



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**A DOENÇA PERIODONTAL EM GESTANTES COMO FATOR DE
RISCO PARA PARTO PREMATURO E BAIXO PESO À
NASCENÇA- REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho submetido por

Mariana de Jesus Figueira Galhardo

para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

outubro de 2021



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**A DOENÇA PERIODONTAL EM GESTANTES COMO FATOR DE
RISCO PARA PARTO PREMATURO E BAIXO PESO À
NASCENÇA- REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho submetido por
Mariana de Jesus Figueira Galhardo
para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutor José Grillo Evangelista

e coorientado por
Mestre Paulo Mascarenhas

outubro de 2021

Agradecimentos

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer ao meu orientador Prof. Doutor José Grillo Evangelista, por todo o apoio, incentivo e motivação ao longo destes 6 anos. Por toda ajuda e disponibilidade para que esta dissertação tivesse concretizado, um obrigada por tudo.

Ao meu coorientador, Mestre Paulo Mascarenhas, pela ajuda incansável, por toda a disponibilidade e paciência ao longo deste projeto.

Aos meus pais, pela oportunidade de estudar num ensino de excelência, por toda a educação, bom senso e por todos os valores que me transmitiram para que fizessem de mim a pessoa que sou hoje. Nada disto seria possível sem vocês, estarei eternamente grata por tudo.

Às minhas colegas de box, Marta Costa e Sara Lopes, por terem sido os grandes pilares deste último ano, por todo o companheirismo e por todas as vezes que aturaram este péssimo humor matinal.

À Joana Maximiano, não existem palavras suficientes para agradecer por esta amizade sem fim, pelos desabafos e por todo o apoio ao longo deste percurso. Obrigada por teres estado sempre lá desde o primeiro dia, seguimos juntas.

Ao André Silva, por esta amizade de 6 anos, por teres sempre acreditado em mim, mesmo quando eu duvidava das minhas próprias capacidades.

À Leticia Garcia, por todas as palavras amigas e sábias nos bons e nos maus momentos. Apesar da distância continuarei sempre aqui.

Ao Bernardo Silva, por todo o amor e carinho, pela paciência sem fim e por todo o apoio incondicional nesta caminhada.

À Cooperativa Egas Moniz, por ter sido a minha segunda casa durante 6 anos, por todas as amizades traçadas durante este caminho e por todos os ensinamentos transmitidos ao longo deste percurso.

Resumo

Objetivo: Esta revisão sistemática pretende demonstrar a evidência científica no que se refere à doença periodontal em gestantes como um fator de risco para o parto prematuro e baixo peso à nascença.

Métodos: A estratégia de pesquisa bibliográfica foi realizada a partir de 3 bases de dados universais: PubMed, Cochrane Central e B-on, tendo sido selecionados artigos sem qualquer limite temporal. Foram incluídos 15 estudos nesta revisão sistemática, de acordo com os critérios de inclusão, que posteriormente integraram a meta-análise. A formulação da questão de pesquisa estruturou-se de acordo com os componentes do acrónimo PECO. De forma a avaliar o risco de enviesamento, foi utilizada a escala Newcastle-Ottawa. As meta-análises e meta-regressões foram realizadas através do software *Open Meta [Analyst]* com recurso ao método *Restricted Maximum Likelihood*. Foi considerado haver suporte estatístico, sempre que o valor de significância associado ao resultado dos testes estatísticos aplicados fosse inferior a 0.05.

Resultados: A incidência da doença periodontal nas gestantes mostrou ter influência no parto prematuro (OR=3.304; 1.721,-6.345 IC 95%), no baixo peso à nascença (OR=2.035; 0.95,-4.540 IC 95%) e nas duas condições combinadas (OR=2.300; 1.566,-3.377 IC 95%). As meta-regressões da idade, latitude e longitude apenas foram consideradas no BPN. Para a significância dos respetivos coeficientes das meta-regressões, foi obtido um valor de $p=0.03$ relativamente à idade e um valor de $p<0.01$ para as variáveis latitude e longitude.

Conclusão: Os resultados desta revisão sugerem uma associação entre a doença periodontal e os resultados adversos da gravidez como o parto prematuro e o baixo peso à nascença. No entanto, é necessário a realização de mais estudos para avaliar de que forma fatores de risco como hábitos de higiene oral, tabagismo e baixo nível socioeconómico afetam esta associação.

Palavras-Chave: doença periodontal, baixo peso à nascença, parto prematuro, periodontite

Abstract

Objective: This systematic review has its goal to show the scientific evidence in regards to periodontal disease during pregnancy as a risk factor in premature birth and low birth weight.

Methods: The search review strategy was made using 3 universal data bases: PubMed, Cochrane Central e B-on, having been selected articles with no date limit. There were 15 studies included according to the criteria previously chosen. The search question was structured around the criteria on the acronym PECO.

To properly analyze the bias risk, the Newcastle-Ottawa scale has been used.

Meta-analysis and Meta-regressions were made using the *Open Meta [Analyst]* with the *Restricted Maximum Likelihood* method. It has been considered having statistical support as long as the significance value associated with the results of the statistical tests applied being lower than 0,05.

Results: The incidence in periodontal disease during pregnancy has shown having effect on premature birth (OR=3.304; 1.721,-6.345 IC 95%), low birth weight (OR=2.035; 0.95,-4.540 IC 95%) and both values together (OR=2.300; 1.566,-3.377 IC 95%). Age, latitude and longitude meta-regressions were only considered for BPN. For the significance in coefficients in meta regressions, a value of $p=0.03$ has been obtained regarding age and a value of $p<0.01$ for latitude and longitude.

Conclusion: The review results reveal an association between periodontal disease and adverse pregnancy outcomes such as preterm birth and low birth weight. However, further studies are needed to assess how risk factors such as oral hygiene habits, smoking and low socioeconomic status affect this association.

Keywords: Periodontal disease, periodontitis, premature birth, low birth weight

Índice Geral

I. INTRODUÇÃO	13
1. Doença Periodontal.....	13
2. Biofilme Oral	14
3. Patogénese da Doença Periodontal.....	16
4. Gravidez e as alterações orais.....	16
5. Parto Prematuro e Baixo Peso à Nascimento	17
6. Objetivo	18
II. MATERIAIS E MÉTODOS	19
1. Definição da pergunta de pesquisa e nomenclatura PECO	19
2. Pesquisa Sistemática	19
3. Critérios de Inclusão e Exclusão	20
4. Seleção e avaliação dos estudos	20
5. Análise Estatística.....	21
III. RESULTADOS	23
1. Resultados de Pesquisa	23
2. Fluxograma PRISMA	24
3. Análise Descritiva.....	25
4. Risco de Viés	31
5. Meta-Análise	33
5.1. Baixo Peso à Nascimento.....	33
5.2. Parto Prematuro.....	36
5.3. Parto Prematuro e Baixo Peso à Nascimento.....	39
IV. DISCUSSÃO	43
V. CONCLUSÃO	47
VI. BIBLIOGRAFIA	49
ANEXOS	

Índice de Figuras

Figura 1 – Fase de evolução da doença periodontal: 1-Gengiva Saudável, 2-Gengivite, 3-Periodontite Moderada, 4- Periodontite Avançada (Adaptado de Kianne et al em 2017 (9)).	15
Figura 2 – Fluxograma de pesquisa de acordo com o PRISMA	24
Figura 3 – Gráfico de sinais de risco de viés dos estudos incluídos.	31
Figura 4 – Gráfico Summary plot alegórico aos domínios avaliados dos risco de viés.	32
Figura 5 – Forest plot representativo da meta-análise de OR de baixo peso à nascença na doença periodontal.	33
Figura 6 – Meta-regressão representativa da idade média (anos) em função do log OR do baixo à nascença na doença periodontal.	34
Figura 7 – Meta-regressão representativa da latitude (graus) em função do log OR do baixo peso à nascença na doença periodontal.	34
Figura 8 – Meta-regressão da longitude (graus) em função do log OR do baixo peso à nascença na doença periodontal.	35
Figura 9 – Forest plot representativo da meta-análise de OR do parto prematuro na doença periodontal.	36
Figura 10 – Meta-regressão representativa da idade média (anos) em função do log OR do parto prematuro na doença periodontal.	37
Figura 11 – Meta-regressão representativa da latitude (graus) em função do log OR do parto prematuro na doença periodontal.	37
Figura 12 – Meta-regressão representativa da longitude (graus) em função do log OR do parto prematuro na doença periodontal.	38
Figura 13 – Forest plot representativo da meta-análise de OR do parto prematuro e baixo peso à nascença na doença periodontal.	39
Figura 14 – Meta-regressão representativa da idade média (anos) em função do log OR do baixo peso à nascença e parto prematuro na doença periodontal.	40
Figura 15 – Meta-regressão representativa da latitude (graus) em função do log OR do baixo peso à nascença e parto prematuro na doença periodontal.	40
Figura 16 – Meta-regressão representativa da longitude (graus) em função do log OR do baixo peso à nascença e parto prematuro na doença periodontal	41

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Critérios de inclusão e exclusão aplicados na pesquisa da revisão sistemática 20

Tabela 2 -Pesquisa efetuada através das bases de dados universais: PubMed, B-on e Cochrane. Resultado total: estudos publicados até abril de 2021 23

Tabela 3 - Tabela de evidência dos artigos da revisão sistemática. Siglas/Abreviaturas: PPT- Parto Prematuro, GC-Gestação Completa, BPN- Baixo Peso À Nascimento, PN- Peso Normal, PS- Profundidade de Sondagem, CAL- Perda de Inserção Clínica 26

Lista de Siglas

BPN – Baixo Peso À Nascimento
CAL – Perda de Inserção Clínica
DP – Doença Periodontal
g - gramas
GC – Gestação Completa
IL-1 β – Interleucina 1 beta
IL-6 – Interleucina-6
IL-8 – Interleucina-8
mm – milímetros
MMPs – Metaloproteinases da Matriz
OMS – Organização Mundial de Saúde
OR – Odds Ratio
PGE2 – Prostaglandina E2
PN – Peso Normal
PPT – Parto Prematuro
PS – Profundidade de Sondagem
PT – Parto Normal
TNF- α – Fator de Necrose Tumoral Alfa

I. INTRODUÇÃO

1. Doença Periodontal

A doença periodontal (DP) é uma doença oral inflamatória crônica que apresenta uma elevada taxa de prevalência na população mundial, representado assim um enorme problema de saúde pública (1,2). Tem como principais consequências a perda dentária, deficiência na mastigação, carência nutricional e redução da qualidade de vida (3,4). Esta doença é definida como sendo multifatorial, mas particularmente causada por bactérias gram-negativas, provindas do biofilme e que estimulam uma inflamação exacerbada nos tecidos (gingivite) ou que levam a destruição dos tecidos de suporte (periodontite) (2,5).

A gingivite é uma condição inflamatória do tecido gengival mais frequentemente causada por depósitos de placa bacteriana localizados no sulco gengival ou próximo deste. Dentro de todas as doenças periodontais, a gingivite é considerada a mais comum, em que existem várias formas de manifestação com base na aparência clínica, duração da infecção, gravidade e etiologia. Os microorganismos mais fortemente associados à sua etiologia incluem espécies pertencentes aos gêneros *Streptococcus*, *Fusobacterium*, *Actinomyces*, *Veilonella*, *Treponema*, *Bacteroides*, *Capnocytophaga* e *Eikenella*. Esta patologia é assim uma condição reversível, uma vez que ao remover os agentes etiológicos através da realização de uma higienização adequada consegue-se um restabelecimento da saúde periodontal. Os principais sinais e sintomas são o inchaço e vermelhidão gengival, sangramento ao escovar, retracção gengival e edema. A gingivite se não for devidamente tratada, pode progredir para periodontite (6,7,8).

A periodontite é caracterizada por alterações inflamatórias destrutivas que afetam os tecidos de suporte dos dentes, e como consequência leva à perda do ligamento periodontal, cemento radicular e osso alveolar. Se não for tratada resulta na inflamação e de infecção dos tecidos mais profundos, alterando a hemostasia óssea e causando assim a perda dentária (9,10,11). A doença desenvolve-se quando o sistema imunológico do hospedeiro reage exageradamente à presença de bactérias, levando a uma situação de disbiose, em que existe um desequilíbrio entre os organismos e a resposta do hospedeiro, com a redução do número de microorganismos designados benéficos e com o aumento da patogenicidade aderida à superfície mucosa (12).

O osso alveolar é assim reabsorvido pelos osteoclastos, as fibras de colagénio são degradadas pelas metaloproteinases da matriz (MMPs) com a consequente migração apical do epitélio juncional, formação de bolsas periodontais, perda de inserção clínica, mobilidade dentária e recessão gengival (13).

O principal agente causador da periodontite é a colonização bacteriana, embora existam outros fatores que desempenham um papel determinante como fatores etiológicos secundários, acelerando a propagação e o desenvolvimento da doença, sendo eles a placa bacteriana, fatores genéticos, défice nutricional, género, stress, tabaco, má higienização oral, diabetes, e gravidez (14).

2. Biofilme Oral

O biofilme oral é um dos ecossistemas mais complexos e dinâmicos e possui mais de 700 espécies bacterianas, formando uma matriz protetora. Existe um equilíbrio dinâmico entre o hospedeiro e a microbiota oral, embora mudanças substanciais no ambiente possam levar a alterações na composição microbiana dos biofilmes orais, levando a uma condição de doença. A acumulação microbiana que adere à superfície dentária é estrutural e organizada devido às glicoproteínas salivares derivadas da matriz orgânica e produtos microbianos extracelulares. O sistema circulatório primitivo no biofilme auxilia na distribuição de nutrientes e excreta resíduos metabólicos que se geram (15,16,17).

A acumulação de biofilme é amplamente classificada como biofilme supragengival em que este se encontra na margem gengival ou acima dela, em contraste, o biofilme subgengival é encontrado abaixo da margem gengival entre o dente e o sulco gengival. Os diferentes tipos de biofilme estão envolvidos em processos significativamente diferentes, uma vez que o biofilme supragengival predispõe para gengivite, enquanto o biofilme subgengival pode levar ao desenvolvimento de periodontite (17).

O biofilme é essencialmente formado por uma microbiota bacteriana, contudo existem microorganismos não bacterianos como protozoários, vírus e fungos (e.g. leveduras) que fazem assim parte da comunidade polimicrobiana. Além disso, estes contêm células hospedeiras como células epiteliais, macrófagos e leucócitos. Os microorganismos produzem uma matriz extracelular em que as células do biofilme

encontram-se incorporadas. Esta matriz é constituída por componentes orgânicos como as glicoproteínas da saliva, polissacáridos, albumina e lípidos (18,19).

Inicialmente, as bactérias que colonizam a superfície do dente são as gram-positivas e as bactérias anaeróbias facultativas como as *Actinomyces spp* e *Streptococcus oralis*. Estas bactérias não apenas aderem à superfície do dente como também interagem entre si. Como um processo contínuo, existe a transição de um ambiente aeróbio para um ambiente privado de oxigénio onde as bactérias anaeróbias negativas como *Prevotella intermedia*, *Capnocytopaga spp*, *Fusobacterium nucleatum* predominam e posteriormente atraem colonizadores tardios como as espécies do complexo vermelho: *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* e *Treponema denticola*, que promovem a destruição dos tecidos de suporte, causando assim periodontite (19,20).

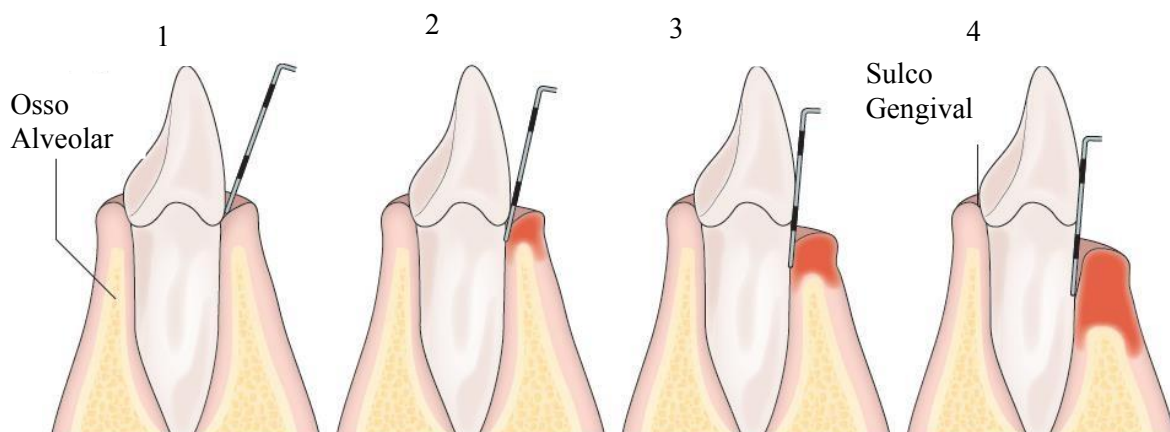


Figura 1 – Fase de evolução da doença periodontal: 1-Gengiva Saudável, 2-Gengivite, 3-Periodontite Moderada, 4- Periodontite Avançada (Adaptado de Kianne et al em 2017 (9)).

3. Patogénese da Doença Periodontal

Face à presença e progressão do biofilme no espaço subgingival, existe uma resposta inflamatória com a produção de toxinas no periodonto. Estas estimulam a destruição dos tecidos de suporte periodontais, conduzindo à possível perda dentária (21).

O processo inflamatório é iniciado através da libertação de altas concentrações de mediadores inflamatórios como as citocinas, quimiocinas, óxido nítrico, prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos. Todos estes mediadores são sintetizados por células endoteliais, leucócitos, linfócitos e fibroblastos no tecido gengival. As citocinas, apresentam um grupo designado de interleucinas sendo as mais importantes para este processo as: interleucina 1 beta (IL-1 β); interleucina-8 (IL-8); interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), estas estimulam um processo de inibição de formação e reabsorção óssea. Para além destas, as prostaglandinas e as metaloproteinases da matriz (MMPs) contribuem para o processo de degradação da matriz extracelular, reabsorção óssea e inibição da síntese de colagénio (22,23).

4. Gravidez e as alterações orais

Durante a gravidez, ocorrem diversas mudanças fisiológicas e hormonais no organismo da mulher. As mudanças mais significativas são o aumento da produção de estrogénio e progesterona, a produção destas hormonas aumenta gradualmente no 8º mês da gravidez. Durante o último mês de gravidez, as concentrações de progesterona permanecem relativamente constantes, enquanto os níveis de estrogénio continuam a subir. Estas alterações hormonais podem influenciar os tecidos periodontais por diferentes mecanismos como a interferência da composição da microflora subgingival, e a estimulação de produção de mediadores inflamatórios (24,25).

As principais alterações na cavidade oral durante a gravidez são o aumento da permeabilidade e da vascularização dos tecidos periodontais, podendo provocar edema gengival, hiperplasia das papilas dentárias e aumento do fluido crevicular que pode conduzir a uma gengivite gravídica. Esta é a doença oral mais frequente na gravidez, com uma prevalência de 40-75%. Aproximadamente 50% das mulheres com gengivite, enfrentarão exacerbação desta condição durante a gravidez devido às alterações dos níveis de estrogénio e de progesterona combinado com alterações na microbiota oral. A gravidez

é assim um processo fisiológico que associado à doença periodontal tem efeitos subsequentes como o parto prematuro, pré-eclampsia, diabetes gestacional, baixo peso à nascença, ou até mesmo em casos extremos a perda do feto (26,27).

5. Parto Prematuro e Baixo Peso à Nascença

O parto prematuro e baixo peso à nascença representam um grande problema de saúde pública. O baixo peso à nascença (BPN) foi definido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como um peso inferior a 2500g, e é ainda classificado como muito baixo peso à nascença (<1500g) ou extremo baixo peso à nascença (<1000g) (27).

O BPN foi reconhecido como um importante determinante na mortalidade infantil, responsável por 75-80% das mortes, sendo que os fetos têm maior probabilidade de morrer durante o período neonatal e os sobreviventes são mais propensos a terem problemas no desenvolvimento neuronal e de apresentarem anomalias congénitas (28,29).

O BPN pode provir de um crescimento intrauterino demorado ou de um curto período de gestação (parto prematuro), sendo este definido pela OMS como qualquer nascimento antes das 37^a semanas de gestação e é subdividido com base na idade gestacional, em parto prematuro extremo (<28 semanas), muito pré-termo (28-32 semanas) e pré-termo moderado ou tardio (32-37 semanas completas de gestação). As causas do nascimento prematuro são complexas, sendo que, fatores maternos, fetais e placentários contribuem para o seu desenvolvimento (30).

Existem duas vias principais que estabelecem uma ligação entre o processo de infecção e a ocorrência de parto prematuro e baixo peso à nascença. A primeira via designada por direta, é aquela em que, os microorganismos invadem a unidade fetoplacentária por disseminação hematogénica. Outra via é a ascendente através do trato geniturinário. A via direta é considerada a principal via de infecção em tecidos placentários e microorganismos tais como *Fusobacterium nucleatum*, *Campylobacter rectus*, *Porphyromonas gingivalis* e *Bergeyella spp* foram considerados os principais responsáveis pelos resultados adversos durante a gravidez. Mecanismos indiretos promovidos por mediadores inflamatórios produzidos nos tecidos periodontais afetam diretamente a unidade fetoplacentária e aumentam a inflamação sistémica (31,32,33).

Neste sentido, a doença periodontal representa uma via infecciosa prejudicial à unidade feto-placentária, servindo assim como reservatório de microorganismos anaeróbios gram negativos e dos seus produtos tais como os lipopolissacarídeos e endotoxinas (34,35). Para além disso existe um aumento dos níveis de IL-1 β , IL-6, PGE2 e TNF- α que podem induzir a rutura do saco amniótico, seguido de contrações uterinas que poderão desencadear o parto prematuro e o baixo peso à nascença (25,36).

Durante a gravidez normal, os níveis intra-amnióticos desses mediadores aumentam fisiologicamente até que um nível limite seja alcançado, altura em que ocorrem as contracções e a dilatação do colo do útero. A produção anormal desses mediadores tem como consequência o parto prematuro e o baixo peso à nascença (37).

6. Objetivo

O objetivo primordial desta revisão sistemática, foi avaliar a evidência presente na literatura científica atual, de modo a associar a presença da doença periodontal em gestantes como um fator de risco para o parto prematuro e baixo peso à nascença.

II. MATERIAIS E MÉTODOS

1. Definição da pergunta de pesquisa e nomenclatura PECO

A presente revisão sistemática pretende responder à seguinte pergunta de pesquisa: “A doença periodontal em gestantes é um fator de risco para o parto prematuro e baixo peso à nascença ?”

A formulação da questão de pesquisa vai-se estruturar de acordo com os componentes do acrónimo PECO:

P - Gestantes que deram à luz antes da 37^a semana de gestação e/ou recém-nascidos com um peso inferior a 2500 gramas;

E- Ter doença periodontal;

C – Não ter doença periodontal;

O - Proporção de partos prematuros e de recém-nascidos com baixo peso à nascença.

2. Pesquisa Sistemática

A pesquisa da revisão sistemática foi realizada de acordo com as diretrizes PRISMA (38), a partir de três bases de dados eletrónicas universais: PubMed, Cochrane Central e B-on. Para além do acesso a estas bases de dados, foi realizada uma pesquisa manual nas seguintes revistas: “Journal Of Clinical Periodontology”, “Journal of Periodontal Research” e Journal of Periodontology”. A pesquisa foi realizada de forma sequencial, em que inicialmente as palavras-chave foram pesquisadas de uma forma individualizada, e de seguida foram realizadas diferentes combinações das mesmas, utilizando operadores booleanos. Foi possível assim, observar de uma forma global todos os estudos considerados importantes para esta revisão.

3. Critérios de Inclusão e Exclusão

Para selecionarmos os artigos de interesse de entre os resultados da pesquisa sistemática, foi definido um conjunto de critérios de inclusão e exclusão.

Tabela 1 - Critérios de inclusão e exclusão aplicados na pesquisa da revisão sistemática

Critérios de Inclusão	Critérios de Exclusão
Estudos Caso-Controlo (Retrospectivos)	Estudos que não apresentam a definição da doença periodontal de forma concisa e clara
Gestantes que deram à luz antes da 37ª semana	Administração de antibioterapia durante o tempo de gravidez
Gestantes portadoras de fetos com um peso inferior a 2500 gramas	Gestantes que apresentam anomalias congénitas
Estudos em Humanos	Estudos Coorte (Prospectivos) Gestantes que tenham recebido tratamento periodontal

4. Seleção e avaliação dos estudos

Após finalizada a pesquisa sistemática e de acordo com os critérios de inclusão e exclusão definidos, foi realizada uma triagem criteriosa que incluiu todos os artigos que se encontravam de acordo com os mesmos.

Os artigos foram inicialmente selecionados de acordo com a leitura do título e resumo, e posteriormente, pela leitura integral. Para além da selecção dos artigos através das bases de dados electrónicas universais, foi realizada uma pesquisa manual em diversas revistas. Foram revistos artigos em inglês sem qualquer limitação temporal. Todos os artigos que não se encontravam de acordo com os critérios de inclusão foram eliminados.

Foi criado uma tabela contendo os dados relevantes de cada estudo selecionado, nomeadamente, autor, ano de publicação, tipo de estudo, local de estudo, critérios de exclusão e inclusão, número de gestantes, idade das participantes, e definição da doença periodontal.

Para avaliar o risco de enviesamento dos estudos desta revisão, foi utilizada a escala Newcastle-Ottawa (39). Esta é a que melhor se adapta ao tipo de estudos utilizados. Esta ferramenta avalia ao longo de vários domínios, a qualidade metodológica dos estudos. De acordo com esta escala foram avaliados 8 domínios distintos em forma de perguntas. Para cada domínio foi atribuído uma das seguintes classificações: baixo risco de viés em que toda a informação se encontra de forma clara e precisa; moderado risco de viés em que os estudos podem não apresentar a informação disponível para responder à pergunta do domínio em questão; alto risco de viés em que os estudos apresentam informações divergentes aquelas que pretendemos responder. Os estudos que apresentassem duas ou mais respostas negativas foram classificados como estudos com alto risco de viés, os estudos que reportaram todas as respostas positivas foram denominados com baixo risco de viés. Por fim, os estudos que apresentassem um ou mais domínios com risco moderado, ou um domínio moderado e outro considerado como alto risco foram categorizados como moderado risco de viés.

De modo a visualizar os resultados do risco de viés como figuras, foi utilizada a ferramenta the robvis web visualization tool. (40)

5. Análise Estatística

Foram realizadas meta-análises e meta-regressões através do software *Open Meta [Analyst]* com recurso ao método *Restricted Maximum Likelihood* (41). Foi considerado haver suporte estatístico, sempre que o valor de significância associado ao resultado dos testes estatísticos aplicados fosse inferior a 0.05.

O odds ratio permite avaliar a relação entre o número de gestantes que estiveram expostas a doença periodontal e o número de controlos que tiveram ou não essa exposição com possibilidade de virem a desenvolver partos prematuros e recém-nascidos com baixo peso à nascença.

Realizaram-se três meta-análises, estas avaliaram respectivamente a doença periodontal como fator de risco para o baixo peso à nascença, para o parto prematuro, e para as duas condições juntas.

O intervalo de confiança de 95% assinala o nível de incerteza relativamente aos valores de magnitude de efeito estandardizados. De forma a avaliar o grau de discordância relacionado com cada resultado apresentado foi utilizado o índice de heterogeneidade (I^2) e foi classificado como elevado, sempre que este fosse superior a 50%. Foi considerado haver suporte estatístico sempre que valor de significância (p) associado ao resultado do teste estatístico aplicado fosse inferior a 0.05.

Realizou-se a análise de sensibilidade das meta-análises a cada um dos estudos integrados através dos resultados presentes nos gráficos *Leave-one-out*.

Foram criados gráficos de folhas (*Forest Plots*), para visualizar as informações dos estudos de forma individualizada, assim como também a estimativa dos resultados gerais. É possível observar também de uma forma global a heterogeneidade nas meta-análises. Neste tipo de gráficos, os quadrados pretos representam os OR de cada amostra e as linhas horizontais representam o intervalo de confiança de 95%. A área dos quadrados pretos representa o peso que cada estudo contribui para o resultado final da meta-análise. A linha vertical contínua corresponde a nenhum efeito do tratamento (OR=1.0). O losango apresentado resulta do cálculo das médias ponderadas dos OR e o seu intervalo de confiança está representado na parte inferior.

Foram desenvolvidas meta-regressões para analisar se as covariáveis como a idade média, latitude, longitude poderiam estar a explicar a heterogeneidade dos resultados meta-analíticos.

III. RESULTADOS

1. Resultados de Pesquisa

Na tabela 2, é possível verificar o número total de artigos encontrados nas diferentes bases de dados universais utilizadas.

Tabela 2 -Pesquisa efetuada através das bases de dados universais: PubMed, B-on e Cochrane. Resultado total: estudos publicados até abril de 2021

BASES DE DADOS

TERMOS UTILIZADOS	PubMed	B-on	Cochrane
	Resultado total	Resultado total	Resultado total
Periodontal Disease (1)	102096	164173	585
Preterm (2)	108941	339586	8986
Low Birth Weight (3)	61048	30291	2117
Periodontitis (4)	116118	37001	5349
1 AND 2	694	287	13
1 AND 3	477	170	1
2 AND 4	752	153	37
3 AND 4	502	49	7
1 AND 2 AND 3	414	91	7
1 OR 2 OR 3	737	412	2
1 AND 2 AND 4	440	27	7

2. Fluxograma PRISMA

Numa primeira fase, foram identificadas a partir de três bases de dados eletrônicas, 1150 referências no total que posteriormente foram importadas para o programa Mendeley Desktop Software (v.1803). De seguida procedeu-se à eliminação dos duplicados, restando 682 artigos. Através de uma análise do título e do resumo foram excluídos 630 artigos, restando 52 para leitura integral. Após uma leitura criteriosa e aprofundada de cada um dos 52 artigos, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, foram excluídos mais 36 artigos. Posto isto, foram incluídos na revisão sistemática 15 artigos.

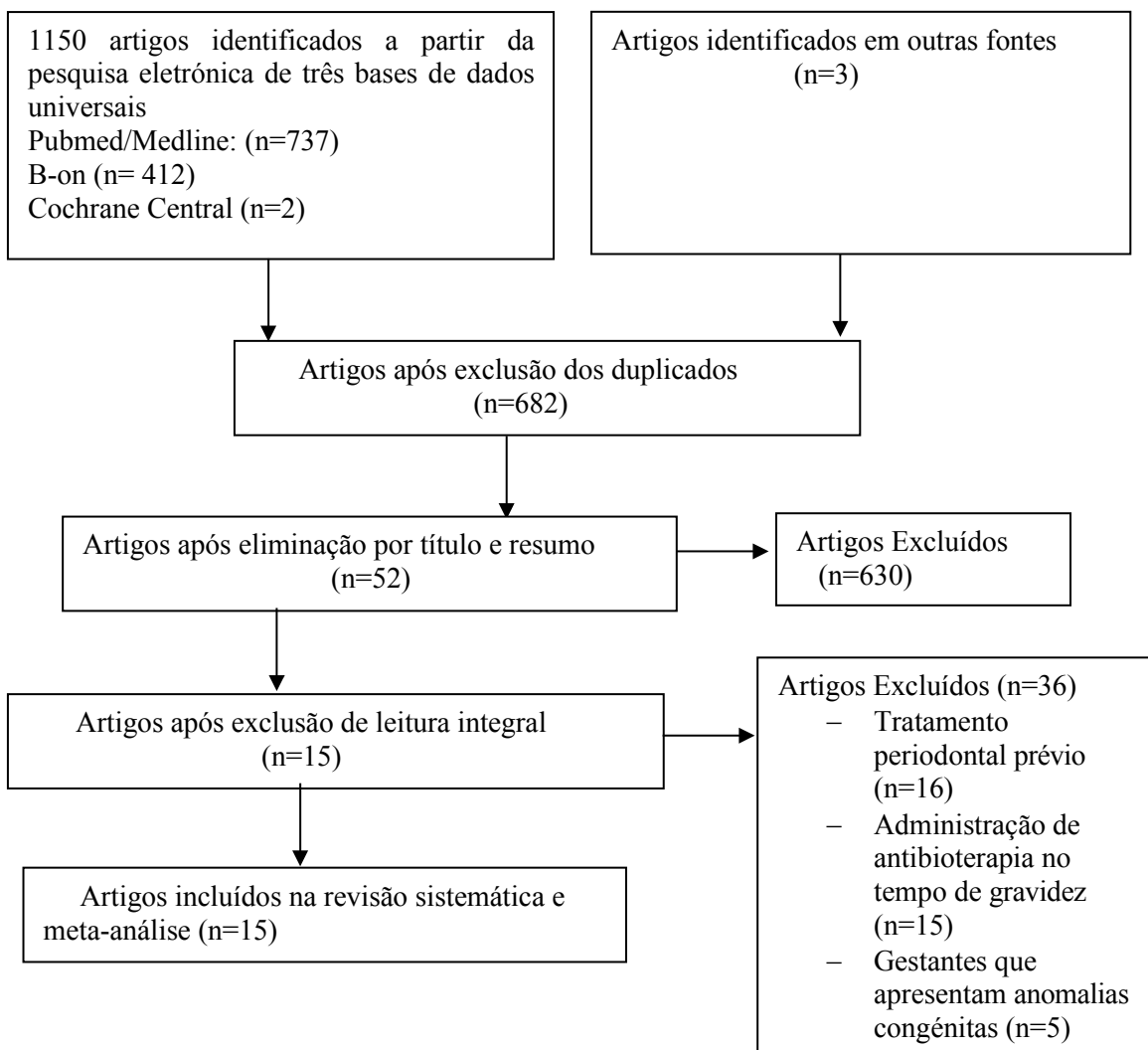


Figura 2 – Fluxograma de pesquisa de acordo com o PRISMA

3. Análise Descritiva

Na tabela 3 encontram-se todos os dados demográficos relativamente aos 15 estudos incluídos nesta revisão sistemática. Todos os estudos inseridos foram publicados entre 2002 e 2020, relatando os dados de gestantes de diferentes países. A idade nos diferentes estudos variou entre os 18 e 48 anos. Dos resultados adquiridos surgiram três grupos de estudo:

- Baixo peso à nascença em que foi definido em todos os estudos quando um recém-nascido apresenta um peso inferior a 2500 g.
- Parto prematuro em que foi classificado como qualquer nascimento antes da 37^a semana de gestação.
- Baixo peso à nascença e parto prematuro quando as gestantes possuem ambas as características.

Cinco estudos relataram informações sobre o baixo peso à nascença: (42,43,44,45,46). Um total de 707 nascimentos com baixo peso à nascença e 1552 com um peso superior a 2500g, foram considerados para esta revisão sistemática. A prevalência da doença periodontal variou entre 16.4% e 64.58%.

Oito estudos avaliaram o efeito da doença periodontal em gestantes que apresentaram como resultado o parto prematuro: (44,47,48,49,50,51,52,53). No global as gestantes deram à luz 491 recém-nascidos com parto prematuro e 1047 obtiveram uma gestação completa. A prevalência da doença periodontal variou entre os 21.60% e os 68.4%. Apenas três estudos apresentaram evidência científica sobre a doença periodontal como um fator de risco para o parto prematuro e baixo peso à nascença em simultâneo: (54,55,56). Um somatório de 182 nascimentos com parto prematuro e baixo peso foram identificados, a prevalência da doença periodontal variou entre os 22% e os 66.6%.

Os critérios periodontais usados foram diferentes nos estudos, contudo a classificação mais utilizada foi a de Lopez em 2002 (56), em que este afirma, que pelo menos 4 ou mais dentes que apresentem localizações com uma profundidade de sondagem superior ou igual a 4mm e uma perda de inserção clínica superior ou igual a 3mm, as gestantes seriam classificadas por apresentarem a doença periodontal.

Tabela 3 - Tabela de evidência dos artigos da revisão sistemática. Siglas/Abreviaturas: PPT- Parto Prematuro, GC-Gestação Completa, BPN- Baixo Peso À Nascença, PN- Peso Normal, PS- Profundidade de Sondagem, CAL- Perda de Inserção Clínica.

Autor/Ano (Referência)	Tipo de estudo	Dimensão Amostral	Prevalência da doença periodontal	Definição da doença periodontal	Idade Média (anos)	Local de estudo	Latitude	Longitude	Conclusão
(Basha et al., 2015) (42)	Caso-Controlo	Global:307 PPT:37 GC: 270 BPN:96 PN:211	PPT:54.05% GC:6.30% BPN:64.58% PN:16.11%	Pelo menos 4 ou mais dentes que apresentem localizações de PS \geq 4mm e CAL \geq 3mm	26.52	Hospital Privado (Bangalore, Índia)	12.186	77.576	A doença periodontal é um factor independente para o parto prematuro e o baixo peso à nascença
(Baskaradoss et al., 2011) (43)	Caso-Controlo	Global:300 PPT:100 GC:200	PPT:25% GC:14.5%	Pelo menos 4 ou mais dentes que apresentem localizações de PS \geq 4mm e CAL \geq 3mm	25.51	Hospital Público (Querala, Índia)	28.632	77.218	A doença periodontal está associada como um fator de risco para o parto prematuro
(Bulut et al., 2014) (54)	Caso-Controlo	Global:100 PPT/BPN:50 GC/PN:50	PPT/BPN:22% GC/PN:16%	Pelo menos 4 ou mais dentes que apresentem	26.00	Hospital Público (Esmirna, Turquia)	19.980	-102.248	A doença periodontal não foi associada como um possível fator de

				localizações de PS \geq 4mm e CAL \geq 3mm					risco para parto prematuro e baixo peso à nascença
(Cruz et al., 2005) (43)	Caso- Controlo	Global:302 BPN:102 PN:200	BPN:57.8% PN:39.0%	Pelo menos 4 dentes com CAL> 4 mm	24.52	Hospital Público (Salvador, Brasil)	-12.964	-38.505	A doença periodontal é um possível fator de risco para o baixo peso à nascença
(Cruz et al., 2009) (44)	Caso- Controlo	Global:584 BPN:164 PN:384	BPN:42.7% PN:30%	Pelo menos 4 ou mais dentes que apresentem localizações de PS \geq 4mm e CAL \geq 3mm	13-48	Hospital Público (Salvador, Brasil)	-12.136	-38.420	Existe uma associação entre a doença periodontal e o baixo peso à nascença
(Gomes-Filho et al., 2007) (55)	Caso- Controlo	Global:302 PPT/BPN:102 GC/PN:200	PPT/BPN:48% GC/PN:30.5%	Pelo menos 4 ou mais dentes que apresentem localizações de PS \geq 4mm e CAL \geq 3mm	24.20	Hospital Público (Bahia,Brasil)	-12.207	-39.036	A associação entre a doença periodontal e o parto prematuro/baixo peso à nascença foi constante

(Grandi et al., 2010) (48)	Caso- Controlo	Global:132 PPT:53 GC: 79	PPT: 47% GC:36.7%	Pelo menos 4 ou mais dentes que apresentem localizações de PS \geq 4mm e CAL \geq 3mm	25.30	Hospital Público (Buenos Aires,Argentina)	-34.603	-58.381	A doença periodontal está associada ao parto prematuro
(Jarjoura et al., 2005) (49)	Caso- Controlo	Global:203 PPT:83 GC:120	PPT:30.1% GC:17.5%	5 ou mais localizações com CAL \geq 3mm	28.60	Hospital Público (Nova Iorque, Estados Unidos)	40.840	-73.941	A doença periodontal é uma variável independente que não está associada ao parto prematuro
(Kawar et al., 2016) (50)	Caso- Controlo	Global:59 PPT:29 GC:30	PPT:37.9% GC:10%	Pelo menos 10% das localizações com PPD \geq 5mm	28.80	Clínica (Missuri,Estados Unidos)	38.632	-90.311	A doença periodontal é um factor independente para o parto prematuro
(López et al., 2002) (56)	Caso- Controlo	Global:639 PPT/BPN:30 GC/PN:609	PPT/BPN:66.6% GC/PN:34.9%	Pelo menos 4 ou mais dentes que apresentem localizações de PS \geq 4mm e CAL \geq 3mm	26.10	Clínica (Santiago,Chile)	-33.437	-70.624	Não existe diferenças significativas entre a associação da doença periodontal e o parto prematuro

									e baixo peso à nascença
(Macedo et al., 2014) (51)	Caso- Controlo	Global:296 PPT:74 GC:222	PPT:21.60% GC:13.51%	Pelo menos 4 ou mais dentes que apresentem localizações de PS \geq 4mm e CAL \geq 3mm	27.93	Hospital (Minas Gerais,Brasil)	-29.207	-51.172	A doença periodontal e o descuido da saúde oral foram associados como fatores de risco para o parto prematuro
(Moliterno et al., 2005) (45)	Caso- Controlo	Global:151 BPN:76 PN:75	BPN:60.5% PN:39.5%	Pelo menos 4 ou mais dentes que apresentem localizações de PS \geq 4mm e CAL \geq 3mm	25.00	Hospital (Rio de Janeiro,Brasil)	-21.746	-43.348	A doença periodontal foi considerada como um fator de risco para o parto prematuro
(Radnai et al.,2004) (52)	Caso- Controlo	Global:161 PPT:74 GC:82	PPT:68.4% GC:31.6%	Ter pelo menos 50% das localizações com hemorragia à sondagem e	28.20	Hospital (Szeged,Hungria)	46.253	20.140	A doença periodontal pode levar a um desenvolvimento de partos prematuros

ter pelo menos
uma
localização
com PS≥4mm

(Radnai et al., 2006) (53)	Caso- Controlo	Global:85 PPT:41 GC:44	PPT:46.3% GC:11.4%	Ter pelo menos 50% das localizações examinadas com hemorragia à sondagem e ter pelo menos uma localização com PS≥4mm	28.30	Hospital (Szeged,Hungria)	46.253	20.140	A doença periodontal pode levar a um desenvolvimento de partos prematuros
(Souza et al., 2016) (46)	Caso- Controlo	Global:951 BPN:269 PN:682	BPN:16.4% PN:17.4%	Pelo menos 4 ou mais dentes que apresentem localizações de CAL≥3mm e PS≥4mm com hemorragia à sondagem na mesma localização.	13-35	Hospital (Juazeiro,Brasil)	-9.431	-40.505	O estudo demonstrou que não existe associação entre a doença periodontal e o baixo peso à nascença

4. Risco de Viés

Na figura 3, está representado o gráfico de sinais do risco de viés dos estudos que foram incluídos na presente revisão sistemática.

O risco de viés foi analisado através de oito domínios que se encontram representados na primeira linha da tabela e descritos na legenda do fim da figura. A conclusão do risco de viés de cada estudo encontra-se refletido na última coluna da tabela e é obtida de acordo com os resultados de cada domínio avaliado.

Study	Risk of bias								Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	
(Basha et al., 2015)	+	+	X	+	+	-	+	+	-
(Baskaradoss et al., 2011)	+	+	+	+	+	+	+	+	+
(Bulut et al., 2014)	+	+	+	+	+	+	+	+	+
(Cruz et al., 2005)	+	+	+	+	-	+	+	+	+
(Cruz et al., 2009)	+	+	X	+	+	-	+	+	-
(Gomes-Filho et al., 2007)	+	+	+	+	+	+	+	+	+
(Grandi et al., 2010)	+	+	+	+	+	+	+	+	+
(Jarjoura et al., 2005)	+	+	+	+	+	+	+	+	+
(Kawar et al., 2016)	+	+	+	+	X	X	+	+	X
(López et al., 2002)	+	+	X	+	+	X	+	+	X
(Macedo et al., 2014)	+	+	+	+	+	+	+	+	+
(Moliterno et al., 2005)	+	+	X	+	-	X	+	+	X
(Radnai et al., 2004)	+	+	+	+	+	+	+	+	+
(Radnai et al., 2006)	+	+	X	+	+	X	+	+	X
(Souza et al., 2016)	+	+	+	X	+	-	+	+	-

D1: Is the Case Definition Adequate
 D2: Representativeness of the Cases
 D3: Selection of Controls
 D4: Definition of Controls
 D5: Comparability of Cases and Controls on the Basis of the Design or Analysis
 D6: Ascertainment of Exposure
 D7: Same method of ascertainment for cases and controls
 D8: Non-Response Rate

Judgement
 X High
 - Unclear
 + Low

Figura 3 – Gráfico de sinais de risco de viés dos estudos incluídos.

No primeiro, segundo, sétimo e oitavo domínios todos os estudos foram considerados de baixo risco de viés. No terceiro domínio, cinco estudos foram categorizados como alto risco de viés uma vez que a selecção dos estudos não se encontrava de acordo com a pergunta formulada, todos os restantes estudos apresentaram um baixo risco de viés. No quarto e quinto domínio apenas houve um estudo com elevado risco de viés. No sexto domínio, quatro estudos foram qualificados de alto risco de viés. Por fim, na coluna do “overall”, podemos aferir que dos 15 estudos incluídos, oito estudos apresentaram baixo risco de viés, quatro estudos foram considerados com alto risco de viés e os restantes foram denominados de risco moderado de viés, uma vez que na avaliação de cada domínio, havia informação que não se encontrava disponível nos estudos.

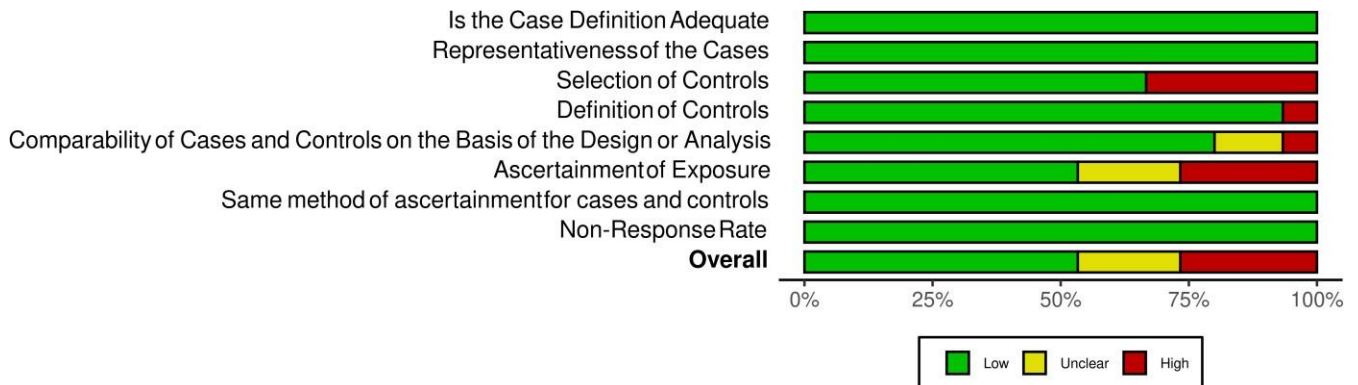


Figura 4 – Gráfico Summary plot alegórico aos domínios avaliados dos risco de viés.

No gráfico *summary plot* (figura 4) pode-se observar o risco de viés dos diferentes domínios em que foram avaliados os diversos estudos. O domínio três foi aquele que apresentou um elevado risco de viés, uma vez que a selecção do grupo controlo foi feita de forma distinta em comparação com os grupos experimentais. De seguida o domínio seis também apresentou um elevado risco de viés comparativamente aos outros domínios.

5. Meta-Análise

5.1. Baixo Peso à Nascimento

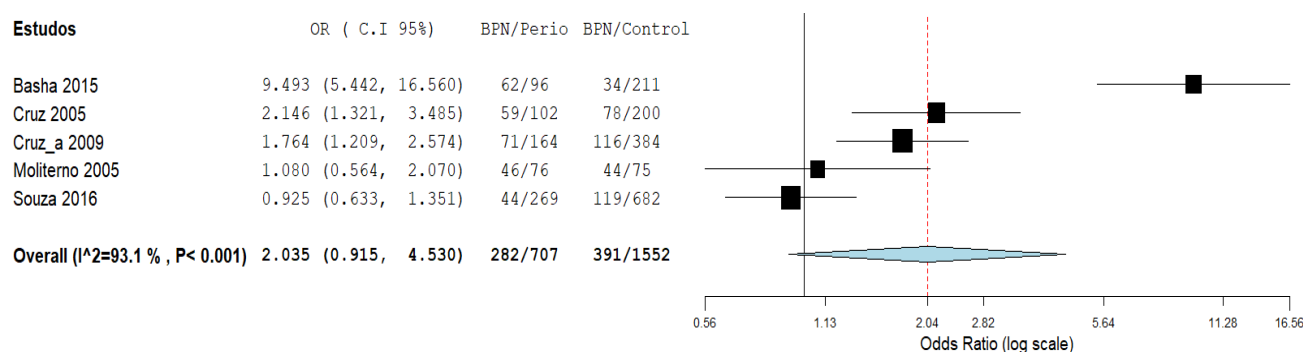


Figura 5 – Forest plot representativo da meta-análise de OR de baixo peso à nascença na doença periodontal.

O valor de OR final para BPN (Figura 5) foi de 2.035 (OR=2.035; 0.915,-4530 IC 95%), o que significa que as gestantes com doença periodontal têm 2.035 vezes maior probabilidade de vir a desenvolver recém-nascidos com baixo peso à nascença.

Nesta meta-análise é possível observar uma heterogeneidade de 93.1 %, o que sugere que existem discrepâncias entre os resultados dos estudos avaliados.

É possível verificar que dos cinco estudos analisados neste modelo analítico, o estudo de Basha et al em 2015 (41) associou às gestantes que apresentavam a doença periodontal um risco elevado de terem filhos com baixo peso nascença (OR=9.493; 5.422,-16.560 IC 95%).

O efeito refletido pelo declive da meta-regressão da idade (Figura 6), latitude (Figura 7) e longitude (Figura 8), foi estatisticamente significativo. Para a significância dos respectivos coeficientes das meta-regressões, foi obtido um valor de $p=0.03$ relativamente à idade e um valor de $p<0.01$ para as variáveis latitude e longitude.

Foi realizado também o gráfico *leave-one-out* (Figura A1, Anexo 1) de forma a avaliar o efeito de cada estudo na meta-análise. Verificou-se que nenhum estudo teve demasiado impacto no resultado meta-analítico.

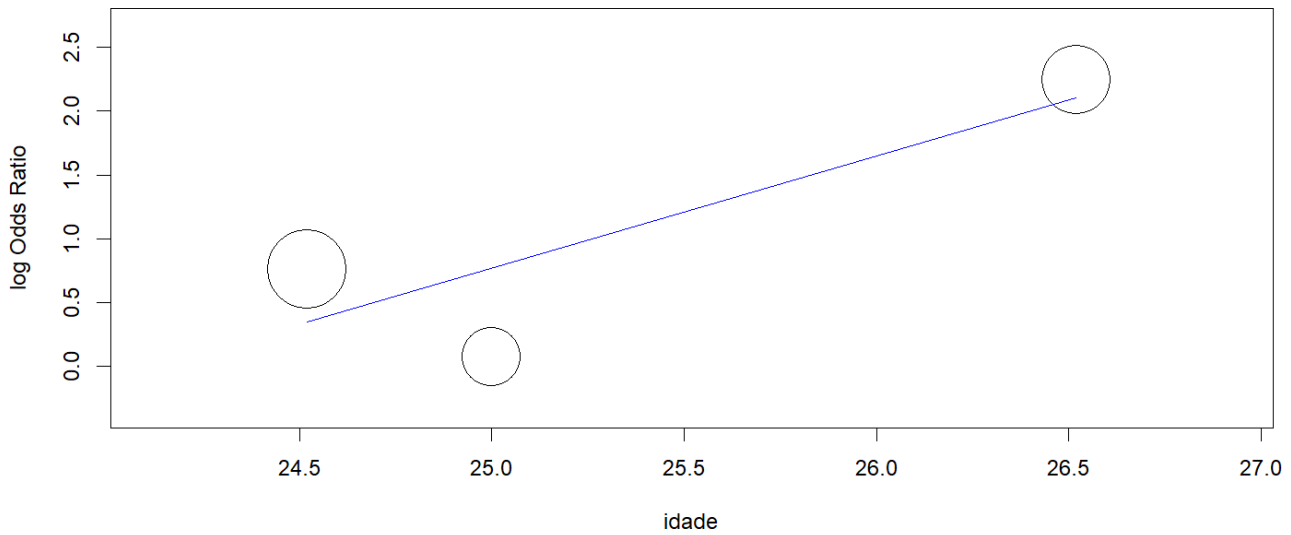


Figura 6 – Meta-regressão representativa da idade média (anos) em função do log OR do baixo à nascença na doença periodontal.

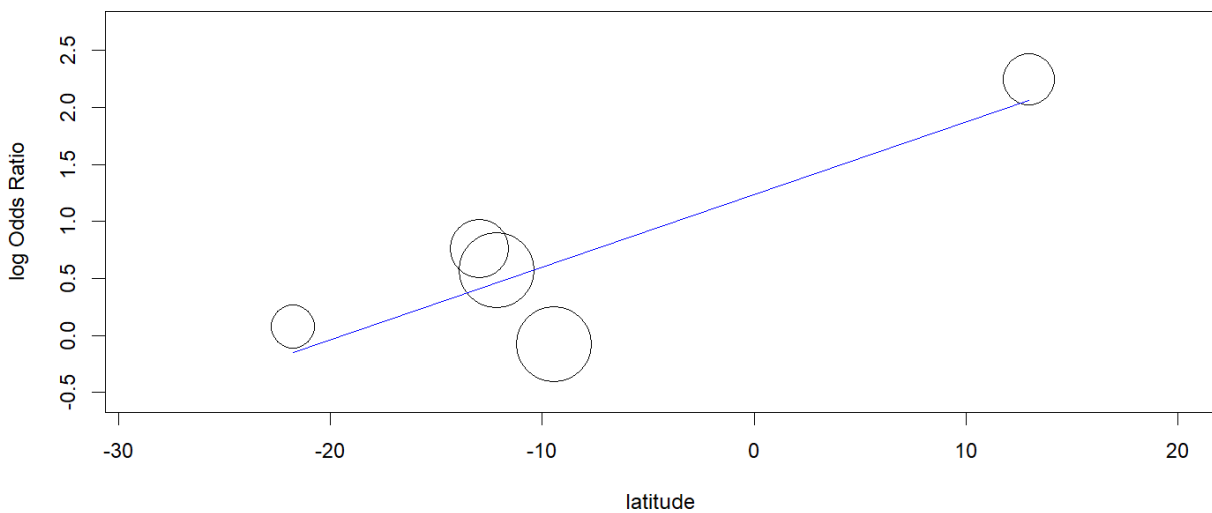


Figura 7 – Meta-regressão representativa da latitude (graus) em função do log OR do baixo peso à nascença na doença periodontal.

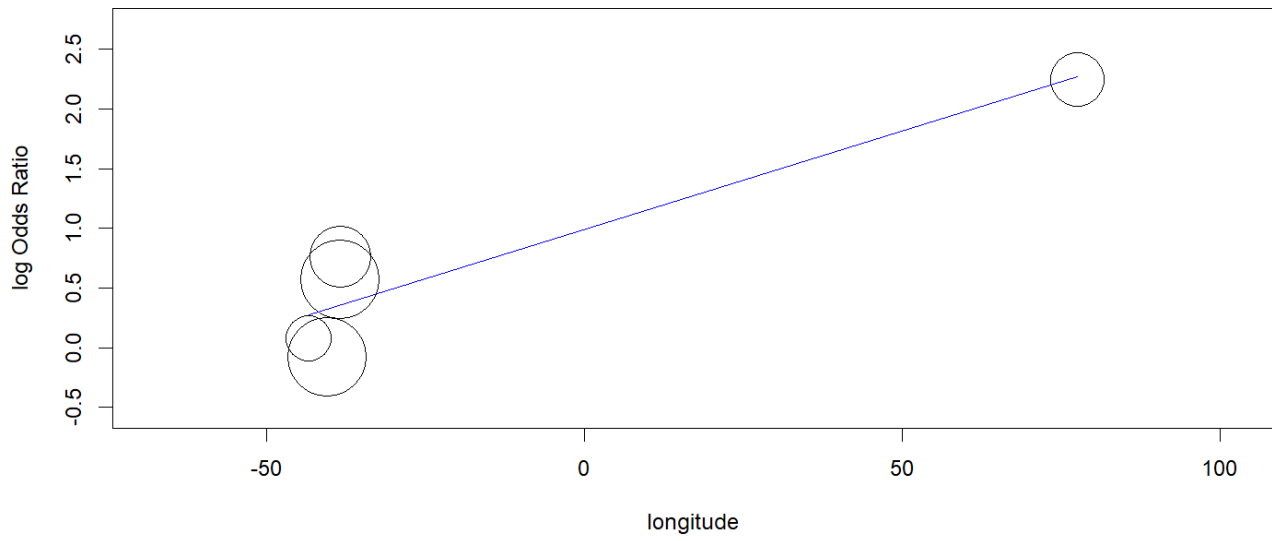


Figura 8 – Meta-regressão da longitude (graus) em função do log OR do baixo peso à nascença na doença periodontal.

5.2. Parto Prematuro

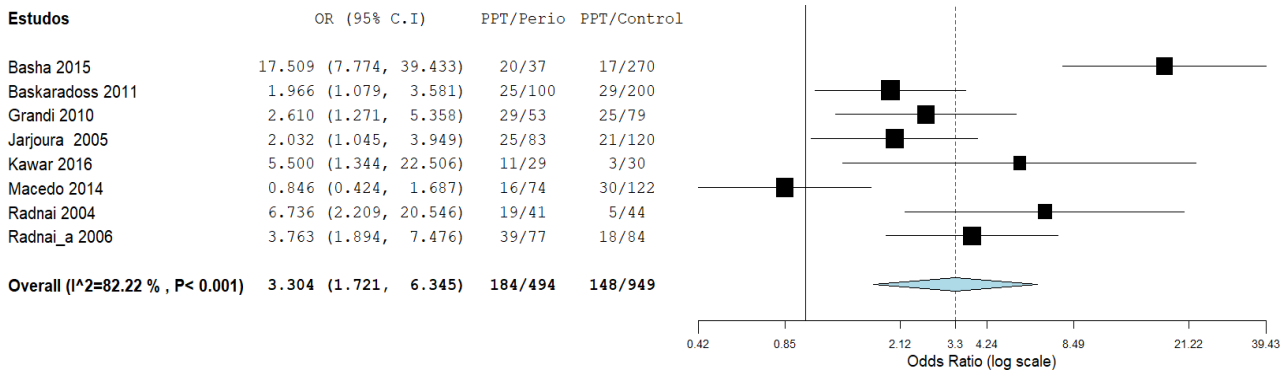


Figura 9 – Forest plot representativo da meta-análise de OR do parto prematuro na doença periodontal.

No gráfico *Leave-one-out* (Figura A2, Anexo 1), constatou-se que nenhum dos estudos neste modelo analítico, apresentado teve um impacto elevado no resultado meta-analítico.

É possível constatar, que dos oito estudos analisados neste modelo analítico, o estudo de Basha et al em 2015 (41), associou às gestantes que apresentavam a doença periodontal, um risco elevado de terem filhos prematuros (OR=17.509; 7.774,-39.433 IC 95%). O valor de OR final para PPT (Figura 9) foi de 3.304 (OR=3.304; 1.721,-6.345), traduzindo um aumento do risco de parto prematuro na ordem das 3.304 vezes.

Foi possível observar uma heterogeneidade de 82.22%, o que indica que existem discrepâncias entre os resultados dos estudos. O efeito refletido pelo declive da meta-regressão da idade (Figura 10), latitude (Figura 11) e longitude (Figura 12), não foi estatisticamente significativo. Foi obtido um valor de p=0.959 para a covariável idade, um valor de p=0.251 para a covariável latitude e por fim, um valor de p=0.147 para a covariável longitude.

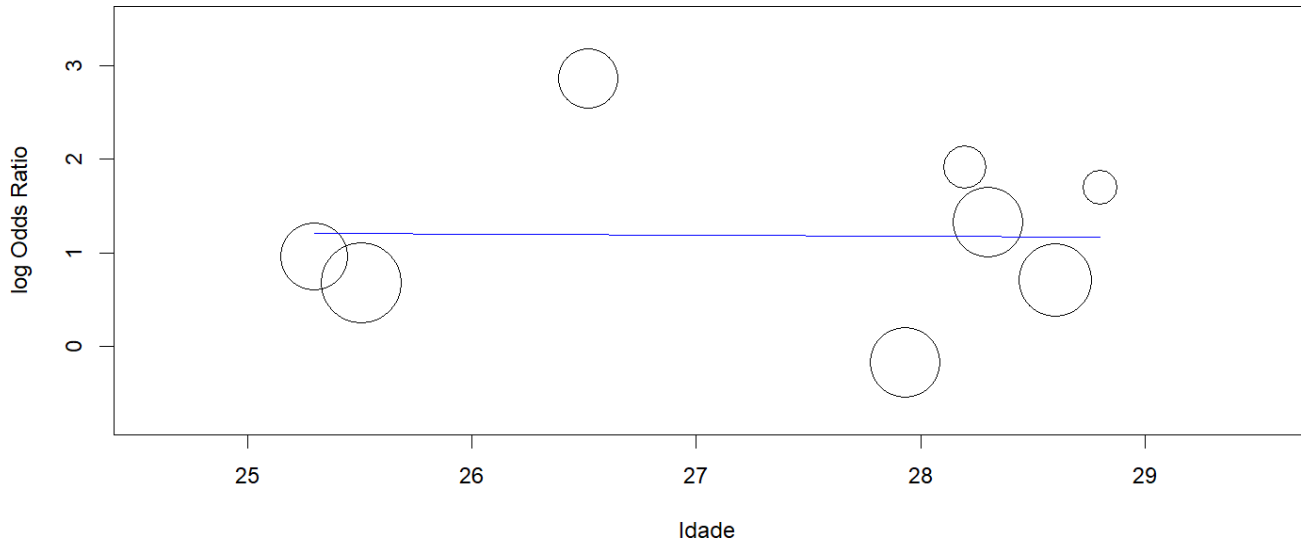


Figura 10 – Meta-regressão representativa da idade média (anos) em função do log OR do parto prematuro na doença periodontal.

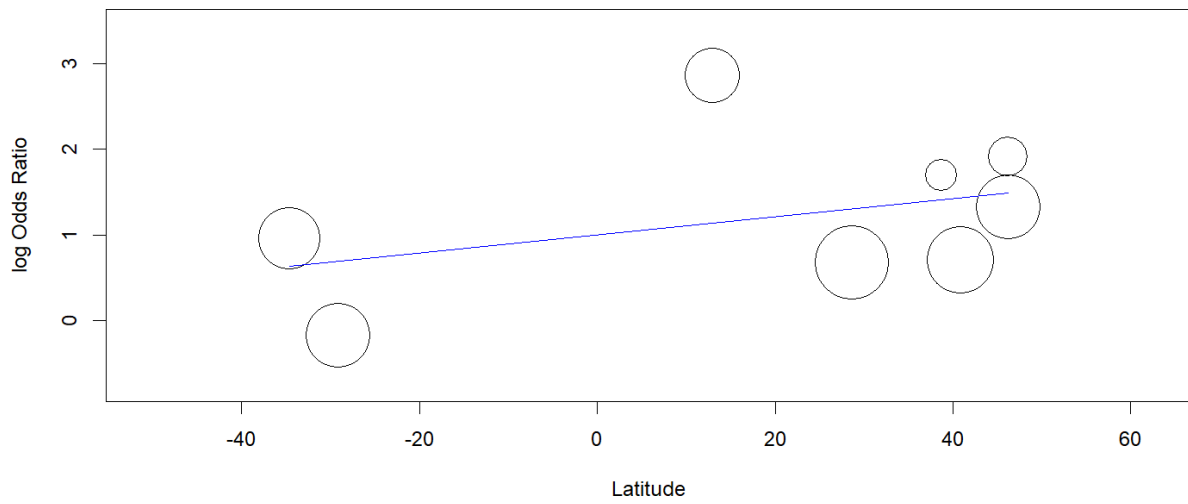


Figura 11 – Meta-regressão representativa da latitude (graus) em função do log OR do parto prematuro na doença periodontal.

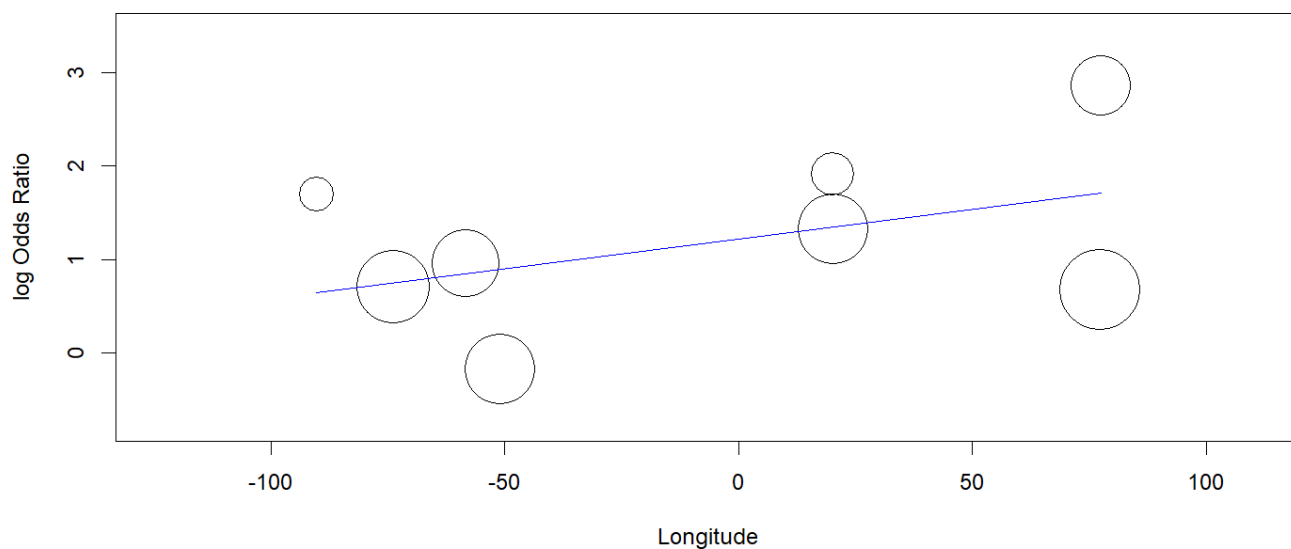


Figura 12 – Meta-regressão representativa da longitude (graus) em função do log OR do parto prematuro na doença periodontal.

5.3. Parto Prematuro e Baixo Peso à Nascimento

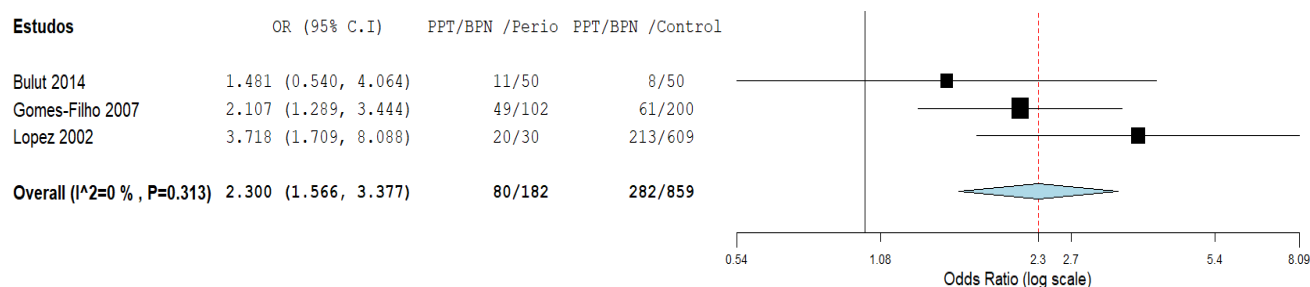


Figura 13 – Forest plot representativo da meta-análise de OR do parto prematuro e baixo peso à nascimento na doença periodontal.

O valor de OR final para o PPT/BPN (Figura 13) foi de 2.300 (OR=2.300; 1.566,-3.377 IC 95% , o que indica que gestantes com doença periodontal tem 2.3 vezes maior probabilidade de vir a ter recém-nascidos prematuros e/ou com baixo peso à nascimento.

O gráfico *leave-one-out* (Figura A3, Anexos 1) permitiu analisar os efeitos de cada estudo na meta-análise. Constatou-se que nenhum estudo apresentou um impacto exagerado no resultado meta-analítico.

É possível observar uma heterogeneidade de 0%, o que sugere que existe uma concordância elevada entre todos os resultados dos estudos analisados.

Foram realizadas meta-regressões para as covariáveis idade (Figura 14), latitude (Figura 15) e longitude (Figura 16). A significância dos respectivos coeficientes das meta-regressões, foi de $p=0.944$ relativamente à idade, $p=0.150$ para a latitude e $p=0.944$ para a longitude.

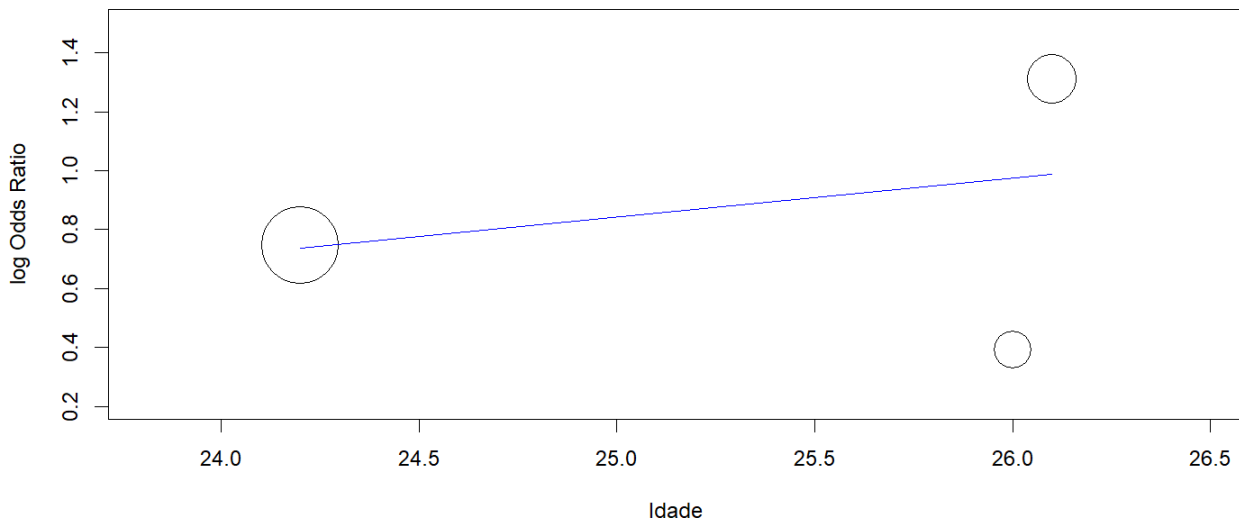


Figura 14 – Meta-regressão representativa da idade média (anos) em função do log OR do baixo peso à nascença e parto prematuro na doença periodontal.

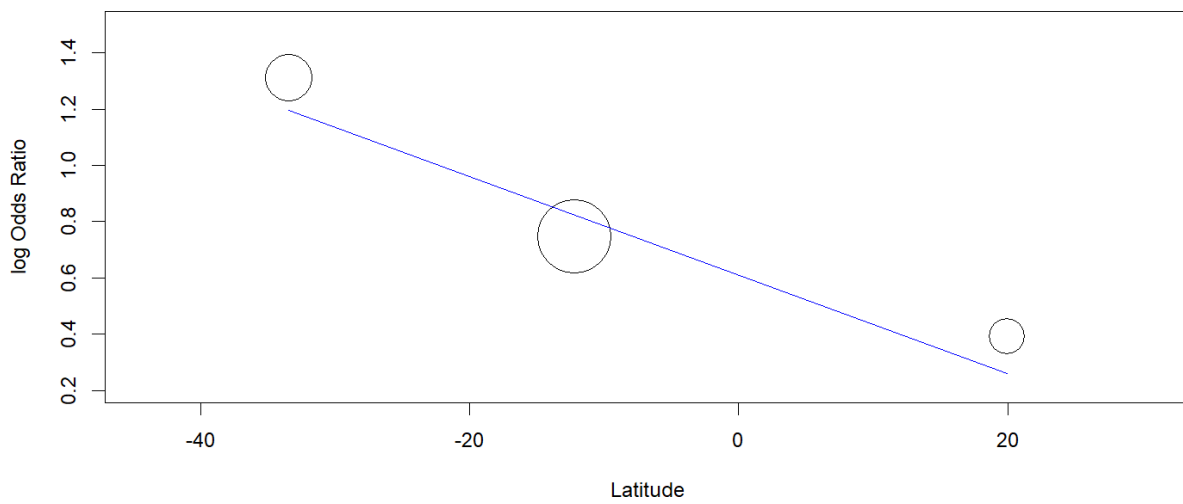


Figura 15 – Meta-regressão representativa da latitude (graus) em função do log OR do baixo peso à nascença e parto prematuro na doença periodontal.

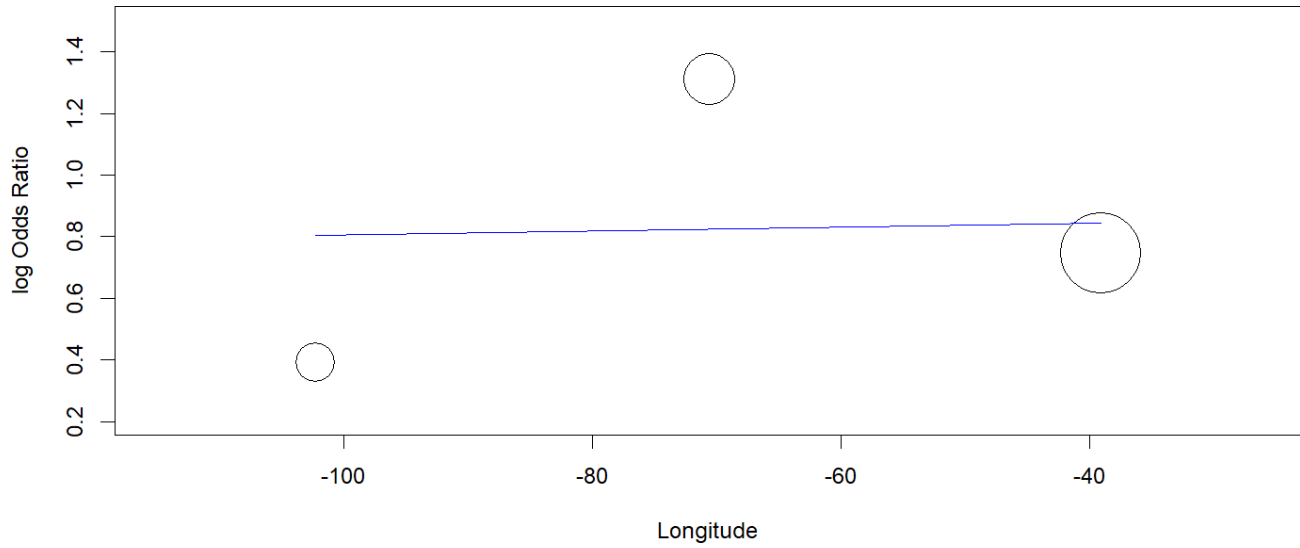


Figura 16 – Meta-regressão representativa da longitude (graus) em função do log OR do baixo peso à nascença e parto prematuro na doença periodontal

IV. DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática e meta-análise teve como objetivo quantificar de que modo a doença periodontal em gestantes, atua como um fator de risco para dois possíveis resultados adversos da gravidez: o parto prematuro e o baixo peso à nascença. Este tema é considerado pertinente, uma vez que a doença periodontal é uma das doenças crônicas mais dominante em todo o mundo, com uma taxa de prevalência entre os 10 e os 15% , tendo como consequências, inúmeras repercussões durante a gravidez. (57)

Em 1996, Offenbacher foi o primeiro autor a relatar a doença periodontal como um fator de risco para o parto prematuro e baixo peso à nascença com um $OR=7.0$, este constatou que 18% dos casos de PTT/BPN deviam-se ao facto das mães apresentarem doença periodontal. Este levantou a hipótese de que os agentes patogênicos do periodonto com as suas endotoxinas associadas poderiam ter um possível efeito adverso no desenvolvimento do feto (62). Semelhante a este estudo, vários outros demonstraram uma evidência de associação entre estes dois problemas de saúde (63,64,65), diferindo daqueles observados por Davenport em 2002 (66) que não encontrou nenhuma relação entre essa associação. É possível que essa discordância tenha decorrido em função da utilização do índice comunitário de necessidade tratamento periodontal como forma de diagnosticar a doença periodontal. Este índice é bastante criticado pois não incorpora parâmetros clínicos periodontais importantes como o nível de perda de inserção clínica.

Na presenta revisão, a prevalência da doença periodontal é semelhante a outras revisões sistemáticas e meta-análises desenvolvidas no passado. Khader em 2005, foi o primeiro autor a desenvolver uma meta-análise sobre associação da doença periodontal e do parto prematuro ($OR=4.28$; 2.62,-6.99 IC 95%), contudo apenas apresentava 5 estudos e sendo assim, foi necessário a realização de outras revisões sistemáticas que conseguissem abranger mais estudos (67). Várias meta-análises foram realizadas de forma a englobar mais estudos e clarificar a associação destas variáveis (68,69,71).

Foi verificado que existe uma associação entre a doença periodontal como fator de risco para o parto prematuro (OR=3.304; 1.721,-6.345 IC 95%), para o baixo peso à nascença (OR=2.035; 0.95,-4.540 IC 95%) e para o PPT/BPN (OR=2.300; 1.566,-3.377 IC 95%), contudo é necessário a realização de mais estudos para o PPT/BPN, de forma a averiguar a associação entre estes dois fatores.

De todas as meta-regressões realizadas, apenas as covariáveis idade (Figura 6) , latitude (Figura 7) e longitude (Figura 8) foram consideradas estatisticamente significativas no BPN. Foi obtido um valor $p=0.03$ relativamente à idade e um valor de $p<0.01$ para as variáveis latitude e longitude.

Em relação à variável idade, foi considerada ser um fator determinante na incidência do baixo peso à nascença. De acordo com um estudo de Aldous et al em 1996 (71) gestantes com uma idade inferior a 18 anos, apresentaram a maior taxa de prevalência de desenvolver recém-nascidos com BPN (8.2%). Sendo assim, a idade é uma covariável que deve ser estudada em todas as revisões sistemáticas de forma analisar a sua revelância para o desenvolvimento de BPN.

No que diz respeito às covariáveis latitude e longitude apenas foram estatisticamente significativas para o BPN. É possível observar que nos países de baixo desenvolvimento socioeconómico, foi registado uma maior prevalência da doença periodontal nas gestantes, uma vez que existe uma dificuldade no acesso aos cuidados de saúde.

Inúmeros estudos sugerem que a doença periodontal pode induzir alterações sistémicas potencialmente capazes de afetar a gravidez. Existe um aumento dos níveis de IL-1 β , IL-6, PGE2 e TNF- α durante este processo, que são responsáveis pela rutura do saco amniótico, seguido de contracções uterinas e que desencadeiam o processo de trabalho de parto prematuro e baixo peso à nascença. Sendo assim a doença periodontal desempenha um papel inespecífico em vários resultados durante a gravidez (58,59,60,61).

Esta revisão sistemática torna-se importante devido ao aumento do número de estudos publicados e principalmente pela metodologia analítica adotada em que foi fornecida informações para uma melhor compreensão dos efeitos na doença periodontal no PPT e BPN. Deste modo, a pesquisa efetuada focou-se apenas nos estudos caso-controlo extraídos da literatura através dos critérios de inclusão e exclusão. Gestantes portadoras de anomalias congénitas, que tenham recebido tratamento periodontal ou que tenham sido

administradas com antibioterapia durante o tempo de gravidez foram excluídas, uma vez que poderia influenciar os resultados.

Uma das grandes limitações desta revisão, foi o facto dos estudos seleccionados apresentarem diferentes definições da doença periodontal. Offenbacher em 1996 (62) definiu a periodontite como uma profundidade de sondagem superior a 4mm ou uma perda de inserção clínica superior a 3 mm, por outro lado Lopez em 2002 (56) apresentou uma definição diferente em que este examinou 6 localizações em todos os dentes e considerou que as gestantes poderiam apresentar doença periodontal se a profundidade de sondagem fosse superior a 3mm e a perda de inserção clínica superior a 3mm em pelo menos 4 dentes. Contudo, atualmente não existe um padrão universalmente aceite para o diagnóstico periodontal, a maioria dos estudos usou a sua própria definição de doença periodontal, sendo a definição mais usada a de Lopez em 2002 (56).

As doenças periodontais compartilham inúmeros factores de risco comuns com o parto prematuro e o baixo peso à nascença, como a idade, tabagismo, hábitos de higiene inadequados e baixo nível socioeconómico. Contudo na presente revisão não foram considerado a análise das mesmas, uma vez que nem todos os estudos apresentavam dados sobre os diferentes factores de risco, sendo assim, isso pode representar uma das principais limitações desta revisão.

V. CONCLUSÃO

Esta revisão sistemática e meta-análise mostrou que a doença periodontal é um fator de risco para o parto prematuro e baixo peso à nascença. Estes dois resultados adversos da gravidez continuam a ser uma das principais causas de morbidade e mortalidade entre as crianças com menos que 5 anos de idade. Estas correm um maior risco de desenvolverem problemas respiratórios, paralisia cerebral, doenças cardíacas e graves problemas de aprendizagem.

Devem ser implementados programas educacionais, de forma a consciencializar as gestantes da importância, de uma boa higiene oral antes e durante toda a gravidez, uma vez que a placa bacteriana é um fator fulcral no desenvolvimento da doença periodontal.

Os profissionais de saúde devem trabalhar em equipa, de forma a estabelecer um plano de tratamento eficaz, controlando assim qualquer fator de risco que possa contribuir para o desenvolvimento do parto prematuro e do baixo peso à nascença.

Esta revisão sistemática demonstrou que é necessário a realização de mais estudos o e que relatem a associação da doença periodontal e fatores de risco como hábitos de higiene oral, tabagismo, baixo nível socioeconómico, de modo a compreender melhor o impacto destes na associação da doença periodontal com os diversos resultados adversos da gravidez. Para além disso, é de extrema importância o estabelecimento de uma definição precisa da doença periodontal, de forma a não haver discrepância entre os estudos.

VI. BIBLIOGRAFIA

1. Petersen PE, Bourgeois D, Ogawa H, Estupinan-day S, Ndiaye C. The global burden of oral diseases and risks to oral health. *Bull World Health Organ*. 2005 Sep ;83(9):661-9.
2. Romito GA, Feres M, Gamonal J, Gomez M, Carvajal P, Pannuti C, Duque A, Romanelli H, Rösing CK, Aranguiz Freyhofer V, Cavagni J, Fischer RG, Figueiredo L, Carrer FCA, Malheiros Z, Stewart B, Sanz M, Ryan M. Periodontal disease and its impact on general health in Latin America: LAOHA Consensus Meeting Report. *Braz Oral Res*. 2020 Apr 9;34(supp1 1):e027. doi: 10.1590/1807-3107bor-2020.vol34.0027.
3. Chapple IL. Time to take periodontitis seriously. *BMJ*. 2014 Apr 10;348:g2645. doi: 10.1136/bmj.g2645.
4. Shaddox LM, Morford LA, Nibali L. Periodontal health and disease: The contribution of genetics. *Periodontol 2000*. 2021 Feb;85(1):161-181. doi: 10.1111/prd.12357
5. Michaud DS, Fu Z, Shi J, Chung M. Periodontal Disease, Tooth Loss, and Cancer Risk. *Epidemiol Rev*. 2017 Jan;39(1):49-58 doi: 10.1093/epirev/mxx006
6. Trombelli L, Farina R, Silva CO, Tatakis DN. Plaque-induced gingivitis: Case definition and diagnostic considerations. *J Clin Periodontol*. 2018 Jun;45 Suppl 20:S44-S67. doi: 10.1111/jcpe.12939.
7. Marchesan JT, Gimary MS, Moss Kevin, et al. Role of inflammasomes in the pathogenesis of periodontal disease and therapeutics. *Periodontol 2000*. 2020;82(1):93-114. DOI: 10.1111/prd.12269.
8. Chapple ILC, Mealey BL, Van Dyke TE, 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 Jun;45 Suppl 20:S68-S77. doi: 10.1111/jcpe.12940
9. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Jun 22; 3:17038. doi: 10.1038/nrdp.2017.38.

10. Aljehani YA. Risk Factors of Periodontal Disease: Review of the Literature. *Int J Dent.* 2014; 2014:1-9. doi: 10.1155/2014/182513.
11. Teshome A, Yitayeh A. Relationship between periodontal disease and preterm low birth weight: systematic review. *Pan Afr Med J.* 2016 Jul 12;24:215. doi: 10.11604/pamj.2016.24.215.8727.
12. Naginyte M, Do T, Meade J, Devine DA, Marsh PD. Enrichment of periodontal pathogens from the biofilms of healthy adults. *Sci Rep.* 2019 Apr 2;9(1):5491. doi: 10.1038/s41598-019-41882-y.
13. Kuraji R, Wu YH, Hashimoto S, Miyashita Y, Mishiro S, Ito H, Kamarajan P, Kapila Y, Numabe Y. Periodontal inflammation triggers a site-specific and wide radius of calcium metabolic effects on alveolar bone. *J Periodontal Res.* 2021 Apr;56(2):314-329. doi: 10.1111/jre.12824.
14. Nazir MA. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *Int J Health Sci (Qassim).* 2017 Apr-Jun;11(2):72-80.
15. Rath S, Bal SCB, Dubey D. Oral Biofilm: Development Mechanism, Multidrug Resistance, and Their Effective Management with Novel Techniques. *Rambam Maimonides Med J.* 2021 Jan 19;12(1):e0004. doi: 10.5041/RMMJ.10428.
16. Aas JA, Paster BJ, Stokes LN, Olsen I, Dewhirst FE. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *J Clin Microbiol.* 2005 Nov;43(11):5721-32. doi: 10.1128/JCM.43.11.5721-5732.2005.
17. Aruni AW, Dou Y, Mishra A, Fletcher HM. The Biofilm Community-Rebels with a Cause. *Curr Oral Health Rep.* 2015 Mar 1;2(1):48-56. doi: 10.1007/s40496-014-0044-5
18. Lazăr V, Chifiriuc MC, Bucur M, Burlibaşa M, Sfeatcu R, Stanciu G, Savu B, Trăistaru T, Cernat R, Suciuc I. Investigation of dental-plaque formers biofilms by optic and confocal laser scanning microscopy and microbiological tools. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2008 Jul-Sep;112(3):812-20.
19. Bowen WH, Burne RA, Wu H, Koo H. Oral Biofilms: Pathogens, Matrix, and Polymicrobial Interactions in Microenvironments. *Trends Microbiol.* 2018 Mar;26(3):229-242. doi: 10.1016/j.tim.2017.09.008.
20. Jones ML, Martoni CJ, Ganopolsky JG, Labbé A, Prakash S. The human microbiome and bile acid metabolism: dysbiosis, dysmetabolism, disease and intervention. *Expert Opin Biol Ther.* 2014 Apr;14(4):467-82. doi: 10.1517/14712598.2014.880420

21. Solís-Suárez DL, Pérez-Martínez IO, García-Hernández AL. Mecanismos inflamatorios en la destrucción periodontal. *Rev Odont Mex.* 2019;23(3):159-172
22. Yucel-Lindberg T, Båge T. Inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontitis. *Expert Rev Mol Med.* 2013 Aug 5;15:e7. doi: 10.1017/erm.2013.8.
23. Oliveira F, Dutra Oliveira AMS, Cota LOM. Interrelation Between Periodontal Disease and Preterm Birth: Preterm Birth; 2013. <https://doi.org/10.5772/54977>.
24. Bobetsis YA, Graziani F, Gürsoy M, Madianos PN. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes. *Periodontol 2000.* 2020 Jun;83(1):154-174. doi: 10.1111/prd.12294
25. Laine MA. Effect of pregnancy on periodontal and dental health. *Acta Odontol Scand.* 2002 Oct;60(5):257-64. doi:10.1080/00016350260248210.
26. Terzic M, Aimagambetova G, Terzic S, Radunovic M, Bapayeva G, Laganà AS. Periodontal Pathogens and Preterm Birth: Current Knowledge and Further Interventions. *Pathogens.* 2021 Jun 9;10(6):730. doi: 10.3390/pathogens10060730.
27. Cutland CL, Lackritz EM, Mallett-Moore T, et al. Low birth weight: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of maternal immunization safety data. *Vaccine.* 2017;35:6492–500. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.01.049.
28. Agueda A, Echeverría A, Manau C. Association between periodontitis in pregnancy and preterm or low birth weight: Review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008 Sep 1;13(9):E609-15.
29. McGaw T. Periodontal disease and preterm delivery of low-birth-weight infants. *J Can Dent Assoc.* 2002 Mar;68(3):165-9.
30. Quinn JA, Munoz FM, Gonik B, et al. Preterm birth: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunisation safety data. *Vaccine.* 2016 Dec 1;34(49):6047-6056. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.03.045.
31. Ren H, Du M. Role of Maternal Periodontitis in Preterm Birth. *Front Immunol.* 2017 Feb 13;8:139. doi: 10.3389/fimmu.2017.00139.

32. Caneiro-Queija L, López-Carral J, Martín-Lancharro P, Limeres-Posse J, Diz-Dios P, Blanco-Carrion J. Non-Surgical Treatment of Periodontal Disease in a Pregnant Caucasian Women Population: Adverse Pregnancy Outcomes of a Randomized Clinical Trial. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Sep 27;16(19):3638. doi: 10.3390/ijerph16193638.
33. Figuero E, Han YW, Furuichi Y. Periodontal diseases and adverse pregnancy outcomes: Mechanisms. *Periodontol 2000*. 2020 Jun;83(1):175-188. doi: 10.1111/prd.12295.
34. Manrique-Corredor EJ, Orozco-Beltran D, Lopez-Pineda A, Quesada JA, Gil-Guillen VF, Carratala-Munuera C. Maternal periodontitis and preterm birth: Systematic review and meta-analysis. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2019 Jun;47(3):243-251. doi: 10.1111/cdoe.12450.
35. Puertas A, Magan-Fernandez A, Blanc V, Revelles L, O'Valle F, Pozo E, León R, Mesa F. Association of periodontitis with preterm birth and low birth weight: a comprehensive review. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018 Mar;31(5):597-602. doi: 10.1080/14767058.2017.1293023.
36. Escobar-Arregoces F, Latorre-Uriza C, Velosa-Porras J, Roa-Molina N, Ruiz AJ, Silva J, Arias E, Echeverri J. Inflammatory response in pregnant women with high risk of preterm delivery and its relationship with periodontal disease: a pilot study. *Acta Odontol Latinoam*. 2018 Jun;31(1):53-57.
37. McGaw T. Periodontal disease and preterm delivery of low-birth-weight infants. *J Can Dent Assoc*. 2002 Mar;68(3):165-9.
38. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009 Jul 21;6(7):e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097.
39. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomised Studies in Meta-Analyses. Ottawa, ON: Ottawa Hosp Res Inst (2000).
40. McGuinness L. Robvis web application. 2019. Retrieved on 20 January 2020 from <https://www.riskofbias.info/welcome/robvis-visualization-tool>
41. Wallace BC, Dahabreh IJ, Trikalinos TA, Lau J, Trow P, Schmid CH. Closing the gap between methodologists and end-users: R as a computational back-end. *J Stat Softw*. 2012;19:1-15.

42. Basha S, Shivalinga Swamy H, Noor Mohamed R. Maternal Periodontitis as a Possible Risk Factor for Preterm Birth and Low Birth Weight--A Prospective Study. *Oral Health Prev Dent*. 2015;13(6):537-44. doi: 10.3290/j.ohpd.a34053.
43. Cruz SS, Costa Mda C, Gomes-Filho IS, Vianna MI, Santos CT. Maternal periodontal disease as a factor associated with low birth weight. *Rev Saúde Publica*. 2005 Oct;39(5):728-7. doi: 10.1590/s0034-89102005000500013.
44. Cruz SS, Costa Mda C, Gomes-Filho IS, Rezende EJ, Barreto ML, Dos Santos CA, Vianna MI, Passos JS, Cerqueira EM. Contribution of periodontal disease in pregnant women as a risk factor for low birth weight. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2009 Dec;37(6):527-33. doi: 10.1111/j.1600-0528.2009.00492.x.
45. Moliterno LF, Monteiro B, Figueredo CM, Fischer RG. Association between periodontitis and low birth weight: a case-control study. *J Clin Periodontol*. 2005 Aug;32(8):886-90. doi: 10.1111/j.1600-051X.2005.00781.x. PMID: 15998273.
46. Souza LM, Cruz SS, Gomes-Filho IS, Barreto ML, Passos-Soares JS, Trindade SC, Figueiredo AC, Alves CM, Coelho JM, Vianna MI. Effect of maternal periodontitis and low birth weight--a case control study. *Acta Odontol Scand*. 2016;74(1):73-80. doi: 10.3109/00016357.2015.1049374.
47. Baskaradoss JK, Geevarghese A, Kutty VR. Maternal periodontal status and preterm delivery: a hospital based case-control study. *J Periodontal Res*. 2011 Oct;46(5):542-9. doi: 10.1111/j.1600-0765.2011.01371.x.
48. Grandi C, Trungadi M, Meritano J. Maternal periodontal disease and preterm birth : a case- control study. *Rev Pan-Amaz Saude*. 2010 Jun;1(2):41-48. doi: 10.5123/S2176-62232010000200004
49. Jarjoura K, Devine PC, Perez-Delboy A, Herrera-Abreu M, D'Alton M, Papapanou PN. Markers of periodontal infection and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Feb;192(2):513-9. doi: 10.1016/j.ajog.2004.07.018.
50. Kawar NI, Partovi E, Hildebolt C, McLeod D, Miley DD. Periodontal Disease and Preterm Birth, is There any Relationship? *J Interdiscipl Med Dent Sci*. 2016;4(2). doi: 10.417/2376-032X.1000202
51. Macedo JF, Ribeiro RA, Machado FC, Assis NM, Alves RT, Oliveira AS, Ribeiro LC. Periodontal disease and oral health-related behavior as factors associated with preterm birth: a case-control study in south-eastern Brazil. *J Periodontal Res*. 2014 Aug;49(4):458-64. doi: 10.1111/jre.12124.

52. Radnai M, Gorzó I, Nagy E, Urbán E, Novák T, Pál A. A possible association between preterm birth and early periodontitis. A pilot study. *J Clin Periodontol.* 2004 Sep;31(9):736-41. doi: 10.1111/j.1600-051X.2004.00564.x
53. Radnai M, Gorzó I, Urbán E, Eller J, Novák T, Pál A. Possible association between mother's periodontal status and preterm delivery. *J Clin Periodontol.* 2006 Nov;33(11):791-6. doi: 10.1111/j.1600-051X.2006.00986.x.
54. Bulut G, Olukman O, Calkavur S. Is there a relationship between maternal periodontitis and pre-term birth? A prospective hospital-based case-control study. *Acta Odontol Scand.* 2014 Nov;72(8):866-73. doi: 10.3109/00016357.2014.919663.
55. Gomes-Filho IS, Cruz SS, Rezende EJ, Dos Santos CA, Soledade KR, Magalhães MA, de Azevedo AC, Trindade SC, Vianna MI, Passos Jde S, Cerqueira EM. Exposure measurement in the association between periodontal disease and prematurity/low birth weight. *J Clin Periodontol.* 2007 Nov;34(11):957-63. doi: 10.1111/j.1600-051X.2007.01141.x.
56. López NJ, Smith PC, Gutierrez J. Higher risk of preterm birth and low birth weight in women with periodontal disease. *J Dent Res.* 2002 Jan;81(1):58-63. doi: 10.1177/002203450208100113.
57. Albandar JM, Rams TE. Global epidemiology of periodontal diseases: an overview. *Periodontol* 2000. 2002;29:7-10. doi: 10.1034/j.1600-0757.2002.290101.
58. Wazir SS, Arora P, Ghosh S, Bhagat V, Khurana S, Mahanta S. Influence of maternal periodontal health as a risk factor for low-birth-weight infants in Terai population of Nepal. *J Educ Health Promot.* 2019 Nov 29;8:233. doi: 10.4103/jehp.jehp_408_18.
59. Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, Gotsch F, Hassan S, Erez O, Chaiworapongsa T, Mazor M. The preterm parturition syndrome. *BJOG.* 2006 Dec;113 Suppl 3(Suppl 3):17-42. doi: 10.1111/j.1471-0528.2006.01120.x.
60. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med.* 2000 May 18;342(20):1500-7. doi: 10.1056/NEJM200005183422007
61. Goldenberg RL, Goepfert AR, Ramsey PS. Biochemical markers for the prediction of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 May;192(5 Suppl):S36-46. doi: 10.1016/j.ajog.2005.02.015.

62. Offenbacher S, Katz V, Fertik G, Collins J, Boyd D, Maynor G, McKaig R, Beck J. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J Periodontol.* 1996 Oct;67(10 Suppl):1103-13.
63. Offenbacher S, Jared HL, O'Reilly PG, Wells SR, Salvi GE, Lawrence HP, Socransky SS, Beck JD. Potential pathogenic mechanisms of periodontitis associated pregnancy complications. *Ann Periodontol.* 1998 Jul;3(1):233-50. doi: 10.1902/annals.1998.3.1.233.
64. Jeffcoat MK, Geurs NC, Reddy MS, Cliver SP, Goldenberg RL, Hauth JC. Periodontal infection and preterm birth: results of a prospective study. *J Am Dent Assoc.* 2001 Jul;132(7):875-80. doi: 10.14219/jada.archive.2001.0299
65. Dasanayake AP. Poor periodontal health of the pregnant woman as a risk factor for low birth weight. *Ann Periodontol.* 1998 Jul;3(1):206-12. doi: 10.1902/annals.1998.3.1.206.
66. Davenport ES, Williams CE, Sterne JA, Murad S, Sivapathasundram V, Curtis MA. Maternal periodontal disease and preterm low birthweight: case-control study. *J Dent Res.* 2002 May;81(5):313-8. doi: 10.1177/154405910208100505.
67. Khader YS, Ta'ani Q. Periodontal diseases and the risk of preterm birth and low birth weight: a meta-analysis. *J Periodontol.* 2005 Feb;76(2):161-5. doi: 10.1902/jop.2005.76.2.161.
68. Corbella S, Taschieri S, Francetti L, De Siena F, Del Fabbro M. Periodontal disease as a risk factor for adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Odontology.* 2012 Jul;100(2):232-40. doi: 10.1007/s10266-011-0036-z.
69. Ide M, Papapanou PN. Epidemiology of association between maternal periodontal disease and adverse pregnancy outcomes-systematic review. *J Periodontol.* 2013 Apr;84(4 Suppl):S181-94. doi: 10.1902/jop.2013.134009.
70. Matevosyan NR. Periodontal disease and perinatal outcomes. *Arch Gynecol Obstet.* 2011 Apr;283(4):675-86. doi: 10.1007/s00404-010-1774-9.
71. Aldous MB, Edmonson MB. Maternal age at first childbirth and risk of low birth weight and preterm delivery in Washington State. *JAMA.* 1993 Dec 1;270(21):2574-7.

ANEXOS 1

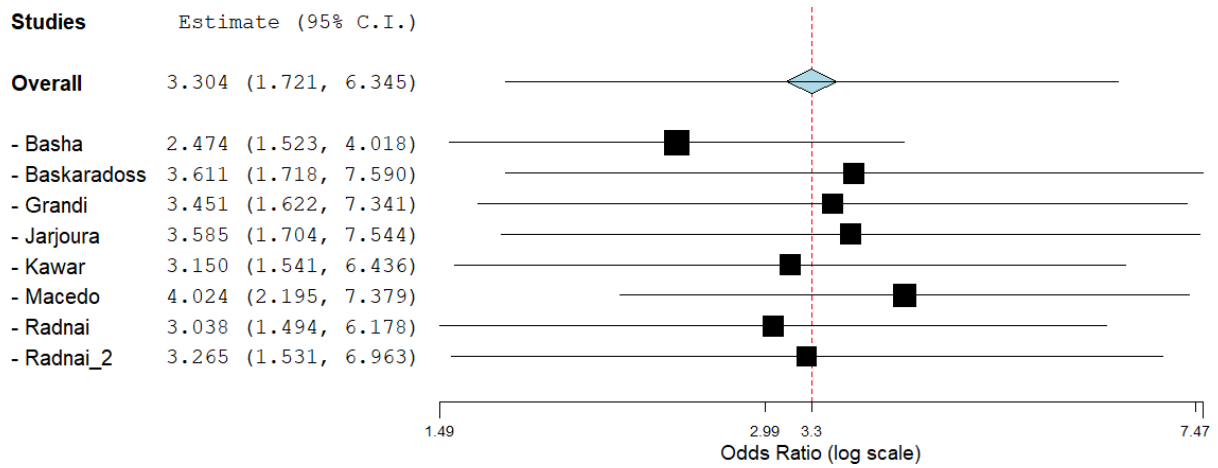


Figura A1: Forest plot representativo da meta-análise *Leave one-out* do baixo peso à nascença

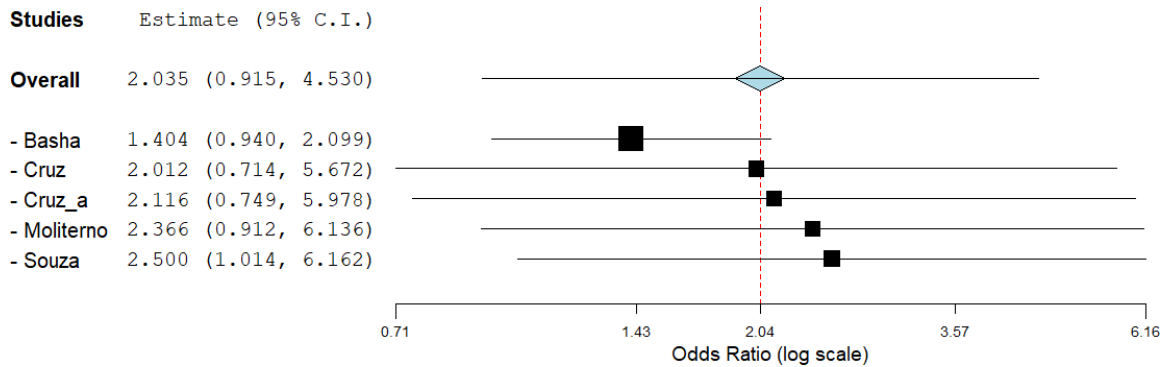


Figura A2: Forest plot representativo da meta-análise *Leave one-out* do parto prematuro

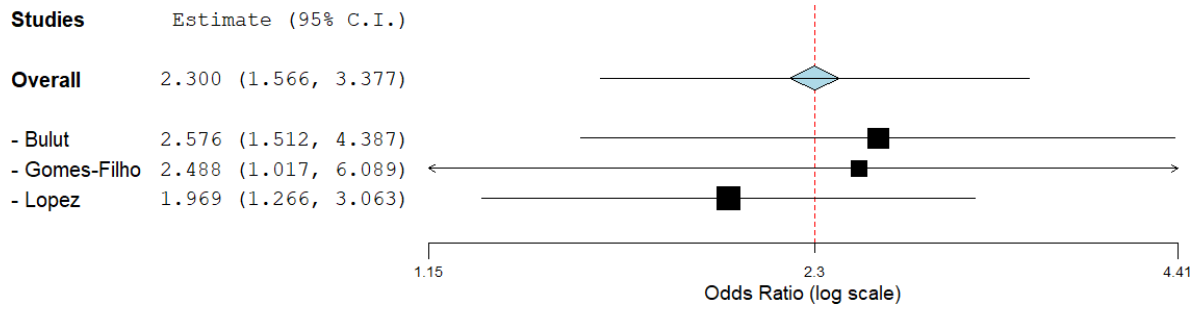


Figura A3: *Forest plot* representativo da meta-análise *Leave one-out* do baixo peso à nascença e do parto prematuro