colagénio que se estende para o ligamento periodontal e para o osso alveolar. A partir desta fase, inicia-se a reabsorção óssea osteoclástica, com carácter irreversível (Newman et al., 2019).

As características principais da periodontite incluem a perda de tecido de suporte periodontal, manifestado através da PIC e da perda de osso alveolar detetada radiograficamente, bem como através da formação de bolsas periodontais, definidas como aumentos patológicos da profundidade do sulco gengival que rodeia o dente, e pelo sangramento gengival (Bosshardt, 2017; Papapanou et al., 2018).



**Figura 3:** Evolução da Doença Periodontal.

Disponível em <https://rafaelrighi.com.br/odonto/periodonto-depois-da-escova-de-do-fio-dental-o-melhor-amigo-do-dente/>

De um modo geral, o critério base utilizado por grande parte dos médicos dentistas para o diagnóstico de periodontite acaba por ser mesmo a PIC. Um limiar da PIC interproximal superior ou igual a 2 mm ou superior ou igual a 3 mm em dois ou mais dentes é geralmente utilizado. Este diagnóstico deverá também incluir a proporção de locais que sangram à sondagem, o número e a proporção de dentes com profundidade de sondagem (PS) acima de certos valores, geralmente maiores ou iguais a 4 mm ou maiores ou iguais a 6 mm, e a PIC vestibular ou lingual, com valores geralmente superiores ou iguais a 3 mm ou superiores ou iguais a 5 mm, em dois ou mais dentes (Papapanou et al., 2018).

#### **1.4. Fatores de Risco para o desenvolvimento da Doença Periodontal**

A periodontite é uma doença poligenética multifatorial com um número crescente de fatores de risco associados que têm sido identificados ao longo das últimas décadas (Song, Zhao & Pan, 2017).

Muitos fatores de risco para o desenvolvimento da DP foram estabelecidos, sendo alguns deles considerados modificáveis, ou seja, suscetíveis a intervenção (Kinane et al., 2017).

##### **1.4.1. Placa Bacteriana**

Dentro dos muitos fatores de risco identificados para a DP, a presença de espécies bacterianas específicas no biofilme microbiano oral tem sido reconhecido como o fator mais importante para a promoção da inflamação dos tecidos periodontais (Corbella et al., 2018).

Existe uma forte evidência relacionando as espécies *Porphyromonas gingivalis* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* com a patogênese desta patologia oral, enquanto as espécies *Bacteroides forsythus*, *Prevotella intermedia*, *Peptostreptococcus micros* e *Fusobacterium nucleatum* têm sido ligadas à promoção da sua progressão (Aljehani, 2014).

### 1.4.2. Tabaco

O ato de fumar tabaco constitui um fator de risco *major* para a periodontite, sabendo-se que os fumadores apresentam respostas aos tratamentos periodontais menos eficazes quando comparados com indivíduos não fumadores. Por sua vez, é igualmente reconhecido que aqueles que cessam o hábito tabágico, apresentam melhores resultados no que diz respeito ao desfecho destes tratamentos (Holliday, Campbell & Preshaw, 2019).

Os fumadores de tabaco estão mais suscetíveis a inflamação periodontal comparativamente com não fumadores. No entanto, é importante realçar que indivíduos que não fumam, mas estão de alguma forma expostos a este elemento, chamados de fumadores passivos ou secundários, estão também, de certo modo, suscetíveis a doenças orais e sistémicas (Javed, Ahmed & Romanos, 2014).

O tabaco contém nicotina, componente esse que induz vasoconstrição, afetando o fluxo sanguíneo a nível da gengiva, a produção de citocinas e a função imunológica de algumas células, potenciando a destruição dos tecidos do periodonto (Radvar, Shafae & Mohtasham, 2017; Saini, Gupta & Prabhat, 2013).

O seu efeito destrutivo sobre o periodonto tem sido atribuído à sua capacidade de alteração da flora microbiana e da resposta inflamatória do hospedeiro, sendo o tabaco responsável por fibrose gengival, efeito este que pode, de certa forma, mascarar os sinais clínicos associados à DP (Chapple et al., 2018; Radvar et al., 2017).

### 1.4.3. Diabetes *Mellitus*

A Diabetes *Mellitus* (DM) é uma desordem metabólica crónica caracterizada pela presença de hiperglicemia, causada pela incapacidade do organismo produzir (DM tipo 1) ou utilizar de forma efetiva (DM tipo 2) a hormona insulina, hormona esta que é produzida pelo pâncreas e que permite a passagem da glucose da corrente sanguínea para as células. O número de pessoas com esta patologia passou de 108 milhões em 1980 para 422 milhões no ano de 2014 (Mauri-Obradors, Estrugo-Devesa & Jané-Salas, 2017; Simpson, Weldon & Worthington, 2015).

A diabetes é um fator de risco para a DP, enquanto a DP é uma complicação da diabetes, sendo conhecida como a sexta complicação desta patologia metabólica (Benrachadi, Saleh & Bouziane, 2019).

O risco para a ocorrência de periodontite é três vezes superior em indivíduos diabéticos (Llambés, Arias-Herrera & Caffesse, 2015).

A prevalência e severidade da periodontite encontra-se aumentada em pessoas com DM e, particularmente, naquelas que aliam essa condição a uma pobre higiene oral (Kinane et al., 2017).

Muitos estudos que exploraram a associação entre estas duas patologias mostraram, de forma inequívoca, que o risco para a periodontite cresce na presença de níveis de hemoglobina glicosilada elevados (Kocher, König & Borgnakke, 2018).

Concentrações elevadas de glucose no fluido crevicular gengival, podem ser encontradas em indivíduos com DM do tipo 2. Em teoria, este fator poderia promover a ocorrência de fermentação, a qual seria suficiente para gerar energia para o desenvolvimento de bactérias anaeróbias (Liu, Gkrantias & Farias, 2018).

#### **1.4.4. Stress**

O *stress* tem sido associado a um risco aumentado para o desenvolvimento de periodontite, quer de forma indireta, uma vez que pessoas expostas a maiores níveis de *stress*, escovam menos os dentes, fumam mais e visitam com menor regularidade o dentista, quer diretamente, promovendo inflamação e afetando a resposta imunológica e o sistema endócrino do hospedeiro (Sabbah, Gomaa & Gireesh, 2018).

A resposta induzida pelo *stress* é transmitida ao eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, promovendo a liberação da hormona libertadora de corticotrofina pela glândula pituitária e de hormonas glucocorticoides pelo córtex adrenal. Por sua vez, os glucocorticoides libertados pelo córtex das glândulas suprarrenais aumentam a produção de citocinas pró-inflamatórias, como interleucinas, prostaglandinas e fator de necrose

tumoral. A exposição ao *stress* pode também induzir o sistema nervoso simpático a libertar adrenalina e noradrenalina, podendo exercer um efeito imunossupressor, o que pode prejudicar, de forma indireta, os tecidos periodontais. Por outro lado, o *stress* consegue induzir a libertação de neuropéptidos, estando estes envolvidos em diversos processos inflamatórios (Kinane et al., 2017; Peruzzo, Benatti & Ambrosano, 2007).

Indivíduos com periodontite agressiva possuem níveis aumentados de cortisol salivar comparativamente com indivíduos saudáveis ou até mesmo com indivíduos com periodontite crónica (Botelho, Machado & Mascarenhas, 2018).

#### **1.4.5. Medicamentos e Drogas**

Alguns agentes farmacológicos podem agir através de diversos mecanismos, de forma a aumentar a suscetibilidade para a ocorrência de gengivite num determinado indivíduo, nomeadamente os que diminuem o fluxo salivar, influenciam a função endócrina e induzem o aumento do volume gengival e a formação de pseudobolsas. São exemplos de fármacos que induzem este aumento do volume gengival, a nifedipina, a ciclosporina e a fenitoína (Chapple et al., 2018).

A quimiotaxia dos neutrófilos polimorfonucleares parece estar aumentada nos indivíduos que consomem *crack*, existindo também um aumento da produção de interleucina-8. Os neutrófilos constituem uma fonte importante de citocinas com capacidade osteoclastogénica, como a interleucina-17, que estimulam a reabsorção óssea (Antoniazzi, Zanatta & Rösing, 2016).

A *cannabis* pode interferir na atividade dos osteoblastos e dos osteoclastos, aumentando a reabsorção óssea nos locais onde a periodontite existe, ou seja, não inicia por si só a reabsorção, mas é capaz de a aumentar quando esta se encontra já presente (Chisini, Cademartori & Francia, 2018).

#### **1.4.6. Fatores Nutricionais**

A deficiência severa de vitamina C ou o escorbuto resultam numa capacidade antioxidante comprometida ao stress oxidativo, o que tem um impacto negativo sobre a

síntese de colagénio, resultando num enfraquecimento das paredes dos vasos sanguíneos e, conseqüentemente, num aumento da propensão para sangramento gengival (Chapple et al., 2018).

Estudos demonstraram que, para além da vitamina C, também o consumo de ácido docosahexaenoico (DHA), de vitamina E, de alfa-caroteno e de beta-caroteno, assim como de cálcio e de boas fibras alimentares contribuem para uma diminuição do risco de desenvolvimento de DP (O'Connor et al., 2019).

#### **1.4.7. Obesidade**

A obesidade, descrita como um dos mais negligenciados problemas de saúde pública, traduz-se numa doença crónica muito prevalente a nível mundial e tem sido sugerida como um fator que aumenta a suscetibilidade de um indivíduo para o desenvolvimento de periodontite (Martinez-Herrera, Silvestre-Rangil & Silvestre, 2017).

O sobrepeso e a obesidade são definidos como uma acumulação excessiva de gordura que pode afetar a saúde. Um adulto tem sobrepeso quando o seu índice de massa corporal (IMC) é superior ou igual a 25 e, obeso, quando este valor é igual ou superior a 30 (Keller, Rohde & Raymond, 2015).

O tecido adiposo liberta citocinas pró-inflamatórias e adipocitocinas, as quais induzem processos inflamatórios e stress oxidativo (Martinez-Herrera et al., 2017).

Esta associação é mais consistente na adiposidade visceral, sugerindo que a acumulação de gordura visceral estará mais fortemente associada à incidência de periodontite, comparativamente ao IMC, o que é compatível com o facto das adipocitocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e a interleucina-6 (IL-6) serem primariamente produzidas a nível do tecido adiposo abdominal. O TNF- $\alpha$ , mais concretamente, os seus efeitos a nível da formação de osteoclastos e da resposta do hospedeiro, induzem a destruição de osso alveolar e de

tecidos conectivos (Keller et al., 2015).

Os estudos até hoje realizados apresentam, na sua maioria, uma associação positiva entre a obesidade e a DP, no entanto, os mecanismos moleculares e celulares específicos que a regem permanecem pouco claros (Martens, Smet & Yusof, 2017).

#### **1.4.8. Genética**

Predisposições genéticas têm sido consideradas importantes tanto para o início, como para a progressão da periodontite, com a herdabilidade estimada a rondar os 50% (Kinane et al., 2017).

Recentemente, e à medida que diversas investigações sobre os fatores de risco para a periodontite se realizam, outras têm-se focado nos genes de moléculas imunoregulatórias, como as citocinas, as quimiocinas, os recetores de superfícies membranares e as proteínas de reconhecimento de antigénio, sendo que os polimorfismos nestas moléculas têm sido sugeridos como fatores que influenciam o risco de desenvolvimento de DP (Silva, Carvalho & Alves, 2017).

#### **1.4.9. Idade**

A ocorrência de periodontite parece ser afetada pela idade, sendo que a sua prevalência e severidade aumentam de forma diretamente proporcional em relação à idade, provavelmente devido à duração da exposição dos tecidos periodontais à placa bacteriana e outros fatores de risco (Keller et al., 2015).

### **1.5. Tratamento da Doença Periodontal**

O tratamento da DP tem como intuito modificar ou eliminar fatores de risco, bem como eliminar a origem e a acumulação de organismos periodontopatogénicos, evitando a progressão da doença. No fundo, a primeira etapa do tratamento periodontal consiste numa etapa não cirúrgica, baseando-se na destartarização e no alisamento radicular. Caso se verifique a persistência das bolsas periodontais, deve avançar-se para a fase cirúrgica ou corretiva, através da cirurgia de retalho, que permite o fácil acesso às

zonas que a destartarização e o alisamento radicular não alcançaram (Shaddox & Walker, 2010).

Em casos mais severos, poderá ser efetuada terapia regenerativa, na qual se promove a regeneração dos diversos constituintes do periodonto (Reynolds et al., 2015).

No entanto, o uso único desta terapia mecânica pode não ser totalmente efetivo na eliminação de bactérias, já que, muitas vezes, estas se encontram em locais inacessíveis aos instrumentos periodontais. Existe uma evidência científica substancial que comprova os benefícios da terapia antibiótica sistêmica adjuvante ao tratamento periodontal mecânico, nomeadamente com a utilização de azitromicina, de doxiciclina e da combinação de amoxicilina com metronidazol (Assem et al., 2017).

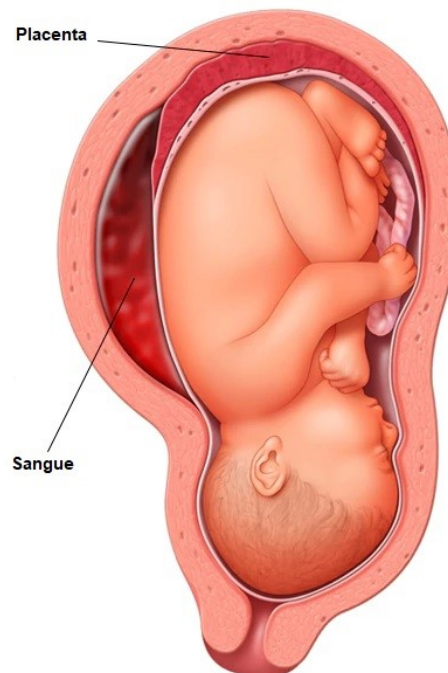
Um dos desafios do tratamento da periodontite envolve a manutenção do estado periodontal a longo prazo, fase de suporte periodontal, onde é realizada uma reavaliação de tempo a tempo (Shaddox & Walker, 2010).

## 2. Gestação

A gestação é um período que dura, em média, 40 semanas, cerca de 280 dias, desde o primeiro dia do último período menstrual até à altura do parto (Weiss et al., 2014).

### 2.1. Fisiologia da Unidade Feto-Placentária

O feto precisa de obter oxigénio e nutrientes, bem como de excretar produtos resultantes do processo de catabolismo, para sobreviver, crescer e amadurecer e estas diversas funções dependem de um órgão de importância extrema, a placenta (Visualizar Figura 4). Este órgão, por outro lado, vê a sua capacidade de síntese hormonal dependente de determinados substratos presentes no feto, motivo pelo qual constituem ambos uma unidade funcional, a unidade feto-placentária (da Graça, 2005; Latendresse & Founds, 2015).

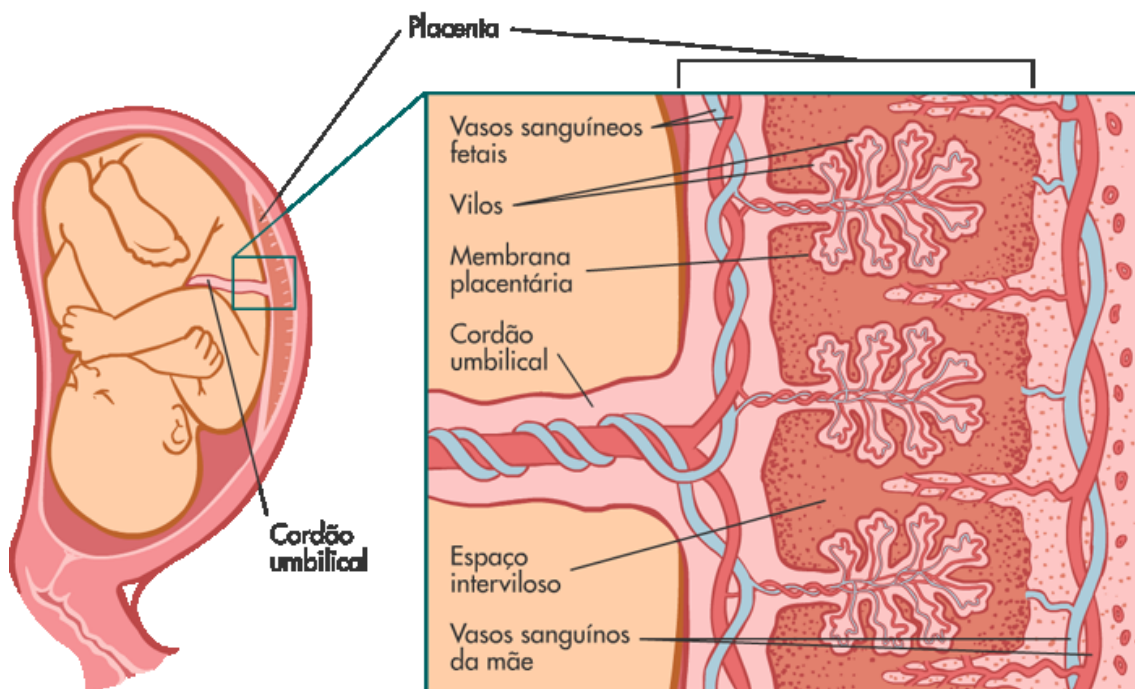


**Figura 4:** Placenta.

Disponível em: <https://www.anatomiaemfoco.com.br/sistema-reprodutor-genital/sistema-reprodutor-feminino-aparelho-genital/placenta/>

As funções principais da placenta são o transporte de oxigênio, água e nutrientes para o feto, bem como de dióxido de carbono e outros catabólitos do compartimento fetal para o materno. Para além disso, a placenta é capaz de fornecer proteção ao feto contra determinados agentes adversos. Por exemplo, a enzima placentária  $11\beta$ -hidroxiesteroide desidrogenase 2 regula a exposição fetal ao cortisol materno, convertendo-o em cortisona inativa (Janssen et al., 2016).

A placenta é permeável à maioria das substâncias. Não existe comunicação direta entre a circulação materna, representada a nível da placenta pelo espaço intervilositário (EIV), e a circulação fetal, representada pelos capilares das vilosidades (Visualizar Figura 5). Deste modo, as trocas entre os compartimentos materno e fetal realizam-se através das paredes das vilosidades e dos capilares vilositários (da Graça, 2005)



**Figura 5:** Comunicação Materno-Fetal.

Disponível em: [https://unasus2.moodle.ufsc.br/pluginfile.php/13943/mod\\_resource/content/3/un02/top03p05.html](https://unasus2.moodle.ufsc.br/pluginfile.php/13943/mod_resource/content/3/un02/top03p05.html)

## 2.2. Endocrinologia da Gestação

A placenta é um órgão endócrino altamente ativo, secretando uma variedade de hormonas que inclui membros da família da prolactina e da hormona do crescimento, hormonas esteroides e hormonas neuroativas (Napso, Yong & Lopez-Tello, 2018).

É um local de esteroidogénese ativa que depende da interação entre a mãe e o feto (Tal, Taylor & Burney, 2015).

As hormonas sexuais têm sido indicadas como importantes fatores influenciadores da patogénese da DP, sendo que, durante a gestação, os valores de progesterona encontram-se aumentados em dez vezes, enquanto que os níveis de estrogénio se elevam em trinta vezes, quando comparados aos observados durante o normal ciclo menstrual da mulher (Vogt, Sallum & Cecatti, 2012).

A progesterona, tida como uma das hormonas essenciais à manutenção da gravidez e largamente produzida pelo corpo lúteo, intervém na modulação da resposta imune materna e na supressão da resposta inflamatória, na redução da capacidade contrátil do útero e na melhoria da circulação útero-placentária (Renzo, Giardina & Clerici, 2016).

Tem sido demonstrado que a progesterona estimula a produção de PGE<sub>2</sub>, potencia a acumulação de leucócitos polimorfonucleares no sulco gengival e regula a produção de IL-6 pelos fibroblastos gengivais (Jafri, Bhardwaj & Sawai, 2015).

Para além disso, um aumento nos seus níveis circulantes, eleva a permeabilidade vascular, o edema gengival, os níveis de fluido crevicular, o que pode contribuir para a inflamação gengival (Vogt et al., 2012).

A gravidez humana é caracterizada por uma situação de hiperestrogenismo, condição esta que estimula os mecanismos do eixo renina-angiotensina-aldosterona, contribuindo para o aumento da volémia típico da gestação, de forma a garantir o funcionamento dos mecanismos de transporte, a troca de produtos metabólicos e o aporte de nutrientes ao feto (da Graça, 2005).

### **2.3. Ajustes Fisiológicos do Organismo Materno à Gravidez**

Logo nas primeiras semanas a seguir à concepção, observam-se, no organismo da gestante, profundas alterações tanto a nível anatómico como fisiológico, alterações essas que exercem um efeito significativo sobre o corpo da mulher (da Graça, 2005; Motosko, Bieber & Pomeranz, 2017).

#### **2.3.1. Sistema Reprodutor**

Para ser capaz de suportar o produto da concepção, o útero cresce muito rápido e, sendo o seu crescimento acompanhado pelo aumento da sua vascularização, o fluxo sanguíneo aumenta de forma exponencial à medida que a gestação avança. O colo do útero sofre um amolecimento gradual (da Graça, 2005; Osol & Moore, 2014).

A vascularização vaginal aumenta de modo significativo, o que confere à mucosa uma cor azulada, típica da gravidez, conhecida por *Sinal de Chadwick*. A sua mucosa fica mais espessa e hipertrofia. Uma descamação das células da sua superfície, assim como um aumento da secreção vaginal é também notório (da Graça, 2005).

#### **2.3.2. Sistema Hematológico**

O volume plasmático aumenta gradativamente a partir do primeiro trimestre e atinge o seu máximo perto da 34ª semana de gestação, estabilizando-se ou reduzindo-se perto do final. Este aumento é de 40 a 50% em relação ao estado não grávido (da Graça, 2005; Soma-Pillay, Catherine & Tolppanen, 2016).

A massa eritrocitária aumenta cerca de 20% com a gravidez, facto este que leva a uma hemodiluição e, assim, a um hematócrito mais baixo, que diminui a viscosidade sanguínea (Bhatia & Chhabra, 2018).

É relativamente habitual assistir-se ao aparecimento de uma moderada leucocitose, principalmente à custa de um aumento dos neutrófilos, devido ao stress fisiológico induzido pelo estado de gravidez (Chandra, Tripathi & Mishra, 2012).

O número de plaquetas diminui durante a gestação, principalmente durante o terceiro trimestre, o que é vulgarmente chamado de trombocitopenia gestacional

(Chandra et al., 2012).

Verifica-se uma diminuição acentuada da proteinemia total durante o período de gravidez, diminuição que é atribuível à albumina e provoca, por sua vez, uma diminuição da pressão oncótica plasmática (da Graça, 2005).

### **2.3.3. Sistema Cardiovascular**

O aumento da volémia exige adaptações da morfologia do coração e dos seus vasos. Deste modo, dá-se a hipertrofia do miocárdio e da sua contractilidade, assim como o aumento da flexibilidade da artéria aorta. A pressão arterial, geralmente, apresenta uma diminuição fisiológica, sobretudo se for medida com a grávida em posição de decúbito lateral esquerdo (da Graça, 2005; Perales, Nagpal & Barakat, 2018).

O débito cardíaco (DC) aumenta cerca de 20 a 30% nas primeiras oito semanas, podendo atingir os 50% no fim do primeiro trimestre de gravidez, atingindo um *plateau* entre as 28 e as 32 semanas e mantendo-se estacionário até ao momento do parto. A resistência vascular sistémica diminui. (Constantine, 2014; da Graça, 2005; Soma-Pillay et al., 2016).

### **2.3.4. Sistema Respiratório**

A configuração do tórax altera-se antes que o aumento do volume uterino provoque uma pressão mecânica. Por outro lado, o diafragma é empurrado para cima cerca de 4 centímetros (cm), o ângulo subcostal alarga-se e as costelas inferiores afastam-se, levando a um aumento do diâmetro transversal do tórax (da Graça, 2005).

Existe um aumento no consumo de oxigénio de cerca de 10 a 20% (Perales et al., 2018).

Devido ao aumento das concentrações de estrogénio, o sistema respiratório sofre alterações anatómicas, levando ao aumento da vascularização e edema da mucosa das vias aéreas superiores, levando, muitas vezes, a episódios de *epistaxis* e rinite (Constantine, 2014).

A frequência respiratória não se altera significativamente, mas o volume respiratório durante o repouso eleva-se em 40%, o que acelera também a ventilação (da Graça, 2005).

### **2.3.5. Sistema Urinário**

Devido à maior vascularização e à expansão do espaço intersticial, observa-se um aumento do volume renal de 1 a 1,5 cm. Devido aos efeitos da progesterona e da relaxina, é de observar a dilatação da árvore excretora urinária, o que predispõe as grávidas a uma maior incidência de bacteriúria e de pielonefrite (Somma-Pillay et al., 2016).

A capacidade da bexiga diminui ao longo da gravidez, enquanto a pressão intravesical aumenta. O comprimento da uretra e a pressão de encerramento ureteral aumentam cerca de 20%. no último trimestre, contrabalançando a tendência para a incontinência urinária (Constantine, 2014; da Graça, 2005).

O fluxo renal e a filtração glomerular apresentam um forte aumento nas primeiras 14 semanas de gestação, aumentando o fluxo plasmático renal mais de 50% (Balén, Gansewinkel & Haas, 2019).

As concentrações de creatinina e de ureia diminuem (Soma-Pillay et al., 2016).

### **2.3.6. Sistema Digestivo**

As náuseas e os vômitos são sintomas frequentes e característicos do primeiro trimestre da gravidez. É comum o aumento do apetite a partir do início do segundo trimestre. As gengivas tendem a ficar edemaciadas e hiperémicas. Devido à ação da progesterona, a motilidade gastroesofágica, intestinal e da vesícula biliar, bem como a tonicidade dos esfíncteres, estão diminuídas, pelo que são relativamente frequentes as queixas de enfartamento principalmente pré-prandial, de azia, de pirose e de obstipação (da Graça, 2005).

A morfologia hepática não se altera no período gestacional, o que não acontece

com as provas de função que, com relativa frequência, demonstram mudanças que podem mimetizar algumas patologias, pelo que devem ser analisadas com especial atenção (da Graça, 2005).

A aspartato aminotransferase (TGO), a alanina aminotransferase (TGP), a bilirrubina e a protrombina, não revelam alterações significativas na mulher grávida, algo que não se verifica quanto à fosfatase alcalina, que aumenta (da Graça, 2005).

### **2.3.7. Sistema Endócrino**

A gravidez é caracterizada pela hiperplasia das células dos ilhéus de Langerhans, sendo um período insulínogénico (da Graça, 2005).

O volume da glândula tiroideia aumenta devido à hiperplasia e também ao aumento da vascularização, sendo a hiperplasia condicionada pelo aumento de necessidades de hormona tiroideia na gravidez, ligada à maior excreção de iodo, por causa do aumento de filtração glomerular (Eckert-Norton & Hendricks, 2018).

É de realçar um aumento da triiodotironina (T<sub>3</sub>) e da tiroxina (T<sub>4</sub>) em cerca de 50%, enquanto os níveis da hormona livre não sofrem alterações (Bhatia & Chhabra, 2018).

### **2.3.8. Sistema Tegumentar**

A maioria das grávidas (85% a 90%) apresenta um aumento da pigmentação cutânea, mais evidente em certas regiões do corpo, entre as quais, a face (cloasma gravídico), as aréolas mamárias, a linha branca e a vulva (Motosko et al., 2017).

### **2.3.9. Sistema Músculo-Esquelético**

Possivelmente devido à atividade da relaxina, todos os ligamentos se tornam mais laxos e, à medida que o volume uterino aumenta, acentua-se a lordose lombar, o que pode originar algumas lombalgias. Para manter o equilíbrio, a grávida tende a inclinar para a frente o pescoço e a cintura escapular o que, pode provocar ligeiras parestesias dos membros superiores (Bhatia & Chhabra, 2018).

### **3. O Parto Prematuro ou Pré-Termo**

A OMS define o parto pré-termo (PPT) como aquele que ocorre antes da 37ª semana de gravidez estar completa ou com menos de 259 dias desde o primeiro dia do último período menstrual da mulher (Vogel, Chawanpaiboon & Moller, 2018).

Tendo em conta a idade gestacional, o PPT pode ser subdividido em extremo, se ocorre antes da 28ª semana de gestação, em muito, se acontece entre a 28ª semana e a 32ª semana, ou em moderado, se tem início entre a 32ª semana e a 37ª semana (Shivakumar, Govindaraju & Venugopal, 2015).

Estas distinções são importantes a nível clínico, uma vez que quanto menor a idade gestacional, maior a morbidade, para já não falar do próprio procedimento obstétrico que difere consoante o estadió da gravidez. Existe também um relevante impacto económico, já que os partos associados a idades gestacionais mais precoces implicam um custo mais elevado (Harrison & Goldenberg, 2015).

Existe um desfasamento notório no que toca à sobrevivência de bebés prematuros que demonstra a dependência deste fator em relação ao local de nascimento. Por exemplo, mais de 90% dos bebés extremamente prematuros nascidos em países de baixo nível socioeconómico acabam por falecer. Por outro lado, menos de 10% dos bebés extremamente prematuros nascidos em países desenvolvidos, morre (OMS, 2012).

O parto prematuro é considerado um dos principais indicadores de saúde de um país (Frey & Klebanoff, 2016).

#### **3.1. Etiologia do Parto Prematuro**

O PPT é considerado uma síndrome com muitas causas que, de um modo geral, pode ser classificado em espontâneo, se natural, e induzido, se resulta de uma decisão em prol da mãe ou do feto (López et al., 2014; OMS, 2012).

De um modo geral e como referido anteriormente, três tipos de fatores podem contribuir para o desencadeamento de PPTs. Os fatores de ordem psicossocial e comportamental são os atos de fumar mais de dez cigarros por dia, beber mais que uma bebida alcoólica por dia, consumir estupefacientes e apresentar um baixo peso corporal, com um IMC inferior a 20, assim como um baixo ganho ponderal durante a gestação. O stress, a ansiedade e a depressão também se constituem como pontos importantes na possível ocorrência de PPTs. Dentro dos fatores sociodemográficos, destacam-se a idade materna inferior a 18 anos ou superior a 35 anos, uma fraca condição socioeconómica e pobres cuidados pré-natais. Por outro lado, os fatores ligados a condições médicas e da gravidez, incluem hipertensão crónica materna, assim como hipertiroidismo, diabetes *mellitus* pré-gestacional ou gestacional, doença cardíaca, infeções intrauterinas, vaginose e infeções do trato genito-urinário (López et al., 2014).

### **3.1.1. Rotura Prematura das Membranas**

A rotura prematura das membranas (RPM) refere-se à rotura das membranas fetais antes do início do trabalho de parto, resultando no vazamento do líquido amniótico, ocorrendo em, aproximadamente, 5% a 10% de todas as gestações (Endale, Fentahun & Gemada, 2016).

Diversos mecanismos podem estar na origem desta rotura. Esta pode resultar de um enfraquecimento fisiológico das membranas combinado com as forças provocadas pelas contrações do útero. A infeção intramniótica é comumente associada à RPM (da Graça, 2005).

### **3.1.2. Corioamniotite**

A literatura define a corioamniotite como um processo inflamatório e infeccioso que atinge as camadas amnióticas e coriônicas das membranas fetais, onde podem ser encontradas diversas bactérias incluindo *Streptococcus* do Grupo B, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma*, *Gardnerella vaginalis*, *Escherichia coli* e *Bacteroides* (Ericson & Laughon, 2015).

As bactérias implicadas numa infeção do tipo ascendente poderão atuar no desencadear de um PPT através da produção de fosfolipase A<sub>2</sub>, um precursor das prostaglandinas, de endotoxinas, de proteinases e de exotoxinas, que, por sua vez, irão ativar a produção de citocinas pelos macrófagos, leucócitos e monócitos. Por outro lado, as endotoxinas bacterianas irão estimular TNF- $\alpha$ , IL-1 e PGE<sub>2</sub>, aumentando a produção de prostaglandinas (da Graça, 2005).

### **3.1.3. Infeção Extra-Uterina**

As infeções extra-uterinas, principalmente as infeções do trato urinário, são responsáveis por 5% a 10% dos PPT, sendo que, embora o mecanismo de causalidade entre as infeções urinárias e o PPT não esteja precisamente descrito, se acredite que resulta de uma cascata inflamatória que conduz a uma produção aumentada de citocinas, prostaglandinas e enzimas degradadoras da matriz, substâncias estas que promovem as contrações uterinas, a dilatação do cérvix, a RPM, facilitando também a entrada de patógenos na cavidade uterina (Kalinderi, Delkos & Kalinderis, 2018).

Por outro lado, tem sido também sugerido que a vaginose bacteriana pode aumentar o risco de PPT, podendo esse risco ser o dobro (Klebanoff & Brotman, 2018; Shimaoka, Yo & Doh, 2019).

### **3.1.4. Anomalias da Placenta**

A placenta prévia refere-se à placenta que se sobrepõe ou posiciona de forma proximal em relação ao colo do útero, ocorrendo numa proporção de 1 a cada 250 gestações (Fishman, Chasen & Maheshwari, 2012).

Os pequenos descolamentos com hemorragia, observados na placenta prévia ou baixamente inserida, podem causar aumento das contrações uterinas e, por conseguinte, o aumento do risco de PPT (Erez, Novack & Klaitman, 2012).

A placenta prévia é uma causa *major* de morbilidade e mortalidade materna pela associada hemorragia massiva anteparto e intraparto que implica (Sekiguchi, Nakai &

Kawabata, 2013).

### **3.1.5. Anomalias Uterinas**

As anomalias uterinas incluem defeitos moderados, como o útero arqueado, e defeitos mais severos, como a falha completa na sua fusão, chamada útero didelfo ou duplo útero (Khander, Stern & Gerber, 2017).

Algumas anomalias no que toca à anatomia uterina podem estar ligadas à ocorrência de PPT, nomeadamente, o útero septado, o útero bicórneo, os fibromiomas e, ainda, a incompetência cervico-ístmica (Pfeifer, Butts & Dumesic, 2016; Rikken, Kowalik & Emanuel, 2017).

### **3.1.6. Patologia do Feto**

As malformações do tubo neural e certas patologias metabólicas associam-se, com relativa frequência, ao desencadeamento de PPT. Por exemplo, na agenésia renal bilateral, designada Síndrome de *Potter*, o parto inicia-se, quase sempre, antes do termo gestacional (da Graça, 2005).

### **3.1.7. Hiperdistensão Uterina**

Uma outra situação que pode desencadear o PPT é o rápido crescimento do conteúdo do útero. São exemplos a gravidez gemelar ou múltipla e os hidroâmnios (da Graça, 2005; Dolgun, Inan & Altintas, 2016).

## **3.2. Epidemiologia do Parto Prematuro**

Estimar a carga global do PPT é crucial na compreensão da sua epidemiologia e do seu desenvolvimento, assim como tem relevância na implementação de políticas de saúde, no aumento da preocupação e alerta e na mobilização de recursos (Vogel et al., 2018).

Por sua vez, a compreensão desta carga está limitada pela disponibilidade e qualidade dos dados e registos a nível de cada país, existindo, portanto, diversos obstáculos no determinar de estatísticas precisas em todo o globo (Harrison & Goldenberg, 2015).

Existe uma forte relação entre o baixo nível socioeconómico e a ocorrência de PPT. Esta ocorrência está também aumentada em grávidas cujas profissões exigem importante desgaste físico, longos períodos de ortostatismo ou apresentam irregularidades dos períodos de repouso. A presença de hábitos tabágicos, o baixo peso materno, o baixo ganho ponderal durante a gestação e as gravidezes obtidas por técnicas de reprodução assistida são também importantes fatores epidemiológicos (da Graça, 2005).

Mais de 60% dos PPT ocorrem em África e no Sul Asiático, sendo que os dez países com as taxas mais elevadas incluem o Brasil, os Estados Unidos da América, a Índia e a Nigéria, demonstrando que se trata de um problema verdadeiramente global. Dos onze países com taxas de PPT acima dos 15%, nove ficam localizados na África Subsariana (OMS, 2012).

As taxas de PPT variam entre, aproximadamente, 5% em alguns países da Europa, e 18% em alguns países africanos (Vogel et al., 2018).

### **3.3. Implicações do Parto Prematuro**

Apesar dos avanços tecnológicos e das melhorias significativas a nível dos cuidados de saúde, os bebés extremamente prematuros continuam a apresentar um risco aumentado de morte e incapacidade com, pelo menos, 30% a 50% de mortalidade, possuindo, aqueles que sobrevivem, 20% a 50% de morbilidade (Glass, Costarino & Stayer, 2015; Schmitt, Arnold & Druschke, 2016).

As sequelas clássicas severas do PPT, como a paralisia cerebral, a incapacidade intelectual significativa, a cegueira e a surdez, geralmente são diagnosticadas nos dois

primeiros anos de vida, enquanto as suas consequências moderadas a nível neurológico, como as dificuldades de aprendizagem e os problemas comportamentais, só se tornam aparentes à medida que a criança se desenvolve (Luu, Mian & Nuyt, 2017).

Após o parto, os bebés prematuros estão suscetíveis a problemas respiratórios infecciosos e não infecciosos, sendo que mais de 40% destes têm displasia broncopulmonar. São também evidentes os problemas motores e de coordenação (Platt, 2014).

Estes bebés, em geral, possuem um volume total e um tamanho cerebral reduzidos, particularmente nas regiões fronto-temporais e a nível do hipocampo, apresentando também reduções do corpo caloso e do cerebelo (Ream & Lehwald, 2018).

A enterocolite necrosante é vista quase exclusivamente em crianças prematuras. A retinopatia da prematuridade é outra patologia verificada em mais de 3% dos bebés muito prematuros, resultando num dano visual severo em mais de 8% daqueles nascidos antes da 26<sup>a</sup> semana de gestação. Aqueles nascidos antes da 28<sup>a</sup> semana, possuem um risco seis vezes aumentado para o desenvolvimento de miopia e hipermetropia, sendo que 25% destes, aos 6 anos de idade, já fazem uso de óculos. É também de salientar que os bebés pré-termo possuem uma maior suscetibilidade para o desenvolvimento de icterícia neonatal (Platt, 2014).

Os custos económicos associados ao PPT são grandes em termos de cuidado intensivo neonatal imediato e têm tendência a aumentar tanto quanto aumenta a sobrevivência de bebés com menores idades gestacionais. Esta sobrevivência resulta igualmente num aumento da necessidade de serviços especiais e dos custos inerentes, o que representa uma carga adicional nas famílias afetadas e nas comunidades onde se inserem (OMS, 2012).

#### **4. Doença Periodontal como fator de risco para a ocorrência de Parto Prematuro**

A DP tem sido associada a um risco aumentado para a ocorrência de PPT. No entanto, esta possível associação continua algo controversa no que toca à literatura atualmente existente. Essa controvérsia resulta, no fundo, de diferentes fatores, entre os quais se destacam, a utilização de definições inconsistentes de periodontite nos diversos estudos, assim como a heterogeneidade dos critérios de diagnóstico da doença e uma falta de *follow-up* dos casos (Corbella et al., 2016; Ide & Papapanou, 2013; Manrique-Corredor et al., 2019; Teshome & Yitayeh, 2016).

A prevalência de periodontite é elevada em gestantes, rondando os 40%. Grávidas com periodontite apresentam um risco sete vezes superior de sofrer um PPT (Teshome & Yitayeh, 2016).

A periodontite materna dobra o risco de ocorrência de PPT (Manrique-Corredor, 2019).

Devido às mudanças a nível hormonal, 50% a 70% das mulheres acaba por desenvolver gengivite durante a gestação (Teshome & Yitayeh, 2016).

O mecanismo fisiopatológico exato, a partir do qual se rege esta potencial relação de causalidade entre a DP e o PPT, permanece pouco conhecido, mas acredita-se que a sua base assente em três hipóteses (Visualizar Figura 6) (Saini & Walia, 2015).

##### **4.1. Disseminação hematológica de bactérias**

Os microrganismos periodontais podem atuar como agentes patogénicos não só na cavidade oral, mas também noutras áreas do corpo (Ren & Du, 2017).

Esta teoria é baseada na possível disseminação de bactérias orais, incluindo as periodontopatogénicas, através da circulação sanguínea, para o fluido amniótico,

produzindo infecções corioamnióticas. Dentro do útero, estes organismos patogênicos podem provocar uma resposta inflamatória e o aumento das citocinas, da síntese de MMPs e da ativação de neutrófilos pode induzir o PPT (Saini & Walia, 2015).

Muitas análises ao fluido amniótico e à placenta obtidas aquando do PPT foram realizadas e mostraram a presença de diferentes organismos patogênicos orais como *Bergeyella*, *Eikenella*, *Fusobacterium nucleatum* e *Porphyromonas gingivalis* (Fisher, Demerath & Bittner-Eddy, 2019; Saini & Walia, 2015).

Níveis de *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Actinomyces actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Eikenella corrodens* e *Capnocytophaga* encontram-se mais elevados em situação de PPT comparativamente com gravidezes de termo. Para além disso, um estudo relata que a não existência das espécies *Prevotella intermedia* e/ou *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* nas bolsas periodontais maternas, culminou numa ocorrência superior a 129% de nascimentos de bebés com peso normal (Ren & Du, 2017).

#### **4.2. Disseminação hematológica de mediadores inflamatórios**

Uma outra hipótese, trata-se da disseminação hematológica dos produtos inflamatórios, tendo as citocinas produzidas pela inflamação local a nível dos tecidos periodontais comprometidos (maioritariamente PGE<sub>2</sub>, TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-1 $\beta$ ), efeitos sistémicos após a sua difusão sanguínea. Acredita-se que estas citocinas produzidas nos tecidos periodontais possam promover a inflamação na unidade feto-placentária. A análise de diversas amostras de líquido amniótico mostrou a presença de diversos mediadores inflamatórios no mesmo (Saini & Walia, 2015).

A gengiva possui recetores sensíveis ao estrogénio e à progesterona que afetam a sua morfologia tecidual durante a gravidez. Há um aumento da permeabilidade vascular, da dilatação capilar, o que pode contribuir para um aumento da inflamação gengival (Opacic, Maldonado & Ramseier, 2019).

O nível elevado de progesterona e estrogénio no sangue durante este período, afeta toda o complexo periodontal através da interferência na composição da microflora

subgingival e no sistema imune maternal, promovendo a produção de mediadores pró-inflamatórios (Teshome & Yitayeh, 2016).

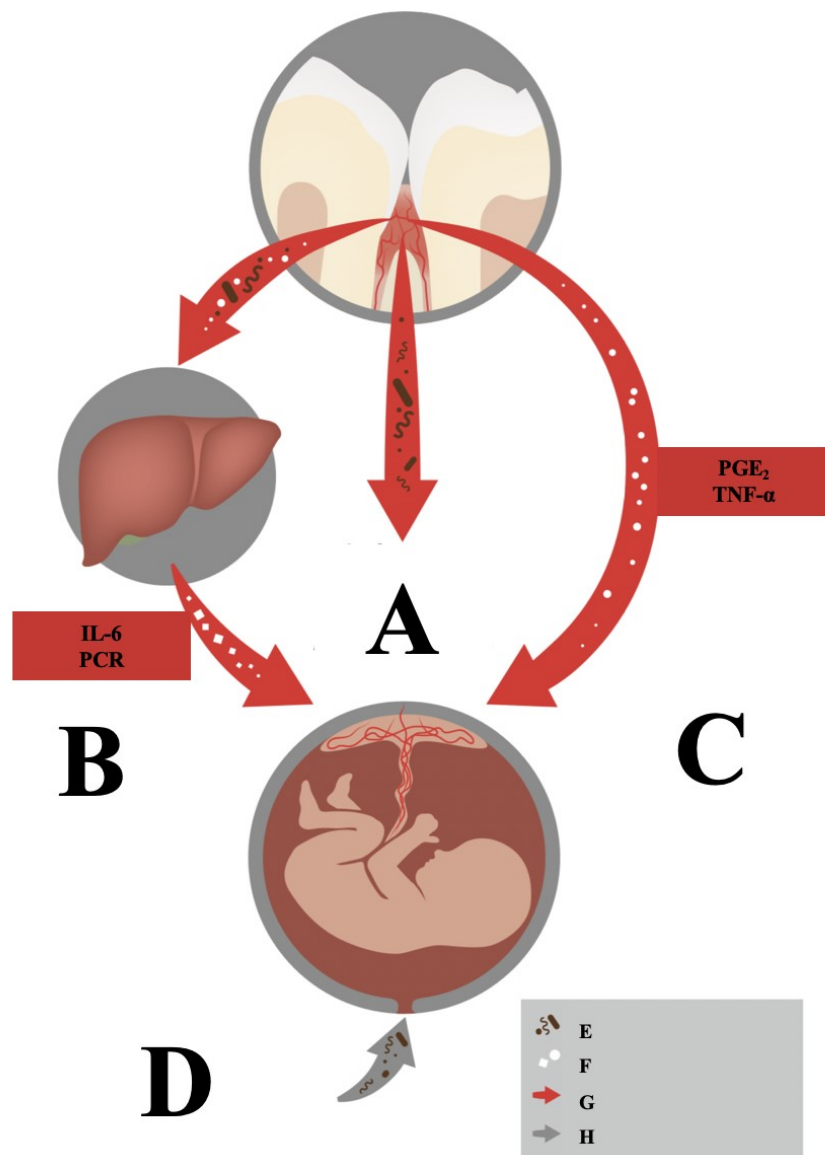
Foram encontradas em mães que passaram por PPT, uma significativa elevação dos níveis de PGE<sub>2</sub> e uma tendência para níveis ligeiramente mais altos de IL-1 $\beta$ , assim como níveis mais aumentados de bactérias periodontopatogénicas, incluindo *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* e *Tannerella forsythia* (Stadelmann et al., 2013)

Para além disso, estes mediadores inflamatórios, ao entrarem na circulação sistémica, induzem uma resposta aguda por parte do hospedeiro, caracterizada pelo aumento das concentrações séricas de proteína C reativa (PCR), uma proteína plasmática produzida pelo fígado, que é tida como um biomarcador extremamente sensível e não específico de inflamação aguda. Relativamente à sua associação com a DP, estudos têm vindo a comprovar o aumento das suas concentrações sanguíneas à medida que a patologia periodontal progride. Alguns estudos demonstram uma associação positiva entre a sua concentração no sangue materno e a ocorrência de PPTs (Bansal, Pandey & Deepa, 2014; Ren & Du, 2017).

Para além disto, níveis elevados de IL-6 no líquido amniótico no segundo trimestre de gestação são, geralmente, associados à iniciação e ocorrência de PPTs (Ren & Du, 2017).

### **4.3. Características imunogenéticas**

Por último, as características imunogenéticas do feto e da gestante constituem outra possível explicação para esta associação. Muitos estudos analisaram anticorpos fetais e maternos contra os organismos patogénicos orais durante a gravidez e chegaram à conclusão de que uma percentagem considerável destes era imunoglobulina M (IgM) positivo para um ou mais organismos periodontopatogénicos. Por sua vez, a IgM está associada a um risco aumentado de PPT (Saini & Walia, 2015).



**Figura 6:** Possíveis mecanismos de associação entre a DP e o PPT (Adaptada de Opacic, Maldonado & Ramseier, 2019). A – Bactérias e seus metabolitos penetram na placenta, após disseminação sanguínea; B – Bactérias e mediadores inflamatórios atingem o fígado e promovem a produção de mais mediadores inflamatórios; C – Os mediadores inflamatórios entram na unidade feto-placentária, após disseminação sanguínea; D – As bactérias ascendem através do trato urogenital para a unidade feto-placentária; E – Bactérias e seus metabolitos; F – Mediadores inflamatórios; G – Disseminação sanguínea; H – Disseminação não sanguínea.

## **5. Saúde Oral durante a Gestação**

A saúde oral durante a gravidez pode influenciar a saúde geral da mulher. Neste período, os cuidados médico-dentários são recomendados e, geralmente, seguros, não devendo ser negligenciados (Marchi et al., 2019; Naseem et al., 2016; Rocha et al., 2018).

Alguns estudos têm atribuído a falta de conhecimento acerca da saúde oral entre os pais, como a causa principal para uma fraca consciencialização da importância da saúde oral durante a gravidez. É, deste modo, crucial a promoção da saúde oral, a prevenção de certas doenças, a sua deteção precoce e uma intervenção atempada (Ferreira, Oliveira & Silva, 2018; Naseem et al., 2016).

Estudos têm vindo a encontrar múltiplos fatores que influenciam o recurso aos cuidados orais por parte das gestantes, sendo estes o estado matrimonial, a etnia, o salário, o nível educacional, o nível de educação para a saúde oral e hábitos de higiene, a existência de planos e seguros de saúde, o desenvolvimento de programas governamentais e, ainda, a existência de conselho por parte do médico para as visitas ao médico dentista (Rocha et al., 2018).

O estado de saúde oral da mãe também tem sido ligado ao estado de saúde oral da criança estando, por exemplo, comprovada a diminuição da incidência de cáries e carga de *Streptococcus mutans* em crianças de mães que receberam cuidados dentários durante a gravidez (Marchi et al., 2019; Takahashi et al., 2017; Xiao et al., 2019).

Os cuidados de saúde oral em pacientes grávidas envolvem considerações especiais. A gravidez é um estado onde ocorrem diversas mudanças fisiológicas (Ver capítulo 2.3.) que têm consequências a nível da metabolização dos medicamentos (Consultar Tabela 5) (Pariente et al., 2016).

**Tabela 5:** Alterações fisiológicas durante a gravidez e seus efeitos a nível medicamentoso (Adaptada de Parienti et al., 2016)

Parâmetro	Consequências
Diminuição do esvaziamento gástrico e aumento do seu pH	Alteração da biodisponibilidade do fármaco e diminuição do tempo para atingimento do pico sanguíneo depois da administração oral
Aumento do DC	Aumento do fluxo sanguíneo hepático e aumento da taxa de eliminação de alguns medicamentos
Aumento da quantidade total de água e de fluido extracelular	Alterada disponibilidade do medicamento e aumento do volume de distribuição para medicamentos hidrofílicos
Aumento dos níveis lipídicos	Diminuição da taxa de eliminação dos medicamentos lipossolúveis e aumento do volume de distribuição dos medicamentos hidrofóbicos
Aumento do fluxo sanguíneo renal e da taxa de filtração glomerular	Aumento da <i>clearance</i> renal
Diminuição da concentração da albumina plasmática	Aumento da fração livre do fármaco
Atividade alterada dos complexos CYP450 e da uridina difosfato glicuronil transferase (UGT)	Alterada biodisponibilidade oral e eliminação hepática

A maior preocupação médica durante a gestação prende-se com os efeitos teratogénicos dos fármacos, já que a sua maioria é capaz de atravessar a placenta, o que obriga a uma atenção redobrada por parte do médico dentista no que toca aos seus riscos e benefícios (Consultar Tabela 6) (Naseem et al., 2016).

**Tabela 6:** Considerações farmacológicas para grávidas (Adaptada de Steinberg et al., 2013).

Agente farmacológico	Considerações
<b>Analgésicos</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paracetamol</li> <li>• Paracetamol com codeína, hidrocodona ou oxicodona</li> <li>• Codeína</li> <li>• Meperidina</li> <li>• Morfina</li> </ul>	Podem ser usados durante a gravidez

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aspirina</li> <li>• Ibuprofeno</li> <li>• Naproxeno</li> </ul>	Podem ser usados em curta duração durante a gravidez; 48-72h. Evitar no primeiro e terceiro trimestres
<b>Antibióticos</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amoxicilina</li> <li>• Cefalosporina</li> <li>• Clindamicina</li> <li>• Metronidazol</li> <li>• Penicilina</li> </ul>	Podem ser usados durante a gravidez
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciprofloxacina</li> <li>• Claritramicina</li> <li>• Levoflaxina</li> <li>• Moxifloxacina</li> </ul>	Evitar durante a gravidez
Tetraciclina	Nunca usar durante a gravidez
<b>Anestésicos</b>	
Anestésias locais com epinefrina (exemplos: bupivacaína, lidocaína, mepivacaína)	Podem ser usadas durante a gravidez.
Óxido nitroso (30%)	Pode ser usado durante a gravidez quando as anestésias tópicas ou locais são inadequadas. Grávidas necessitam de níveis menores de óxido nitroso para serem sedadas. Deve-se consultar o médico.
<b>Antimicrobianos</b>	
Usar produtos sem álcool ( <i>alcohol-free</i> ) durante a gravidez.	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elixires com cloreto de cetilpiridínio</li> <li>• Elixires com clorohexidina</li> <li>• Xilitol</li> </ul>	Podem ser usados durante a gravidez.

De forma a determinar os riscos associados ao uso de medicamentos durante a gravidez, a *Food and Drug Administration* (FDA) classificou os medicamentos de acordo com o risco que representam para o feto, sendo os das categorias A e B considerados relativamente seguros, os pertencentes à categoria C devendo ser usados exclusivamente se os benefícios ultrapassarem os riscos e os da categoria D devendo ser evitados, a não ser em circunstâncias muito excepcionais. Por outro lado, os pertencentes ao grupo X estão estritamente proibidos no estado grávido (Consultar Tabela 7).

Durante o 1º trimestre, é recomendado que as pacientes sejam informadas acerca do seu estado de saúde oral, das alterações orais passíveis de ocorrer durante a gestação e como prevenir possíveis problemas dentários. Não é recomendado fazer procedimentos dentários neste trimestre, já que durante este período ocorre a organogênese. Durante o 2º trimestre, a organogênese está completa e o risco para o feto é baixo. No início do 3º trimestre é relativamente seguro efetuar procedimentos dentários. No entanto, do meio deste trimestre até ao final da gestação, estes devem ser evitados (Hemalatha, Manigandan & Sarumathi, 2013; Steinberg, Hilton & Iada, 2013).

O uso de radiografias é seguro, partindo do pressuposto que o médico dentista adota os comportamentos necessários para a minimização de possíveis riscos, tais como o uso de colete protetor. Existe evidência que sugere que uma dose de radiação ionizante inferior a 5 rad não oferece riscos ao normal desenvolvimento do feto (Achtari, Georgakopoulou & Afentoulide, 2012).

**Tabela 7:** Categorias de fármacos de acordo com o risco de teratogenicidade, segundo a FDA (Adaptada de da Graça et al., 2005).

<b>Categoria</b>	<b>Definição</b>	<b>Exemplos</b>
<b>A</b>	Em estudos controlados na espécie humana, não se observaram riscos para o feto, sendo mínimo o risco deste poder ser afetado	Multivitamínicos
<b>B</b>	Não se demonstrou a existência de risco para o feto em experimentação animal, mas não existem estudos controlados levados a cabo na espécie humana  Ou  A experimentação animal mostrou efeitos fetais adversos que não foram demonstrados na experimentação controlada na espécie humana nos três trimestres	Penicilina
<b>C</b>	A experimentação animal revelou efeitos adversos no feto e não existem estudos controlados na espécie humana  Ou  Não estão disponíveis estudos, quer na espécie humana, quer nos animais	Dexametasona

<b>D</b>	Há evidência de risco para o feto humano, risco esse que, em alguns casos, poderá ser aceitável se o fármaco for necessário para tratar uma situação de alto risco para a grávida e para o qual não existam alternativas terapêuticas eficazes com menor risco para o feto	Fenitoína Carbamazepina Tetraciclina
<b>X</b>	Estudos na espécie animal ou na espécie humana demonstraram a ocorrência de anomalias fetais e/ou existe evidência de risco fetal, baseada na experiência humana, e o risco para o feto, resultante da administração do fármaco à mulher grávida, claramente ultrapassa o possível benefício materno. Os fármacos desta categoria estão contraindicados	Isotretinoína Varfarina Ribavirina

Durante o terceiro trimestre de gravidez, o útero pressiona a veia cava inferior e impede o normal retorno venoso, o que pode levar a situações de síndrome hipotensiva com perda de consciência. Deste modo, na altura de sentar a gestante na cadeira, é importante que tenha a sua cabeça numa posição mais superior em relação aos seus pés (Achtari et al., 2012).

### **5.1. Influência do tratamento periodontal na ocorrência de Parto Prematuro**

Alguns estudos sugerem que o tratamento periodontal reduz a ocorrência de PPT, sendo recomendado e tido como seguro para a grávida e para o feto. No entanto, outros, demonstram não existir diferença nesta ocorrência comparando grupos de gestantes sujeitas a tratamento periodontal com grupos de gestantes não sujeitas a este tratamento, sugerindo que a sua eficácia é, de acordo com a evidência científica mais recente, pouco conclusiva (George et al., 2011; Iheozor-Ejiofor, Middleton & Esposito, 2017; López et al., 2014; Ren & Du, 2017; Schwendicke, Karimbux & Allareddy, 2015).

Tal, pode dever-se a um conjunto de fatores que contribuem para uma heterogeneidade de resultados e que, *a priori*, deveriam ser tidos em conta em todos os estudos (Consultar Tabela 8) (López et al., 2014).

Embora não tenha sido relatada uma redução significativa do risco de PPT com o tratamento periodontal não cirúrgico, a idade gestacional média e o peso médio ao

nascer foram mais elevados nos grupos sujeitos a intervenção periodontal comparativamente com os grupos controlo. Alguns estudos reportaram também uma redução da ocorrência de PPT e, ainda, um aumento da idade gestacional e do peso ao nascer quando a clorhexidina foi adicionada de forma coadjuvante ao tratamento periodontal. Por outro lado, outros estudos demonstraram que o tratamento periodontal, por induzir um aumento da bacteriemia e conseqüente aumento do risco de invasão bacteriana da cavidade amniótica, pode implicar algumas complicações gestacionais, o que pode justificar o uso da clorhexidina durante o tratamento e que, ao mesmo tempo, gera alguma controvérsia quanto à segurança da realização do tratamento periodontal durante o período gestacional (Boutin et al., 2012).

**Tabela 8:** Fatores que podem influenciar a validade de alguns estudos (Adaptada de López et al., 2014).

Idade materna
Estado civil
Nível socioeconómico
Historial de PPT
Origem afro-americana
Nuliparidade
Baixo peso pré-gestacional
Baixo ganho ponderal gestacional
Consumo de álcool
Fumar mais de 10 cigarros por dia
Consumo de estupefacientes
Comprimento cervical < 2,5 cm
Qualidade dos cuidados pré-natais
Hidroâmnios
Vaginose
Infeções urinárias
Hipertensão crónica
Diabetes pré-gestacional
Diabetes gestacional
Administração de antibióticos sistémicos

Em suma, muitos estudos têm falhado aquando da tentativa de sustentar o argumento de que o tratamento periodontal pode diminuir o risco de PPT, talvez devido

a uma fraca qualidade metodológica dos mesmos. No entanto, apesar da falta comprovada de associação, as gestantes com DP, devem ser instruídas sobre o impacto da saúde periodontal e devem receber tratamento adequado, sendo também da responsabilidade dos médicos obstetras o aumento da consciencialização da grávida sobre as consequências de uma má saúde oral (Chambrone, Pannuti & Guglielmetti, 2011; López et al., 2014).

As meta-análises e revisões sistemáticas que têm vindo a estudar esta possível relação de causalidade, não parecem comprovar um impacto positivo do tratamento periodontal sobre os PPTs. No entanto, há uma concordância para a necessidade, por parte dos autores dos diversos estudos, de harmonização de vários critérios e parâmetros (como a definição e diagnóstico da DP) e de inclusão de um maior número de participantes, de forma a chegar a resultados mais consistentes (Condylis et al., 2013).

Não existe evidência suficiente a suportar a necessidade de tratamento periodontal para reduzir o PPT, embora existam algumas associações positivas entre ambos em grupos com elevado risco de PPT, pela exposição a muitos outros fatores de risco (Kim, Lo & Pullin, 2012).

Outras investigações, demonstram um maior risco para PPT em gestantes não tratadas periodontalmente, depois de ajustada grande parte dos outros fatores de risco. No entanto, outras não demonstram efeito significativo (Shah, Muley & Muley, 2013).

### III. CONCLUSÃO

De acordo com o exposto ao longo desta revisão, conclui-se que o PPT é uma entidade clínica que apresenta um aumentado risco de mortalidade e morbidade infantil, assim como elevados custos sanitários, tratando-se ainda de um importante indicador de saúde das mais diversas áreas geográficas.

Neste sentido, a implementação de medidas que visem a prevenção do PPT, nomeadamente através do controlo dos fatores de risco conhecidos, serão sempre uma mais valia no incremento da saúde das populações, com consequentes benefícios económicos e de qualidade ao nível dos sistemas de saúde implementados pelos países.

A associação entre a DP e o PPT é, ainda, pouco clara e os possíveis mecanismos pelos quais se rege ainda não estão bem elucidados.

Embora se tenha bem presente a necessidade de existência de uma disbiose do ambiente oral provocada por espécies de bactérias patogénicas para a iniciação e instalação da DP, a forma como estas são capazes de interagir na gestação e desencadear o PPT continua pouco precisa.

Existem, no entanto, três hipóteses primordiais que tentam, de alguma forma, comprovar esta relação. Uma, centra-se na disseminação sanguínea de espécies bacterianas periodontopatogénicas para a unidade feto-placentária, outra, na disseminação dos mediadores inflamatórios provenientes dos tecidos periodontais lesados e, a outra, tem por base algumas características imuno-genéticas inerentes à gestante e ao feto.

O carácter pouco consensual da esmagadora maioria dos estudos prende-se com diversos fatores, nomeadamente com a existência de uma variedade de critérios de diagnóstico e definição da DP.

Por outro lado, verifica-se, a nível individual e populacional, a ausência de diversas variáveis, como o nível socioeconómico da família e da região em que se

insere, o hábito tabágico, a etnia, a idade, variáveis estas que os estudos, muitas vezes, não englobam.

A própria recolha de dados verosímeis parece ser difícil de obter em determinados locais de baixo nível socioeconómico, fator este que constitui um erro crasso, tendo em conta a grande percentagem de PPT ocorrer em países menos desenvolvidos.

Relativamente ao tratamento periodontal, pode-se concluir que não existe evidência científica marcada que suporte a sua efetiva ação sobre a ocorrência de PPTs, não havendo estudos que, inclusivamente, infiram acerca da sua real segurança para o feto, aquando da sua realização durante o período gestacional, não ajudando também a esclarecer acerca dos seus potenciais efeitos nocivos sobre a gravidez, já que este tratamento periodontal pode, ainda que de uma forma passageira, aumentar a bacteriemia podendo, potencialmente, afetar o normal desenvolvimento fetal.

Devido à inconsistência entre os muitos estudos até hoje apresentados, uma confirmação da DP como fator de risco para o PPT seria bastante importante, dado o caráter preventivo e curativo da patologia periodontal e as consequências negativas deste tipo de parto, tanto para a gestante, como para o bebé e para a comunidade em que se inserem.

Nesta sequência, parece claro que se torna fundamental que as mulheres em idade fértil apresentem uma boa saúde oral para que, aquando do planeamento da sua gravidez, este fator de risco não esteja presente ou esteja controlado.

Dado que estão descritos na literatura alguns riscos associados à realização do tratamento periodontal durante a gestação, assume-se que poderá não ser conveniente que este tratamento à DP pré-existente seja efetuado apenas durante a gestação, mas sim inserido num conjunto de medidas preventivas, medidas estas que devem ser articuladas entre os diversos elementos que compõem a equipa de saúde que presta os cuidados médicos à grávida, isto é, de uma forma pluridisciplinar, tornando-se de primordial

importância a presença do médico dentista nesta equipa.

O planeamento atempado de uma gravidez é, assim, um ato de grande responsabilidade por parte da mulher, que deve ser coadjuvado por equipas de cuidados de saúde, das quais deve fazer parte o profissional de medicina dentária. Podemos apontar, a título de exemplo elucidativo, o facto do médico ginecologista/obstetra efetuar a prevenção de algumas ocorrências nefastas, por exemplo, os defeitos do tubo neural, numa gravidez planeada, previamente à gestação. Deste modo, também o médico dentista poderá prevenir ou, eventualmente, controlar a DP e, conseqüentemente, diminuir a probabilidade de ocorrência de um possível PPT.

Tratando-se de gravidezes não planeadas e perante os resultados dos estudos científicos existentes, que, na sua maioria, desvalorizam o impacto do tratamento periodontal sobre o PPT, avaliando-se os riscos e os benefícios, os cuidados de saúde oral nunca deverão ser negligenciados, devendo ser recomendados.



**IV. BIBLIOGRAFIA**

- Achtari, M. D., Georgakopoulou, E. A., & Afentoulide, N. (2012). Dental Care Throughout Pregnancy: What a Dentist Must Know. *Oral Health Dent Manag.*, *11*, 169–76.
- Albandar, J. M. (2014). Aggressive and acute periodontal diseases. *Periodontology 2000*, *65*(1), 7–12. doi: 10.1111/prd.12013
- American Academy of Periodontology Task Force Report on the Update to the 1999 Classification of Periodontal Diseases and Conditions. (2015). *Journal of Periodontology*, *86*(7), 835–838. doi: 10.1902/jop.2015.157001
- Assem, N. Z., Alves, M. L. F., Lopes, A. B., Junior, E. C. G., Garcia, V. G., & Theodoro, L. H. (2017). Antibiotic therapy as an adjunct to scaling and root planing in smokers: a systematic review and meta-analysis. *Brazilian Oral Research*, *31*(0). doi: 10.1590/1807-3107bor-2017.vol31.0067
- Balen, V. A. L. V., Gansewinkel, T. A. G., Haas, S., Spaan, J. J., Ghossein-Doha, C., Kuijk, S. M. J., ... Spaanderman, M. E. A. (2019). Maternal kidney function during pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, *54*(3), 297–307. doi: 10.1002/uog.20137
- Bansal, T., Pandey, A., D, D., & Asthana, A. K. (2014). C-Reactive Protein (CRP) and its Association with Periodontal Disease: A Brief Review. *Journal Of Clinical And Diagnostic Research*, *8*(7), 21–24. doi: 10.7860/jcdr/2014/8355.4646
- Bhatia, P., & Chhabra, S. (2018). Physiological and anatomical changes of pregnancy: Implications for anaesthesia. *Indian Journal of Anaesthesia*, *62*(9), 651. doi: 10.4103/ija.ija\_458\_18
- Botelho, J., Machado, V., Mascarenhas, P., Rua, J., Alves, R., Cavacas, M. A., ... Mendes, J. J. (2018). Stress, salivary cortisol and periodontitis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Archives of Oral Biology*, *96*, 58–65. doi: 10.1016/j.archoralbio.2018.08.016

- Bosshardt, D. D. (2017). The periodontal pocket: pathogenesis, histopathology and consequences. *Periodontology 2000*, 76(1), 43–50. doi: 10.1111/prd.12153
- Boutin, A., Demers, S., Roberge, S., Roy-Morency, A., Chandad, F., & Bujold, E. (2012). Treatment of Periodontal Disease and Prevention of Preterm Birth: Systematic Review and Meta-analysis. *American Journal of Perinatology*, 30(07), 537–544. doi: 10.1055/s-0032-1329687
- Carrizales-Sepúlveda, E. F., Ordaz-Farías, A., Vera-Pineda, R., & Flores-Ramírez, R. (2018). Periodontal Disease, Systemic Inflammation and the Risk of Cardiovascular Disease. *Heart, Lung and Circulation*, 27(11), 1327–1334. doi: 10.1016/j.hlc.2018.05.102
- Caton, J. G., Armitage, G., Berglundh, T., Chapple, I. L., Jepsen, S., Kornman, K. S., ... Tonetti, M. S. (2018). A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *Journal of Clinical Periodontology*, 45. doi: 10.1111/jcpe.12935
- Chambrone, L., Pannuti, C. M., Guglielmetti, M. R., & Chambrone, L. A. (2011). Evidence grade associating periodontitis with preterm birth and/or low birth weight: II. A systematic review of randomized trials evaluating the effects of periodontal treatment. *Journal of Clinical Periodontology*, 38(10), 902–914. doi: 10.1111/j.1600-051x.2011.01761.x
- Chandra, S., Tripathi, A. K., Mishra, S., Amzarul, M., & Vaish, A. K. (2012). Physiological Changes in Hematological Parameters During Pregnancy. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*, 28(3), 144–146. doi: 10.1007/s12288-012-0175-6
- Chapple ILC, Mealey BL, et al. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol*. 2018;45(Suppl 20): S68–S77. doi: 10.1111/jpce.12940

- Chatzistavrianou, D., & Blair, F. (2017). Diagnosis and management of chronic and aggressive periodontitis part 1: periodontal assessment and diagnosis. *Dental Update*, 44(4), 306–315. doi: 10.12968/denu.2017.44.4.306
- Chisini, L. A., Cademartori, M. G., Francia, A., Mederos, M., Grazioli, G., Conde, M. C. M., & Correa, M. B. (2019). Is the use of Cannabis associated with periodontitis? A systematic review and meta-analysis. *Journal of Periodontal Research*, 54(4), 311–317. doi: 10.1111/jre.12639
- Colombo, A. P. V., Magalhães, C. B., Hartenbach, F. A. R. R., Souto, R. M. D., & Silva-Boghossian, C. M. D. (2016). Periodontal-disease-associated biofilm: A reservoir for pathogens of medical importance. *Microbial Pathogenesis*, 94, 27–34. doi: 10.1016/j.micpath.2015.09.009
- Condylis, B., Borgne, H. L., Demoersman, J., Campard, G., Philippe, H.-J., & Soueidan, A. (2013). Intérêt du dépistage et du traitement des maladies parodontales chez la femme enceinte : revue de la littérature. *Journal De Gynécologie Obstétrique Et Biologie De La Reproduction*, 42(6), 511–517. doi: 10.1016/j.jgyn.2012.05.012
- Corbella, S., Taschieri, S., Fabbro, M. D., Francetti, L., Weinstein, R., & Ferrazzi, E. (2016). Adverse pregnancy outcomes and periodontitis: A systematic review and meta-analysis exploring potential association. *Quintessence International Periodontology*, 47(3), 193–204. doi: 10.3290/j.qi.a34980
- Costantine, M. M. (2014). Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy. *Frontiers in Pharmacology*, 5. doi: 10.3389/fphar.2014.00065
- Da GRACA, L. U. I. S. M. E. N. D. E. S. D. A. (2005). *Medicina Materno-Fetal*. Place of publication not identified: LIDEL
- Dahlen, G., Basic, A., & Bylund, J. (2019). Importance of Virulence Factors for the Persistence of Oral Bacteria in the Inflamed Gingival Crevice and in the Pathogenesis of Periodontal Disease. *Journal of Clinical Medicine*, 8(9), 1339. doi: 10.3390/jcm8091339

- Dolgun, Z. N., Inan, C., Altintas, A. S., Okten, S. B., & Sayin, N. C. (2016). Preterm birth in twin pregnancies: clinical outcomes and predictive parameters. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 32(4). doi: 10.12669/pjms.324.10409
- Eckert-Norton, M., & Hendricks, S. (2019). The Endocrine System and Pregnancy. *Advanced Practice in Endocrinology Nursing*, 817–835. doi: 10.1007/978-3-319-99817-6\_42
- Endale, T., Fentahun, N., Gemada, D., & Hussen, M. A. (2016). Maternal and fetal outcomes in term premature rupture of membrane. *World Journal of Emergency Medicine*, 7(2), 147–52. doi: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2016.02.011
- Erez, O., Novack, L., Klaitman, V., Erez-Weiss, I., Beer-Weisel, R., Dukler, D., & Mazor, M. (2012). Early preterm delivery due to placenta previa is an independent risk factor for a subsequent spontaneous preterm birth. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 12(1). doi: 10.1186/1471-2393-12-82
- Ericson, J. E., & Laughon, M. M. (2015). Chorioamnionitis. *Clinics in Perinatology*, 42(1), 155–165. doi: 10.1016/j.clp.2014.10.011
- Ferreira, A., Oliveira, C., Silva, L., Santiago, M., & Veiga, N. (2018). The Importance of Oral Health during Pregnancy and Among the Newborn. *Maternal and Pediatric Nutrition Journal*, 4(1). doi: 10.4172/2472-1182.1000123
- Fischer, L. A., Demerath, E., Bittner-Eddy, P., & Costalonga, M. (2019). Placental colonization with periodontal pathogens: the potential missing link. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. doi: 10.1016/j.ajog.2019.04.029
- Fishman, S. G., Chasen, S. T., & Maheshwari, B. (2012). Risk factors for preterm delivery with placenta previa. *Journal of Perinatal Medicine*, 40(1). doi: 10.1515/jpm.2011.125
- Foster, B. L. (2017). On the discovery of cementum. *Journal of Periodontal Research*, 52(4), 666–685. doi: 10.1111/jre.12444

- Frey, H. A., & Klebanoff, M. A. (2016). The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 21(2), 68–73. doi: 10.1016/j.siny.2015.12.011
- George, A., Shamim, S., Johnson, M., Ajwani, S.; Bhole, S., Blinkhorn, A., Ellis, S., Andrews, K., (2011). Periodontal treatment during pregnancy and birth outcomes: a meta-analysis of randomised trials. *International Journal of Evidence- Based Healthcare*, 9, 122–147
- Glass, H. C., Costarino, A. T., Stayer, S. A., Brett, C. M., Cladis, F., & Davis, P. J. (2015). Outcomes for Extremely Premature Infants. *Survey of Anesthesiology*, 59(6), 272–273. doi: 10.1097/01.sa.0000471763.32127.3c
- Guerra, F., Mazur, M., Ndokaj, A., Corridore, D., Torre, G. L., Polimeni, A., & Ottolenghi, L. (2018). Periodontitis and the microbiome: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Stomatologica*, 67(6). doi: 10.23736/s0026-4970.18.04198-5
- Harrison, M. S., & Goldenberg, R. L. (2016). Global burden of prematurity. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 21(2), 74–79. doi: 10.1016/j.siny.2015.12.007
- Hemalatha, V. T., Manigandan, T., Sarumathi, T., Aarthi Nisha, V., & Amudhan, A. (2013). Dental Considerations in Pregnancy-A Critical Review on the Oral Care. *Journal Of Clinical And Diagnostic Research*, 7(5), 948–953. doi: 10.7860/jcdr/2013/5405.2986
- Holliday, R. S., Campbell, J., & Preshaw, P. M. (2019). Effect of nicotine on human gingival, periodontal ligament and oral epithelial cells. A systematic review of the literature. *Journal of Dentistry*, 86, 81–88. doi: 10.1016/j.jdent.2019.05.030
- Ide, M., & Papapanou, P. N. (2013). Epidemiology of association between maternal periodontal disease and adverse pregnancy outcomes – systematic review. *Journal of Periodontology*, 84(4-s). doi: 10.1902/jop.2013.134009

- Iheozor-Ejiofor, Z., Middleton, P., Esposito, M., & Glenny, A.-M. (2017). Treating periodontal disease for preventing adverse birth outcomes in pregnant women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. doi: 10.1002/14651858.cd005297.pub3
- Jafri, Z., Bhardwaj, A., Sawai, M., & Sultan, N. (2015). Influence of female sex hormones on periodontium: A case series. *Journal of Natural Science, Biology and Medicine*, 6(3), 146. doi: 10.4103/0976-9668.166124
- Janssen, A. B., Kertes, D. A., Mcnamara, G. I., Braithwaite, E. C., Creeth, H. D. J., Glover, V. I., & John, R. M. (2016). A Role for the Placenta in Programming Maternal Mood and Childhood Behavioural Disorders. *Journal of Neuroendocrinology*, 28(8). doi: 10.1111/jne.12373
- Javed, F., Ahmed, H. B., & Romanos, G. E. (2014). Association between environmental tobacco smoke and periodontal disease: A systematic review. *Environmental Research*, 133, 117–122. doi: 10.1016/j.envres.2014.05.008
- Jong, T. D., Bakker, A. D., Everts, V., & Smit, T. H. (2017). The intricate anatomy of the periodontal ligament and its development: Lessons for periodontal regeneration. *Journal of Periodontal Research*, 52(6), 965–974. doi: 10.1111/jre.12477
- Kalinderi, K., Delkos, D., Kalinderis, M., Athanasiadis, A., & Kalogiannidis, I. (2018). Urinary tract infection during pregnancy: current concepts on a common multifaceted problem. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 38(4), 448–453. doi: 10.1080/01443615.2017.1370579
- Keller, A., Rohde, J. F., Raymond, K., & Heitmann, B. L. (2015). Association Between Periodontal Disease and Overweight and Obesity: A Systematic Review. *Journal of*

*Periodontology*, 86(6), 766–776. doi: 10.1902/jop.2015.140589

- Khander, A., Stern, E., Gerber, R. S., & Fox, N. S. (2017). The association between obstetrical history and preterm birth in women with uterine anomalies. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 31(19), 2550–2554. doi: 10.1080/14767058.2017.1347625
- Kim, A. J., Lo, A. J., Pullin, D. A., Thornton-Johnson, D. S., & Karimbux, N. Y. (2012). Scaling and Root Planing Treatment for Periodontitis to Reduce Preterm Birth and Low Birth Weight: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Periodontology*, 83(12), 1508–1519. doi: 10.1902/jop.2012.110636
- Kinane, D. F., Stathopoulou, P. G., & Papapanou, P. N. (2017). Periodontal diseases. *Nature Reviews Disease Primers*, 3(1). doi: 10.1038/nrdp.2017.38
- Klebanoff, M. A., & Brotman, R. M. (2018). Treatment of bacterial vaginosis to prevent preterm birth. *The Lancet*, 392(10160), 2141–2142. doi: 10.1016/s0140-6736(18)32115-9
- Latendresse, G., & Founds, S. (2015). The Fascinating and Complex Role of the Placenta in Pregnancy and Fetal Well-being. *Journal of Midwifery & Womens Health*, 60(4), 360–370. doi: 10.1111/jmwh.12344
- Liu, L. S., Gkranias, N., Farias, B., Spratt, D., & Donos, N. (2018). Differences in the subgingival microbial population of chronic periodontitis in subjects with and without type 2 diabetes mellitus—a systematic review. *Clinical Oral Investigations*, 22(8), 2743–2762. doi: 10.1007/s00784-018-2660-2
- Luu, T. M., Mian, M. O. R., & Nuyt, A. M. (2017). Long-Term Impact of Preterm Birth. *Clinics in Perinatology*, 44(2), 305–314. doi: 10.1016/j.clp.2017.01.003
- López, N. J., Uribe, S., & Martínez, B. (2014). Effect of periodontal treatment on preterm birth rate: a systematic review of meta-analyses. *Periodontology 2000*, 67(1), 87–130. doi: 10.1111/prd.12073

- Manrique-Corredor, E. J., Orozco-Beltran, D., Lopez-Pineda, A., Quesada, J. A., Gil-Guillen, V. F., & Carratala-Munuera, C. (2019). Maternal periodontitis and preterm birth: Systematic review and meta-analysis. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 47(3), 243–251. doi: 10.1111/cdoe.12450
- Marchi, K. S., Rinki, C., Shah, M., Dove, M., Terpak, C., Curtis, M. P., & Braveman, P. (2019). Medical Provider Promotion of Oral Health and Women's Receipt of Dental Care During Pregnancy. *Maternal and Child Health Journal*, 23(7), 890–902. doi: 10.1007/s10995-018-02714-z
- Martens, L., Smet, S. D., Yusof, M. Y. P. M., & Rajasekharan, S. (2017). Association between overweight/obesity and periodontal disease in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *European Archives of Paediatric Dentistry*, 18(2), 69–82. doi: 10.1007/s40368-017-0272-1
- Martinez-Herrera, M., Silvestre-Rangil, J., & Silvestre, F. (2017). Association between obesity and periodontal disease. A systematic review of epidemiological studies and controlled clinical trials. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*, 0–0. doi: 10.4317/medoral.21786
- Mauri-Obradors, E., Estrugo-Devesa, A., Jane-Salas, E., Vinas, M., & Lopez-Lopez, J. (2017). Oral manifestations of Diabetes Mellitus. A systematic review. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*, 0–0. doi: 10.4317/medoral.21655
- Menicanin, D., Hynes, K., Han, J., Gronthos, S., & Bartold, P. M. (2015). Cementum and Periodontal Ligament Regeneration. *Engineering Mineralized and Load Bearing Tissues Advances in Experimental Medicine and Biology*, 207–236. doi: 10.1007/978-3-319-22345-2\_12
- Michaud, D. S., Fu, Z., Shi, J., & Chung, M. (2017). Periodontal Disease, Tooth Loss, and Cancer Risk. *Epidemiologic Reviews*, 39(1), 49–58. doi: 10.1093/epirev/mxx006

- Monje, A., Chan, H.-L., Galindo-Moreno, P., Elnayef, B., Amo, F. S.-L. D., Wang, F., & Wang, H.-L. (2015). Alveolar Bone Architecture: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Periodontology*, *86*(11), 1231–1248. doi: 10.1902/jop.2015.150263
- Motosko, C. C., Bieber, A. K., Pomeranz, M. K., Stein, J. A., & Martires, K. J. (2017). Physiologic changes of pregnancy: A review of the literature. *International Journal of Women's Dermatology*, *3*(4), 219–224. doi: 10.1016/j.ijwd.2017.09.003
- (n.d.). Retrieved from [https://unarus2.moodle.ufsc.br/pluginfile.php/13943/mod\\_resource/content/3/un02/top03p05.html](https://unarus2.moodle.ufsc.br/pluginfile.php/13943/mod_resource/content/3/un02/top03p05.html).
- Napso, T., Yong, H. E. J., Lopez-Tello, J., & Sferruzzi-Perri, A. N. (2018). The Role of Placental Hormones in Mediating Maternal Adaptations to Support Pregnancy and Lactation. *Frontiers in Physiology*, *9*. doi: 10.3389/fphys.2018.01091
- Naseem, M., Khurshid, Z., Khan, H. A., Niazi, F., Zohaib, S., & Zafar, M. S. (2016). Oral health challenges in pregnant women: Recommendations for dental care professionals. *The Saudi Journal for Dental Research*, *7*(2), 138–146. doi: 10.1016/j.sjdr.2015.11.002
- Newman, M. G., Klokkevold, P. R., Carranza, F. A., & Takei, H. H. (2019). *Newman and Carranzas Clinical Periodontology* (13th ed.). Elsevier.
- OMS. March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO. Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth. Eds CP Howson, MV Kinney, JE Lawn. World Health Organization. Geneva, 2012.
- Opacic, J., Maldonado, A., Ramseier, C., & Laugisch, O. (2019). Influence of periodontitis on pregnancy and childbirth. *Swiss Dental Journal*, *129*(7-8), 581–589.
- Osol, G., & Moore, L. G. (2014). Maternal Uterine Vascular Remodeling During Pregnancy. *Microcirculation*, *21*(1), 38–47. doi: 10.1111/micc.12080

O'Connor, J.-L. P., Milledge, K. L., O'Leary, F., Cumming, R., Eberhard, J., & Hirani, V. (2019). Poor dietary intake of nutrients and food groups are associated with increased risk of periodontal disease among community-dwelling older adults: a systematic literature review. *Nutrition Reviews*, 0(0), 1–14. doi: 10.1093/nutrit/nuz035

Papapanou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D. H., ... 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 Clinical Periodontology*, 45(20), 162–170. doi: 10.1111/jcpe.12946

Pariente, G., Leibson, T., Carls, A., Adams-Webber, T., Ito, S., & Koren, G. (2016). Pregnancy-Associated Changes in Pharmacokinetics: A Systematic Review. *PLOS Medicine*, 13(11). doi: 10.1371/journal.pmed.1002160

Patini, R., Staderini, E., Lajolo, C., Lopetuso, L., Mohammed, H., Rimondini, L., Rocchetti, V., Franceschi, F., Cordaro, M., Gallenzi, P. (2018). Relationship between oral microbiota and periodontal disease: a systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 22(18), 5775-5788. doi: 10.26355/eurrev\_201809\_15903

Perales, M., Nagpal, T. S., & Barakat, R. (2018). Physiological Changes During Pregnancy: Main Adaptations, Discomforts, and Implications for Physical Activity and Exercise. *Exercise and Sporting Activity During Pregnancy*, 45–56. doi: 10.1007/978-3-319-91032-1\_3

Pérez-Chaparro, P., Gonçalves, C., Figueiredo, L., Faveri, M., Lobão, E., Tamashiro, N., ... Feres, M. (2014). Newly Identified Pathogens Associated with Periodontitis. *Journal of Dental Research*, 93(9), 846–858. doi: 10.1177/0022034514542468

Periodonto: o melhor amigo do dente! (2018, July 25). Retrieved from <https://rafaelrighi.com.br/odonto/periodonto-depois-da-escova-de-do-fio-dental-o-melhor-amigo-do-dente/>.

Pfeifer, S., Butts, S., Dumesic, D., Fossum, G., Gracia, C., Barbera, A. L., ... Widra, E.

- (2016). Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. *Fertility and Sterility*, *106*(7), 1634–1647. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.08.048
- Placenta - Função e anatomia - O que é placenta? (n.d.). Retrieved from <https://www.anatomiaemfoco.com.br/sistema-reprodutor-genital/sistema-reprodutor-feminino-aparelho-genital/placenta/>.
- Platt, M. (2014). Outcomes in preterm infants. *Public Health*, *128*(5), 399–403. doi: 10.1016/j.puhe.2014.03.010
- Qarz, F. (2019, September 27). Periodontium anatomy and physiology - Periodontology. Retrieved from <https://dentistrybook.net/periodontium-anatomy-and-physiology-periodontology>.
- Ream, M. A., & Lehwald, L. (2018). Neurologic Consequences of Preterm Birth. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, *18*(8). doi: 10.1007/s11910-018-0862-2
- Ren, H., & Du, M. (2017). Role of Maternal Periodontitis in Preterm Birth. *Frontiers in Immunology*, *8*. doi: 10.3389/fimmu.2017.00139
- Renzo, G. C. D., Giardina, I., Clerici, G., Brillo, E., & Gerli, S. (2016). Progesterone in normal and pathological pregnancy. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, *27*(1). doi: 10.1515/hmbci-2016-0038
- Reynolds, M. A., Kao, R. T., Camargo, P. M., Caton, J. G., Clem, D. S., Fiorellini, J. P., ... Nevins, M. L. (2015). Periodontal Regeneration – Intrabony Defects: A Consensus Report From the AAP Regeneration Workshop. *Journal of Periodontology*, *86*(2-s). doi: 10.1902/jop.2015.140378
- Rikken, J. F., Kowalik, C. R., Emanuel, M. H., Mol, B. W. J., Veen, F. V. D., Wely, M. V., & Goddijn, M. (2017). Septum resection for women of reproductive age with a septate uterus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. doi: 10.1002/14651858.cd008576.pub4

- Rocha, J. S., Arima, L., Chibinski, A. C., Werneck, R. I., Moysés, S. J., & Baldani, M. H. (2018). Barriers and facilitators to dental care during pregnancy: a systematic review and meta-synthesis of qualitative studies. *Cadernos De Saúde Pública*, 34(8). doi: 10.1590/0102-311x00130817
- Roshna, T., & Nandakumar, K. (2012). Generalized Aggressive Periodontitis and Its Treatment Options: Case Reports and Review of the Literature. *Case Reports in Medicine*, 2012, 1–17. doi: 10.1155/2012/535321
- Sabbah, W., Gomaa, N., & Gireesh, A. (2018). Stress, allostatic load, and periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 78(1), 154–161. doi: 10.1111/prd.12238
- Saini, N., & Walia, M. (2015). Relationship between periodontal diseases and preterm birth: Recent epidemiological and biological data. *International Journal of Applied and Basic Medical Research*, 5(1), 2. doi: 10.4103/2229-516x.149217
- Schmitt, J., Arnold, K., Druschke, D., Swart, E., Grählert, X., Maywald, U., ... Rüdiger, M. (2016). Early comprehensive care of preterm infants—effects on quality of life, childhood development, and healthcare utilization: study protocol for a cohort study linking administrative healthcare data with patient reported primary data. *BMC Pediatrics*, 16(1). doi: 10.1186/s12887-016-0640-8
- 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): e0129060. doi: 10.1371/journal.pone.0129060
- Sekiguchi, A., Nakai, A., Kawabata, I., Hayashi, M., & Takeshita, T. (2013). Type and Location of Placenta Previa Affect Preterm Delivery Risk Related to Antepartum Hemorrhage. *International Journal of Medical Sciences*, 10(12), 1683–1688. doi: 10.7150/ijms.6416
- Shaddox, L., & Walker, C. B. (2010). Treating chronic periodontitis: current status, challenges, and future directions. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry*, 2,

79–91. doi: 10.2147/cciden.s7712

- Shah, M., Muley, A., & Muley, P. (2013). Effect of nonsurgical periodontal therapy during gestation period on adverse pregnancy outcome: a systematic review. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 26(17), 1691–1695. doi: 10.3109/14767058.2013.799662
- Shivakumar, M., Govindaraju, P., Venugopal, S., Sethuraman, S., Ramaiah, S., & Mukundan, S. (2015). Maternal periodontal disease and preterm birth: A case-control study. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 19(5), 512. doi: 10.4103/0972-124x.164751
- Silva, M. K. D., Carvalho, A. C. G. D., Alves, E. H. P., Silva, F. R. P. D., Pessoa, L. D. S., & Vasconcelos, D. F. P. (2017). Genetic Factors and the Risk of Periodontitis Development: Findings from a Systematic Review Composed of 13 Studies of Meta-Analysis with 71,531 Participants. *International Journal of Dentistry*, 2017, 1–9. doi: 10.1155/2017/1914073
- Simpson, T. C., Weldon, J. C., Worthington, H. V., Needleman, I., Wild, S. H., Moles, D. R., ... Ihezor-Ejiofor, Z. (2015). Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. doi: 10.1002/14651858.cd004714.pub3
- Soma-Pillay, P., Catherine, N.-P., Tolppanen, H., Mebazaa, A., & Tolppanen, H. (2016). Physiological changes in pregnancy. *Cardiovascular Journal of Africa*, 27(2), 89–94. doi: 10.5830/CVJA-2016-021
- Stadelmann, P., Alessandri, R., Eick, S., Salvi, G. E., Surbek, D., & Sculean, A. (2013). The potential association between gingival crevicular fluid inflammatory mediators and adverse pregnancy outcomes: a systematic review. *Clinical Oral Investigations*, 17(6), 1453–1463. doi: 10.1007/s00784-013-0952-0

- Steinberg, B. J., Hilton, I. V., Iida, H., & Samelson, R. (2013). Oral Health and Dental Care During Pregnancy. *Dental Clinics of North America*, 57(2), 195–210. doi: 10.1016/j.cden.2013.01.002
- Takahashi, R., Ota, E., Hoshi, K., Naito, T., Toyoshima, Y., Yuasa, H., ... Nango, E. (2017). Fluoride supplementation (with tablets, drops, lozenges or chewing gum) in pregnant women for preventing dental caries in the primary teeth of their children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. doi: 10.1002/14651858.cd011850.pub2
- Tal, R., Taylor, H. S., Burney, R. O., Mooney, S. B., & Giudice, L. C. (2015). Endocrinology of Pregnancy.
- Teshome, A., & Yitayeh, A. (2016). Relationship between periodontal disease and preterm low birth weight: systematic review. *Pan African Medical Journal*, 24. doi: 10.11604/pamj.2016.24.215.8727
- Tonetti, M. S., Greenwell, H., & Kornman, K. S. (2018). Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of Clinical Periodontology*, 45. doi: 10.1111/jcpe.12945
- Varela-Centelles, P., Diz-Iglesias, P., Estany-Gestal, A., Seoane-Romero, J. M., Bugarín-González, R., & Seoane, J. (2016). Periodontitis Awareness Amongst the General Public: A Critical Systematic Review to Identify Gaps of Knowledge. *Journal of Periodontology*, 87(4), 403–415. doi: 10.1902/jop.2015.150458
- Vogel, J. P., Chawanpaiboon, S., Moller, A.-B., Watananirun, K., Bonet, M., & Lumbiganon, P. (2018). The global epidemiology of preterm birth. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 52, 3–12. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.04.003
- Vogt, M., Sallum, A. W., Cecatti, J. G., & Morais, S. S. (2012). Factors associated with the prevalence of periodontal disease in low-risk pregnant women. *Reproductive*

*Health*, 9(1). doi: 10.1186/1742-4755-9-3

Weiss, E., Abele, H., Bartz, C., Franz, M., Fischer, T., Gembruch, U., ... Wolff, F. (2014). S1-Guideline: Management of Late-term and Post-term Pregnancy. *Geburtshilfe Und Frauenheilkunde*, 74(12), 1099–1103. doi: 10.1055/s-0034-1383314

Xiao, J., Alkhers, N., Kopycka-Kedzierawski, D. T., Billings, R. J., Wu, T. T., Castillo, D. A., ... Eliav, E. (2019). Prenatal Oral Health Care and Early Childhood Caries Prevention: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Caries Research*, 53(4), 411–421. doi: 10.1159/000495187