



## Inter-relação entre periodontite crônica e parto prematuro / baixo peso ao nascer – revisão de literatura

### Inter-relationship between chronic periodontitis and preterm labor/low birth weight – literature review

Sheyla Paloma de Lemos Vieira<sup>1</sup>, Marisa Lopes Lima<sup>2</sup>,  
Samia Jéssica da Silva Tavares<sup>3</sup>, Mariana Vasconcelos Guimarães<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Graduanda do curso de Odontologia do Centro Universitário Doutor Leão Sampaio. Juazeiro do Norte, Ceará, Brasil. ORCID: 0000-0002-3173-353. sheylappaloma@gmail.com

<sup>2</sup>Graduanda do curso de Odontologia do Centro Universitário Doutor Leão Sampaio. Juazeiro do Norte, Ceará, Brasil. ORCID: 0000-0003-0863-0659. marisa\_lopes16@hotmail.com

<sup>3</sup>Pós-Graduanda em Farmacologia Clínica pela Universidade Regional do Cariri. Juazeiro do Norte, Ceará, Brasil. ORCID: 0000-0002-6939-2781. samia.jessica@hotmail.com

<sup>4</sup>Autora para correspondência. Mestre em Odontologia. Docente no Centro Universitário Doutor Leão Sampaio. Juazeiro do Norte, Ceará, Brasil. ORCID: 0000-0003-1086-8009. marianav\_guimaraes@yahoo.com.br

**Resumo** | A periodontite é uma enfermidade de alta prevalência que acomete indivíduos em todo o mundo, sendo a principal causa de perdas dentárias em adultos. Esta doença é causada pela interação dos patógenos periodontais presentes no biofilme dental com o mecanismo de resposta do hospedeiro, culminando em perda dos tecidos de sustentação dos dentes. Estudos reconhecem que condições sistêmicas podem influenciar diretamente na progressão da resposta inflamatória periodontal. Dentre estas, destaca-se a gestação, a qual é caracterizada por alterações hormonais nos níveis de estrogênio e progesterona que podem exacerbar a resposta do hospedeiro frente ao desafio microbiano. Por outro lado, a presença de patógenos periodontais e das altas concentrações de mediadores inflamatórios, sobretudo de prostaglandina (PG) E<sub>2</sub>, no fluido crevicular de gestantes, possivelmente pode ocasionar interferências gestacionais de alta relevância, como parto prematuro (PP) e baixo peso ao nascer (BPN). Assim, o objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão de literatura sobre a associação entre a periodontite, PP e BPN. Para tal, buscaram-se artigos científicos nos bancos de dados Scielo e Pubmed publicados nos últimos 12 anos. Foram selecionados 21 artigos de pesquisa científica pré-clínicas/clínicas, destes 17 corroboraram com tal associação, enquanto apenas 4 obtiveram resultados negativos em relação à esta combinação. Assim, pode-se observar que a presença da doença periodontal materna parece contribuir para o aumento significativo de nascimentos de bebês em PP ou com BPN, sugerindo, portanto, a possível inter-relação entre a doença periodontal e resultados adversos durante a gestação.

**Palavras chaves:** Periodontite. Parto prematuro. Baixo peso ao nascer.

**Abstract** | Periodontitis is a disease of high prevalence that affects individuals worldwide, being the main cause of dental loss in adults. This disease is caused by the interaction of the periodontal pathogens present in the dental biofilm with the host's response mechanism, culminating in loss of the supporting tissues. Studies recognize that systemic conditions can directly influence the progression of the periodontal inflammatory response. Among these, gestation is highlighted, which is characterized by hormonal changes in estrogen and progesterone levels that may exacerbate the host's response to the microbial challenge. On the other hand, the presence of periodontal pathogens and the high concentrations of inflammatory mediators, especially prostaglandin (PG) E<sub>2</sub>, in the crevicular fluid of pregnant women may possibly cause high relevance gestational interferences, such as premature (PP) and low birth weight at birth (LBW). Thus, the objective of the present study was to perform a literature review on the association between periodontitis, PP and BPN. For this, scientific articles were searched in the Scielo and Pubmed databases published in the last 12 years. Twenty-one pre-clinical / clinical scientific research articles were selected, of which 17 corroborated with this association, while only 4 had negative results in relation to this combination. Thus, it can be observed that the presence of maternal periodontal disease seems to contribute to the significant increase of births of babies in PP or with LBW, thus suggesting the possible interrelationship between periodontal disease and adverse outcomes during pregnancy.

**Key words:** periodontitis. Premature birth. Low birth weight.

## Introdução

O parto prematuro (PP) é um problema gestacional que acomete mulheres em todo o mundo e ocorre quando a gestação termina no período da 20<sup>a</sup> a 37<sup>a</sup> semana, ou seja, entre 140 e 257 dias a contar após o primeiro dia da última menstruação. Outros problemas também estão associados, como, por exemplo, o baixo peso ao nascer (BPN), definido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como aquele inferior a 2.500g<sup>1</sup>.

Com base no sistema de informação sobre nascidos vivos (SINASC), implantado em 1990 pelo Ministério da Saúde, juntamente à uma pesquisa realizada pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), possibilitou-se obter dados epidemiológicos sobre PP no Brasil, verificando-se que aproximadamente 40 PPs ocorrem por hora ou 931 por dia, chegando a uma taxa de prematuridade nacional de 12,4%. Para a obtenção de tais dados, foram acompanhados 30 mil nascimentos em 20 maternidades referências das regiões sul, sudeste e nordeste<sup>2</sup>. Vale ressaltar que as crianças nascidas sob esta condição contribuem para o aumento dos índices de mortalidade e morbidade infantil<sup>3</sup>.

Vários fatores podem influenciar diretamente na ocorrência de PP e BPN. Dentre eles estão o baixo nível socioeconômico, a higienização deficiente, a gravidez nos extremos etários de idade, como abaixo de 17 anos e acima de 35 anos, a desnutrição ou dieta desequilibrada, o baixo peso gestacional, o tabagismo, o consumo de drogas ilícitas e estresse psicossocial, bem como a história de partos prematuros prévios, a ruptura prematura de membranas, a infecção amniótica, as alterações hormonais, a incompetência cervical, os sangramentos genitais ocorridos no segundo e terceiros trimestres, as malformações fetais placentárias, o intervalo interpartal menor que 18 meses, o parto cesáreo, o excesso de líquido amniótico e as alterações placentárias<sup>1</sup>. Essas circunstâncias exigem uma assistência diferenciada, pois muitas vezes é necessária uma abordagem multidisciplinar visando saúde e bem estar da parturiente e do neonato. Assim, estratégias de promoção de saúde são medidas adotadas com intuito de intervir nos problemas da saúde materna, prevenindo doenças durante a gestação, sendo sempre importante o acompanhamento pré-natal<sup>4</sup>.

Já a periodontite crônica, uma enfermidade infecciosa e inflamatória bastante prevalente e principal causa de perdas dentárias em adultos<sup>5</sup>, é causada pela interação dos patógenos periodontais bacterianos presentes no biofilme dental ao mecanismo de resposta do hospedeiro<sup>6</sup>. Esta por sua vez afeta e compromete não só o tecido gengival, mas também os tecidos de suporte e de sustentação (cimento, ligamento periodontal e osso) dos dentes, o que pode levar à perda de inserção, do ligamento periodontal e do tecido ósseo adjacente<sup>6</sup>.

A inter-relação entre doença periodontal ativa e agravos de ordem sistêmica é muito encontrada na literatura, dentre as quais se destacam diabetes mellitus<sup>7,8</sup>, artrite reumatoide<sup>8</sup>, infecções respiratórias<sup>8</sup>, problemas cardiovasculares<sup>8</sup> e, ainda, complicações gestacionais caracterizadas pelo PP e BPN<sup>8,9,10</sup>. Tais condições apresentam a semelhança da sua relação com a presença maciça de componentes químicos da inflamação, conhecidos como mediadores inflamatórios, os quais estão significativamente aumentados durante a evolução da periodontite. Quanto às alterações gestacionais de PP e BPN, acredita-se que esses mediadores inflamatórios chegam a unidade feto placentária através da sua disseminação pela corrente sanguínea, provocando alterações capazes de contribuir para o início do trabalho de parto prematuro<sup>10</sup>.

Considerando que o PP e o BPN são complicações que podem trazer impacto social intenso e que podem ser influenciadas por situações inflamatórias crônicas, tal como a presença de periodontite crônica, o presente estudo trata-se de uma revisão de literatura que objetivou identificar o que os estudos de pesquisas científicas mais atuais têm a esclarecer sobre o assunto em questão, visando observar se os mesmos apontam, de fato, para uma inter-relação entre a periodontite crônica, PP e BPN.

## Método

Para o desenvolvimento do presente estudo, foi realizada uma busca por artigos de pesquisa científica disponíveis nas bases de dados online Scielo e Pubmed, publicados entre outubro de 2005 e maio de 2017, utilizando as seguintes palavras/

termos chaves: periodontite, parto prematuro e baixo peso ao nascer nos idiomas português e inglês. Dentre os 163 artigos encontrados, foram selecionados 21 artigos exclusivamente de pesquisa científica (ensaios clínicos e estudos in vivo) publicados entre os anos de 2012 e 2016 que relacionaram o PP e o BPN à periodontite crônica em gestantes sem alterações sistêmicas, tais como: hipertensão, diabetes mellitus, dentre outras. Ainda foram incluídos 24 artigos científicos potencialmente relevantes de revisões da literatura durante a discussão. Foram excluídos artigos de opinião sobre o assunto em questão.

## Revisão de literatura

### Processo inflamatório da periodontite crônica

A periodontite crônica consiste em uma doença inflamatória de origem infecciosa que acomete os tecidos periodontais e de sustentação dos dentes, caracterizada pela destruição do osso, ligamento periodontal e cemento radicular<sup>6,11</sup>. Apesar de o biofilme dental ser considerado fator iniciador desta doença, sabe-se que as bactérias presentes no mesmo não são capazes de causar, por si só, a destruição tecidual presente na periodontite<sup>6,12</sup>. Ocorre, com o desafio microbiano do biofilme, a ativação da resposta inflamatória, que age na tentativa de eliminar os patógenos periodontais, porém, de forma controversa, caracteriza-se por ser uma resposta danosa para o próprio hospedeiro<sup>13</sup>. Tal resposta é caracterizada por ativação de neutrófilos, células T e B, monócitos e macrófagos, bem como pela liberação de mediadores inflamatórios por estas células, como citocinas, quimiocinas, produtos do metabolismo de ácido araquidônico e enzimas proteolíticas<sup>13</sup>.

No tecido conjuntivo, há a presença de células inflamatórias de defesa residentes, como os mastócitos<sup>14</sup> e os macrófagos<sup>14,15</sup>. Padrões moleculares bacterianos, como peptídeoglicanos e lipopolissacarídeo, irão ser inicialmente reconhecidos por tais células, que conseqüentemente liberam seus mediadores inflamatórios<sup>16,17</sup>. Por exemplo, os mastócitos irão liberar histamina presente pré-formada no interior de seus grânulos<sup>14</sup> e os macrófagos serão responsáveis pela liberação de

citocinas como interleucina (IL)-1, IL-6, fator de necrose tumoral (TNF)- $\alpha$  18. Tais mediadores irão causar as primeiras alterações vasculares necessárias e primordiais para que haja a migração adicional de células inflamatórias de reforço para o local da invasão bacteriana. Assim, ocorre a vasodilatação pela presença de histamina, seguida da alteração de permeabilidade vascular pela presença de IL1 e TNF- $\alpha$ . Nesse ponto, é importante relacionar este evento às principais alterações inflamatórias da gengivite, como vermelhidão, edema, dentre outras<sup>19</sup>.

Após a chegada de células fagocitárias, como neutrófilos, ao local da infecção, além da migração de monócitos, que logo se transformam em macrófagos, e dos linfócitos, ocorre a perpetuação da resposta inflamatória com o conseqüente aumento da concentração de outros mediadores, como metabólitos do ácido araquidônico, quimiocinas e prostaglandinas (PG), especialmente a PGE<sub>2</sub><sup>20</sup>.

De fato, alguns estudos presentes na literatura, demonstram, de forma bem consolidada, o aumento da presença destes mediadores inflamatórios no fluido crevicular de pacientes acometidos por periodontite<sup>20,21</sup>. Quanto à ação das PGs na resposta inflamatória da periodontite, especialmente a PGE<sub>2</sub>, juntamente à TNF $\alpha$  e IL1, sabe-se que tal mediador poderá estar associado, de forma especial, à reabsorção óssea inflamatória, em decorrência de alterações no metabolismo ósseo, induzindo a atividade de osteoclastos, ao passo que inibe a de osteoblastos<sup>22</sup>.

### Alterações gestacionais relacionadas à doença periodontal

Durante a gestação, ocorrem várias alterações fisiológicas no corpo da mulher. Determinadas alterações são essenciais para que ocorra o desenvolvimento fetal. A gravidez é caracterizada por ser um período onde hormônios, como o estrogênio e a progesterona, chegam a taxas bastante elevadas, podendo variar de seus níveis normais cerca de 10% a 30%<sup>23</sup>.

O estrogênio é um hormônio esteroide responsável pelas características femininas e que age sobre o crescimento celular, anatômico e nas mudanças comportamentais que acontecem durante a

puberdade. Durante a gestação, o mesmo estimula o crescimento das glândulas mamárias, aumenta a elasticidade da parede do útero e do canal cervical, interfere na função da tireoide e auxilia no metabolismo do ácido fólico<sup>24</sup>. Devido a um aumento significativo desses hormônios em circulação, a região bucal torna-se um sítio alvo para a instalação de diversas alterações, já que no tecido gengival existe a presença de receptores específicos para os mesmos<sup>25</sup>. Nesta região, o estrógeno causa a diminuição da ceratinização e aumento do glicogênio no epitélio gengival, interferindo, assim, na função de proteção que a barreira epitelial exerce. Além disso, está ainda relacionado ao aumento sérico de prostaglandinas, especialmente PGE<sub>2</sub>, cuja função na gestação é promover a contração uterina, dilatação cervical, viabilizando, portanto, o parto<sup>23</sup>.

Enquanto isso, a progesterona exerce um papel importante no sistema reprodutor feminino, preparando-o para a recepção do esperma e implantação do óvulo fertilizado, sendo necessárias concentrações bastante elevadas para que ocorra sua manutenção no útero e a diminuição da contração uterina no decorrer da gestação<sup>22</sup>. Na cavidade bucal, está relacionada a um aumento da permeabilidade vascular. Atua, ainda, inibindo a síntese de proteínas colágenas e não colágenas por fibroblastos presentes no ligamento periodontal, além de causar alterações na porcentagem e no padrão do colágeno presente no tecido gengival e aumentam a degradação do folato<sup>23</sup>.

Frente a isto, é importante salientar que os altos níveis de hormônios circulantes na corrente sanguínea podem também modificar a resposta tecidual e estrutural do hospedeiro em relação ao biofilme bacteriano, pois acabam exacerbando o processo inflamatório<sup>26</sup>. Em decorrência das influências desses hormônios no tecido gengival, a instalação desta condição pode favorecer a colonização de microrganismos anaeróbios gram-negativos que atuam de certa forma, como uma espécie de reservatório de bactérias, endotoxinas e lipopolissacarídeos. Estes, por sua vez, podem se disseminar por via hematogênica, constituindo uma grande ameaça para a gestação, podendo estar relacionados ao PP<sup>10</sup>.

Além disso, conforme dito anteriormente, sabe-se que o desafio microbiano, ao estimular a resposta

inflamatória do hospedeiro, culmina na produção e na liberação de mediadores inflamatórios nos tecidos periodontais<sup>12</sup>. Com relação aos mesmos, sabe-se que no início do trabalho de parto também são encontrados níveis altos de mediadores, como a PGE<sub>2</sub>, que induzem a ruptura da membrana e são importantes para o sucesso do parto, estando tal concentração da PGE<sub>2</sub> muito associada à presença do estrógeno<sup>27</sup>. Interessantemente, tal mediador, uma vez presente na atividade inflamatória da periodontite crônica em grandes proporções, pode atingir a circulação sistêmica a partir dos tecidos periodontais, de tal forma que o aumento sérico de mediadores inflamatórios pode ser suficiente para dar início ao trabalho de parto de forma precoce, estimulando o PP<sup>10</sup>. Esta é uma das hipóteses mais investigadas na literatura que associa a doença periodontal ativa à intercorrências gestacionais.

Portanto, embora ainda não haja um consenso bem estabelecido na literatura de que a periodontite crônica em gestantes, mesmo a distância, esteja associada ao PP e BPN, torna-se interessante, pela relevância do assunto, avaliar se resultados de estudos de pesquisa científicas mais recentes corroboram ou não para tal associação, ressaltando, ainda o papel de mediadores inflamatórios e dos patógenos neste processo.

### **Estudos de associação da periodontite com pp e bpn**

O assunto do presente estudo é algo que vem sendo extensivamente debatido na literatura de diversas formas. A maioria dos relatos científicos realizam estudos clínicos prospectivos, observacionais ou de caso-controle que analisam diretamente a relação entre a condição periodontal e os eventos adversos na gestação, como PP e BPN. Percebe-se que a maioria destas pesquisas foi realizada em países não desenvolvidos, como a Índia.

Durante o período de 2012-2013, dois importantes estudos prospectivos sobre esta possível relação apresentaram resultados contraditórios. Kumar e colaboradores (2013)<sup>28</sup> realizaram um estudo clínico em 340 mulheres gestantes que foram avaliadas quanto à saúde periodontal da 14ª semana gestacional até o momento do parto. Os autores observaram que a periodontite foi significativamente associada aos eventos de pré-eclâmpsia, restrição

de crescimento intra-uterino, PP e BPN. Enquanto isso, Ali e Abidin (2012)<sup>29</sup> realizaram um estudo em 73 mulheres entre a 28<sup>a</sup> e 36<sup>a</sup> semanas gestacionais, as quais foram conduzidas aos exames: índice de placa, índice sangramento papilar, profundidade de sondagem e perda de inserção para avaliação periodontal. Desta pequena amostra, 37 gestantes foram identificadas com doença periodontal (grupo teste) e 36 sem a doença (grupo controle). Neste estudo, entretanto, as condições periodontais não foram associadas ao PP e ao BPN. Embora ambos os estudos sejam prospectivos, deve-se observar diferenças no tamanho da amostra e na idade gestacional considerada no início do estudo para explicar a divergência de tais resultados.

Já Bragion e colaboradores (2012)<sup>10</sup>, por meio de um estudo retrospectivo em 45 puérperas, avaliaram a ocorrência do parto prematuro através de um questionário que englobava perguntas sobre a gravidez e a saúde periodontal, e observaram que o sangramento gengival esteve mais prevalente no grupo das puérperas que tiveram o parto prematuro e que as consultas rotineiras de pré-natal foram capazes de reduzir o número de PP's. Com relação à metodologia deste trabalho, sabe-se que a utilização de questionários na pesquisa científica é uma das mais usuais técnicas para obtenção de dados, composto por um conjunto ordenado de perguntas, que deve ser direcionado na objetividade nas respostas para evitar vieses na pesquisa. Assim, a utilização de outros tipos de metodologias, como avaliações clínicas de parâmetros periodontais e gestacionais por parte de um ou mais pesquisadores, pode exprimir resultados até mais confiáveis.

Ainda em 2013, três estudos prospectivos observacionais apresentaram resultados similares entre si sobre a relação entre periodontite e PP/BPN, quando avaliaram o risco de PP/BPN em mulheres gestantes com doença periodontal, em comparação a um grupo controle, constituído de gestantes com saúde bucal. A saber, Alchalabi e colaboradores (2013)<sup>30</sup> realizaram tal estudo em 277 mulheres jordanas sem doenças sistêmicas, com idade gestacional <20<sup>a</sup> semana, nas quais a incidência de doença periodontal foi relativamente alta, de 31%. Neste estudo, as mulheres com doença periodontal ativa tiveram maiores riscos de desenvolvimento não somente de PP e BPN, mas também de pré-eclâmpsia.

Enquanto isso, Takeuchi e colaboradores (2013)<sup>31</sup>, através deste mesmo tipo de análise em 203 gestantes, constatou que a inflamação periodontal pode estar correlacionada ao comprimento fetal do fêmur, ao peso ao nascer e ao comprimento fetal total ao nascimento. Já Wang e colaboradores (2013)<sup>32</sup>, que avaliaram a associação entre doença periodontal e PP/BPN em um ensaio clínico semelhante em 211 mulheres gestantes, constataram que as maiores taxas de BPN foram encontradas nos grupos com doença periodontal ativa, em comparação ao grupo controle, embora não foi observada diferença significativa entre os grupos com relação às taxas de PP.

Apesar de tais dados corroborarem com a existência desta relação, Bulut e colaboradores (2014)<sup>33</sup> apontaram resultados divergentes a tal inter-relação, quando realizaram um ensaio clínico retrospectivo em 100 mulheres puérperas, dentre as quais 50 se constituíram no grupo de caso, pois tiveram um parto antes das 37 semanas de gestação e com bebês que pesaram menos de 2500g, e as outras 50 se constituíram do grupo controle. Entretanto, seguindo esse mesmo perfil metodológico, um ano mais tarde, Leal e colaboradores (2015)<sup>34</sup> apontaram a existência de tal relação ao realizarem um estudo com 63 puérperas: o grupo de casos foi constituído de 33 mulheres com histórico recente de PP e/ou BPN, enquanto que o grupo controle foi constituído de 30 mães sem tais precedentes. As diferenças estatisticamente significantes se constituíram nas taxas de periodontite crônica, as quais foram de 54,5% e de 20% nos grupos de casos e controle, respectivamente. Considerando que uma amostra pode fornecer estimativas válidas em relação à população que lhe deu origem e que os referidos estudos utilizaram diferentes grupos populacionais, podem ter ocorrido divergências dos resultados entre os mesmos.

De modo geral, nos últimos cinco anos, a literatura científica parece indicar a existência da associação entre periodontite e PP/BPN. Assim, Reza e colaboradores (2015)<sup>35</sup> observaram esta relação ao realizarem um estudo clínico prospectivo e observacional em 264 mães gestantes divididas em um grupo controle, em que as mães estavam periodontalmente saudáveis, e um grupo teste ou amostral, em que as mães apresentaram diagnóstico de periodontite. Ao final de no máximo 6 meses

de acompanhamento, observou-se que no grupo amostral, as mães de parto único tiveram 8 vezes mais bebês com BPN com relação ao grupo controle, enquanto que para mães com gestação múltipla essa relação foi 10:1.

Ainda em 2015, Basha e colaboradores<sup>36</sup> obtiveram resultados similares ao realizarem um ensaio clínico também prospectivo e observacional em 307 gestantes residentes no estado de Karnataka (Índia), sendo 126 foram diagnosticadas com periodontite, em que a taxa de PP e de BPN foi de 15,87% e 34,25%, respectivamente. Esses dados foram significativamente diferentes no grupo periodontalmente saudável, onde as taxas de PP e de BPN foram de 9,39% e 18,78%, respectivamente. Tais resultados sugerem que a periodontite é um fator de risco independente para PP e BPN.

Um ano mais tarde, Tellapragada e colaboradores (2016)<sup>37</sup> comprovaram esta relação ao realizarem um ensaio clínico com 790 gestantes indianas, com idade gestacional de 8 a 24 semanas. No momento inicial da investigação, tais participantes estavam todas sistemicamente saudáveis e sem complicações gestacionais. Assim que foram recrutadas, todas as participantes do estudo foram submetidas às investigações clínicas e microbiológicas para infecções geniturinárias, seguido de um check-up dentário para a presença de periodontite. Em seguida, todas elas foram acompanhadas até o final da gestação, caracterizando uma avaliação prospectiva. Como resultado, os autores observaram que a periodontite esteve entre os fatores de risco individuais tanto para PP, como para o BPN.

Além de estas recentes pesquisas científicas apontarem tal associação, outros estudos se concentram na possibilidade de existirem patógenos periodontais nos tecidos fetais, como a placenta, partindo do pressuposto que estes podem alcançar a corrente sanguínea e se disseminarem sistemicamente. Assim, Santa Cruz e colaboradores (2013)<sup>38</sup> realizaram uma pesquisa clínica onde 116 mulheres grávidas foram avaliadas clinicamente antes da 26ª semana de gestação e obtiveram, como resultados, que a incidência de PP e de BPN foi de 2,94% e 3,53%, respectivamente, de forma que o status periodontal não teve relação com PP/BPN, contrariando a maioria de relatos científicos citados anteriormente. Entretanto, nesse mesmo estudo observou-se que,

quanto aos patógenos periodontais, a *Eikenella corrodens* esteve significativamente relacionada ao PP, enquanto que a presença de *Capnocytophaga* esteve relacionada ao BPN. A importância do *E. corrodens* nos eventos adversos da gravidez foi destacado em outro estudo que o associou à pré-eclampsia e este é considerado um patógeno periodontal como nível de associação inicial com a periodontite<sup>39</sup>. Já o *Capnocytophaga*, um gênero de anaeróbios gram-negativo que habitam a cavidade oral e associado às infecções periodontais, recentemente foi isolado da cultura sanguínea de um neonato pré-termo e considerado a causa do parto prematuro e subsequente septicemia neonata<sup>40</sup>.

Seguindo essa mesma linha de raciocínio, Ercan e colaboradores (2013)<sup>41</sup> realizaram um estudo clínico em 50 mulheres gestantes submetidas à amniocentese para avaliar a relação entre periodontite e PP/BPN. Destas mulheres, também foram coletadas amostras de placa subgingival para determinar a presença de para determinar a presença de *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Campylobacter rectus* e *Eikenella corrodens*. Dentre esta amostra, 4 mulheres tiveram PP e BPN, e *Campylobacter rectus*, *T. forsythia*, *P. gingivalis* e *F. nucleatum* foram detectados no líquido amniótico e amostras de placa subgingival de três pacientes, de tal forma que esses achados sugerem que a presença de alguns patógenos periodontais da cavidade oral da mãe pode causar resultados adversos na gravidez.

Considerando, então, que a relação entre PP e BPN é sustentada em alguns estudos que acreditam que agentes patogênicos causadores da doença periodontal podem translocar para a cavidade amniótica e assim contribuir para desencadear um resultado adverso da gravidez, Andonova e colaboradores (2015)<sup>42</sup> realizaram um estudo clínico de caso controle em 70 mulheres grávidas recrutadas do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia de um hospital geral em Sibenik (Croácia) no período de um ano. Dentre estas, 30 mulheres se constituíram no grupo de casos, pois haviam sido hospitalizadas com sinais de parto prematuro. Todas as mulheres foram submetidas ao exame microbiológico no momento do recrutamento e foram obtidas amostras microbianas, esfregaços

subgingival em ambos os grupos, os quais foram processados para cultura anaeróbia. Como resultado, os autores observaram que os níveis de patógenos periodontais tenderam a serem maiores grupo de casos em comparação ao grupo controle. Além disso, verificou-se que os níveis periodontais de *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum* e *Actinomyces actinomycetemcomitans* foram estatisticamente significativos em PP em comparação com os partos a termo.

Ainda quanto ao papel da presença de patógenos periodontais na relação da periodontite e PP/BPN, Usin e colaboradores (2016)<sup>43</sup> também realizaram um estudo com o objetivo de relacionar a condição periodontal com a presença de bactérias periodontais em grávidas com histórico de PP e/ou BPN. Para isso, foram recrutadas 134 gestantes atendidas no Hospital Provincial Materno de Córdoba (Argentina). Amostras da bolsa periodontal foram extraídas para identificar *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia* e *Agreggatibacter actinomycescomitans*. Foram identificados 7 (5%) casos de crianças com PP/BPN de mães diagnosticadas com gengivite, 6 (4%) em periodontite leve e 4 (3%) em periodontite moderada. Foi observado ainda que, quando *Prevotella intermedia* e/ou *Agreggatibacter actinomycescomitans* não foram detectados nas bolsas periodontais das mães, os bebês tiveram mais de 129% de chance de ter pesos normais de nascimento.

Seguindo a linha de raciocínio de que a doença periodontal é iniciada pela presença da placa bacteriana, porém seus sinais inflamatórios clínicos e sua evolução estão mais associados à resposta imunológica do hospedeiro, pesquisas científicas também têm estudado a relação entre periodontite e PP/BPN, considerando a variável concentração sérica de mediadores inflamatórios nas gestantes. Isso porque se reconhece que a exposição de tecidos periodontais a produtos bacterianos pode ocasionar a liberação de mediadores inflamatórios e o despejo dos mesmos na circulação sistêmica. De fato, mediadores inflamatórios normalmente são elevados durante o trabalho de parto, mas se eles aumentam devido à infecção crônica periodontal, podem alcançar níveis suficientes para ocasionar PP e BPN<sup>40</sup>. Especificamente os estudos realizados com tal objetivo consistiram de pesquisas *in vivo*, quando

prospectivas, e clinicamente, quando retrospectivas.

Assim, tal associação foi demonstrada por Ebersole e colaboradores (2014)<sup>44</sup>, que realizaram um estudo pré-clínico em 181 macacas gestantes com o intuito de descrever a relação entre PGE<sub>2</sub> e IL-6, e anticorpos IgG para 20 bactérias orais à incidência de PP e BPN, e ocorrências como PP, BPN, aborto espontâneo e morte fetal. A periodontite foi induzida nos animais através de ligadura (grupo teste) e, após a indução da mesma, as macacas foram acasaladas. Foi observada, neste estudo, uma maior frequência de neonatos com PP e BPN no grupo teste em comparação ao grupo controle, onde a doença não foi induzida. Além disso, a maior concentração sérica dos mediadores inflamatórios estudados esteve diretamente relacionada à presença de periodontite e PP/BPN.

Mais recentemente, Ao e colaboradores (2015)<sup>45</sup> realizaram um estudo em ratas Swiss submetidas à infecção periodontal através da inserção pulpar do patógeno *Porphyromonas gingivalis*, reconhecido por causar periodontite. Após 6 semanas deste episódio, as fêmeas foram acasaladas, coincidindo com o momento da formação de um granuloma dental. O soro fisiológico e os tecidos placentários foram coletados no período final da gestação para avaliação sistêmica e gestacional local, tanto do grupo controle (em que o patógeno não esteve associado) como do grupo teste. Observou-se que a infecção periodontal aumentou de forma significativa os mediadores inflamatórios TNF- $\alpha$ , IL-17 e IL-1 $\alpha$  circulantes no soro fisiológico. Além disso, observou-se BPN e PP elevados de forma significativa no grupo teste em comparação ao grupo controle. A infecção também causou um número significativamente maior de leucócitos polimorfonucleares e macrófagos nos tecidos placentários, associado ao aumento da expressão local de mediadores pró-inflamatórios incluindo TNF- $\alpha$  e COX-2. Tais dados suportam estudos epidemiológicos prévios que indicam a infecção dentária e periodontal como fator predisponente para PP e BPN.

Estudos clínicos também têm sido realizados baseando-se neste mesmo contexto. De fato, Mesa e colaboradores (2013)<sup>46</sup> realizaram uma avaliação clínica retrospectiva em 244 mulheres após o parto: mães com recém-nascidos prematuros e/ou nascidos de baixo peso (n=91 - casos) e mães com bebês

a termo e/ou peso normal (n=153 - controle). No momento do parto, foram realizadas biópsias da placenta. A doença periodontal foi mais grave e a periodontite foi mais prevalente em mães com PP e/ou BPN, em relação àquelas com parto normal. Além disso, observou-se que fatores placentários locais, como a natureza do infiltrado inflamatório, e expressão ligeiramente maior de COX<sub>2</sub> nas mulheres com esses resultados adversos da gravidez, podem estar relacionados a um estado pró-inflamatório subclínico que poderia contribuir para desencadear o PP e o BPN.

Pozo e colaboradores (2015)<sup>47</sup>, mais recentemente, também realizaram um estudo clínico para determinar se os parâmetros periodontais clínicos e imunohistoquímicos para COX<sub>2</sub>, IL-1 $\alpha$ , além de outros mediadores inflamatórios, poderiam estar associados ao PP e BPN. Para isso, 130 puérperas foram divididas em dois grupos: 65 mães de recém-nascidos normais e 65 mães de recém-nascido com baixo peso e/ou prematuros. Todas as mães foram ainda subdivididas em dois grupos: periodontalmente saudáveis ou com doenças periodontais (gingivite ou periodontite). Como resultado, os autores observaram um aumento dos níveis de mediadores inflamatórios no soro fisiológico de mães com doença periodontal, em comparação àquelas do grupo controle. Além disso, os níveis elevados desses mediadores estiveram ainda maiores em mulheres que, além da doença periodontal, tiveram gestação com histórico PP e/ou BPN.

Apesar desses relatos, uma pesquisa clínica semelhante, porém com resultados diferentes, foi realizada por Mesa e colaboradores (2016)<sup>48</sup> com o objetivo de determinar se os parâmetros clínicos periodontais estão associados à citocinas plasmáticas anti e/ou pró-inflamatórias em gestantes com recém-nascidos pré-termo (PP) ou BPN. Para tal estudo, foram avaliadas 131 puérperas, dentre elas 67 eram mães de neonatos com PP e/ou BPN, e as outras 64 do grupo controle eram mães de neonatos normais. Além disso, as mães foram subclassificadas em um grupo com periodontite e outro sem periodontite. Os dados periodontais foram coletados de todos os participantes, e foram determinados os valores de IL-1 $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IL-23 e TNF- $\alpha$  no plasma das mães. Como resultado, os autores encontraram que a perda de inserção periodontal esteve associada aos níveis

plasmáticos de TNF- $\alpha$  e IL-1 $\alpha$ , porém nenhuma relação entre PP/BPN e os níveis sistêmicos dos marcadores inflamatórios avaliados nesse estudo foi encontrada. Diante desse resultado, percebe-se que mais pesquisas científicas devem ser realizadas para esclarecer tal assunto.

Por fim, sabe-se da importância da terapia periodontal na redução dos parâmetros inflamatórios da periodontite. Assim, Reddy e colaboradores (2014)<sup>49</sup> consideraram importante determinar a relação entre periodontite e PP/BPN através da avaliação do efeito da terapia periodontal não-cirúrgica sobre os resultados da gravidez em mulheres com periodontite e detectar o status de IgM e IgG no sangue do cordão umbilical durante o parto. Para tal estudo prospectivo, foram selecionadas 20 mulheres grávidas que foram divididas em dois grupos: Grupo 1 (10 mulheres com periodontite, que receberam tratamento periodontal não cirúrgico até o momento do parto) e Grupo 2 (10 mulheres com periodontite que não foram tratadas periodontalmente). Foram registrados dados como parâmetros periodontais, peso do lactante e tipo de parto. Através deste estudo, pôde-se concluir que a periodontite materna esteve associada a resultados adversos na gravidez, uma vez que foram encontradas taxas mais elevadas de PP (10%) e de BPN (20%) nas mães do grupo 2, em comparação ao grupo 1, onde essas taxas foram de 0%. Além disso, o controle da inflamação periodontal em mulheres com a periodontite prévia foi associado à redução das taxas de PP e BPN.

## Considerações finais

A união dos dados de estudos pré-clínicos e clínicos na presente revisão indicou que a literatura tem corroborado a associação entre doença periodontal e PP/BPN, na maior parte de seus relatos. Alguns destes estudos utilizaram análises prospectivas ou retrospectivas, onde parâmetros clínicos de doença periodontal e saúde gestacional foram observados e correlacionados, enquanto outros averiguaram tal inter-relação através da presença de patógeno nos tecidos placentários ou da avaliação da concentração sérica de mediadores inflamatórios em relação ao PP/BPN.



Nenhum conflito financeiro, legal ou político envolvendo terceiros (governo, empresas e fundações privadas, etc.) foi declarado para nenhum aspecto do trabalho submetido (incluindo mas não limitando-se a subvenções e financiamentos, conselho consultivo, desenho de estudo, preparação de manuscrito, análise estatística, etc).

## Referências

1. Ramos HAC, Cuman, RKN. Fatores de risco para prematuridade: pesquisa documental. *Esc Anna Nery*. 2009;13(2):297-304. doi: [10.1590/S1414-81452009000200009](https://doi.org/10.1590/S1414-81452009000200009)
2. Passini Junior R, Cecatti JG, Lajos GJ, Tedesco RP, Nomura ML, Dias TZ et al. Brazilian multicentre study on preterm birth (EMIP): prevalence and factors associated with spontaneous preterm birth. *PLoS One*. 2014;9(10):e109069. doi: [10.1371/journal.pone.0109069](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109069)
3. Gaiva MAM, Fujimori E, Sato APS. Mortalidade neonatal em crianças com baixo peso ao nascer. *Rev Esc Enferm*. 2014;48(5):778-786. doi: [10.1590/S0080-62342014000500002](https://doi.org/10.1590/S0080-62342014000500002)
4. de Paula CG, Boccolini CS, Silva AAM, Bacelo AC, Cardoso FT, Capelli JCS. Baixo peso ao nascer: fatores socioeconômicos, assistência pré-natal e nutricional-uma revisão. *Revista Augustus*. 2010;14(29):54-65.
5. Kocher T, Holtfreter B. Editorial: Is the prevalence of periodontitis declining or not? *Oral Health Prev Dent*. 2017;15(6):501-502. doi: [10.3290/j.ohpd.a39667](https://doi.org/10.3290/j.ohpd.a39667)
6. Nędzi-Góra M, Kowalski J, Górska R. The Immune Response in Periodontal Tissues. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2017;65(5):421-429. doi: [10.1007/s00005-017-0472-8](https://doi.org/10.1007/s00005-017-0472-8)
7. Polak D, Shapira L. An update on the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *J Clin Periodontol*. 2018;45(2):150-166. doi: [10.1111/jcpe.12803](https://doi.org/10.1111/jcpe.12803)
8. Almeida RF, Pinho MM, Lima C, Faria I, Santos P, Bordalo C. Associação entre doença periodontal e patologias sistêmicas. *Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar*. 2006;22(3):379-90.
9. Passini Júnior R, Nomura ML, Politano GT. Doença periodontal e complicações obstétricas: há relação de risco? *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2007;29(7):372-77. doi: [10.1590/S0100-72032007000700008](https://doi.org/10.1590/S0100-72032007000700008)
10. Bragion DB, da Costa SRG, Zaffalon GT, Tognetti VM, Garcia MBO. Doença periodontal e parto prematuro. Há uma relação de risco? *Braz J Health*. 2012;3(2):1-10.
11. Nath SG, Raveendran R. "What is there in a name?": A literature review on chronic and aggressive periodontitis. *J Indian Soc Periodontol*. 2011;15(4):318-322. doi: [10.4103/0972-124X.92561](https://doi.org/10.4103/0972-124X.92561)
12. Meyle J, Chapple I. Molecular aspects of the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol* 2000. 2015;69(1):7-17. doi: [10.1111/prd.12104](https://doi.org/10.1111/prd.12104)
13. Lima V, Bezerra MM, Leitão RFC, Brito GAC, da Rocha FAC, Ribeiro RA. Principais mediadores inflamatórios envolvidos na fisiopatologia da Periodontite – Papel de Moduladores Farmacológicos. *R Periodontia*. 2008;18(3):7-19.
14. Lagdive SS, Lagdive SB, Mani A, Anarthe R, Pendyala G, Pawar B et al. Correlation of mast cells in periodontal diseases. *J Indian Soc Periodontol*. 2013;17(1):63-67. doi: [10.4103/0972-124X.107500](https://doi.org/10.4103/0972-124X.107500)
15. Cruvinel WM, Júnior DM, Araújo JAP, Catelan TTT, de Souza AWS, da Silva NP et al. Sistema imunitário: Parte I. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. *Rev Bras Reumatol*. 2010;50(4):434-61. doi: [10.1590/S0482-50042010000400008](https://doi.org/10.1590/S0482-50042010000400008)
16. Rogers JE, Li F, Coatney DD, Rossa Jr C, Bronson P, Krieder JM et al. Actinobacillus actinomycetemcomitans Lipopolysaccharide-Mediated Experimental Bone Loss Model for Aggressive Periodontitis. *J Periodontol*. 2007;78(3): 550-558. doi: [10.1902/jop.2007.060321](https://doi.org/10.1902/jop.2007.060321)
17. Kanno Y, Ishisaki A, Miyashita M, Matsuo O. The blocking of uPAR suppresses lipopolysaccharide-induced inflammatory osteoclastogenesis and the resultant bone loss through attenuation of integrin  $\beta$ 3/Akt pathway. *Immun Inflamm Dis*. 2016;4(3):338-49. doi: [10.1002/iid3.116](https://doi.org/10.1002/iid3.116)
18. Fujiwara N, Kobayashi K. Macrophages in inflammation. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2005;4(3):281-6.
19. Chapple CC, Kumar RK, Hunter N. Vascular remodelling in chronic inflammatory periodontal disease. *J Oral Pathol Med*. 2000;29(10):500-6.
20. Kumar AK, Reddy NR, Babu M, Kumar PM, Reddy VS, Chavan CV. Estimation of prostaglandin E2 levels in gingival crevicular fluid in periodontal health, disease and after treatment. *Contemp Clin Dent*. 2013;4(3):303-306. doi: [10.4103/0976-237X.118354](https://doi.org/10.4103/0976-237X.118354)
21. Chibebe PC, Terreri M, Ricardo LH, Pallos D. Uma visão atual do fluido gengival crevicular como método de diagnóstico periodontal. *Rev Ciênc Méd*. 2008;17(3-6):167-173.
22. Hienz SA, Paliwal S, Ivanovski S. Mechanisms of Bone Resorption in Periodontitis. *J Immunol Res*. 2015;2015:615486. doi: [10.1155/2015/615486](https://doi.org/10.1155/2015/615486)
23. Passanezi E, Brunetti MC, Sant'ana ACP. Interação

entre a doença periodontal e a gravidez. *Periodontia*. 2007;17(02):32-38.

24. Tourinho AB, Reis LBSM. Peso ao Nascer: Uma Abordagem Nutricional. *Comun Ciênc Saúde*. 2013; 22(4):19-30.

25. Bertolini PFR, Biondi Filho O, Niero BG, Saraceni CHC, Splendore SMG, Pomílio A, Guanais MAB. Medicina periodontal e a mulher: a importância do seu conhecimento para uma abordagem preventiva por ginecologistas/obstetras e cirurgiões-dentistas. *Rev Ciênc Med*. 2007;16(3):175-85.

26. Schroeder MDS, Odebrecht CM, Cordeiro MCB, Correa CGMML. Os efeitos dos fatores hormonais nos tecidos periodontais. *RSBO*. 2005;2(2):49-52.

27. McCarthy TL, Centrella M. Prostaglandin dependent control of an endogenous estrogen receptor agonist by osteoblasts. *J Cell Physiol*. 2015;230(5):1104-14. doi: [10.1002/jcp.24842](https://doi.org/10.1002/jcp.24842)

28. Kumar A, Barsa M, Begum N, Rani V, Prasad S, Lamba AK et al. Association of maternal periodontal health with adverse pregnancy outcome. *J Obstet Gynaecol Res*. 2013;39(1):40-5. doi: [10.1111/j.1447-0756.2012.01957.x](https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2012.01957.x)

29. Ali TB, Abidin KZ. Relationship of periodontal disease to pre-term low birth weight infants in a selected population--a prospective study. *Community Dent Health*. 2012;29(1):100-5.

30. Alchalabi HÁ, Al Habasheneh R, Jabali AO, Khader YS. Association between periodontal disease and adverse pregnancy outcomes in a cohort of pregnant women in Jordan. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2013;40(3):399-402.

31. Takeuchi N, Ekuni D, Irie K, Furuta M, Tomofuji T, Morita M, Watanabe T. Relationship between periodontal inflammation and fetal growth in pregnant women: a cross-sectional study. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;287(5):951-7. doi: [10.1007/s00404-012-2660-4](https://doi.org/10.1007/s00404-012-2660-4)

32. Wang YL, Liou JD, Pan WL. Association between maternal periodontal disease and preterm delivery and low birth weight. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2013;52(1):71-6. doi: [10.1016/j.tjog.2013.01.011](https://doi.org/10.1016/j.tjog.2013.01.011)

33. 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 Odontologica Scandinavica*. 2014;72(8):866-73. doi: [10.3109/00016357.2014.919663](https://doi.org/10.3109/00016357.2014.919663)

34. Leal AS, de Oliveira AE, Brito LM, Lopes FF, Rodrigues VP, Lima KF, de Araújo Martins IC. Association between chronic apical periodontitis and low-birth-weight preterm births. *J Endod*. 2015;41(3):353-7. doi: [10.1016/j.joen.2014.11.018](https://doi.org/10.1016/j.joen.2014.11.018)

35. Karimi MR, Hamissi JH, Naeini SR, Karimi M. The

relationship between maternal periodontal status of and preterm and low birth weight infants in Iran: a case control study. *Global J Health Sci*. 2016;8(5):184-8. doi: [10.5539/gjhs.v8n5p184](https://doi.org/10.5539/gjhs.v8n5p184)

36. Basha S, Swamy HS, Mohamed RN. 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](https://doi.org/10.3290/j.ohpd.a34053)

37. Tellapragada C, Eshwara VK, Bhat P, Acharya S, Kamath A, Bhat S et al. Risk Factors for Preterm Birth and Low Birth Weight Among Pregnant Indian Women: A Hospital-based Prospective Study. *J Prev Med Public Health*. 2016;49(3):165-75. doi: [10.3961/jpmph.16.022](https://doi.org/10.3961/jpmph.16.022)

38. Santa Cruz I, Herrera D, Martin C, Herrero A, Sanz M. Association between periodontal status and pre-term and/or low-birth weight in Spain: clinical and microbiological parameters. *J Periodontol Res*. 2013;48(4):443-51. doi: [10.1111/jre.12024](https://doi.org/10.1111/jre.12024)

39. Contreras A, Herrera JA, Soto JE, Arce RM, Jaramillo A, Botero JE. Periodontitis is associated with preeclampsia in pregnant women. *J Periodontol*. 2006;77(2):182-8. doi: [10.1902/jop.2006.050020](https://doi.org/10.1902/jop.2006.050020)

40. Alhifany AA, Almangour TA, Tabb DE, Levine DH. Premature Labor and Neonatal Septicemia Caused by Capnocytophaga Ochracea. *Am J Case Rep*. 2017;18:674-676.

41. Ercan E, Eraralay K, Deren O, Gur D, Ozyuncu O, Altun B et al. Evaluation of periodontal pathogens in amniotic fluid and the role of periodontal disease in pre-term birth and low birth weight. *Acta Odontol Scand*. 2013;71(3-4):553-9. doi: [10.3109/00016357.2012.697576](https://doi.org/10.3109/00016357.2012.697576)

42. Andonova I, Iliev V, Živković N, Sušič E, Bego I, Kotevska V. Can oral anaerobic bacteria cause adverse pregnancy outcomes? *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*. 2015;36(1):137-43.

43. Usin MM, Menso J, Rodríguez VI, González A, Tabares S, Parodi R, Sembaj A. Association between maternal periodontitis and preterm and/or low birth weight infants in normal pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(1):115-9. doi: [10.3109/14767058.2014.987751](https://doi.org/10.3109/14767058.2014.987751)

44. Ebersole JL, Holt SC, Capelli D. Periodontitis in pregnant baboons: systemic inflammation and adaptive immune responses and pregnancy outcomes in a baboon model. *J Periodontol Res*. 2014;49(2):226-36. doi: [10.1111/jre.12099](https://doi.org/10.1111/jre.12099)

45. Ao M, Miyauchi M, Furusho H, Inubushi T, Kitagawa M, Nagasaki A et al. Dental Infection of Porphyromonas gingivalis Induces Preterm Birth in Mice. *PLoS One*. 2015;10(8):e0137249. doi: [10.1371/journal.pone.0137249](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137249)

46. Mesa F, Pozo E, Blanc V, Puertas A, Bravo M, O'Valle F.

Are periodontal bacterial profiles and placental inflammatory infiltrate in pregnancy related to birth outcomes? J Periodontol. 2013;84(9):1327-36. doi: [10.1902/jop.2012.120462](https://doi.org/10.1902/jop.2012.120462)

47. Pozo E, Mesa F, Ikram MH, Puertas A, Torrecillas-Martínez L, Ortega-Oller I et al. Preterm birth and/or low birth weight are associated with periodontal disease and the increased placental immunohistochemical expression of inflammatory markers. Histol Histopathol. 2016;31(2):231-7. doi: [10.14670/HH-11-671](https://doi.org/10.14670/HH-11-671)

48. Mesa F, Pozo E, O'Valle F, Puertas A, Magan-Fernandez A, Rosel E et al. Relationship between periodontal parameters and plasma cytokine profiles in pregnant woman with preterm birth or low birth weight. Clin Oral Investig. 2016;20(4):669-74. doi: [10.1007/s00784-015-1553-x](https://doi.org/10.1007/s00784-015-1553-x)

49. Reddy BV, Tanneeru S, Chava VK. The effect of phase-I periodontal therapy on pregnancy outcome in chronic periodontitis patients. J Obstet Gynaecol. 2014;34(1):29-32. doi: [10.3109/01443615.2013.829029](https://doi.org/10.3109/01443615.2013.829029)