



UNIVERSIDADE  
**CATÓLICA** | INSTITUTO DE  
PORTUGUESA | CIÊNCIAS DA SAÚDE

# **INFLUÊNCIA DA SAÚDE ORAL NO DECURSO DA GESTAÇÃO**

*Dissertação apresentada à Universidade Católica Portuguesa  
para obtenção do grau de mestre em*

**MEDICINA DENTÁRIA**

Por

**Joana Príncipe Ceia**

Viseu, 2015





UNIVERSIDADE  
**CATÓLICA** | INSTITUTO DE  
PORTUGUESA | CIÊNCIAS DA SAÚDE

# **INFLUÊNCIA DA SAÚDE ORAL NO DECURSO DA GESTAÇÃO**

*Dissertação apresentada à Universidade Católica Portuguesa  
para obtenção do grau de mestre em*

**MEDICINA DENTÁRIA**

Por

**Joana Príncipe Ceia**

Sob a orientação de Professor Doutor João Leite-Moreira

Viseu, 2015



*À minha querida mãe, avós Néné e Gino*

*E a todos aqueles que, a despeito das adversidades, persistem na luta pelos seus sonhos.*



*“Eles te sustentarão nas suas mãos para que não tropeces com o teu pé em pedra.”*

*(in Salmo 91, Bíblia Sagrada)*



## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus, meu escudo e minha força, a luz que me ajuda a ser quem sou e que tem iluminado todos os meus passos.

Ao meu orientador, o Professor Doutor João Leite-Moreira, agradeço a confiança em mim depositada e o permanente cuidado que teve. Partilhou prontamente o seu conhecimento e compreendeu o meu raciocínio, as minhas metodologias e motivações. Sem a sua dedicada orientação e apoio, este trabalho não seria possível. Muito obrigada.

Ao Dr. Paulo Subtil e ao Dr. Filipe Lima agradeço a extrema amabilidade com que aceitaram auxiliar a concretização deste trabalho.

Agradeço ao Dr. Victor Gomes a disponibilidade com que sempre me atendeu as dúvidas. O seu amplo conhecimento beneficiou em muito este trabalho, pelo que fui extremamente afortunada em ter o seu auxílio; literalmente, desde o momento do meu nascimento.

Sou reconhecida ao Professor Doutor Nélio Veiga que, com a generosidade a que já nos habituou, aceitou esclarecer algumas das questões que surgiram ao longo desta revisão.

Ao Dr. Filipe Simões e a toda a equipa da biblioteca do Centro Regional das Beiras da Universidade Católica Portuguesa agradeço a prontidão e gentileza com que sempre me auxiliaram.

A minha mais sincera gratidão a todos os autores que, abnegadamente, responderam ao contacto que com eles estabeleci, dando o seu contributo para a construção da presente dissertação.

Pelo constante e imensurável amor que expressa em todos os gestos e palavras que me dirige, um amor que me edifica, dirijo o maior e mais sentido dos agradecimentos à minha mãe. Tudo é um mero eufemismo do quanto me dá de ti e do quanto te devo. Mútuo e intemporal é o que eu sinto por ti. És o meu forte.

Aos meus muito queridos avós Néné e Gino, cujo legado de amor transcende o descritível. Foram pais, amigos e compinchas; generosos, bondosos, altruístas, rectos e tão mais. Como há variáveis, também há constantes e eu quero-vos constante.

Agradeço à Jenifer Amorim a dedicada amizade. O presente trabalho deve em muito ao apoio que sempre me facultou e à sua infinda crença em mim. Um obrigada profundamente sincero e provido de admiração pela amiga que é.

Sou extremamente grata à Eva Gomes não somente pela sua presença activa em todo este percurso, mas também pela sua incansável e generosa amizade que há quase uma década prevalece.

À tia Fátima Tavares estarei eternamente grata pela sua assertividade e lucidez que nunca me deixaram esmorecer. A sua genuína preocupação com o meu progresso sublinhou a pessoa carinhosa que é.

Agradeço ao tio João Soares Tavares o apoio moral que tão importante foi para mim. As suas qualidades de trabalho, empenho e determinação serão sempre exemplos que procurarei seguir.

Ao amigo Bruno Borrega, pela sua presença e enorme generosidade. É, também, um exemplo de carácter pessoal e profissional.

Sou grata ao Rui Santos por ter sido o amigo que acreditou nas minhas capacidades e nunca me deixou desanimar.

Aos amigos Armando Halpern, Fernando Regueira Gama, Clara Barendse, Olga Prata, Helena Guerra, Ilda Santos, Lídia Ferreira, Pedro de Medeiros e Rosa Halpern, agradeço a certeza que sempre tiveram nas minhas capacidades e todos os esforços que fizeram para me apoiarem, cada um à sua maneira.



***Nota pré-textual:***

*A presente dissertação foi redigida em conformidade com o antigo acordo ortográfico.*



## RESUMO

Patologia com acometimento à escala global, a doença periodontal não aparenta cingir a sua nocividade ao ambiente intra-oral. Conforme, tem sido investigado o contributo da dita condição para o desenvolvimento de complicações gestacionais, algo que de certo modo inverte, mas não opõe, a direcção dos estudos que, num outro âmbito, têm vindo a focar e a tornar facto os reflexos da própria gestação no periodonto.

São fortes as premissas que alicerçam o potencial do contributo aludido. Não bastante, a confirmação da sua veracidade para, suponhamos, complicações tais como os nascimentos prematuros ou a pré-eclâmpsia, traduzir-se-ia numa nova fórmula de combate aos prevalentes índices de morbimortalidade que decorrem daquelas.

Fenómenos universalmente reconhecidos, a infecção e a inflamação lideram, sob distintas perspectivas, os mecanismos de ordem fisiopatológica propostos pelos trabalhos que atentam nos aspectos intrínsecos daquele que ainda somente é um concebível elo causal entre a doença periodontal e as complicações gestacionais.

Muito haverá ainda para investigar com vista à obtenção de resultados mais consistentes no que respeita a este nexos de causalidade entre as variáveis anteriores.

**Palavras-chave:**

doença periodontal, gestação, complicações gestacionais, nascimento, pré-eclâmpsia



## **ABSTRACT**

Being a pathology happening at a global scale, the periodontal disease doesn't appear to limit its noxiousness to the intra-oral environment. Accordingly, the contribution of the aforementioned condition to the development of gestational complications has been investigated, being something that in some sense inverts but doesn't oppose to the trend of the studies that, in another context, have been focusing and turning into a fact the reflexes of gestation itself in the periodontium.

The premises that support the referred contribution are strong. Even so, the confirmation of their truthfulness in complications such as premature births or pre-eclampsia, would translate into a new formula for the fight against the prevalent indexes of morbimortality ensuing from them.

Being universally recognised phenomena, infection and inflammation lead, under different perspectives, the mechanisms of physiopathological order proposed by the works concerned with intrinsic aspects of the still just conceivable causal link between periodontal disease and pregnancy complications.

There still will be much to investigate in order to obtain more consistent results with regard to this causal nexus between the previous variables.

### **Keywords:**

periodontal disease, gestation, pregnancy complications, birth, pre-eclampsia



# ÍNDICE GERAL

|  |      |
|--|------|
| RESUMO.....  | XV   |
| ABSTRACT .....   | XVII |
| 1. INTRODUÇÃO .....  | 3    |
| 2. OBJECTIVOS.....   | 7    |
| 3. METODOLOGIA.....  | 11   |
| 4. REVISÃO DA LITERATURA .....   | 15   |
| 4.1 Doença Periodontal na Gestação.....                                    | 15   |
| 4.1.1. A doença periodontal .....  | 15   |
| 4.1.1.1. Definição.....  | 15   |
| 4.1.1.2. Gengivite induzida por placa.....                                 | 16   |
| 4.1.1.3. Periodontite.....   | 17   |
| 4.1.2. A gengivite gravídica.....  | 21   |
| 4.2. Implicações obstétricas da doença periodontal.....                    | 23   |
| 4.2.1. Complicações Gestacionais .....                                     | 23   |
| 4.2.1.1. Definição genérica das CGs .....                                  | 23   |
| 4.2.1.2. A pré-eclâmpsia.....  | 23   |
| 4.2.1.3. Os nascimentos prematuros .....                                   | 25   |
| 4.2.1.4. Os nascimentos de baixo peso, os infantes SGAs e a FGR/IUGR ....  | 26   |
| 4.2.2. Argumentação científica.....  | 28   |
| 4.2.3. Estudos pioneiros.....  | 29   |
| 4.2.4. Fundamentos teóricos e vias de contaminação .....                   | 31   |
| 4.2.5. Mecanismos fisiopatológicos e evidências.....                       | 33   |
| 4.2.5.1. Disseminação bacteriana.....                                      | 33   |
| 4.2.5.2. Disseminação de subprodutos bacterianos .....                     | 39   |
| 4.2.5.3. Disseminação de produtos inflamatórios .....                      | 42   |
| 4.2.6. Dinâmica dos mecanismos e consequências no processo gestacional ... | 43   |
| 4.2.6.1. Enquadramento da DP na patogénese da pré-eclâmpsia .....          | 44   |
| 4.2.6.2. Enquadramento da DP na patogénese dos nascimentos prematuros      | 49   |
| 4.2.7. Estudos de natureza epidemiológica .....                            | 52   |
| 5. DISCUSSÃO DE RESULTADOS .....   | 57   |
| 5. CONCLUSÕES .....  | 71   |
| 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....  | 75   |



## ÍNDICE DE QUADROS

|  |    |
|--|----|
| Quadro I. Sistema simplificado de classificação de patologias e condições periodontais.....        | 15 |
| Quadro II. Súmula de estudos observacionais: doença periodontal e complicações gestacionais.....   | 53 |
| Quadro III. Súmula de estudos intervencionais: doença periodontal e complicações gestacionais..... | 54 |



## ÍNDICE DE FIGURAS

|   |    |
|---|----|
| Figura 1. Principais vias de contaminação capazes de justificar uma associação entre a doença periodontal e as complicações gestacionais..... | 31 |
| Figura 2. Dinamismo dos mecanismos fisiopatológicos .....   | 43 |
| Figura 3. Remodelação das artérias espiraladas .....  | 45 |
| Figura 4. Nascimentos prematuros em resposta a um processo infeccioso.....  | 51 |



## LISTAGEM DE SIGLAS E ABREVIATURAS

16S RNAr – Molécula 16S do ácido ribonucleico ribossomal

*A. actinomycetemcomitans* – *Actinobacillus actinomycetemcomitans*

ACTH – Corticotrofina

BOP – Hemorragia à sondagem

*C. rectus* – *Campylobacter rectus*

CAL – Perda clínica de *attachment*

CGs – Complicações gestacionais

COX-2 – Ciclo-oxigenase-2

CRH – Hormona libertadora da corticotrofina

CRP – Proteína C-reativa

DHEA-S – Hormona desidroepiandrosterona

DP – Doença periodontal

*E. coli* – *Escherichia coli*

*F. nucleatum* – *Fusobacterium nucleatum*

FadA – Adesina A da *Fusobacterium*

Flt-1 – Receptor tirosina quinase-1 tipo-fms

GG – Gengivite gravídica

HHA – Eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal

IC – Intervalo de confiança

IG – Idade gestacional

IL – Interleucina

IUGR – Restrição do crescimento intra-uterino

LBW(*s*) – Nascimento(*s*) de baixo peso

LPS – Lipopolissacarídeos

MMP(*s*) – Metaloproteinase(*s*) da matriz

## LISTAGEM DE SIGLAS E ABREVIATURAS (cont.)

OR – *Odds ratio*

*P. gingivalis* – *Porphyromonas gingivalis*

PCR – Reacção em cadeia da polimerase

PD – Profundidade de sondagem

PE – Pré-eclâmpsia

PGDH – 15-hidroxiprostaglandina desidrogenase

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

PGHS-2 – Prostaglandina H sintase-2

PLBW(*s*) – Nascimento(*s*) prematuro(*s*) de baixo peso

PIFG – Factor de crescimento placentário

PPROM – Ruptura prematura pré-termo das membranas

PROM – Ruptura prematura das membranas

PTB(*s*) – Nascimento(*s*) prematuro(*s*)

RAR – Raspagem e alisamento radicular

RCT – Ensaio clínico randomizado

RN(*s*) – Recém-nascido(*s*)

RR – Risco relativo

sEng – Endogлина solúvel

sFlt-1 – Receptor solúvel tirosina quinase-1 tipo-fms

SGA(*s*) – Pequeno(*s*) para a idade gestacional

SO – Stress oxidativo

TGF- $\beta$  – Factor de transformação do crescimento beta

TIMP(*s*) – Inibidor(*es*) tecidual(*es*) de metaloproteinases

TLRs – Receptores *Toll-like*

TNF- $\alpha$  – Factor de necrose tumoral alfa

TP – Tratamento periodontal

VE-cadherin – Caderina endotelial vascular

VEGF – Factor de crescimento endotelial vascular

WHO – Organização Mundial de Saúde



# **INTRODUÇÃO**



# 1. INTRODUÇÃO

A gestação compreende um leque de notórias transformações que, embora fisiológicas no seu âmago, poder-se-ão reflectir negativamente sobre a saúde oral da gestante.<sup>1</sup>

Para conhecimento, segundo definição da Organização Mundial de Saúde (WHO), saúde oral é a ausência de dor oro-facial, de cancro oral e faríngeo, de processos infecciosos e de úlceras orais, de patologias periodontais, de lesões cariosas, de perdas dentárias e de demais condições oropatológicas que comprometam a função e o bem-estar psicossocial do indivíduo.<sup>2</sup>

Em senso lato, a doença periodontal (DP) compreende o duo patológico composto pela gengivite e pela periodontite.<sup>3</sup> Comprometedora da integridade do periodonto, a dita condição é um produto dos fenómenos inflamatórios incitados pelo biofilme.<sup>4</sup>

Precisamente no âmbito da doença periodontal introduz-se a gengivite gravídica (GG), uma das condições patológicas orais reconhecidas pela sua habitual presença na gestação e em que as modificações de natureza fisiológica caracterizadoras do período citado, isto retomando a noção que se expôs no parágrafo inicial, poderão, eventualmente, desembocar.<sup>5</sup> Sobre isto, adiantamos que a etiologia da GG se encontra atribuída à acção conjunta da placa bacteriana e das modificações endócrinas relativas ao processo gestacional.<sup>6</sup>

Entretanto, o binómio doença periodontal-gestação aparenta, ou pelo menos em certos grupos populacionais, ser bidireccional.<sup>7</sup> Efectivamente, o conhecimento fundamentado na evidência de que presentemente se dispõe reconhece os processos infecciosos como estando no cerne da ocorrência de complicações gestacionais (CGs), dando ênfase às infecções genitais via ascendente e às provenientes de demais regiões que não a genital, sejam estas conhecidas ou não, via hematogénica.<sup>8</sup>

Deveras, a hipotética relação entre a doença periodontal materna e as complicações gestacionais tem sido objecto de estudo, sendo que as evidências a favor desta eventualidade se acumulam.<sup>9</sup> De modo preciso, citam-se os nascimentos prematuros (PTBs), os de baixo peso (LBWs), a pré-eclâmpsia (PE), os natimortos e também conjugações das referidas, como sendo as CGs a que a dita condição sobretudo se associa.<sup>10</sup>

Paralelamente ao supramencionado, vejamos que um dos móbeis para o então manifesto interesse da comunidade científica no eventual impacto obstétrico da doença periodontal foi a prevalência das complicações gestacionais como um sério problema mundial de saúde pública,

não obstante a otimização dos cuidados pré-natais e a crescente consciência da população para aquela realidade.<sup>11</sup>

Na verdade, uma tríade de factos traduz a pertinência, em termos de saúde pública, do foco na relação que a doença periodontal potencialmente estabelece com as CGs. De acordo, o encargo de alta significância que as complicações de natureza obstétrica representam no campo social e da saúde (isto indo de encontro ao que antes se mencionou), a ocorrência das ditas sem que estejam presentes factores de risco reconhecidos e também a possibilidade de prevenção e de tratamento da doença periodontal constituem aquele trio.<sup>12</sup>

## **OBJECTIVOS**



## 2. OBJECTIVOS

O objectivo primordial da presente dissertação, que se subordina ao título *Influência da saúde oral no decurso da gestação*, é a revisão bibliográfica da matéria relativa ao impacto obstétrico da doença periodontal.

Individualizando os objectivos implícitos ao conceito de revisão bibliográfica descrito, objectivos específicos para o tema visado, é pretendido:

- a) Explicar o impacto do processo gestacional na condição periodontal da gestante no que concerne à gengivite gravídica;
- b) Facultar as premissas que alicerçam a hipotética relação entre a doença periodontal e a ocorrência de complicações gestacionais;
- c) Retratar genericamente os mecanismos propostos para fundamentar um concebível contributo da doença periodontal para a ocorrência de complicações gestacionais;
- d) Correlacionar a fisiopatologia de dadas complicações gestacionais com a mecânica eventualmente despoletada pela doença periodontal na interface materno-fetal;
- e) Apresentar evidências epidemiológicas, provenientes de estudos observacionais e intervencionais, que foquem o impacto da doença periodontal na gestação.
- f) Discutir os argumentos e contra-argumentos respeitantes ao binómio estabelecido entre a doença periodontal e as complicações gestacionais.



## **METODOLOGIA**



### 3. METODOLOGIA

Para a elaboração do presente trabalho, e enquanto primeira linha de pesquisa, procedeu-se à introdução de termos MesH, previamente estipulados e conjugados com recurso aos operadores booleanos *AND* e *OR*, na base de dados da Medline via servidor PubMed. Especificando a terminologia MesH utilizada: *periodontal diseases; oral health; pregnancy; pregnancy complications*.

Complementarmente, também se procedeu à pesquisa bibliográfica na base de dados da ScienceDirect. Porém, na presente base de dados, pela impossibilidade de se aplicar a terminologia anterior com a mesma utilidade que lhe é reconhecida na Medline, foi necessária a redefinição dos termos de pesquisa. Perante isto, a pesquisa nesta base de dados obedeceu a estas palavras-chave: *periodontal diseases; oral health; pregnancy; pre-eclampsia; preterm; low-birth weight*.

Entretanto, as pesquisas electrónicas supracitadas obedeceram aos critérios de inclusão instaurados. Por conseguinte, e com o propósito de cingir a pesquisa temporalmente, apenas foram incluídas publicações compreendidas entre o ano 2000 e Abril de 2015. De modo indistinto, estudos redigidos nos idiomas português, inglês e francês também constituíram critério de inclusão.

Pretendendo garantir exclusivamente a selecção de artigos relevantes para posterior revisão do conteúdo, os *abstracts* de cada artigo resultante da pesquisa foram alvo de análise. Consequentemente, apenas artigos cujo *abstract* sugerisse informação pertinente para a elaboração da dissertação foram integralmente revistos e, se ainda adequado, seleccionados para integrar as referências bibliográficas do presente trabalho.

Como segunda linha de pesquisa, e com o intuito de exponenciar a recolha de estudos pertinentes, foi conduzida uma pesquisa manual em que se procedeu à análise da bibliografia dos artigos previamente seleccionados. A selecção dos estudos a partir deste método adicional de pesquisa obedeceu aos critérios de elegibilidade estabelecidos para a pesquisa electrónica, bem como ao processo de revisão dos *abstracts*.

Paralelamente aos métodos de pesquisa referenciados, e atendendo à regularidade com que um dado autor publica sobre a mesma temática, procedeu-se com uma outra pesquisa na base de dados da Medline, desta feita com base no nome do primeiro autor dos artigos que se

seleccionaram pelas metodologias previamente descritas. Isto possibilitou a detecção de novos trabalhos com o cunho dos autores pesquisados e cuja pertinência justificasse uma eventual inclusão na presente dissertação de mestrado. Mais ainda, sempre que útil, tentou estabelecer-se contacto com os autores, o que permitiu o acesso a demais fontes bibliográficas, mas também o esclarecimento de informações referentes aos artigos consultados.

Referente à selecção de artigos, segundo o duo metodológico aludido, esta não diferiu da anterior, pelo que também se respeitaram os critérios de inclusão decretados e o processo de revisão dos *abstracts*. Os critérios de inclusão mencionados também foram aplicados às publicações provenientes de uma pesquisa suplementar – segundo os termos *pre-eclampsia*, *preterm* e *low-birth weight* – conduzida no website da WHO.

Para concluir, a pesquisa também integrou obras de carácter científico cujo conteúdo fosse relevante para a elaboração desta dissertação de mestrado. Refira-se que a bibliografia destas obras, sempre que considerado adequado, foi alvo de consulta.

É relevante referir que, a despeito da limitação temporal inculcida à pesquisa efectuada pelas metodologias descritas neste capítulo, “*Metodologia*”, dados artigos encarados como marcos nos assuntos a debater, foram incluídos nas referências bibliográficas do trabalho corrente.

# **REVISÃO DA LITERATURA**



## 4. REVISÃO DA LITERATURA

### 4.1 Doença Periodontal na Gestaçã

#### 4.1.1. A doença periodontal

##### 4.1.1.1. Definição

Genericamente, o termo “doença periodontal” designa qualquer condiçã, de causa hereditária ou adquirida, que afecte o periodonto.<sup>3</sup> Na verdade, o sistema de classificaçã de patologias e condições periodontais que actualmente vigora – aprovado no ano de 1999 pelo *International Workshop for the Classification of the Periodontal Diseases and Conditions* – reúne uma panóplia de possíveis diagnósticos, surgindo estes agrupados em oito categorias distintas (Quadro I).<sup>13</sup>

**Quadro I. Sistema simplificado de classificaçã de patologias e condições periodontais – uma adaptaçã de:** Wiebe CB, Putnins EE. The periodontal disease classification system of the American Academy of Periodontology – An update. J Can Dent Assoc. 2000;66(11):594-7.<sup>14</sup>

| Sistema simplificado de classificaçã de patologias e condições periodontais |  |
|---|--|
| Patologia gengival  | Induzida por placa<br>Nã-induzida por placa  |
| Periodontite crônica  | Localizada<br>Generalizada   |
| Periodontite agressiva  | Localizada<br>Generalizada   |
| Periodontite enquanto manifestaçã de patologias sistêmicas                  | Associada a desordens hematológicas<br>Associada a desordens genéticas<br>Nã especificadas de modo distinto  |
| Doenças periodontais necrosantes  | Gengivite ulcerativa necrosante<br>Periodontite ulcerativa necrosante  |
| Abcessos do periodonto  | Abcesso gengival<br>Abcesso periodontal<br>Abcesso pericoronário   |
| Periodontite associada a lesões endodônticas                                | Lesã endo-periodontal<br>Lesã perio-endodôntica<br>Lesã combinada  |
| Condições e deformidades de desenvolvimento ou adquiridas                   | Factores locais que alteram ou propiciam o desenvolvimento de patologias gengivais induzidas por placa/periodontite<br>Condições e deformidades mucogengivais em redor do dente<br>Condições e deformidades mucogengivais em rebordos alveolares edêntulos<br>Trauma Oclusal |

Não obstante o alargado espectro de diagnósticos periodontais, e iteirando algo a que se fez menção aquando da introdução, a designação “doença periodontal” é empregue, regra geral, para fazer referência às condições inflamatórias gengivite e periodontite.<sup>3</sup> Consensualmente, as apresentações mais habituais da doença periodontal são a gengivite induzida por placa e a periodontite.<sup>15</sup> Posto isto, na presente dissertação, e em prol do supramencionado, o termo “DP” será utilizado para mencionar as patologias gengivite e/ou periodontite.

#### 4.1.1.2. Gengivite induzida por placa

Diagnóstico periodontal mais usual, a gengivite induzida por placa consiste tipicamente na inflamação da gengiva marginal e da papila interdentária, sem perda clínica de *attachment* (CAL) associada.<sup>16, 17</sup>

Referente ao dano das estruturas de suporte do dente, a perda de *attachment* traduz-se pela migração apical do epitélio juncional, pela destruição das fibras gengivais e do ligamento periodontal e pela reabsorção óssea alveolar.<sup>18</sup> De modo ainda mais rigoroso, o termo perda de *attachment* refere o dano do tecido conjuntivo de inserção, em concreto o destacar das fibras colagénicas da superfície do cimento radicular, conjuntamente com o reposicionamento apical do epitélio juncional ou do epitélio da bolsa (transformação patológica do epitélio juncional) que o acompanha; a reabsorção óssea constitui uma sequela dos fenómenos inflamatórios que incitam a perda do tecido conjuntivo de inserção.<sup>19</sup>

Dum ponto de vista semiológico, a hemorragia à sondagem (BOP) constitui o sinal clínico primário duma lesão estabelecida da condição patológica visada.<sup>17</sup> Adicionalmente, esta poderá ser acompanhada por eritema, edema, alterações do contorno e consistência gengivais e presença de placa e/ou cálculos dentários. A gengivite induzida por placa revela uma completa ausência de evidências radiográficas de perda óssea cristal (crista alveolar).<sup>16</sup>

Face à constante presença de placa bacteriana, o tecido gengival humano evidencia quase sempre (com muito raras exceções) alguns sinais histológicos de inflamação sem que, contudo, estes se reflectam na sua aparência clínica. Efectivamente, a acumulação de placa bacteriana durante cerca de dez a vinte dias é, na maioria dos indivíduos, o período de tempo necessário para que os sinais clínicos de gengivite sejam evidentes.<sup>20</sup> As alterações inflamatórias que acompanham o desenvolvimento da gengivite são distinguidas, de acordo com a sua evolução, em três eventos histopatológicos distintos: lesão inicial, lesão precoce e

lesão estabelecida. Enumera-se ainda um quarto estágio, já correspondente a uma lesão avançada, com envolvimento ósseo associado (periodontite).<sup>20, 21</sup> Assim, perante o enunciado, a gengivite surge como uma condição precedente à periodontite.<sup>20</sup>

#### 4.1.1.3. Periodontite

Do actual conhecimento que se tem da periodontite, sabe-se que esta é uma condição antecedida pela gengivite. Contudo, já que nem toda a gengivite evolui para periodontite, esta evolução não evidencia um carácter de obrigatoriedade.<sup>20</sup> Ainda por compreender na íntegra, esta evolução depende não unicamente da patogenicidade da placa bacteriana, mas também da resposta imunológica do hospedeiro frente à placa e de dados factores de risco que precisam a vulnerabilidade daquele.<sup>17</sup>

Na qualidade de condição cumulativa, a periodontite é genericamente acompanhada por alterações irreversíveis e poderá, em última instância, culminar na perda dentária.<sup>20</sup> Com efeito, compreendendo o envolvimento em profundidade do periodonto, a referida condição estimula, diferentemente da gengivite, a deterioração do tecido conjuntivo de inserção e a reabsorção do osso alveolar de suporte.<sup>3</sup>

A periodontite crónica constitui o diagnóstico periodontal de natureza destrutiva mais comum em adultos.<sup>22</sup> Iterando conceitos acima explorados, a presente condição inflamatória, enquanto forma de periodontite, implica o envolvimento periodontal com consequente perda clínica de *attachment*. Será de frisar que, tendo a placa bacteriana num papel preponderante na etiologia da periodontite crónica, a destruição periodontal observada nesta condição ocorre em coerência com a presença de factores locais.<sup>23, 24</sup>

Efectivamente, a periodontite crónica pode evidenciar uma miríade de características clínicas. Deste modo, em função do aludido, esta condição patológica pode ser acompanhada por: alterações de cor, volumétricas e de textura da gengiva marginal, acumulação de placa e de cálculos dentários, formação de bolsas periodontais, hemorragia à sondagem, supuração, recessão gengival, mobilidade dentária e exposição de furca em dentes plurirradiculares.<sup>22, 25</sup>

Por norma, a periodontite crónica apresenta uma taxa evolutiva lenta. Contudo, sujeita a outros condicionantes – sistémicos, ambientais ou comportamentais – esta condição pode fazer-se acompanhar por períodos de progressão mais célere.<sup>24</sup>

Atentando na sua distribuição, é possível catalogar a periodontite em referência como localizada ou generalizada. Ambas diferem no número de locais abrangidos por esta condição, não aparentando, enquanto manifestações de uma mesma condição patológica, ser díspares em demais aspectos.<sup>24, 26</sup> Em pormenor, intitula-se periodontite crónica localizada se abranger menos de 30% dos locais avaliados, e periodontite crónica generalizada se envolver tanto ou mais de 30%.<sup>24</sup>

Suplementarmente, é também admissível catalogar a periodontite crónica conforme a severidade da perda de *attachment*, distinguindo-a em leve, moderada ou severa.<sup>24</sup> Impera esclarecer que um mesmo doente poderá exibir, concomitantemente, mas em locais distintos, periodontite crónica sob diferentes severidades. Mais ainda, um doente poderá evidenciar, em simultâneo, áreas compatíveis com saúde e outras com diagnóstico de periodontite crónica.<sup>22</sup>

Entretanto, a adir aos conceitos prévios, a periodontite pode, além da forma crónica, surgir sob a forma agressiva ou enquanto manifestação de uma patologia sistémica.<sup>23</sup>

De modo generalista, a designação periodontite agressiva refere um duto periodontal raro, diagnosticado em indivíduos tidos como saudáveis e de idade tipicamente jovem, que se singulariza por uma progressão célere e pela sua tendente componente hereditária.<sup>27-29</sup>

Facultando um termo de comparação clínico, a periodontite agressiva difere da crónica num leque de parâmetros no qual se inclui a idade em que esta condição se inicia ou em que é identificada.<sup>26, 30</sup> Em verdade, para um mesmo nível de destruição periodontal, e embora não lhe seja oficialmente reconhecido um limite etário superior, a periodontite agressiva, quando equiparada à crónica, tende a acometer indivíduos de maior jovialidade.<sup>26, 29</sup> Implícita a esta precocidade da periodontite agressiva está o modo célere com que esta condição progride.<sup>28</sup>

Somando-se ao referido, a taxa de progressão também se assume como parâmetro de comparação entre as formas agressiva e crónica de periodontite.<sup>26, 30</sup> Com efeito, a celeridade com que se processa a perda de *attachment* e a reabsorção óssea constitui um dos principais traços caracterizadores da periodontite agressiva, sendo a presente velocidade de progressão estranha à periodontite crónica, classicamente concebida, e como já reconhecido, como uma condição de evolução morosa.<sup>15, 26</sup> Sequencialmente, a destruição periodontal de rápido avanço constitui, segundo se reconhece, um elemento significativo para o diagnóstico da periodontite agressiva.<sup>28</sup>

Prosseguindo com o termo de comparação clínico, as formas agressiva e crônica de periodontite são igualmente discerníveis no que concerne ao acúmulo de placa bacteriana e de cálculos.<sup>20, 24</sup> É imperativa a presença de placa bacteriana em ambas as formas mencionadas; todavia, embora na periodontite crônica seja habitual a evidência de um biofilme oral de vasta espessura e de cálculos subgingivais, na agressiva, sobretudo na localizada (subtipo discutido adiante), o biofilme tende a ser de densidade substancialmente menor e é usual a inexistência ou a escassez de cálculos subgingivais.<sup>15, 26</sup> De mais a mais, avançando com uma correlação entre a presença de placa bacteriana e a destruição do periodonto, na periodontite agressiva é reconhecida, na generalidade dos casos, disparidade entre os depósitos bacterianos vigentes e a destruição periodontal, algo que se opõe ao que costuma suceder com a periodontite crônica, em que, por norma, há concordância entre estas variáveis.<sup>15, 27</sup>

Sequencialmente, o padrão de destruição periodontal e os sinais inflamatórios também se assumem enquanto parâmetros mediatários da discriminação entre a periodontite agressiva e a crônica.<sup>26, 30</sup> Contudo, antecipadamente à exposição dos parâmetros supramencionados, é adequado proceder com a destruturação da periodontite agressiva, até ao momento descrita na qualidade de um todo, no duo patológico que verdadeiramente a compõe: agressiva localizada e agressiva generalizada.<sup>27-29</sup> Alusiva às formas recém-referenciadas da periodontite agressiva, as dissimilaridades que as separam, e inversamente ao que se narrou para a periodontite crônica localizada e generalizada, pró-argumentam a interpretação destas como entidades patológicas independentes.<sup>26, 30</sup>

Descrita de modo sumário, a periodontite agressiva localizada denomina uma entidade cujo início acontece, tradicionalmente, por volta da puberdade, e que refere um abrangimento periodontal circunscrito aos incisivos, aos primeiros molares e a não mais que duas demais peças dentárias, com associada perda de *attachment* interproximal observada num mínimo de dois dentes permanentes, incluindo obrigatoriamente um primeiro molar.<sup>28, 29</sup> Por seu lado, a periodontite agressiva generalizada afecta caracteristicamente indivíduos cuja faixa etária esteja abaixo dos trinta anos – não sendo isto, logicamente, impedimento para que a condição visada acometa indivíduos de idade superior à referenciada – e define-se, num âmbito clínico, por uma perda de *attachment* interproximal generalizada, perda esta que, não contabilizando os incisivos e primeiros molares, afecte pelo menos três peças da dentição permanente.<sup>27-29</sup>

Retomando o termo de comparação, reafirma-se o padrão de destruição periodontal na categoria de elemento diferenciador de ambas as formas agressiva e crônica de periodontite.

Como descrito no parágrafo precedente, é identificado um padrão de destruição típico em que se delimita numérica e qualitativamente as peças dentárias envolvidas, para cada um dos dois tipos de periodontite agressiva reconhecidos – localizada e generalizada –, conquanto, no caso da periodontite crónica, não é usualmente evidente uma coerência em número ou em grupo anatómico dentário e, por esta razão, não se identifica um padrão; ainda assim, poder-se-ia eventualmente considerar a tendencial simetria bilateral que a periodontite crónica, por vezes, exhibe, todavia, isto constitui uma excepção à regra.<sup>26, 28, 29</sup>

A encerrar o termo de comparação clínico que tem vindo a ser debatido, reiteram-se os sinais inflamatórios clínicos como parâmetro discriminatório entre a periodontite agressiva e a crónica.<sup>26, 30</sup> A figurar, se a periodontite crónica surge geralmente escoltada por um acentuado fenómeno inflamatório, a agressiva localizada tem-se notabilizado, particularmente numa fase inicial, pela sua *minor* ou omissa inflamação clínica. No referente ao fenómeno inflamatório que acompanha a periodontite agressiva generalizada, este tem tanto sido comparável ao da periodontite crónica como, nos momentos que se supõem de quiscência, tem sido apontado como ténue.<sup>26, 29</sup>

Por fim, e descrita com muita brevidade, a periodontite enquanto manifestação de uma patologia sistémica representa um diagnóstico periodontal a ser concluído em indivíduos portadores de dadas patologias sistémicas que, por comprometerem de modo significativo a resposta do hospedeiro ante os estímulos bacterianos periodontais, influenciam fortemente o início e o decorrente desenvolvimento da periodontite.<sup>26</sup> Como será presumível, o referido diagnóstico é atribuível em casos em que o *status* periodontal testemunhado não sugira os irritantes locais como factor etiológico lógico, ou, por outras palavras, caso se constate uma disparidade entre a destruição periodontal e a presença de placa, e em que o predisponente de maior peso aparente ser a patologia sistémica.<sup>23, 31</sup> Portanto, em jeito de esclarecimento, a periodontite como manifestação de uma patologia sistémica não deverá ser equivocada com situações em que a patologia funcione como mero modificador da expressão da condição periodontal, assumindo-se, nesta última situação, os irritantes locais como principal factor etiológico.<sup>23</sup>

#### 4.1.2. A gengivite gravídica

A gengivite gravídica constitui a condição oral mais usual na gestação.<sup>32</sup> Com efeito, a resposta inflamatória exacerbada do tecido gengival que se presencia no decorrer do processo gestacional face à placa bacteriana presente na superfície dentária define a condição visada.<sup>33</sup>

É imperativo esclarecer que a gestação *per se* não provoca gengivite. Em semelhança com o que sucede com a gengivite em não-gestantes, a gengivite gravídica é induzida pela placa bacteriana, apenas com a diferença de que as alterações hormonais que sucedem durante a gestação são capazes de ampliar a resposta tecidual frente a irritantes locais.<sup>34</sup> Não sendo o efeito das hormonas sexuais femininas auto-suficiente, a presença de placa bacteriana é, pois, um igual requisito para o desenvolvimento da gengivite gravídica.<sup>33, 35</sup>

Os referidos princípios são expressos na classificação presentemente em vigor desta condição, admitindo distingui-la como patologia gengival induzida por placa e modificada por factores sistémicos, mais objectivamente por factores endócrinos.<sup>6, 23</sup>

Efectivamente, mesmo reconhecendo o papel desempenhado pelas hormonas sexuais femininas na etiologia da gengivite gravídica, permanece por elucidar o exacto mecanismo subjacente ao desenvolvimento desta condição. A este respeito, emergem quatro mecanismos possíveis: alteração do biofilme supra ou infra-gengival, aumento da permeabilidade vascular, manifestação de um fenótipo gengival de maior susceptibilidade e depressão do sistema imunológico.<sup>6</sup>

Embora não se proceda com o detalhar dos mecanismos acima indicados, refira-se que a etiologia da gengivite gravídica não residirá, muito provavelmente, num único mecanismo, devendo ser, por isso, multifactorial.<sup>35</sup>

De mais a mais, embora a placa bacteriana seja requerida para o desenvolvimento da gengivite gravídica, importa referir que ainda não se encontra devidamente compreendido o modo como esta actua na patogénese da citada condição.<sup>33</sup> Por sinal, se já tem sido provado que a quantidade de placa bacteriana não condiciona a intensidade do fenómeno inflamatório característico da GG,<sup>36</sup> como demonstração disto suponhamos, de modo idêntico a Mariotti e Mawhinney, um dos muitos trabalhos de Gürsoy *et al.* em que os valores de placa não se mostraram, particularmente no segundo trimestre, período em que o *status* inflamatório gengival foi mais acentuado, correlacionados com o aumento da profundidade de sondagem (PD) e da hemorragia gengival,<sup>36, 37</sup> também o contrário se tem constatado – a exemplificar, o

estudo de Carrillo-de-Albornoz *et al.* detecta uma correlação entre o índice de placa e a severidade da inflamação do tecido gengival durante a gestação, apontando a primeira como principal factor de antevisão do índice gengival.<sup>35</sup>

Clinicamente, a gengivite gravídica evidencia uma elevada tendência para a hemorragia gengival, sendo esta a característica de maior destaque. Além do referido, a presente condição também se faz acompanhar por demais sinais clínicos, em que se incluem: tonalidade gengival variável, tendendo de um vermelho intenso (eritema) a um azul-avermelhado, edema, aumento do volume gengival, modificações de textura (uma aparência lisa e brilhante) e de consistência (maciez e flexibilidade do tecido).<sup>1, 34</sup> Complementarmente, será ainda possível detectar um aumento da profundidade das bolsas periodontais – subsequente da migração da gengiva marginal no sentido coronal –, do fluído crevicular e da mobilidade dentária.<sup>7, 34</sup>

Regra geral, o quadro clínico caracterizador da gengivite gravídica é notório a partir do segundo ou terceiro mês de gestação, sendo que, durante o segundo trimestre, as alterações gengivais de natureza inflamatória que lhe dão origem tanto poderão perdurar como evoluir.<sup>1</sup> A condição que tem vindo a ser debatida atinge o seu expoente máximo no oitavo mês de gestação – há também quem defenda outros tempos –, envolvendo no mês que lhe sucede, ou seja, no final do processo gestacional.<sup>34, 38</sup> Entretanto, ao fim de um ano, o *status* do periodonto das pós-gestantes julga-se equivalente ao de doentes não-gestantes, sendo que há a frisar que a condição periodontal apenas regressa à normalidade uma vez removidos os irritantes locais.<sup>34</sup>

Informemos que, tipicamente, a região posterior da arcada dentária é a zona preferencial para o acúmulo de placa bacteriana e que, em contrapartida, os sinais clínicos da GG aparentam ser mais evidentes na região anterior. Ademais, estes sinais podem ser tanto localizados como generalizados.<sup>39</sup>

Parâmetro unicamente tido em consideração por uma minoria dos estudos, o efeito da gestação na perda de *attachment* permanece, em parte, incompreendido. A generalidade dos estudos que o considera, todavia, ou não relata a sua ocorrência, ou, se eventualmente o faz, aponta-o como insignificante.<sup>37</sup> Deveras, a inoportunidade de uma nefasta transição da gengivite gravídica para a periodontite poderá ter génese no parcial cessar da secreção de substâncias mediadoras dos processos de destruição tecidual e osteoclástico e na expressão aumentada de osteoprotegerina (proteína inibidora da osteoclastogénese), sendo este um duo contemplado no contexto da gestação.<sup>33, 40</sup> Acresce que também a própria longevidade do *status* inflamatório periodontal que, possivelmente, acompanha o processo gestacional poderá ser insuficiente para

legitimar a perda de *attachment* e respectiva progressão para periodontite.<sup>33, 41</sup> Entretanto, e como nos é dito por Armitage, em gestantes com diagnóstico prévio de periodontite crónica poder-se-á observar evolução da condição.<sup>7</sup>

## **4.2. Implicações obstétricas da doença periodontal**

### **4.2.1. Complicações Gestacionais**

#### *4.2.1.1. Definição genérica das CGs*

A designação “complicações gestacionais”, pelo que se depreende do estudo de Africa *et al.*, é heterogénea, enquadrando uma variedade de acontecimentos ou desfechos obstétricos indesejáveis.<sup>32</sup> Então, no trabalho corrente, utilizaremos a citada expressão para, de um modo equivalente, nos referirmos ao mesmo género de ocorrências e desenlaces gestacionais.

#### *4.2.1.2. A pré-eclâmpsia*

Classicamente, a pré-eclâmpsia tem sido determinada pelo aparecimento, a partir das vinte semanas de gestação, de hipertensão (determinada caso se presencie uma pressão sistólica igual ou superior a 140 mm Hg, ou uma pressão diastólica igual ou superior a 90 mm Hg, em pelo menos dois momentos distintos, separados temporalmente por um mínimo de 4 horas; ou caso se verifique uma pressão sistólica igual ou superior a 160 mm Hg, ou uma pressão diastólica igual ou superior a 110 mm Hg, com confirmação obrigatória, mas, com o intuito de celerar o tratamento anti-hipertensivo, possível de se realizar num curto espaço de tempo) em gestantes nas quais esta condição não tivesse sido anteriormente reconhecida, e de proteinúria (dada como presente se a excreção proteica for igual ou superior a 300mg numa colheita de urina relativa a um período de 24 horas; ou se a razão proteína:creatinina for igual ou superior a 0,3 (com as variáveis dadas em mg/dL); ou se, na impossibilidade de recorrer a outro método quantitativo, a leitura da tira reactiva for de 1+ ou superior).<sup>42, 43</sup> No entanto, esta definição fica aquém da complexidade da PE, devendo esta ser encarada como uma síndrome multi-sistémica, exclusiva da gestação, por ser potencialmente capaz de afectar todos os sistemas de órgãos.<sup>44</sup>

Entretanto, os protocolos actualmente vigentes possibilitam o diagnóstico da PE mesmo na ausência de proteinúria, não assumindo a sua presença, neste contexto, um carácter

de obrigatoriedade. Posto isto, o diagnóstico desta síndrome é também possível quando se presencia o aparecimento de hipertensão em conjunto com o aparecimento de uma outra condição sistémica, como: alteração da função hepática (concentração sérica de transaminases hepáticas duplicada em função dos valores tidos como normais), trombocitopenia (contagem plaquetária inferior a 100,000 plaquetas/ $\mu$ l), insuficiência renal [concentração sérica de creatinina superior a 1,1mg/dL (97 $\mu$ mol/l), ou duplicada na ausência de outra patologia renal], complicações cerebrais ou oftálmicas, e edema pulmonar.<sup>42, 43</sup> Esta alternativa diagnóstica tem implícita a possibilidade da pré-eclâmpsia se manifestar antecipadamente à observação de proteinúria, sendo isto em razão da endoteliose glomerular capilar poder não se encontrar num grau de severidade capaz de a induzir.<sup>42</sup>

Entendida como multifactorial, a pré-eclâmpsia aparenta ser a sequela de um agregado de factores placentários, maternos e fetais.<sup>44</sup> Com efeito, o actual conhecimento de que se dispõe, refere a placenta como estando no cerne do desenvolvimento da pré-eclâmpsia.<sup>43</sup> Atendendo a este cenário, e mediante o contributo deste órgão, a bibliografia reconhece a subdivisão desta síndrome em pré-eclâmpsia placentária e pré-eclâmpsia materna. É de mencionar que a validade desta subdivisão é essencialmente teórica já que, na generalidade dos casos, se presencia um envolvimento mais ou menos acentuado de cada uma destas formas de pré-eclâmpsia.<sup>45</sup> Entretanto, e para esclarecimento, enquanto a PE placentária é alusiva a gestantes com uma vasculatura pré-gestacional normal, porém com uma placenta anómala (comprometimento da placentação e perfusão placentária), a PE materna faz referência a gestantes com patologia microvascular ou predispostas ao seu desenvolvimento, mas cuja placenta é funcional.<sup>45, 46</sup>

Não sendo a subdivisão anterior única, a presente síndrome também pode ser rotulada conforme a idade gestacional (IG) do infante – aquando do diagnóstico da PE, ou do parto – em precoce ou tardia.<sup>42</sup> Cruzando a presente classificação com a previamente descrita, note-se que a pré-eclâmpsia precoce (IG inferior a 34 semanas), e que se encontra geralmente aliada a lesões nas estruturas placentárias, é tida como tendo uma componente placentária mais acentuada. Pelo contrário, na PE tardia (IG igual ou superior a 34 semanas), onde as lesões placentárias são existentes, mas escassas, é a componente materna que se destaca.<sup>42, 45</sup> Entretanto, permanece por conhecer se os mecanismos patogénicos da pré-eclâmpsia precoce e tardia divergem, ou se ambas estas apresentações têm génese num mecanismo comum.<sup>42</sup>

A PE é motivo de morbimortalidade materna e perinatal.<sup>42, 47, 48</sup> Efectivamente, das proporções clínicas extremistas que é capaz de assumir, esta síndrome poderá gerar um comprometimento orgânico de tal ordem caústico que possa, em última instância, ser letal.<sup>44</sup> Relativa às manifestações maternas da pré-eclâmpsia, e em concílio com a já lhe reconhecida capacidade de envolver os mais diversos sistemas de órgãos, esta síndrome pode, além das anteriormente mencionadas, motivar: dor na região epigástrica e/ou insistente no quadrante abdominal superior direito, oligúria (um concebível indicador de disfunção renal), cianose, hemólise microangiopática e coagulação intravascular disseminada.<sup>42, 44, 49, 50</sup> Particularizando algumas das alterações cerebrais e oftálmicas que potencialmente acompanham esta síndrome, e a que se fez anteriormente menção, presenciam-se cefaleias, escotoma, diplopia e também, cegueira.<sup>44</sup> Em paralelo, é actualmente reconhecida a propensão de gestantes pré-eclâmplicas para o desenvolvimento tardio de patologia cardiovascular, supondo-se este elo como oriundo da partilha que a patologia anterior e a PE fazem de alguns dos mesmos factores de risco.<sup>43</sup>

Sequencialmente, incidindo no impacto que a pré-eclâmpsia é passível de produzir em termos fetais, a condição mencionada poderá ocasionar casos de prematuridade, de restrição do crescimento intra-uterino (IUGR) e de descolamento prematuro da placenta.<sup>51</sup>

O estado procedente à pré-eclâmpsia é a eclâmpsia, distinguindo-se esta condição da sua antecessora pelas convulsões tónico-clónicas que a acompanham, convulsões impossíveis de serem fundamentadas por qualquer outra causa que não no seguimento da PE.<sup>42, 44</sup> Com a evolução para este estado convulsivo, o risco materno e fetal aumenta consideravelmente.<sup>44, 52</sup>

#### *4.2.1.3. Os nascimentos prematuros*

Intitulam-se nascimentos prematuros aqueles que ocorrem previamente às 37 semanas de gestação ou antes dos 259 dias a contabilizar desde o primeiro dia do último ciclo menstrual da gestante. A despeito desta definição, que constitui a aceite pela WHO,<sup>53-56</sup> foi recentemente proposto que os nascimentos prematuros fossem aqueles que ocorrem antes das 39 semanas, considerando que esta data reflecte mais adequadamente a maturidade orgânica necessária para evitar episódios de mortalidade e de morbidade dos recém-nascidos (RNs).<sup>57</sup>

Na continuação, a ocorrência deste tipo de nascimentos é susceptível de ser despoletada – em razão de um motivo de ordem materna, fetal ou até mesmo por outro não-médico – ou de derivar de um acontecimento espontâneo.<sup>54, 56</sup> Por este último, entende-se a entrada espontânea

em trabalho de parto – caracterizado por contracções uterinas em paralelo com a modificação do cérvix, antes de completas as 37 semanas de gestação – com integridade das membranas fetais ou a ruptura prematura pré-termo destas mesmas membranas (PPROM) (expressão adoptada quando a dita ruptura sucede, no mínimo, uma hora antes do início da actividade contractíl que acompanha o parto e antes das 37 semanas de gestação).<sup>54, 56, 58</sup>

Consoante a idade gestacional em que ocorrem, os nascimentos pré-termo podem ser classificados numa de quatro categorias. É, assim, correcto distinguir: nascimentos prematuros tardios (compreendidos entre as 34 e as 37 semanas, não inclusivé), nascimentos prematuros moderados (entre as 32 e as 34 semanas, não inclusivé) – isto não explicito, mas sim inferido a partir da fracção da categoria “PTBs tardios ou moderados” –, nascimentos muito prematuros (entre as 28 e as 32 semanas, não inclusivé) e nascimentos extremamente prematuros (menos de 28 semanas).<sup>54, 55</sup>

Sublinhe-se que a CG em questão, se excluídos os casos de anomalias congénitas, é a principal responsável pela morbidade e mortalidade de neonatos.<sup>59</sup> Muito embora a maioria dos recém-nascidos prematuros sobreviva, estes acusam uma susceptibilidade aumentada para o desenvolvimento de numerosas complicações.<sup>58</sup> Complementarmente, das consequências que provêm desta tipologia de nascimentos, destacam-se as evidentes a nível cerebral e pulmonar, devido à vulnerabilidade destes órgãos.<sup>60</sup> Para conhecimento, particularizam-se algumas das muitas complicações que, a curto ou a longo-prazo, os infantes nascidos prematuramente poderão vir a manifestar: síndrome do desconforto respiratório, displasia broncopulmonar, apneia da prematuridade, hipoplasia pulmonar, enterocolite necrosante, refluxo gastroesofágico, dismotilidade gastrointestinal, canal arterial persistente, hipotensão, anemia da prematuridade, sepsis, meningite, hemorragia intraventricular, hemorragia intraparenquimatosa, leucomalácia periventricular, paralisia cerebral, perturbação de hiperactividade com défice de atenção e retinopatia da prematuridade.<sup>61-63</sup>

#### *4.2.1.4. Os nascimentos de baixo peso, os infantes SGAs e a FGR/IUGR*

Denomina-se nascimento de baixo peso aquele em que o recém-nascido evidencie um peso inferior a 2500 gramas. Por acréscimo, reconhece-se a este tipo de nascimento a sua subdivisão em nascimentos de muito baixo peso, caso o peso do neonato seja inferior a 1500 gramas, e de extremo baixo peso, se o neonato revelar um peso inferior a 1000 gramas.<sup>64</sup>

Por norma, os recém-nascidos de baixo peso são-no em função da sua prematuridade e/ou por serem pequenos para a idade gestacional (SGA) (peso abaixo do décimo percentil para a IG, conforme definido pela WHO). Isto não se aplica categoricamente tendo presente que, em função da referência a que se recorre, um número restrito dos nascimentos de baixo peso não são nem prematuros, nem SGA.<sup>65</sup>

Entretanto, introduz-se na discussão acima iniciada, o termo “restrição do crescimento fetal” (FGR) que tem sido inadequadamente empregue de modo alternado com a designação “SGA”. Compreende-se o porquê de tal ser inapropriado atendendo a que nem todos os fetos de peso inferior ao décimo percentil o evidenciam em função de um fenómeno de restrição do crescimento, há também a possibilidade destes serem somente constitucionalmente pequenos.<sup>66</sup>

Como descrito na mais recente *guideline* do *American College of Obstetricians and Gynecologists* sobre a FGR [ou também denominada “restrição do crescimento intra-uterino”], o recurso ao presente termo sob a definição “peso fetal estimado inferior ao décimo percentil para a GA”, para além de propiciar que fetos constitucionalmente pequenos acabem por ser diagnosticados como sendo casos de restrição do crescimento (o que vai de encontro ao exposto no parágrafo precedente), poderá resultar numa subdetecção dos fetos cujo potencial de crescimento não tenha sido alcançado – em razão da inidentificação dos fetos de dimensão superior ao décimo percentil em que o dito inalcançe sucede.<sup>67</sup> Esclarecendo ainda mais esta questão da subdetecção, refira-se que a constatação de um feto de peso superior ao décimo percentil não subentende que tenha tido um crescimento regular, isto é, um que não tenha sido restringido.<sup>66</sup>

Ainda incidindo na *guideline* acima reportada, esta é peremptória em reconhecer a inexistência de acordo quanto à nomenclatura a que se recorre para categorizar os infantes – no seu estado fetal ou na qualidade de recém-nascidos – cujo peso não se enquadra na norma. Para mais, e embora admitindo as limitações já discutidas, acresce informar que a presente *guideline* recorre às designações “FGR” e nascimentos “SGAs” para, respectivamente, reportar: fetos com um peso fetal estimado e RN com um peso aquando do nascimento, em ambos os casos inferior ao décimo percentil para a GA.<sup>67</sup>

Sobre a *guideline* do *Royal College of Obstetricians & Gynaecologists*, esta esclarece, de modo resoluto, que os conceitos “FGR” e “SGA” não possuem um significado equivalente. Conforme indicado nesta directriz, a expressão “restrição do crescimento fetal” pressupõe um

processo patológico limitativo do “potencial genético de crescimento”, e a sua evidência não implica necessariamente que o infante seja pequeno para a idade gestacional.<sup>68</sup>

Recaindo mais uma vez sobre a *guideline* do *American College of Obstetricians and Gynecologists* esta denota que a etiologia da FGR abarca uma série de factores, admitindo o seu agrupamento em maternos, placentários e fetais. Para conhecimento, e ainda que muito brevemente, poder-se-ão citar como alguns dos ditos factores etiológicos: uma pluralidade de condições patológicas da gestante (em que se englobam a diabetes pré-gestacional, a doença cardíaca cianótica e a PE), o alcoolismo, o tabagismo, uma gravidez múltipla, diferentes condições de natureza infecciosa (incluindo a malária que, neste campo, ocupa um lugar de destaque), desordens de ordem cromossómica/genética e mal-formações estruturais do feto, e anomalias placentárias e do cordão umbilical.<sup>67</sup>

Findando este capítulo, referimo-nos tão somente às complicações que potencialmente advirão de um nascimento de baixo peso no seguimento de uma restrição do crescimento intra-uterino, isto porque, se a referida tipologia de nascimento for uma sequela de um episódio de prematuridade, as complicações resultantes serão as normalmente associadas aos PTB e, logo, já terão sido descritas no subtítulo antecedente. Portanto, enumeram-se como algumas das complicações concretas da FGR: o desconforto respiratório, a hipoglicemia, a hipotermia, a policitemia, a hipocalcemia, a hipomagnesemia, a hipóxia-isquemia perinatal, as malformações congénitas e a aumentada susceptibilidade a infecções.<sup>69</sup>

#### **4.2.2. Argumentação científica**

Efectivamente, têm sido reunidas evidências corroborantes de um elo de causalidade entre os processos infecciosos *in-utero* e variadas complicações obstétricas.<sup>70</sup> Segundo o que consta na literatura, e sendo a percentagem apresentada uma muito provável subestima da real, a infecção intra-uterina representa 25 a 40% dos nascimentos prematuros.<sup>58, 71</sup>

Podendo ser despoletada por diferentes vias de contaminação, das quais se distinguem, também, as vias ascendente e hematogénica, a infecção intra-uterina pode acometer estruturas várias, a saber: camada decídua (deciduite), espaço coriodecidual (coriodeciduite), membranas fetais – âmnio e córion – (corioamniotite), placenta (vilite), cordão umbilical (funisite), líquido amniótico (amniotite) e feto (sepsis).<sup>71, 72</sup>

Conforme se reconhece, a supremacia das infecções intra-uterinas tem, por intermédio da via ascendente, gênese no tracto genital inferior.<sup>71, 73</sup> Não obstante o facto presente, uma percentagem significativa dos nascimentos prematuros advirá, possivelmente, de processos infecciosos de origem desconhecida, dado que, mesmo na ausência de infecções clínicas ou subclínicas do aparelho genital, foram observados níveis elevados de prostaglandinas E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) – mediador que integra a sinalização inflamatória implicada no desencadear do parto – em concordância com nascimentos prematuros de baixo peso (PLBW).<sup>71</sup>

### 4.2.3. Estudos pioneiros

Collins e a sua equipa empreenderam numa comparação dos efeitos gerados por endotoxinas de origem entérica e oral na unidade feto-placentária, submetendo, para isso, *golden hamsters* a injeções intra-venosas de lipopolissacarídeos (LPS) derivados das espécies bacterianas *Escherichia coli* (*E. coli*) e *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) – periodontopatogénica, esta última –, no decorrer do processo gestacional; ademais, algumas das cobaias testadas com LPS da bactéria *P. gingivalis*, para além de injectadas com estes em plena gestação, também foram submetidas a um processo de imunização via injeção destas endotoxinas ou de *P. gingivalis* formalinizada, no período pré-gestacional. Sucintamente, o referido processo permitiu constatar que os lipopolissacarídeos da bactéria *Porphyromonas gingivalis* são passíveis de estimular o desenvolvimento de uma série de efeitos nefastos no feto (incluindo restrição do crescimento intra-uterino e morte fetal), sendo isto especialmente verdade, bem como comparável à magnitude das sequelas resultantes da injeção de LPS da bactéria *E. coli*, caso tenha ocorrido uma exposição pré-gestacional das cobaias aos mesmos (imunização).<sup>74</sup>

Fundamentado, entre outros, no conhecimento inerente ao pretenso mecanismo patogénico pelo qual as infecções genitourinárias induzem nascimentos de baixo peso, um novo ensaio clínico, tendo por finalidade examinar e correlacionar os efeitos suscitados por uma infecção pela espécie *P. gingivalis* no desfecho da gestação e na síntese de determinados mediadores inflamatórios, foi desenvolvido. Neste, *golden hamsters* foram inoculados com *P. gingivalis* com conseqüente formação de três grupos-caso diferentes, a saber: um grupo em que ocorreram dois momentos distintos de inoculação – um no período pré-gestacional com a espécie bacteriana morta pelo calor (imunização), outro no *per*-gestacional com a bactéria viva –, e dois grupos, um com a *P. gingivalis* viva e um com esta morta pelo calor, em que a

inoculação sucedeu no decorrer do processo gestacional. Quanto aos resultados alcançados, levando em consideração que na totalidade dos grupos-caso, com particular destaque para o que recorreu ao processo de imunização, se observou um significativo decréscimo do peso fetal (retratado no presente ensaio clínico como restrição do crescimento intra-uterino) e um, também estatisticamente significativo, aumento da embriofetalidade, estes apontam a infecção pela espécie testada como motivo para a ocorrência das ditas complicações obstétricas. De modo concomitante, o nível dos mediadores avaliados, a PGE<sub>2</sub> e o factor de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), revelou-se, comparando com o controlo, significativamente aumentado nos grupos-caso, com isto sucedendo de uma tal maneira que possibilitou concluir concordância entre a síntese dos mediadores inflamatórios citados e a severidade das complicações gestacionais presenciadas neste ensaio. Traduzindo os resultados para um panorama de maiores dimensões, estes são sugestivos de um hipotético – porque ainda somente tem legitimidade teórica – contributo da doença periodontal, em especial se pré-existente à gravidez, para o desenvolvimento de complicações gestacionais. Equivalentemente, os resultados também insinuam a participação de ambos os mediadores PGE<sub>2</sub> e TNF- $\alpha$  no mecanismo patológico imanente às complicações obstétricas que se verificaram.<sup>75</sup>

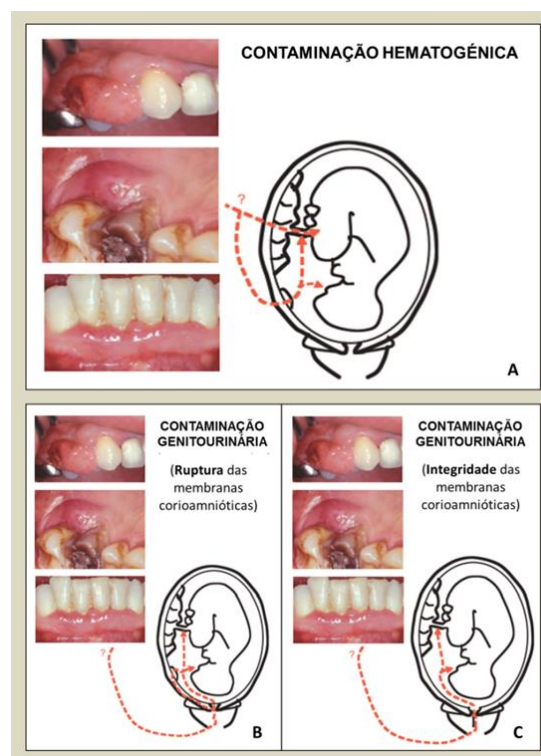
Demonstração preambular do potencial contributo da doença periodontal para a ocorrência de dadas complicações gestacionais, os referidos ensaios constituem a primeira prova de conceito a propor uma relação entre as condições citadas.<sup>11</sup> Desde então, diversas investigações têm sido levadas a cabo com o intuito de esclarecer se o desenvolvimento de complicações obstétricas num modelo animal ante um estímulo periodontopatogénico, pode ser extrapolado para a realidade humana.<sup>11, 71</sup>

A exemplificar a extrapolação referida, um estudo relacionou a DP com a ocorrência de nascimentos prematuros de baixo peso numa amostra de 124 mulheres em plena gestação ou no período pós-parto. Precisando os objectos de comparação, as participantes do estudo com evidência – presente ou passada – de um nascimento pré-termo de baixo peso (isto é, o grupo-caso) foram submetidas, tal como as que não tenham tido historial de parto prematuro ou de ruptura prematura pré-termo das membranas, tendo somente concebido infantes cujo peso e IG ao nascimento tenham respeitado os parâmetros de normalidade (controlo), a um exame periodontal em que se determinou a perda clínica de *attachment*, a profundidade das bolsas periodontais e também a hemorragia à sondagem. Face aos elementos recolhidos, a condição periodontal das gestantes ou pós-gestantes pertencentes ao grupo-caso mostrou-se, frente ao controlo, significativamente pior; esta constatação permaneceu válida mesmo se

limitando o grupo-caso às participantes primíparas cuja gravidez tivesse culminado num nascimento prematuro de baixo peso. Avançando com a conclusão do propósito deste estudo, a análise estatística apontou, mesmo controlando demais factores reconhecidos como sendo de risco ou de confusão (cuja presença se tomou conhecimento ao inquirir as participantes), uma relação significativa entre a DP e os nascimentos prematuros de baixo peso, propondo a primeira como um potencial factor de risco para o desfecho gestacional acima mencionado e, segundo aparenta, importante.<sup>76</sup>

#### 4.2.4. Fundamentos teóricos e vias de contaminação

Efectivamente, a contaminação por microorganismos periodontopatogénicos tem sido particularmente associada às vias ascendente e hematogénica (Figura 1).<sup>77</sup> Embora a evidência nos revele que na sua maioria as infecções *in-utero* são produto da contaminação pela via ascendente,<sup>58</sup> a disseminação hematogénica aparenta ser a mais provável rota de infecção capaz de estabelecer uma relação de causalidade entre a DP e a ocorrência de complicações obstétricas.<sup>71</sup>



**Figura 1. Principais vias de contaminação capazes de justificar uma associação entre a doença periodontal e as complicações gestacionais – A) Via hematogénica; B) Via ascendente com consequente ruptura das membranas; C) Via ascendente com integridade das membranas.** *Figura adaptada de:* Dridi S, Ejeil A, Gamgne Guiadem C, Lallam-Laroye C. Naissances prématurées spontanées et maladies paradontales: le débat continue! Rev Odontostomatol. 2008;37:19-42.<sup>77</sup>

No concernante à infecção intra-uterina pela via ascendente, esta poderá ser originária de uma colonização genital por microorganismos patogénicos exógenos (infecção genital exógena) ou de um crescimento da microflora oportunista endógena, como sucede na vaginose bacteriana (infecção genital endógena).<sup>32</sup> A vaginose bacteriana resulta de uma alteração no ecossistema microbiano vaginal, com colonização de bactérias anaeróbias em detrimento dos lactobacilos facultativos que caracterizam a microflora vaginal normal.<sup>58, 72, 77,</sup>  
<sup>78</sup> Clinicamente, esta condição caracteriza-se por: aumento do pH vaginal, presença de *clue cells* e corrimento vaginal abundante, de coloração branca e que se faz acompanhar por um odor fétido característico.<sup>58</sup>

A substituição de espécies que acompanha a vaginose bacteriana inclui não apenas a colonização por *Gardnerella vaginalis*, mas também, e não somente, por bactérias pertencentes aos *genera Prevotella, Bacteroides, Peptostreptococcus, Porphyromonas e Mobiluncus*. No entanto, e mesmo com o conhecimento de que muitos destes microorganismos associados à vaginose são isolados do líquido amniótico em gestantes com trabalho de parto prematuro – o que sustenta a teoria da contaminação via ascendente a partir de uma infecção genital endógena –, verifica-se que nestas a prevalência de *Fusobacterium nucleatum (F. nucleatum)*, uma outra espécie detectada no contexto da vaginose bacteriana e típica da doença periodontal, é bastante superior à observada em casos de vaginose. Este tipo de evidência é sugestiva de um modo de contaminação alternativo.<sup>78</sup>

Complementarmente, poder-se-ia advogar um contacto orogenital como responsável por uma eventual entrada dos microorganismos periodontopatogénicos no espaço amniótico e pelo antecedente desenvolvimento de uma infecção genital exógena.<sup>32, 71</sup> Esta teoria, apesar de figurada, uma vez que ainda não reuniu evidência que a sustenha, é biologicamente aceitável e requer ser objecto de estudos futuros. Porém, sobrepõem-se a esta três argumentos distintos: ocorrência de CGs, mesmo na ausência de infecções no sistema genital da gestante; fenómeno de “resistência à colonização” que dificulta que as espécies periodontopatogénicas colonizem a região genital; necessidade de múltiplas inoculações bacterianas para que se possa atingir uma dose capaz de modificar a flora genital.<sup>71</sup>

Resultado das modificações hormonais que acompanham a gestação, a aumento da permeabilidade vascular do tecido gengival exponencia a difusão tecidular de microorganismos e factores de virulência, conseqüentemente favorecendo o acesso à via hematogénica.<sup>71</sup> A acrescer ao supracitado, observa-se um aumento exponencial de bactérias orais face à infecção

periodontal. De modo indistinto, a inflamação e hemorragia gengivais, aspectos semiológicos igualmente observados, também propiciam o fenómeno de bacterémia.<sup>73</sup> O aumento da PD durante a gestação, conjuntamente com a hemorragia à sondagem, evidencia clinicamente o acesso à circulação sanguínea.<sup>11</sup>

Em concordância com os factos apresentados, os resultados de um estudo permitiram comprovar que as gestantes com microorganismos periodontopatogénicos no líquido amniótico apresentavam periodontite generalizada e índices mais elevados de BOP; no presente estudo, o conceito de periodontite generalizada definiu-se como uma profundidade de sondagem igual ou superior a 4mm e uma perda de *attachment* mínima de 3mm, num mesmo ponto em quatro ou mais peças dentárias.<sup>79</sup>

Conquanto, importa referir que, na sua maioria, as espécies bacterianas associadas à DP são anaeróbias, de modo que o acesso à circulação sanguínea implicaria um meio desfavorável à sua sobrevivência e disseminação.<sup>80</sup>

Obstante o facto apresentado, e em consenso com a via hematogénica, um estudo-piloto associou um natimorto à bactéria anaeróbia<sup>81</sup>, não reconhecida como pertencente à microflora vaginal em condições fisiológicas, *F. nucleatum*.<sup>82</sup> A espécie bacteriana em questão foi assim observada na placa subgengival da gestante, sem que o tenha sido na placa supragengival, na flora rectal ou na vaginal, pelo que se intui que esta seja presumivelmente originária da cavidade oral.<sup>81</sup>

#### **4.2.5. Mecanismos fisiopatológicos e evidências**

Mesmo se confirmada uma relação entre a doença periodontal e as mais variadas CGs, os concretos mecanismos fisiopatológicos que lhe são subjacentes permanecem desconhecidos ainda hoje.<sup>83</sup> Conquanto, distintas hipóteses mecanísticas para justificar a dita relação têm sido concebidas e, mais importante ainda, corroboradas nos mais variados géneros de estudos.<sup>10</sup>

##### **4.2.5.1. Disseminação bacteriana**

Em coerência com a frequente observação de microorganismos orais patogénicos na placenta e líquido amniótico, a disseminação directa de bactérias periodontopatogénicas – pela via ascendente ou hematogénica – representa um dos mecanismos propostos.<sup>8, 84</sup> Estas

disseminam-se até alcançarem a placenta e o feto, local onde induzem o aumento dos níveis plasmáticos de citocinas [nomeadamente, interleucina (IL)-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$ ], de mediadores inflamatórios (como seja, a PGE<sub>2</sub>), de metaloproteinases da matriz (MMPs) e de outras substâncias bioactivas. Esta cascata de acontecimentos perturba, por sua vez, o desenvolvimento fetal.<sup>32, 71, 72</sup>

Determinadas características demonstradas pelas bactérias periodontopatogénicas permitem que estas actuem enquanto agentes patogénicos em locais remotos do organismo. Face ao referido, o efeito directo da doença periodontal no compartimento feto-placentário poderá ser mediado pelas capacidades de dissimulação do sistema imunológico e de colonização demonstradas pelos microorganismos periodontais. Destaca-se ainda a capacidade que estas bactérias têm de produzir substâncias (endotoxinas e exotoxinas) capazes de activar as membranas fetais e de provocar danos estruturais nos tecidos.<sup>72, 80</sup>

A corroborar o mecanismo baseado na disseminação bacteriana, e tendo em vista um estudo previamente relatado na presente dissertação, foram isoladas do líquido amniótico e da placa subgengival de gestantes, as espécies bacterianas *Tannerella forsythia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Campylobacter rectus* (*C. rectus*) e *Fusobacterium nucleatum*. Esta constatação foi válida para três das quatro gestantes cujos infantes nasceram prematuros e/ou com baixo peso. Em alternativa aos factos descritos, no líquido amniótico das gestantes cujos infantes nasceram segundo os parâmetros de normalidade para os critérios analisados, não foi detectada nenhuma das bactérias testadas. Suplementarmente, refira-se que, nos casos onde a situação se verifica, a detecção na placa subgengival das espécies bacterianas estudadas, em concordância com a sua detecção no líquido amniótico, poderá ser indicativa da origem dos microorganismos detectados.<sup>79</sup>

Também a corroborar o alcance da cavidade intra-uterina por bactérias orais, mas não incidindo especificamente numa espécie reconhecida como periodontopatogénica, um estudo-piloto isolou uma estirpe de *Bergeyella* a partir da amostra de líquido amniótico de uma das gestantes – a única com diagnóstico de infecção intra-uterina –, identificando este microorganismo como sendo responsável pelo conseqüente episódio de prematuridade observado. Esta estirpe foi também identificada na placa subgengival da gestante em questão, o que, conjuntamente com a sua inobservância no tracto vaginal inferior da mesma gestante, sugere a sua proveniência.<sup>85</sup>

Merece destaque o estudo que constitui uma iniciativa pioneira no vislumbre da pluralidade de bactérias orais, não obrigatoriamente periodontopatogénicas, relacionadas com as infecções intra-uterinas e que permitiu encarar, em termos ecológicos, a cavidade oral como sendo uma “fonte anteriormente negligenciada” deste tipo de infecções. Recorrendo a um modelo animal, especificamente a um modelo de murinos gestantes, o estudo visado simulou um episódio de bacterémia ao introduzir, via venosa, uma amostra colectiva de saliva ou de placa subgingival (oriundas, respectivamente, de cinco indivíduos saudáveis e de oito indivíduos com diagnóstico de periodontite) em cada uma das cobaias. Concretamente, a amostra colectiva de saliva foi injectada em sete dos murinos testados, e a amostra colectiva de placa subgingival em outros dez murinos. Completo o ciclo horário pós-infecção estipulado neste estudo, foi efectuada a recolha das placentas pertencentes a cada cobaia.<sup>73</sup>

Reunidos os elementos necessários, o estudo em análise permitiu a identificação das espécies bacterianas contidas nas placentas recolhidas e nas amostras de saliva e de placa subgingival, através da amplificação da sequência genética que codifica a molécula 16S do ácido ribonucleico ribossomal (16S RNAr) via reacção em cadeia da polimerase (PCR), e da construção de uma biblioteca genómica para cada cobaia. Por conseguinte, e a partir do processo de identificação descrito, confrontou-se a prevalência das espécies bacterianas presentes na placenta e nas amostras de saliva e de placa subgingival.<sup>73</sup>

Os resultados permitiram retirar múltiplas conclusões. Efectivamente, diversas foram as espécies bacterianas identificadas capazes de se disseminarem via hematogénica até à placenta das cobaias, porém a prevalência com que foram detectadas na placenta variou não só entre os grupos de cobaias (conforme a amostra testada), mas também intra-grupo. A placenta das cobaias injectadas com a amostra de saliva revelou ser predominantemente infectada pelas espécies do género *Streptococcus*, *Neisseria* e *Veillonella*, enquanto a das cobaias injectadas com a amostra de placa subgingival, para além de também ter sido, sobretudo, infectada pelas espécies bacterianas do género *Streptococcus* e *Neisseria*, também o foi pela bactéria *Aggregatibacter segnis*.<sup>73</sup>

Com efeito, urge mencionar que a supremacia das espécies bacterianas presenciadas na placenta das cobaias foi previamente associada a complicações de natureza obstétrica em humanos, como sejam os nascimentos prematuros, os nascimentos prematuros de baixo peso e a pré-eclâmpsia. Ressalve-se também que diversas das bactérias orais detectadas na placenta dos murinos testados neste estudo, e que anteriormente foram relacionadas com a ocorrência

de complicações obstétricas, são comensais, sugerindo, pela primeira vez, um possível papel deste tipo de microorganismos nas infecções intra-uterinas.<sup>73</sup>

Entretanto, o presente estudo avançou com a teoria de que a colonização placentária pelas espécies estudadas derivasse de mecanismos específicos de deslocação bacteriana, alternativos à simples difusão. Esta suposição foi favorecida por determinadas observações. De facto, ao comparar a prevalência com que se observaram determinadas espécies bacterianas na placenta com aquela presenciada nas amostras de saliva e de placa subgengival, este estudo permitiu constatar que, em alguns casos (*Veillonella* e a *Neisseria*), a infecção era sugestiva de um efeito dose-dependente, e que noutros (*Leptotrichia*) ocorria efeito contrário. Paralelamente, este estudo presenciou uma baixa prevalência das espécies *Aggregatibacter segnis* e *Peptostreptococcus stomatis* nas amostras de placa subgengival e de saliva, respectivamente, em detrimento da placenta das cobaias correspondentes, local onde revelaram uma prevalência aumentada. Mais ainda, constatou-se que, independentemente das fusobactérias patentes nas amostras iniciais, somente a espécie *F. nucleatum* foi detectada na placenta das cobaias.<sup>73</sup>

Aprofundando esta ideia dos mecanismos de deslocação, é reconhecida a capacidade de atravessar o endotélio por intermédio da permeabilização das junções celulares, alternativa à também possível via directa, evidenciada pela espécie bacteriana *F. nucleatum*.<sup>9</sup> Em concreto, o acoplar da adesina A da *Fusobacterium* (FadA) à caderina endotelial vascular (VE-cadherin) – uma molécula de adesão própria das células endoteliais, condicionante crítica da integridade do endotélio – parece resultar na internalização desta última, com um consequente aumento da permeabilidade endotelial. Este folgar da junção inter-celular permitiria que o microorganismo *F. nucleatum* atravessasse o endotélio e, suponhamos, colonizasse a placenta. Note-se ainda que este processo também poderia facilitar a travessia endotelial de demais bactérias presentes nas proximidades.<sup>9, 86</sup>

Abordando mais detalhadamente o efeito produzido por bactérias na interface feto-materna, há que mencionar o contributo dos receptores *Toll-like* (TLRs). Proteínas transmembranares compostas por um domínio extracelular e um outro intracelular, os TLRs permitem o reconhecimento de moléculas específicas de agentes patogénicos, sendo estes, por exemplo, as bactérias.<sup>87, 88</sup> Este reconhecimento desencadeia, por sua vez, a libertação de citocinas (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) e quimiocinas (IL-8).<sup>58</sup> Até ao momento, foi identificada uma dezena destes receptores em humanos.<sup>89</sup>

Contextualizando, os receptores *Toll-like* foram reconhecidos na placenta humana (em particular no trofoblasto), onde se julga que participem nos mecanismos de defesa desta região anatómica, na manutenção do *status* gestacional e no início do parto.<sup>80, 88, 89</sup> Complementarmente, defeitos na função ou na expressão de TLRs (da camada decídua) têm sido associados a complicações obstétricas.<sup>80</sup>

Em sintonia com o supracitado, o receptor *Toll-like 2* (TLR-2) e o receptor *Toll-like 4* (TLR-4) são expressos fisiologicamente no tecido placentário. Similarmente, um aumento na expressão destes receptores tem sido associado a complicações gestacionais como a pré-eclâmpsia.<sup>88</sup>

Com o pressuposto de que as bactérias periodontopatogénicas *Campylobacter rectus* e *Porphyromonas gingivalis* são passíveis de interferir com o desenvolvimento fetal, foi desenvolvido um estudo num modelo animal. Este estudo pretendeu determinar o efeito de uma infecção oral isolada pela espécie *C. rectus* e de uma infecção combinada por *C. rectus* e *P. gingivalis* na ocorrência de dadas complicações gestacionais e na expressão de TLR-4 na placenta de um roedor. Para tal, os roedores foram distribuídos como pertencentes a um de três grupos experimentais distintos: infectados com *C. rectus* e *P. gingivalis* (n=12), infectados com *C. rectus* (n=12) e não-infectados/controlo (n=16).<sup>89</sup>

Cumprido o acasalamento e período de infecção, a placenta das cobaias gestantes foi analisada, observando-se, de modo geral, os seguintes resultados: o grupo de infecção combinada (*C. rectus* e *P. gingivalis*), ao ser comparado com o controlo, evidenciou índices mais elevados de restrição do crescimento fetal e de reabsorções fetais; presença de áreas necrosadas e aumento do infiltrado de células inflamatórias nos roedores infectados em detrimento do grupo controlo; aumento da expressão do ácido ribonucleico mensageiro dos TLR-4 no roedores infectados, particularmente no grupo de infecção isolada (*C. rectus*).<sup>89</sup>

Sintetizando, e em resposta a uma infecção oral por espécies periodontopatogénicas, o estudo em questão constatou uma expressão placentária aumentada do TLR-4 e evidenciou histologicamente a existência de um fenómeno inflamatório na placenta.<sup>89</sup>

Anterior ao estudo acima descrito, também uma outra investigação baseada num modelo animal tinha demonstrado – desta feita, face a uma infecção pelo microorganismo *F. nucleatum* – a estimulação da resposta inflamatória do hospedeiro via TLR-4, tendo tal observação sido baseada na redução da inflamação placentária, e conseqüente diminuição da

taxa de morte fetal das crias, perante a ausência deste receptor. Adicionalmente, e a sustentar de modo mais assertivo o papel do TLR-4 enquanto regulador da inflamação presenciada, esta investigação permitiu ainda constatar o cessar do fenómeno inflamatório ante um antagonista sintético do TLR-4, sem que, contudo, o processo de colonização fosse comprometido. Curiosamente, o TLR-2 também foi testado nesta mesma investigação, porém este não revelou desempenhar um papel comparável ao do TLR-4 na patogénese da infecção intra-uterina testada, uma vez que, mesmo na sua ausência, a taxa de morte fetal estudada se manteve inalterada. Incidindo a investigação visada num modelo animal, torna-se necessário avaliar em estudos futuros, o papel deste receptor em complicações obstétricas humanas.<sup>90</sup>

Em alternativa à activação do TLR-4, é possível conceber, na resposta imunológica da placenta, o envolvimento de outros receptores da família *Toll-like*. Concretamente, ao serem portadoras de factores de virulência, como sejam as fímbrias e as flagelinas, as espécies bacterianas *C. rectus* e *P. gingivalis* são virtualmente capazes de mediar um fenómeno inflamatório via receptores *Toll-like 2* e *Toll-like 5*.<sup>89</sup>

Na continuação, um outro estudo comparou gestantes com doença periodontal e desordens hipertensivas e gestantes normotensivas também com DP diagnosticada (controlo), no que concerne à presença de microorganismos periodontopatogénicos e à expressão de receptores *Toll-like*, mais especificamente o TLR-2 e TLR-4, na placenta. As desordens hipertensivas avaliadas neste estudo foram a hipertensão gestacional (pressão sanguínea superior a 140/90 mmHg com ausência de proteinúria, durante o segundo e terceiro trimestres gestacionais) e pré-eclâmpsia (pressão sanguínea superior a 140/90 mmHg acompanhada por proteinúria, durante o segundo e terceiro trimestres gestacionais).<sup>88</sup>

Os resultados revelaram: uma associação entre as gestantes com DP e diagnosticadas com desordens hipertensivas, e a presença das espécies *Treponema denticola* (*T. denticola*) e *P. gingivalis*, bem como uma expressão aumentada de receptores *Toll-like 2* na placenta destas mesmas gestantes. Formulou-se, perante isto, que os microorganismos *T. denticola* e *P. gingivalis* fossem reconhecidos via TLR-2, o que poderia conseqüentemente estimular a síntese de citocinas pró-inflamatórias.<sup>88</sup>

#### 4.2.5.2. Disseminação de subprodutos bacterianos

Alternativamente à disseminação de microorganismos orais até à cavidade intra-uterina, foi sugerido que esta mesma deslocação fosse efectuada pelos subprodutos bacterianos, nomeadamente pelas endotoxinas.<sup>91</sup> De facto, o biofilme bacteriano liberta múltiplas toxinas e vesículas que são passíveis de se disseminarem até atingirem a unidade materno-fetal.<sup>77</sup>

A validar a plausibilidade do mecanismo que pondera a ocorrência de complicações gestacionais face à acção dos subprodutos bacterianos provenientes de bactérias periodontais, recorde-se um dos estudos anteriormente descritos de Collins e da sua equipa, em que se afirmou o impacto negativo das endotoxinas de origem oral, concretamente da *P. gingivalis*, no processo gestacional.<sup>74</sup>

Mais recentemente, um outro estudo comparou o efeito produzido, em fetos ovinos, pelas injeções intra-amnióticas de lipopolissacarídeos de origem oral, derivados de uma tríade de espécies periodontopatogénicas [*P. gingivalis*, *F. nucleatum* e *Actinobacillus actinomycescomitans* (*A. actinomycescomitans*)], com aquele resultante das injeções de LPS de origem entérica (*Escherichia coli*). Resumidamente, neste outro estudo, as ovelhas foram agrupadas num de cinco grupos possíveis, conforme a natureza das injeções a administrar – lipopolissacarídeos da espécie *P. gingivalis*, LPS da *F. nucleatum*, LPS da *Actinobacillus actinomycescomitans*, LPS da *E. coli* e solução salina; entretanto, é de enfatizar que houve um doseamento personalizado (0,1mg, 0,2mg, 1mg e 10mg) na administração das injeções de endotoxinas.<sup>92</sup>

Respeitante aos resultados, estes foram interpretados com base na sobrevivência ou morte fetal, na resposta inflamatória intra-uterina e na maturação pulmonar. Abordando este primeiro parâmetro, a taxa de mortalidade fetal revelou ser, em detrimento dos LPS de origem entérica, significativamente superior nas ovelhas injectadas com lipopolissacarídeos derivados das espécies periodontopatogénicas. Concretamente, quando comparadas com as da *E. coli*, as endotoxinas derivadas da bactéria *P. gingivalis* demonstraram produzir um efeito altamente cáustico no feto, mesmo quando administradas em menor dose. Por último, a inflamação intra-uterina presente, não diferiu muito – tanto no número de leucócitos presentes no fluído amniótico e na artéria umbilical, como na infiltração linfocitária pulmonar – entre os fetos ovinos cujas progenitoras foram injectadas com LPS das bactérias periodontopatogénicas daquelas injectadas com LPS da *E. coli*. Posto o supracitado, este estudo reafirma o impacto

nas endotoxinas de origem oral no processo gestacional, sugerindo, portanto, a existência de uma relação entre a doença periodontal e a com a ocorrência de complicações obstétricas.<sup>92</sup>

Com inovação, foi conduzida uma investigação em que se pretendeu esclarecer os mecanismos moleculares subjacentes aos nascimentos de baixo peso, ao promover, numa primeira fase, a interacção *in vitro* de lipopolissacarídeos da bactéria *Actinobacillus actinomycetemcomitans* com células trofoblásticas humanas e, numa segunda fase, ao testar em roedores gestantes, ou seja, *in vivo*, injeções intra-venosas destas mesmas moléculas; acrescenta-se que a regularidade com que foram administradas estas injeções, foi planeada com o intuito de simular o fenómeno de endotoxémia ocorrente em gestantes com diagnóstico de periodontite. A compatibilizarem com a teoria defensora do contributo dos subprodutos bacterianos para a ocorrência de complicações gestacionais, os resultados desta investigação demonstraram não apenas a indução de um fenómeno de apoptose placentária pelos LPS da *A. actinomycetemcomitans*, mas também a redução do peso dos fetos e das placentas dos roedores testados com uma injeção destes lipopolissacarídeos.<sup>93</sup>

Importa salientar que a disseminação de subprodutos bacterianos poderá igualmente impactar a unidade materno-fetal por meio de uma via indirecta. Aqueles subprodutos, ao alcançarem o fígado, são capazes de despoletar a síntese de citocinas e de produtos implicados na resposta de fase aguda, com particular destaque para a proteína C-reativa (CRP).<sup>8</sup> Entretanto, e porque não foi mencionado no subtítulo anterior, esclareçamos agora que estes acontecimentos seriam igualmente despoletáveis pelo fenómeno de bacterémia.<sup>11</sup>

Enquanto marcador da inflamação sistémica, a CRP é passível de auxiliar o diagnóstico de infecções subclínicas em gestantes. De origem hepática, a síntese da proteína mencionada é estimulada por citocinas pró-inflamatórias – TNF- $\alpha$ , a IL-6 e a IL-1 –, por sua vez libertadas em resposta a um dano tecidual ou infecção.<sup>94</sup> Porém, é conveniente esclarecer que fisiologicamente a gestação já é acompanhada por níveis aumentados de CRP, pelo que se infere que seja imperativo diferenciar os valores fisiológicos e patológicos desta proteína no processo gestacional.<sup>95</sup>

Entretanto, a CRP tem sido associada à doença periodontal. A transposição disto para um panorama obstétrico torna-se significativa no contexto em que elevados níveis plasmáticos daquela proteína são passíveis de despoletar a activação do sistema de complemento, de provocar danos estruturais e de estimular a síntese de mais citocinas inflamatórias, podendo

exacerbar, conseqüentemente, a resposta inflamatória na unidade feto-placentária. Este efeito na referida unidade seria, pois, indirectamente processado.<sup>71</sup>

Sendo legítimo admitir a proteína C-reativa como intermediária de uma crível relação entre a doença periodontal e dadas complicações gestacionais, foi investigada a existência de uma relação entre os níveis plasmáticos de CRP em gestantes e a presença ou ausência de periodontite. Para investigar o supracitado foram analisados, e posteriormente comparados, os níveis de CRP no plasma de gestantes pertencentes a um grupo-caso (35 gestantes com diagnóstico de periodontite – ou seja, de acordo com decretado neste estudo, portadoras de pelo menos um local com perda óssea igual ou superior a 3mm) e a um grupo-controlo (66 gestantes desprovidas de periodontite). Entretanto, será de mencionar que a selecção dos controlos obedeceu a um emparelhamento por frequência das variáveis idade e raça/etnia.<sup>96</sup>

Com a presente investigação, contemplou-se que os níveis plasmáticos de CRP presentes no grupo-caso eram significativamente superiores (cerca de 65%) aos observados no controlo. Ante este resultado, torna-se possível conjecturar que o aumento dos níveis de CRP observado seja motivado pela doença periodontal, o que poderia ser justificativo do papel deste reagente de fase aguda enquanto mediador de uma possível relação entre a doença periodontal e determinadas complicações gestacionais. Porém, é conveniente esclarecer que os resultados em questão apenas permitem a realização de inferências, sendo impossível decretar taxativamente a existência de uma relação causal entre a DP e os níveis de CRP observados.<sup>96</sup>

A ilustrar o papel da CRP numa concebível relação de causalidade entre a DP e a pré-eclâmpsia, um estudo procurou analisar se os níveis de proteína C-reativa em gestantes com PE eram condicionados pela severidade da doença periodontal.<sup>97</sup>

Os resultados do estudo em questão evidenciaram concordância entre os níveis de CRP e a severidade da DP nas gestantes com pré-eclâmpsia já que, conforme aumentou o grau de inflamação periodontal, também aumentaram os níveis de CRP. Do mesmo modo, foram observados níveis mais elevados de CRP em gestantes pré-eclâmpticas com DP moderada ou severa, do que em gestantes não pré-eclâmpticas e com diagnóstico periodontal idêntico; o mesmo não foi válido em gestantes com gengivite ou DP leve do grupo-caso, quando comparadas com o grupo-controlo.<sup>97</sup>

De facto, os resultados apresentados permitem alegar o contributo da DP, pelo menos dos seus estados mais severos, para o aumento dos níveis de proteína C-reativa. Por sua vez, em função deste aumento e sustentando o potencial papel da CRP na disfunção endotelial, poder-se-á argumentar quanto a um possível contributo da DP para a ocorrência da PE. No entanto, outros estudos serão necessários para que se possa comprovar a existência de uma relação causal entre estes factores. Entretanto, mencione-se que este estudo também corrobora uma etiologia multifactorial para o desenvolvimento da pré-eclâmpsia.<sup>97</sup>

#### 4.2.5.3. Disseminação de produtos inflamatórios

Um outro mecanismo corresponderá à disseminação de mediadores inflamatórios. Sintetizados num local remoto da cavidade intra-uterina, o periodonto, os ditos mediadores poderia disseminar-se até àquela primeira região.<sup>8</sup> Habilitados a atravessar as membranas fetais, é perfeitamente concebível que estes produtos inflamatórios possam exercer o seu efeito pejorativo na unidade materno-fetal ao interferirem com as funções feto-placentárias.<sup>80</sup>

Desenvolvido numa amostra composta por 36 gestantes a serem submetidas a uma amniocentese, um estudo reparou, sem que se tenham sido identificados microorganismos nas amostras de líquido amniótico analisadas, numa prevalência aumentada de periodontite (87%) naquelas cuja gravidez culminasse num nascimento prematuro (descrito como o nascimento de um infante antes das 37 semanas gestacionais e/ou com peso inferior a 2500 gramas), algo estatisticamente significativo perante a percentagem (20%) com que a citada condição foi diagnosticada nas participantes em que o processo gestacional terminou favoravelmente.<sup>98</sup>

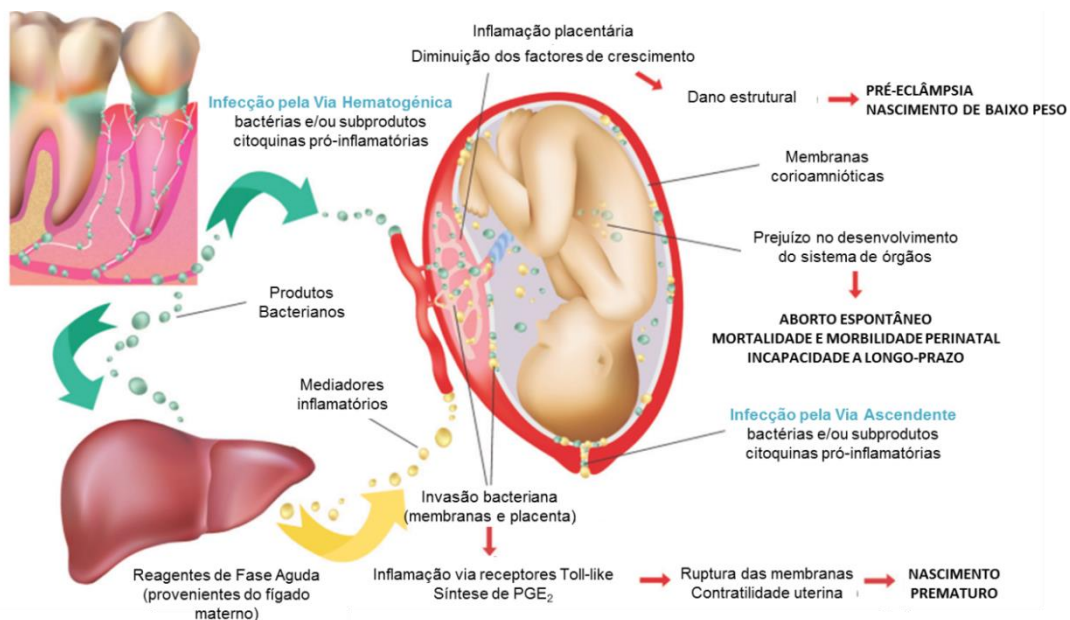
Relativo à inobservância de espécies bacterianas no líquido amniótico, esta foi de encontro à impossibilidade de, no tempo gestacional estudado, se dar a passagem placentária de proteínas com peso molecular acima dos 10000 quilodaltons, uma restrição que, contudo, não invalida a possibilidade de serem os mediadores inflamatórios a realizarem a dita transição.<sup>98</sup>

Efectivamente, neste mesmo estudo, detectaram-se valores significativamente elevados de IL-6 e de PGE<sub>2</sub> no líquido amniótico das gestantes que originaram PTBs e no daquelas em que se diagnosticou periodontite, contudo, não foram avaliados os níveis destes mediadores inflamatórios no fluído crevicular e no *serum* sanguíneo.<sup>98</sup>

Também na qualidade de evidência sugestiva da mediação do impacto obstétrico da DP por meio da disseminação de produtos inflamatórios até à região intra-uterina, remetemos para Canakci *et al.*. Estes autores, num estudo datado a um par de anos posterior ao daquele que acima se abordou, investigaram e correlacionaram com o hipotético elo estabelecido entre a severidade da doença periodontal e a PE os níveis de dados produtos inflamatórios no fluído crevicular e *serum* sanguíneo. Derivou do trabalho em causa, comparando com as gestantes normotensivas, a observação de valores significativamente mais elevados de PGE<sub>2</sub>, IL-1 $\beta$  e do TNF- $\alpha$  no fluído crevicular e *serum* sanguíneo das gestantes pré-eclâmpticas. Ademais, foram constatadas múltiplas correlações não só entre os valores no fluído crevicular dos mediadores acima reportados e os parâmetros periodontais avaliados, como também entre estes últimos e os valores no *serum* sanguíneo dos ditos mediadores inflamatórios.<sup>99</sup>

Entretanto, em alternativa ao alcance da unidade materno-fetal, os produtos de natureza inflamatória sintetizados no periodonto, disseminar-se-iam até ao fígado, local onde induziriam uma resposta de fase aguda que, posteriormente, se reflectiria no ambiente intra-uterino ao favorecer o fenómeno inflamatório daquela região.<sup>71, 100</sup>

#### 4.2.6. Dinâmica dos mecanismos e consequências no processo gestacional



**Figura 2. Dinamismo dos mecanismos fisiopatológicos** – Interação entre os diferentes mecanismos capazes de relacionar a doença periodontal e a ocorrência de complicações gestacionais. *Figura adaptada de:* Madianos PN, Bobetsis YA, Offenbacher S. Adverse pregnancy outcomes (APOs) and periodontal disease: pathogenic mechanisms. J Periodontol. 2013;84(4 Suppl):S170-80.<sup>71</sup>

Os múltiplos mecanismos fisiopatológicos capazes de justificar a ocorrência de complicações gestacionais enquanto consequência da DP poderão ser encarados de modo não exclusivo. Neste âmbito, Madianos *et al.* sugerem um processo dinâmico com conjugação dos efeitos directos e indirectos, locais e sistémicos, expressos pelos diferentes mecanismos (Figura 2).<sup>71</sup>

Presumindo o alcance da interface feto-placentária pelos microorganismos periodontais, respectivos subprodutos e produtos inflamatórios (sintetizados periodontalmente), poder-se-á iniciar ou exacerbar uma resposta inflamatória local. A invasão da unidade materno-fetal pelos reagentes de fase aguda, incluindo a CRP, também acentuam a reacção inflamatória local.<sup>10, 78</sup>

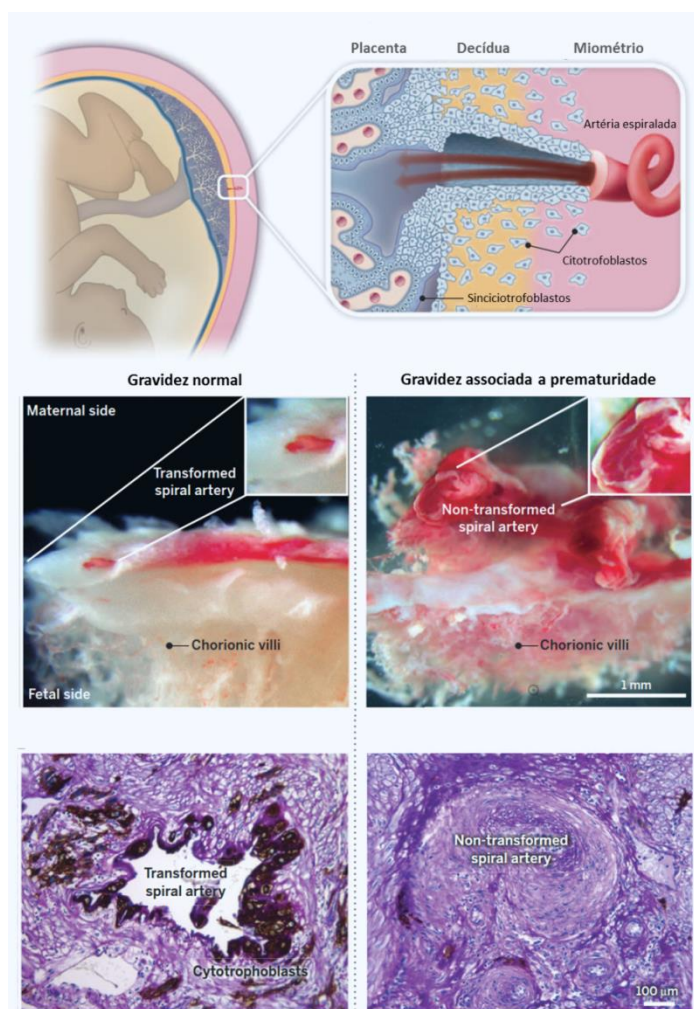
Tomando a linha de pensamento patente na tese de Shub, em que se procedeu a uma cuidada exposição dos mecanismos exactos pelos quais a doença periodontal poderia incitar a ocorrência de nascimentos prematuros, de pré-eclâmpsia e o nascimento de infantes pequenos para a IG<sup>101</sup>, nos capítulos procedentes iremos, com o nosso cunho pessoal, também abordar aspectos da patogénese de complicações obstétricas indistintas às susoditas (PE e PTBs) e focar, paralelamente, o hipotético enquadramento da DP naquela.

#### *4.2.6.1. Enquadramento da DP na patogénese da pré-eclâmpsia*

Processo inerente ao normal desenvolvimento vascular da placenta, a remodelação das artérias uterinas espiraladas (Figura 3) é determinante no estabelecimento de uma perfusão placentária adequada, capaz de suprir as necessidades metabólicas do feto.<sup>102</sup> De facto, a invasão das artérias espiraladas pelo citotrofoblasto extraviloso, ao nível dos segmentos decidual e miometrial (neste, apenas o terço interno), resulta na substituição do revestimento endotelial e muscular destes vasos sanguíneos, o que se reflecte num aumento do seu diâmetro.<sup>42, 44</sup>

No âmbito da PE, o fenómeno de remodelação supracitado está circunscrito às artérias espiraladas da decídua superficial, permanecendo o segmento miometrial inalterado.<sup>51, 102</sup> Face a esta restrição na invasão trofoblástica, as artérias conservam um pequeno calibre e uma elevada resistência vascular, sendo isto comprometedor da perfusão útero-placentária.<sup>42, 44</sup> Na verdade, a retenção das células do músculo liso nos vasos não-remodelados representa um risco acrescido para a ocorrência de episódios de vasoconstrição espontânea (vasoreactividade do segmento miometrial inalterada), algo que poderá traduzir-se numa perfusão de padrão

intermitente.<sup>103, 104</sup> Por conseguinte, a oscilação das concentrações de oxigénio, que caracteriza esta perfusão descontinuada, é passível de despoletar uma lesão de isquémia-reperfusão.<sup>104</sup>



**Figura 3. Remodelação das artérias espiraladas** – Perspectiva fotográfica e histológica da transformação fisiológica e patológica das respectivas artérias. *Figura adaptada de:* Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science*. 2014;345(6198):760-5.<sup>105</sup>

Os mecanismos subjacentes à remodelação incompleta das artérias espiraladas permanecem, ainda hoje, parcialmente incompreendidos.<sup>42</sup> Não obstante, múltiplas têm sido as etiologias propostas para esta ocorrência, nomeadamente de ordem genética, ambiental e imunológica<sup>51, 106</sup>. Mais concretamente, e a título de exemplo, foram sugeridos alguns dos seguintes factores etiológicos: stress oxidativo (SO), interacção anómala entre o trofoblasto e a decídua, diminuição dos níveis da enzima heme-oxidase, aumento dos auto-anticorpos contra o receptor-1 da angiotensina II, diminuição dos níveis de catecol-o-metiltransferase e também dos níveis de 2-metoxiestradiol.<sup>42, 51, 106</sup>

Uma placentação inadequada não deverá, todavia, ser entendida como um factor causal da PE, mas sim como um importante factor predisponente, já que a sua ocorrência não implica necessariamente o desenvolvimento desta condição.<sup>47</sup> Segundo este raciocínio, é conforme a extensão dos sinais inflamatórios gerados e a natureza da resposta materna face a estes sinais que uma placentação inadequada poderá promover a síndrome materna.<sup>48</sup>

Entretanto, e em consequência da lesão de isquémia-reperfusão, dois fenómenos distintos – SO e stress do retículo endoplasmático – são possivelmente iniciados.<sup>42</sup>

De acordo com o aludido, a lesão de isquémia-reperfusão impele, em estudos *in vitro*, a ocorrência de stress oxidativo.<sup>107</sup> Sendo proveniente do dinamismo próprio do equilíbrio entre a síntese de oxidantes e anti-oxidantes, o SO caracteriza-se pela produção exagerada de espécies reactivas de oxigénio, em detrimento da acção dos mecanismos anti-oxidantes.<sup>42, 108</sup> A propósito da PE, e ainda que o seu contributo permaneça parcialmente incompreendido, o stress oxidativo é perspectivado como um fenómeno crítico na patogénese desta condição. A este propósito, preconiza-se que o SO fomente a libertação de *debris* (incluindo micropartículas do sinciciotrofoblasto, células do citotrofoblasto, fragmentos de citoqueratina, ácido ribonucleico solúvel com origem fetal, e ácido desoxirribonucleico também solúvel e de origem fetal), nomeadamente pela estimulação dos mecanismos de apoptose e necrose do sinciciotrofoblasto.<sup>46, 109</sup> Porém, a libertação de *debris* não é a única consequência deste fenómeno, sendo que o stress oxidativo também promove a libertação de citocinas pró-inflamatórias, prostaglandinas e factores anti-angiogénicos. A libertação dos produtos susoditos incita uma reacção inflamatória materna que, por sua vez, se revela sob a forma de disfunção endotelial e através da sintomatologia da pré-eclâmpsia.<sup>110</sup>

Importa, no entanto, salientar que, em alternativa a um fenómeno isolado e inadequado de placentação, a hipoperfusão placentária poderá ter origem numa remodelação arterial incompleta associada a lesões ateróticas de natureza aguda.<sup>111</sup> Patologicamente semelhar à aterosclerose precoce, a aterosclerose aguda designa uma condição de carácter obstrutivo, própria das artérias espiraladas, e que se evidencia pela presença de células espumosas subendoteliais saturadas de lípidos (representadas predominantemente por macrófagos), pela infiltração leucocitária e pela existência de necrose fibrinóide.<sup>103, 109</sup>

Mesmo sendo as lesões típicas desta condição referentes às artérias espiraladas não-remodeladas, a sua presença também foi relatada em condições supostamente fisiológicas de remodelação.<sup>103, 112, 113</sup> Nesta sequência, sublinha-se que a aterosclerose aguda afecta o segmento

decidual predominantemente, sendo por isso mesmo menor o acometimento do segmento miometrial.<sup>103, 113</sup> Refere-se ainda que, de acordo com resultados de autópsias em gestantes cuja eclâmpsia foi identificada como *mortis causa*, estas lesões tendem a regredir rapidamente no período pós-parto.<sup>103, 112</sup>

A inflamação decidual aparenta ser uma ocorrência crítica no desenvolvimento da aterosose aguda. Nestas circunstâncias, os múltiplos mecanismos fisiopatológicos propostos para explicar esta condição têm em comum o facto de culminarem na inflamação da camada decídua.<sup>113</sup> Assim, os referidos mecanismos compreendem: o stress de cisalhamento endotelial ocasionado pelo fluxo sanguíneo anómalo nas artérias espiraladas não-remodeladas, a inflamação materna sistémica (decorrente das alterações que acompanham tanto o normal processo gestacional, como a PE), a predisposição genética e a desregulação da resposta imunológica.<sup>42, 113</sup> Ante o referido, a aterosose aguda pode ser invariavelmente encarada como uma sequela secundária da inflamação vascular que acompanha a fisiologia e a patologia (PE) do processo gestacional.<sup>114</sup>

Caracterizadas, numa fase inicial, pelo dano endotelial, as lesões de aterosose aguda ocluem o lúmen arterial, tendo a conseqüente diminuição do seu calibre reflexos sobre o fluxo sanguíneo útero-placentário, ficando este comprometido.<sup>109, 111, 113</sup> Como resultado deste comprometimento, a aterosose aguda pode agravar a disfunção placentária e o stress oxidativo, impelindo, por conseguinte, a libertação de substâncias de origem placentária.<sup>112, 113</sup>

Observa-se uma evidência crescente no que concerne ao contributo do desequilíbrio entre factores pró-angiogénicos e anti-angiogénicos, com prejuízo para o primeiro, na patogénese da PE. Efectivamente, em casos de pré-eclâmpsia, é visível a produção exagerada de dois péptidos anti-angiogénicos – o receptor solúvel tirosina quinase-1 tipo-fms (sFlt-1) e a endoglina solúvel (sEng).<sup>44</sup> No entanto, e apesar do agente ou fenómeno desencadeador da produção placentária exagerada de factores anti-angiogénicos permanecer desconhecido, esta ocorrência tem sido alvo de estudos e atribuída a outros que não o stress oxidativo, nomeadamente: a auto-anticorpos contra o receptor-1 da angiotensina II, a citocinas pró-inflamatórias, à hipóxia e à diminuição do fluxo sanguíneo útero-placentário.<sup>42, 44</sup>

Segundo a literatura, o sFlt-1 constitui um dos factores que possivelmente contribui para a disfunção endotelial na pré-eclâmpsia.<sup>106</sup> Variante do receptor tirosina quinase-1 tipo-fms (Flt-1), o sFlt-1 antagoniza o factor de crescimento endotelial vascular (VEGF) e o factor de crescimento placentário (PIFG), ao obstar a ligação destes factores de crescimento

pró-angiogénicos aos receptores endógenos.<sup>44, 110</sup> A fundamentar o possível papel do sFlt-1 na PE, constata-se um aumento dos níveis séricos de sFlt-1, em contraste com uma diminuição dos níveis de VEGF e de PlGF, algumas semanas antes do aparecimento clínico desta condição, bem como a respectiva regularização dos níveis de sFlt-1 no período pós-parto.<sup>51, 115</sup> Ressalve-se ainda que os níveis de sFlt-1 e de PlGF estão também associados à gravidade da patologia visada.<sup>51</sup>

A sEng, co-receptor solúvel do factor de transformação do crescimento beta (TGF- $\beta$ ), tem, em semelhança com o sFlt-1, os seus níveis aumentados na pré-eclâmpsia, sendo que, adicionalmente, aparenta actuar em sinergismo com este factor de crescimento.<sup>51, 106, 110</sup> Como descrito para o sFlt-1, a sEng antagoniza igualmente a acção do seu ligante, neste caso do TGF- $\beta$ , o que gera uma diminuição da vasodilatação endotelial dependente de óxido nítrico.<sup>44, 51</sup> Os níveis séricos deste biomarcador anti-angiogénico, e também em semelhança com o que sucede com o sFlt-1, surgem aumentados antes do aparecimento da PE.<sup>51, 106</sup>

Efectivamente, o aumento da secreção placentária de sFlt e sEng poderá motivar a disfunção endotelial sistémica característica da pré-eclâmpsia, o que inclui um decréscimo dos níveis de prostaciclina, bem como um aumento da libertação de proteínas pró-coagulantes – endotelina, fibronectina, factor de von Willebrand e trombospondina – e uma redução da síntese de óxido nítrico.<sup>51, 116</sup>

Introduzindo a doença periodontal em todo este enredo fisiopatológico, mencionemos que os processos infecciosos aparentam contribuir para a etiopatogénese da pré-eclâmpsia. Uma tal sugestão advém exactamente da diminuição dos casos de PE, algo que se constata em função do tratamento das infecções do sistema genitourinário.<sup>97</sup>

Permanece por apurar qual o mecanismo biológico subjacente a uma suposta relação entre a doença periodontal e a PE.<sup>117</sup> Tem, contudo, sido sugerido que o alcance da circulação materna e fetal por espécies periodontais pudesse motivar eventos como a resposta imunológica do feto, a inflamação da unidade placentária e o próprio SO, algo que consequentemente contribuiria para a manifestação clínica do fenómeno pré-eclâmpico.<sup>97, 118</sup> Sublinhe-se que o instigar dos daqueles eventos decorreria tempo preambular da gestação.<sup>118</sup>

Conforme foi observado num estudo *in vitro* com o citomegalovírus humano, aquele demonstrou vetar a invasão citotrofoblástica da linha celular que serviu de modelo de trabalho, comprometendo, assim, o fenómeno de placentação. Paralelamente, e não obstante as sabidas

diferenças entre um agente vírico e um bacteriano, poderíamos supor que a disseminação de microorganismos até à região vascular placentária pudesse despoletar o desenvolvimento de pré-eclâmpsia.<sup>119</sup>

É, entretanto, admitido que a promoção do desenvolvimento de lesões de aterosose aguda por um dado estímulo infeccioso possa fundamentar o modo como este último motiva o fenómeno pré-eclâmpico.<sup>97, 120</sup>

Como síntese de tudo o que até aqui se afirmou, propõe-se que a doença periodontal possa ser motivo de stress vascular na gestante, na unidade placentária e no feto.<sup>118</sup>

#### *4.2.6.2. Enquadramento da DP na patogénese dos nascimentos prematuros*

O fenómeno inflamatório desencadeado na unidade materno-fetal em resposta à patologia periodontal, é capaz de contribuir para a crescente síntese de produtos inflamatórios, nomeadamente as citocinas.<sup>11, 32</sup> Em conjunto com as endotoxinas e as exotoxinas libertadas em função do processo infeccioso, as citocinas estimulam a síntese de prostaglandinas, metaloproteinases da matriz e outros produtos bioactivos.<sup>72</sup>

A literatura atribui às prostaglandinas um papel de destaque no início do trabalho de parto. Em concreto, estes mediadores inflamatórios para além de estimularem a contratilidade miometrial, motivam o fenómeno de proteólise subjacente ao amadurecimento cervical e à ruptura membranar, e também fomentam a activação da camada decídua e das membranas.<sup>121</sup>

As prostaglandinas contribuem para o amadurecimento cervical por intermédio da modificação das fibras de colagénio e da concentração de glicosaminoglicanos, ambos componentes da matriz extracelular do cérvix.<sup>59</sup>

De modo idêntico ao que sucede no cérvix num processo normal de parto, também as membranas fetais (o âmnio e o córion), o miométrio e a decídua sintetizam prostaglandinas em resposta à cascata de citocinas. Relativamente às prostaglandinas E<sub>2</sub> produzidas pelo âmnio, estas têm capacidade de atravessar as membranas para posteriormente despoletarem o amadurecimento cervical ou as contracções do miométrio.<sup>122, 123</sup> Entretanto, a placenta também contribui para a síntese de prostaglandinas.<sup>59</sup>

No miométrio, ao estimularem a libertação do ácido araquidónico, a IL-1 $\beta$  e o TNF- $\alpha$  induzem de modo indirecto a síntese de prostaglandinas. Adicionalmente, a produção de

prostaglandinas no miométrio também resulta da expressão aumentada da ciclo-oxigenase-2 (COX-2) – também denominada prostaglandina H sintase-2 (PGHS-2) – induzida pela IL-1 $\beta$ .<sup>59, 122</sup>

Na continuação, ressalve-se que os níveis de prostaglandinas não dependem exclusivamente da sua síntese, mas também da sua taxa de metabolismo.<sup>124</sup> Assim, a crescente síntese de prostaglandinas E<sub>2</sub> poderá ter origem na inibição da actividade da enzima 15-hidroxi prostaglandina desidrogenase (PGDH), enzima responsável pela inactivação de prostaglandinas. Este efeito inibitório sobre a acção da PGDH poderá ser desencadeado por dadas citocinas e também pelo cortisol.<sup>122</sup>

As contracções uterinas dependem da concentração intra-celular de cálcio citoplasmático.<sup>59</sup> Assim, e em conjunto com a oxitocina, as prostaglandinas promovem um aumento da concentração de cálcio nas células do miométrio, favorecendo, conseqüentemente, a contratilidade miometrial.<sup>122</sup>

Uma ocorrência fundamental ao processo normal de parto aparenta ser a activação do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HHA) feto-placentário. Numa fase tardia da gestação, e em resposta à activação do eixo HHA, a placenta sintetiza a hormona libertadora da corticotrofina (CRH), semelhante à sintetizada pelo hipotálamo materno e fetal. Em consequência da libertação da CRH, desencadeia-se uma série de eventos.<sup>59</sup>

A CRH promove a síntese de cortisol e da hormona desidroepiandrosterona (DHEA-S) não só pela estimulação directa das supra-renais, mas também pela estimulação da glândula pituitária. Em resposta à CRH, a glândula pituitária liberta a hormona corticotrofina (ACTH) que, por sua vez, estimula as glândulas supra-renais a produzirem as substâncias supracitadas. Enquanto que o cortisol regula positivamente a CRH placentária (*feedback* positivo), a DHEA-S promove a síntese de estrogénios, como seja o estriol. O aumento na produção de estrogénios contraria a quiescência miometrial.<sup>59, 124</sup>

Paralelamente, as citocinas, as prostaglandinas e outras substâncias são também passíveis de promover a produção de CRH pela placenta e pelas membranas fetais.<sup>125</sup>

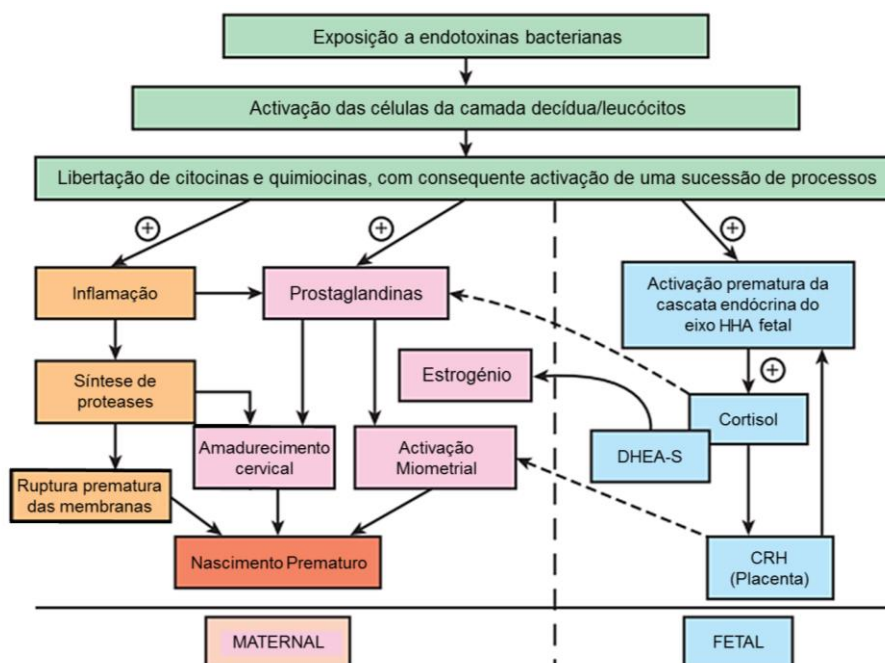
Como previamente observado, as citocinas pró-inflamatórias favorecem uma crescente síntese de MMPs. Estas proteases exercem, numa primeira fase, a sua acção no cérvix, promovendo o seu amadurecimento. Este amadurecimento compreende profundas alterações no tecido conjuntivo extracelular, para as quais as MMPs contribuem ao degradarem as fibras

de colagénio e de elastina que compõem a matriz. As modificações que caracterizam o amadurecimento cervical favorecem a *compliance* e dilatação cervical face às contracções uterinas.<sup>59, 122</sup>

As metaloproteinasas da matriz também actuam nas membranas corioamnióticas, promovendo a ruptura das mesmas. Esta ruptura das membranas advém do aumento da actividade de degradação colagénica, o que contribui para reduzir o limiar de ruptura membranar<sup>122</sup>. Especificamente, a MMP-9, ao ter uma actividade gelatinolítica, efectua a digestão controlada do colagénio das membranas corioamnióticas.<sup>124</sup>

Os inibidores tecidulares de metaloproteinasas (TIMPs) permitem controlar a actividade das MMPs.<sup>59</sup> Perante isto, destaca-se a capacidade que as citocinas têm em diminuir os TIMPs, o que também favorece o aumento na produção de MMPs. Mais concretamente, e a título de exemplo, a expressão do TIMP-2 é regulada negativamente pela IL-1 $\beta$ .<sup>122</sup>

Por tudo isto, constata-se que a estimulação precoce (via cascata de citocinas) dos múltiplos acontecimentos supracitados, pode motivar a ocorrência de nascimentos prematuros. Relembra-se igualmente que processos infecciosos podem despoletar a activação prematura desta cascata de citocinas.<sup>122</sup>



**Figura 4. Nascimentos prematuros em resposta a um processo infeccioso** – série de eventos materno-fetais que resulta na ocorrência de nascimentos pré-termo. *Figura adaptada de:* Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. *Williams Obstetrics*. 23rd ed. New York: McGraw-Hill; 2009. Chapter 6, Parturition; p 136-172.<sup>59</sup>

Em alternativa aos efeitos provocados pelas citocinas, e ainda no contexto da infeccção, os microorganismos bacterianos são capazes de promover a síntese prostaglandinas por intermédio da libertação de fosfolipases.<sup>124</sup>

Condição infecciosa, a DP é uma fonte de microorganismos, subprodutos bacterianos e produtos inflamatórios, presumivelmente capazes de se disseminar até à unidade materno-fetal<sup>80</sup>. Assumindo que estas bactérias e produtos despoletam uma reacção inflamatória com consequente síntese de citocinas na cavidade intra-uterina, torna-se compreensível a relação entre esta patologia e a ocorrência de nascimentos prematuros.<sup>11</sup>

#### **4.2.7. Estudos de natureza epidemiológica**

Os quadros que em seguida apresentamos (Quadros II e III), não se pretendendo que exponham de modo exaustivo todos ou a generalidade dos estudos observacionais e intervencionais, disponíveis na literatura, que exploram a potencial relação entre a doença periodontal e as mais variadas complicações obstétricas, unicamente intendem facultar uma muito breve ideia dos resultados obtidos em alguns dos diferentes trabalhos que, ao longo dos anos, se desenvolveram sobre a dita relação.

Como complemento às tabelas ilustradas, e atendendo a estas, por reunirem um número limitado de estudos, não permitirem o mais correcto retirar de conclusões, importar referir que, embora não haja unanimidade, na sua preponderância os estudos observacionais publicados apontam uma relação positiva entre a doença periodontal e as CGs. Referente aos resultados provenientes dos estudos de natureza intervencional, estes divergem igualmente – por norma, se aqueles trabalhos unicêntricos que abarcam uma amostra *minor* ilustram a minimização de ocorrências e desenlaces obstétricos indesejáveis em função da realização de tratamento periodontal (TP), os multicêntricos de larga escala já não o fazem.<sup>82</sup>

Quadro II. Súmula de estudos observacionais: doença periodontal e complicações gestacionais – 126-131

| Autor (Ano)                                     | Tipologia do estudo | País           | Amostra (n) <sup>†</sup>                     | Definição das designações utilizadas para a exposição e efeito  |   | Observações e conclusões  |
|---|---------------------|----------------|--|---|---|---|
|   |                     |                |  | DP  | CGs   |   |
| Jeffcoat <i>et al.</i> (2001) <sup>126</sup>    | Cohort              | Estados Unidos | n=1313                                       | Periodontite: pelo menos 3 locais com CAL igual ou superior a 3mm<br>Periodontite generalizada: 90 ou mais locais com CAL igual ou superior a 3mm   | PTB: nascimento de um infante previamente às 37 semanas de gestação <sup>‡</sup>  | O estudo visado concluiu uma associação positiva entre a DP e a ocorrência de nascimentos prematuros. Concretamente, as gestantes com diagnóstico de periodontite generalizada evidenciaram uma tendência particularmente aumentada para gerarem RN antes das 32 semanas [OR: 7,07 (IC 95%:1,70-27,40)]   |
| Moore <i>et al.</i> (2005) <sup>127</sup>       | Caso-controlo       | Inglaterra     | n=154 (caso 61; controlo 93)                 | Compreende múltiplas variáveis clínicas contínuas (nível de placa bacteriana, PD, CAL e BOP)  | PTB: termo aplicável perante um infante nascido antes das 37 semanas de gestação no seguimento de uma entrada em trabalho de parto prematuro ou de uma PROM.  | Os resultados obtidos no trabalho em causa, assentaram a inexistência de uma relação entre a DP e os nascimentos prematuros. Atenemos no critério "PD mínima de 5mm" que, em comparação com as participantes cuja gravidez derivou num PTB, foi significativamente mais respeitado no controlo (p=0,016)  |
| Offenbacher <i>et al.</i> (2006) <sup>128</sup> | Cohort              | Estados Unidos | n=1020                                       | DP leve: não foi facultada uma definição<br>DP moderada-severa: pelo menos 15 locais com uma PD superior a 4mm  | PTB: nascimento de um infante antes de completas as 37 semanas<br>Nascimento muito prematuro: nascimento de um infante antes das 32 semanas<br>PTB espontâneo: nascimento de um infante previamente às 37 semanas no seguimento de uma entrada em trabalho de parto prematuro ou de uma ruptura prematura das membranas<br>Nascimento muito prematuro espontâneo: nascimento de um infante antes das 32 semanas no seguimento de uma entrada em trabalho de parto prematuro ou de uma ruptura prematura das membranas   | A investigação visada permitiu identificar a doença periodontal como condição de risco para a ocorrência de PTBs – nas gestantes com diagnóstico de DP moderada-severa, o RR para este desfecho gestacional demonstrou ser de 1,6 [RR: 1,6 (IC 95%:1,1-2,3)] – e de PTBs espontâneos – um RR de 2,0 [RR: 2,0 (IC 95%:1,2-3,2)] também nas participantes com DP moderada-severa. As gestantes em que se constatou progressão da DP, aspecto em análise neste estudo e interpretada como "um mínimo de 4 locais com um aumento da profundidade das bolsas periodontais igual ou superior a 2mm, obtendo-se uma profundidade de sondagem pós-natal de pelo menos 4mm", revelaram um risco acrescido e estatisticamente significante para originarem nascimentos muito prematuros [RR: 2,4 (IC 95%:1,1-5,2)]. |
| Farrell <i>et al.</i> (2006) <sup>129</sup>     | Cohort              | Inglaterra     | n=1793                                       | Baseada numa série de medidas clínicas contínuas (PD, CAL e BOP)  | PTB: nascimento ocorrente antes das 37 semanas de gestação<br>LBW: infante nascido com um peso inferior a 2,500g<br>Aborto espontâneo: termo globalizante que engloba abortos espontâneos tardios (aqueles sucedentes entre as 12-24 semanas gestacionais), mortes intra-uterinas (expressão empregue para as ocorrentes a partir das 24 semanas) e natimortos  | O presente estudo detectou a existência de uma associação entre dadas variáveis clínicas de DP e o aborto espontâneo tardio (em pormenor, correlacionando a média da profundidade de sondagem dos pontos mesiais nas participantes cuja gestação culminou num aborto espontâneo tardio com aquelas cujos infantes nasceram a partir das 37 semanas, obteve-se um valor de p=0,006). Contrariamente, não se verificou qualquer associação entre as medidas clínicas de DP testadas e os PTBs e LBWs.<br>Nota: julga-se aconselhável referir que a amostra deste estudo era unicamente composta por gestantes presentemente não-fumadoras e sem historial de tabagismo  |
| Vettore <i>et al.</i> (2008) <sup>130</sup>     | Caso-controlo       | Brasil         | n=536 (caso 143 <sup>‡</sup> ; controlo 393) | O estudo recorreu a múltiplas definições (15) de DP (uma das quais, relativa à carga inflamatória periodontal)  | PTB: nascimento de um infante antes das 37 semanas de gestação<br>LBW: referente ao nascimento de infante com um peso inferior a 2,500g<br>PTB e LBW: nascimento antes das 37 semanas gestacionais de um infante com peso inferior a 2,500g   | A doença periodontal não demonstrou favorecer o desenvolvimento de qualquer uma das complicações obstétricas em evidência no estudo em debate. Sob um ponto de vista geral, mencione-se que, frente aos grupos-casos, os indivíduos pertencentes ao controlo evidenciaram, com significância estatística, um status periodontal mais debilitado.  |
| Nabet <i>et al.</i> (2010) <sup>131</sup>       | Caso-controlo       | França         | n=2202 (caso 1108; controlo 1094)            | Periodontite localizada: duas ou três peças dentárias com um mesmo local com uma PD mínima de 4mm e com uma CAL de pelo menos 3mm<br>Periodontite generalizada: uma PD igual ou superior a 4mm num local que em simultâneo evidencie uma CAL de pelo menos 3mm num mínimo de quatro peças dentárias | PTB induzido motivado por PE: nascimento induzido de um infante que, em função de uma pré-eclâmpsia – pressão sistólica mínima de 140mmHg ou diastólica mínima de 90mmHg, com proteinúria (0,3g numa colheita de 24h associada) –, sucede antes das 37 semanas de gestação<br>PTB induzido motivado por IUGR: nascimento induzido de um infante que, em função de um fenómeno de IUGR (termo cuja definição não foi especificada no estudo), ocorre antes das 37 semanas de gestação<br>PTB espontâneo ou PPRM: categoria que abrange os casos de trabalho de parto que sucedem antes das 37 semanas gestacionais, os casos de ruptura de membranas que ocorrem no mínimo 12h antes da entrada em trabalho de parto e que culminam no nascimento de infantes previamente às 37 semanas, e também os casos de nascimentos induzidos que, em função de um episódio de corioamnionite ou febre, ocorrem antes das 37 semanas<br>PTB induzido motivado por demais causas: nascimento induzido de um infante antes das 37 semanas em razão de outras causas que não as acima mencionadas | Identificou-se uma relação significativa entre a periodontite generalizada e os PTBs induzidos motivados por PE [OR: 2,46 (IC 95%:1,58-3,83)]. Mais ainda, baseado a definição da DP no parâmetro "profundidade de sondagem mínima de 4mm", também se constatou a existência de uma relação significativa entre a periodontite generalizada e os PTBs induzidos motivados por PE [OR: 2,21 (IC 95%:1,48-3,31)]. Por seu lado, não se presenciou a existência de uma relação significativa entre a periodontite e os restantes parâmetros obstétricos analisados (PTBs induzidos motivados por IUGR, PTBs espontâneos ou PPRM e PTBs induzidos motivados por outras causas).   |

<sup>†</sup> Os valores de n apresentados correspondem, sempre que possível, à amostra de participantes que integrou a análise estatística da relação "exposição-efeito".

<sup>‡</sup> Para efeitos estatísticos, a referida designação foi decomposta e consideraram-se separadamente os nascimentos ocorridos antes das 37, 35 e 32 semanas de gestação.

<sup>§</sup> O índice de placa bacteriana também foi abrangido no exame periodontal das gestantes, porém, de acordo com a informação disponível, não integrou a análise estatística

<sup>¶</sup> O estudo em questão oficializou três grupos-caso [grupo-caso composto por gestantes cuja gravidez culminou num PTB (110 gestantes); grupo-caso composto por gestantes cuja gravidez culminou num LBW (96 gestantes); grupo-caso composto por gestantes cuja gravidez culminou num PLBW (63 gestantes)]. Procedendo com os cálculos necessários, verificamos que há um total de 143 gestantes distribuídas pelos grupos-caso existentes.

Síglas e abreviaturas: BOP, hemorragia à sondagem; CAL, perda clínica de *attachment*; CGs, complicações gestacionais; DP, doença periodontal; IC, intervalo de confiança; IUGR, restrição do crescimento intra-uterino; LBW(s), nascimento(s) de baixo peso; OR, *odds ratio*; PD, profundidade de sondagem; PE, pré-eclâmpsia; PPRM, ruptura prematura pré-termo das membranas; PROM, ruptura prematura das membranas; PTB(s), nascimento(s) prematuro(s); RR, risco relativo.

Quadro III. Súmula de estudos intervencionais: doença periodontal e complicações gestacionais – 132-136

| Autor (Ano)                                     | Tipologia do estudo | País           | Amostra (n) <sup>1</sup>                      | Definição das designações utilizadas para a DP   | Definição das designações utilizadas para as CGs   | Caracterização das medidas de intervenção   |  |  | Observações e conclusões   |
|---|---------------------|----------------|---|--|--|---|--|--|--|
|   |                     |                |   |  |  | Procedimentos-base  |  | Manutenção   |  |
|   |                     |                |   |  |  | Especificação   | Localização temporal dos procedimentos-base do G-int |  |  |
| López <i>et al.</i> (2002) <sup>132</sup>       | RCT                 | Chile          | n=351 (G-int 163; Controlo 188)               | Quatro ou mais peças dentárias com, no mínimo, um local que obedeça a uma PD de, pelo menos, 4mm e a uma CAL igual ou superior a 3mm   | PTB: nascimento espontâneo de um infante (decorrente da entrada em trabalho de parto ou da ruptura membrana) e antes de se encontrarem completas as 37 semanas de gestação<br>LBW: infante que evidencie um peso inferior a 2,500g aquando do seu nascimento<br>PLBW: este termo foi utilizado como englobante dos PTB e LBW, ou seja, para referir a ocorrência de qualquer um destes | G-int: o tratamento incorporou instruções de higiene oral e para a prática de bochechos com clorhexidina, e a realização de RAR (sob a acção de um anestésico local)<br>Controlo: não decorreu qualquer tipo de intervenção no período pré-natal  | Concluídos antes das 28 semanas de gestação          | Os procedimentos-base do G-int foram procedidos por uma fase de manutenção (não especificada, se diferente dos procedimentos-base). As consultas de manutenção concretizaram-se a cada 2-3 semanas até ao momento do parto | A terapia periodontal demonstrou ser significativamente eficaz na minimização de PLBWs, algo sugestivo da DP como factor de risco para as ditas CGs. Conforme concluído na análise estatística, as gestantes com diagnóstico de doença periodontal, frente às que evidenciam um periodonto saudável, revelam uma tendência praticamente quintuplicada para originarem PLBWs [OR: 4,70 (IC 95%:1,29-17,13)].    |
| Offenbacher <i>et al.</i> (2006) <sup>133</sup> | RCT                 | Estados Unidos | n=67 (G-int 35; Controlo 32)                  | Um mínimo de dois locais com uma PD igual ou superior a 5mm e uma perda de <i>attachment</i> de 1-2mm em, pelo menos, um dos locais que tenha registado uma PD igual ou superior a 5mm | PTB: nascimento ocorrente antes das 37 semanas gestacionais  | G-int: as gestantes foram sujeitas a uma acção de RAR e a um polimento coronário. As referidas gestantes foram também instruídas em termos de higiene oral e, ademais, foi-lhes facultada uma escova dentária eléctrica (com respectivos ensinamentos quanto ao uso da mesma)<br>Controlo: no período pré-natal, para além de se ter fornecido uma escova dentária manual, avançou-se com uma instrumentação supra-gengival | Nenhuma informação disponibilizada                   | Sem fase de manutenção   | Sob os moldes em que se efectuou, no estudo corrente, o tratamento periodontal mostrou surtir efeito na prevenção da ocorrência de PTBs. Efectivamente, as grávidas pertencentes ao G-int manifestaram uma pré-disposição significativamente ( $p=0,026$ ) menor para gerarem o nascimento de infantes antes das 37 semanas [OR: 0,26 (IC 95%:0,08-0,85)].   |
| Offenbacher <i>et al.</i> (2009) <sup>134</sup> | RCT                 | Estados Unidos | n=1762 (G-int 882; controlo 880) <sup>3</sup> | Pelo menos, três locais com uma CAL igual ou superior a 3mm  | O estudo em causa emprega o termo "IG inferior a 37 semanas" para mencionar os nascimentos induzidos/espontâneos, mortes fetais e abortos espontâneos que acontecem previamente das 37 semanas de gestação   | G-int: as gestantes integrantes neste grupo foram submetidas a instruções de higiene oral, RAR (com possível recurso a anestésico) e a um polimento da superfície dentária<br>Controlo: não decorreu qualquer tipo de intervenção no período pré-natal  | Concluídos antes das 24 semanas de gestação          | Sem fase de manutenção   | O tratamento periodontal não demonstrou contrariar a ocorrência de PTBs ou das outras CGs que, secundariamente, se analisaram. Atendendo ao principal foco do estudo, tenhamos presente que a incidência de PTBs do G-int foi ligeiramente superior – cerca de 1,8% – à que se registou no controlo [OR: 1,219 (IC 95%:0,893-1,664)].  |
| Newnham <i>et al.</i> (2009) <sup>135</sup>     | RCT                 | Austrália      | n=1078 (G-int 538; Controlo 540)              | Uma PD de, pelo menos, 4mm num mínimo de dois locais (contabilizados somente em peças dentárias completamente erupcionadas)  | PTB: desconhece-se a definição considerada neste estudo<br>FGR: desconhece-se a definição considerada neste estudo<br>PE: desconhece-se a definição considerada neste estudo   | G-int: as participantes deste grupo foram submetidas a RAR e a um ajuste marginal das restaurações dentárias, tendo, para mais, sido motivadas e instruídas no que respeita à higiene oral (isto incluindo a recomendação de bochechos com clorhexidina). Informe-se que, sempre que necessário, se fez uso, regado, de um anestésico local<br>Controlo: não decorreu qualquer tipo de intervenção no período pré-natal     | Tiveram início às 20/21 semanas de gestação          | As gestantes do G-int em que, com base num exame realizado por volta das 28 semanas, o tratamento não se mostrou bem-sucedido, puderam repetir os ditos procedimentos-base durante três sessões adicionais, uma por semana | Perante os resultados alcançados, o tratamento periodontal não aparenta contribuir para a redução das CGs avaliadas neste trabalho. Para conhecimento, o <i>odds ratio</i> calculado para os PTBs foi 1,05 [OR: 1,05 (IC 95%:0,7-1,58)].   |
| Pirie <i>et al.</i> (2014) <sup>136</sup>       | RCT                 | Irlanda        | n=99 (G-int 49; Controlo 50)                  | Quatro ou mais locais com uma PD mínima de 4mm e quatro ou mais locais com uma CAL de, pelo menos, 2mm   | PTB: aquele que sucede previamente às 37 semanas gestacionais<br>LBW: aquele caracterizado por um RN com peso inferior a 2,500g<br>PLBW: designação referente aos PTBs que também são LBWs.  | G-int: a terapia, a qual decorreu sob o efeito de anestesia local, constituiu em RAR nos locais em que se detectou uma PD mínima de 4mm e num polimento dentário generalizado. As participantes receberam igualmente instruções de higiene oral<br>Controlo: no período pré-natal, muito além de se terem facultado instruções de higiene oral, procedeu-se com uma acção de instrumentação supra-gengival                  | Decorreram entre as 20-24 semanas de gestação        | Sem fase de manutenção   | O tratamento periodontal não mostrou ser profícuo na minimização da ocorrência de PTBs ou de LBWs. A figurar, e ainda que não sendo tal significativo ( $p=0,34$ ), a IG média referente ao nascimento dos infantes do G-int revelou ser superior à dos do controlo. Para mais, e também de modo estatisticamente insignificante, o peso médio dos RN do G-int, frente ao do controlo, era menor ( $p=0,57$ ). |

<sup>1</sup> Os valores de n apresentados correspondem, sempre que possível, à amostra de participantes que integrou a análise estatística relativa aos efeitos do tratamento periodontal ou da sua não-realização no panorama obstétrico.

<sup>3</sup> O valor de n em causa refere o número total de participantes que integraram a análise estatística relativa aos PTBs e à PE, um número que diferiu daqueles considerados na estatística das demais CGs estudadas – por exemplo, registaram-se informações quanto à ocorrência de LBWs em 1738 gestantes (G-int 872; Controlo 866).

Siglas e abreviaturas: CAL, perda clínica de *attachment*; CGs, complicações gestacionais; DP, doença periodontal; FGR, restrição do crescimento fetal; G int, grupo intervencional; IC, intervalo de confiança; IG, idade gestacional; LBW(s), nascimento(s) de baixo peso; OR, *odds ratio*; PD, profundidade de sondagem; PE, pré-eclâmpsia; PLBW(s), nascimento(s) prematuro(s) de baixo peso; PTB(s), nascimento(s) prematuro(s); RAR, raspagem e alisamento radicular; RCT, ensaio clínico randomizado.

## **DISCUSSÃO DE RESULTADOS**



## 5. DISCUSSÃO DE RESULTADOS

Desde as investigações pioneiras, remontantes há já duas décadas, que a comunidade científica se debruça sobre a doença periodontal – sob forma meramente presencial, ou como condição evolutiva – e o seu potencial contributo para a ocorrência de CGs.<sup>12</sup>

Como parece ser indicado pelos estudos até ao presente concretizados em humanos e em modelos animais, dos diferentes mecanismos que têm sido adventados na tentativa de esclarecer a base biológica de um possível impacto obstétrico da doença periodontal, a disseminação hematogénica de microorganismos e dos seus subprodutos até à unidade materno-fetal constitui a hipótese mecanística mais sólida.<sup>8,71</sup>

Sobre o anterior, incidindo num estudo publicado no ano de dois mil e um e a realçar que o ainda virtual impacto obstétrico da doença periodontal não é tão linear como se possa supor, introduzamos uma outra variável: a resposta imunológica humoral feto-materna. Neste estudo, o índice de seropositividade da imunoglobulina M fetal – prova da efectiva exposição do feto aos microorganismos periodontopatogénicos pertencentes aos complexos microbianos laranja e vermelho, ou aos subprodutos daqueles – mostrou ser significativamente superior nos casos de nascimentos prematuros; entretanto, nas gestantes cuja resposta imunológica, mediada pela acção das imunoglobulinas M contra as espécies acima mencionadas, mostrou estar comprometida, confirmou-se uma taxa substancialmente mais alta de nascimentos prematuros. A tradução daquelas evidências permite encarar a resposta imunológica materna como um fenómeno de protecção, crítico na determinação da ocorrência ou inóccorrência de CGs.<sup>137</sup> O conceito dos complexos microbianos foi proposto por Socransky *et al.*<sup>138</sup>

Não obstante tudo o até aqui mencionado, é imperativo esclarecer a impossibilidade de se concluir a existência de umnexo de causalidade entre a DP e as complicações gestacionais meramente com base na questão da plausibilidade biológica.<sup>7</sup>

Os critérios de Bradford Hill orientam o retirar de uma conclusão quanto à existência de uma relação de causalidade entre duas condições patológicas, compreendendo, entre outros, a força da associação epidemiológica, a plausibilidade biológica e também a demonstração experimental.<sup>4, 139</sup>

Fazendo referência aos múltiplos estudos que visam indagar, a nível observacional, a existência de uma eventual relação entre a doença periodontal e as complicações gestacionais,

os resultados obtidos não são unânimes – muito embora numerosos trabalhos identifiquem uma associação estatisticamente significante entre as variáveis citadas, outros há em que isto não se verifica.<sup>7</sup>

Como breve aparte, de entre os trabalhos de natureza observacional que têm visado a temática que aqui focamos, gostaríamos de dar ênfase ao de Offenbacher *et al.* que se debruçou sobre o aspecto evolutivo da doença periodontal e não apenas sobre a sua presença ou ausência. Naquele, e não adiantando com a sua metodologia ou demais aspectos, posto que tal se encontra no corpo de trabalho da corrente dissertação de mestrado, a progressão da doença periodontal revelou ser favorecedora de nascimentos muito prematuros, incitando, conseqüentemente, a que estudos posteriores não se limitassem a analisar a exposição de um modo temporalmente estático.<sup>128</sup>

Prosseguindo, como principais móbeis para a dita disparidade de resultados constatada entre os estudos observacionais, e segundo se reconhece na revisão literária de Wimmer *et al.*, incluem-se: a falta de uniformidade constatada entre os estudos no que concerne à definição da doença periodontal e das CGs, bem como a ausência de controlo dos factores de risco e dos modificadores de efeito.<sup>140</sup>

A variabilidade de metodologias utilizadas para definir e avaliar a doença periodontal nos estudos que exploram a relação entre a presente condição e as complicações gestacionais advém, sobretudo, de não se encontrarem convencionados critérios universais que permitam concretizar o aludido.<sup>141</sup> Como facilmente se compreenderá, o recurso a diferentes parâmetros diagnósticos para a DP irá surtir na obtenção de resultados igualmente distintos.<sup>142</sup>

De facto, é segundo o respeito por um certo número de peças dentárias ou locais com níveis pré-estipulados de profundidade de sondagem e/ou de perda clínica de *attachment* que se efectua a definição de caso de DP, na generalidade dos estudos que investiga a relação entre a patologia mencionada e as complicações obstétricas. A contrastar com a utilização de uma definição categórica, há também estudos que empregam uma série de variáveis contínuas – designadamente, a hemorragia à sondagem, a PD e a perda de *attachment* – para caracterizar a condição periodontal. Se o uso da primeira definição acarreta o risco de se negligenciarem situações de intensa inflamação gengival que não se façam acompanhar por perda clínica de *attachment* e/ou pela presença de bolsas periodontais, na segunda, caso se exprimam a perda de *attachment* e a profundidade de sondagem sob a forma de valor médio (alternativamente, poder-se-iam apresentar como número total ou percentagem de locais acometidos), é possível

que não se retrate correctamente a situação periodontal, sendo que os indivíduos jovens portadores de periodontite, por exibirem uma pequena quantidade de bolsas periodontais profundas e de dentes com grave perda de *attachment*, exemplificam bem isto.<sup>8, 12</sup>

Consoante nos indicam Beck e Offenbacher, quando se equaciona o impacto extra-oral da DP, é conveniente que se adequem, ponderando devidamente os aspectos mecânicos e temporais inerentes à ligação entre a exposição e o corolário sistémico em análise (efeito), os sinais clínicos a considerar na caracterização da condição citada.<sup>143</sup> Não estando preconizadas quais as variáveis mais apropriadas para caracterizar a doença periodontal enquanto potencial contribuinte para a ocorrência complicações obstétricas, recomenda-se que o *status* periodontal seja traduzido sob ambas as formas de definição categórica e contínua, e com consciência das limitações e potenciais de cada uma.<sup>12</sup>

Por não se limitar a parâmetros clínicos, a definição de periodontite adoptada no estudo cohort de Dörtbudak *et al.* merece referência. Neste, o diagnóstico de periodontite era atribuído a quem evidenciasse, no mínimo, um local com uma profundidade de sondagem igual ou superior a 5mm em cada quadrante (sem contabilizar com os valores referentes ao aspecto distal da peça dentária mais posterior dos diferentes quadrantes) e mais de 60 unidades formadoras de colónias compostas por microorganismos periodontopatogénicos de ambos os complexos vermelho e laranja (uma informação referente às amostras intra-orais recolhidas em cada participante).<sup>98</sup> Por possibilitar outro tipo de visão, a opção de se utilizarem aspectos microbiológicos para auxiliar a definição da doença periodontal é, tanto quanto a de se incorporarem elementos que reflectam a resposta do hospedeiro, recomendável.<sup>8</sup> Entretanto, para que não se julgue que o estudo que acima se destacou foi o único a abranger aspectos de outra natureza que não a clínica, indiquemos, por exemplo, o de Dasanayake e respectiva equipa que adoptaram como variável caracterizadora da exposição as IgG, presentes no *serum* sanguíneo das gestantes, específicas para os microorganismos periodontais; no entanto, há a referir que a caracterização da exposição não abarcou quaisquer aspectos clínicos.<sup>144</sup>

A sublinhar o peso que a definição ou mensuração da DP têm no estudo da relação que a presente condição estabelece com as complicações obstétricas, remete-se para os resultados que Manau *et al.* obtiveram. Por intermédio da aplicação de múltiplas definições categóricas e medidas clínicas de periodontite, todas elas utilizadas em trabalhos prévios sobre a associação entre a patologia em questão e as complicações obstétricas, a uma amostra comum (composta por 1296 grávidas), os autores supraditos constataram que a relevância estatística da relação

em causa era directamente condicionada pela definição ou medida de periodontite empregue. Curiosamente, a detecção de significância estatística na relação estabelecida entre a periodontite e as complicações obstétricas foi sobretudo alcançada quando se recorreu à avaliação da perda clínica de *attachment*.<sup>141</sup> Refira-se, todavia, que a utilização isolada do parâmetro citado, para além das limitações já antes mencionadas, também não permite que se distinga a presente da passada actividade da doença periodontal, um dado potencialmente importante.<sup>143, 145</sup>

Já na qualidade de evidência independente da definição de doença periodontal utilizada e que se provou antagonista da convicção de que aquela pudesse propiciar a ocorrência de nascimentos prematuros de baixo peso, não poderíamos deixar de fazer menção ao estudo de Vettore e de seus colaboradores.<sup>130</sup>

Por último, e independentemente do tipo de definição de doença periodontal utilizada (categórica ou contínua), outra problemática será a de se recorrer a uma avaliação parcial ou total da cavidade oral, isto porque, caso se opte pela primeira, incorremos num possível erro, por defeito ou por excesso, na apreciação da prevalência desta patologia.<sup>8, 145</sup> Ainda assim, com vista a maximizar a amostra (consequente aumento do poder estatístico de um estudo), a avaliação parcial é, por vezes, a eleita – Moore *et al.* exemplificam isto mesmo.<sup>8, 127</sup> Um outro estudo também preferiu a avaliação parcial da cavidade oral, contudo examinou 6 locais em 14 peças dentárias, perfazendo um total reconhecido por minimizar o risco associado a este tipo de avaliação.<sup>131</sup>

De forma indistinta ao até ao momento narrado para a doença periodontal, ao longo dos estudos, também se detectam inconsistências na definição das complicações obstétricas.<sup>1</sup> Sobre isto, na sua revisão sistemática, Xiong *et al.* alertam para as potenciais implicações dos modos adversativo e aditivo como se têm combinado os termos “PTB” e “LBW”.<sup>142</sup> Se compararmos, entretanto, dois outros estudos, notamos diferenças nos critérios inerentes à definição daquilo que se considerou ser um nascimento prematuro:<sup>127, 129</sup> enquanto Moore, Randhawa e Ide se cingiram a nascimentos anteriores às 37 semanas e que sucederam em função de uma entrada prematura em trabalho de parto ou de uma ruptura prematura das membranas,<sup>127</sup> Farrell *et al.* levaram em linha de conta os nascimentos que precederam as 37 semanas de gestação, sem restrições associadas.<sup>129</sup> Uma outra problemática será, por exemplo, referente ao trabalho de Newnham *et al.*, em que não facultadas as definições das CGs tidas em atenção.<sup>135</sup>

No meio tempo, a positividade ou a negatividade dos estudos que concernem o impacto da DP no processo gestacional tende a seguir padrões populacionais. Em verdade, os estudos cuja amostra em larga parte compreende gestantes afro-americanas são aqueles que costumam concluir uma relação efectiva entre a doença periodontal e as complicações obstétricas.<sup>146</sup>

O facto dos resultados serem díspares conforme as populações em estudo, remete para que se pense que a relação entre a doença periodontal e as CGs apenas possa ser real em certos grupos, que a DP possa ser um mero indicador de risco para aquelas complicações ou que os factores etiológicos da tal condição variem entre grupos.<sup>146</sup>

Entretanto, visando explicar a tal disparidade de resultados, é aventada a existência de uma relação, mas não causal, entre a doença periodontal e dadas complicações gestacionais. Conforme, uma eventual tendência geneticamente determinada para gerar uma acerbada, face àquilo que se considera equilibrado, resposta inflamatória que precedesse e motivasse tanto o desenvolvimento da doença periodontal, como o das complicações gestacionais, poderia ser a explanação.<sup>147</sup>

Sob outra perspectiva, promulgou-se a eventualidade da inconsistência dos resultados dos estudos observacionais ser o produto de variações de susceptibilidade entre grupos populacionais, sendo estas reflexivas de diferenças de ordem genética e ambiental.<sup>7, 147</sup> Relativo a isto, como exemplo, Lohsoonthorn *et al.* ponderam desigualdades na distribuição e virulência dos microorganismos periodontais.<sup>147</sup> Por sua vez, Armitage põe em consideração que o estímulo infecto-inflamatório despoletado pela doença periodontal possa ser comum e que, em prol da genética, haja variabilidade na resposta das gestantes;<sup>7</sup>

Observe-se ainda que outra das preocupações demonstradas será a própria dimensão da amostra nos vários estudos observacionais, algo que, além de se revelar bastante variável, é um condicionante do poder estatístico e da probabilidade de erro das investigações.<sup>142</sup> A figurar, sucintamente, a variação quantitativa das amostras, notemos o estudo cohort de Farrell *et al.*, que integrou um total de 1793 gestantes (amostra final)<sup>129</sup>, face ao de Dörtbudak *et al.*, em que as participantes foram unicamente 36.<sup>98</sup>

Na inexistência de uma relação efectiva entre a doença periodontal e a ocorrência de complicações gestacionais, será lógico assumir que o tratamento da primeira, despeitante os moldes em que seja efectuado, não irá surtir qualquer efeito na minimização destas últimas.<sup>83</sup>

Sob este prisma, a confirmação de que o tratamento periodontal é eficaz na prevenção de CGs reforça uma potencial associação entre a doença periodontal e os desenlaces da gravidez.<sup>32</sup>

Como referido por Goldenberg e Culhane, em razão da simplicidade do seu diagnóstico e terapêutica, a doença periodontal é encarada como um bom objecto de intervenção.<sup>148</sup>

Razões intrínsecas ao TP, e conforme tem sido descrito, poderão estar na origem da incapacidade de, por meio da melhoria da condição periodontal, se diminuir o risco associado ao desenvolvimento de complicações obstétricas.<sup>83</sup>

Indo de encontro a certas observações patentes na literatura que insinuam a importância assumida pelo tempo em que se intervém na prevenção de CGs, o momento em que o TP é providenciado poderá servir para explicar a por vezes demonstrada ineficácia deste em evitar as complicações mencionadas.<sup>83</sup> Para uma significativa parte dos ensaios clínicos publicados, se confrontado o período em que o tratamento periodontal foi levado a cabo com os resultados obtidos no campo da obstetrícia, torna-se admissível supor que o período gestacional não constitua a altura mais propícia para se proceder com intervenções periodontais com vista a minimizar ou mesmo a impedir desfechos gestacionais indesejáveis.<sup>149</sup> Deste modo, propondo uma justificação para a suspeita acima referida, poder-se-á crer que não são bem sucedidas as medidas de intervenção que visem contrariar a sequência de eventos inflamatórios associada à ocorrência de CGs, uma vez accionada a sequência em causa.<sup>83, 148, 149</sup>

Perante o cenário exposto, e por ademais vantagens – nomeadamente por assentir o recurso a medidas interventivas mais agrestes, e pela possibilidade de beneficiar de uma mais longa fase de manutenção (ao longo da gestação) para preservar a saúde do periodonto –, a condução do TP em regime pré-gestacional surge como uma alternativa valável.<sup>83, 149</sup> Todavia, face ao não planeamento de um grande número de gravidezes, facilmente se compreende a dificuldade associada à realização de estudos intervencionais na pré-gestação.<sup>150</sup> Por outro lado, para que se detecte o momento mais adequado para prevenir CGs via terapia periodontal, é igualmente recomendável que se teste e compare o efeito gerado pela terapia sobredita em fases distintas da gestação.<sup>83</sup>

Será pertinente referir que esta questão do tempo em que se procede com o tratamento periodontal talvez ainda tenha um significado maior no caso da PE, isto se tivermos em linha de consideração que as tardias manifestações clínicas daquela patologia são o reflexo de acontecimentos que tiveram lugar nos primeiros tempos do período gestacional.<sup>151</sup>

Um estudo recente reconheceu o microbioma placentário, no âmbito de uma gestação salubre, como deveras símile ao oral em não-gestantes, algo que, cruzado com observações oriundas de demais procedimentos experimentais, admitiu a suposição de que a comunidade microbiana da placenta se instituiu por intermédio da disseminação da microbiota oral via hematogénica. Adaptando a citada conjectura ao contexto da patologia periodontal, teoriza-se uma divergência qualitativa e quantitativa da microbiota oral hematogenicamente disseminada até à placenta, o que poderia repercutir de um tal modo sobre a constituição do microbioma placentário que originasse o despoletar de um fenómeno inflamatório na região. Entretanto, a confirmarem-se as hipóteses anteriores, o presente estudo enfatizaria a precocidade com que teria início a colonização da unidade placentária pelos microorganismos orais e, portanto, saberia pró-argumentar a já alegada necessidade de se proceder atempadamente – antes de definida a estrutura da placenta, por exemplo – com a terapia periodontal para, com sucesso, prevenir os potenciais efeitos nefastos da doença periodontal na gestação.<sup>152</sup>

Diga-se, entretanto, que um dos estudos que se levaram a cabo sobre o efeito da terapia periodontal na prevenção da ocorrência de complicações gestacionais e que não concluiu o seu sucesso em tal proeza, sublinha que adoptou um tempo de intervenção congruente com o de dois outros trabalhos que, contrariamente, observaram o benefício gestacional do TP. E mesmo que o autor reconheça a indispensabilidade de se proceder com outras investigações para que se tome uma posição quanto a um potencial provento de se avançar com o tratamento numa fase de maior precocidade, acrescentamos que os resultados do estudo em causa poderão ter sido condicionados por outros aspectos que não o tempo.<sup>153</sup>

Talvez inesperadamente, mas ponderando a transitória disseminação hematogénica de bactérias e o breve fenómeno inflamatório sistémico decorrentes da instrumentação mecânica dos tecidos periodontais, admite-se tanto a possibilidade de que os efeitos benéficos do TP no que se refere à gravidez possam ser nulos<sup>8, 83</sup>, como a de que este tratamento, se vigoroso, seja inclusivamente capaz de favorecer o desenvolvimento de complicações gestacionais.<sup>10</sup>

Esta questão do tratamento periodontal poder potenciar a ocorrência de complicações obstétricas poderá fazer-nos, naturalmente, questionar a sua segurança no decorrer da gestação. Conquanto, se atentarmos em alguns estudos não corroborantes de uma acção benéfica da intervenção periodontal não-cirúrgica na minimização das CGs que apreciam, os estudos em causa, baseando-se nos resultados que obtiveram e independentemente da ineficácia terapêutica

que concluem, reclamam a segurança do género de intervenção mencionado no contexto gestacional.<sup>133, 135, 153</sup>

Em contrapartida, e procurando gerar alguma controvérsia, na qualidade de potenciais evidências destabilizadoras do padrão anterior, poderíamos mencionar, por exemplo, o trabalho de Macones *et al.*<sup>154</sup> ou também o de Pirie *et al.*<sup>136</sup> O primeiro, muito além de não ter concluído um real contributo do TP na prevenção das várias complicações obstétricas que teve em consideração, identificou, nas participantes do grupo-activo, um tendencial risco acrescido para que a gravidez culminasse num PTB indicado antes das 35 [risco relativo (RR): 3,01 (IC 95%:0,98-9,27);  $p = 0,05$ ] e 37 semanas gestacionais [RR: 2,01 (IC 95%:0,95-4,24);  $p = 0,06$ ]. Porém, de acordo com o que os próprios autores referem, e também em função do facto de um dos valores de  $p$  encontrados serem somente contíguos ao limite daquilo que se considera estatisticamente significativa ou insignificante, é perfeitamente legítimo que se conceda que tal tendência possa simplesmente dever-se a um erro estatístico.<sup>154</sup> Quanto a Pirie e seus colaboradores, estes assistiram a um maior número de nascimentos prematuros de baixo-peso no grupo-intervencional, não desconsiderando, por isso mesmo, a sobreposição dos riscos do tratamento periodontal na gravidez aos seus desejáveis benefícios. Porém, muito embora não negando tal cenário, estes últimos investigadores também concedem que aquela observação seja o retrato do número restrito de participantes e/ou do igualmente restrito número de ocorrências gestacionais indesejáveis.<sup>136</sup>

Delegando o parecer final a quem de direito, na literatura disponível, mais precisamente num artigo redigido no âmbito de um *workshop* recente entre entidades de abalizada autoridade – como são, a Federação Europeia de Periodontologia e a Academia Americana de Periodontologia –, reconhece-se que todas as medidas preventivas, diagnósticas e terapêuticas orais são seguras no decurso do processo gestacional; ainda assim, conforme nos é aconselhado pelas directrizes na área da obstetrícia, intervenções de carácter não-urgente (electivas), e considerando o potencial stress fetal que a sua realização no primeiro trimestre poderá motivar, deverão ser concretizadas, idealmente, no segundo trimestre.<sup>8</sup>

Outro item pertinente será o do próprio êxito da terapia periodontal na neutralização da DP, posto que seria erróneo simplesmente assumir que a realização desta terapia é garantia de um controlo eficaz da patologia mencionada.<sup>83, 155</sup> A figurar, no estudo de Offenbacher *et al.*, estudo em que o tratamento periodontal não demonstrou contrariar a ocorrência de nascimentos pré-termo, foram os próprios autores a questionar o êxito desse tratamento, tendo admitido que

o restabelecimento da saúde do periodonto possa não ter sido conseguido. Da variedade de definições de saúde periodontal a que o estudo recorreu, uma foi a “presença de bolsas com profundidade igual ou superior a 3mm e uma hemorragia gengival não superior a 10%”, sendo que praticamente nenhuma gestante do grupo-tratamento lhe obedeceu. Simultaneamente, foi constatada progressão da doença periodontal, um aspecto considerado no estudo em debate e que se definiu como “quatro ou mais locais com um aumento mínimo de 2mm da profundidade das bolsas periodontais, resultando numa perda de attachment igual ou superior a 4mm”, em 30,5% das gestantes do grupo-caso.<sup>134</sup>

Como provável razão explicativa de uma dificuldade acrescida em reprimir, por meio de uma terapia periodontal rotineira, um processo perio-infeccioso no tempo da gestação, citar-se-iam as transformações imunológicas que acompanham esse tempo.<sup>7</sup> Contrapondo, no entanto, tal razão e a julgada irrazoabilidade que se lhe associa de se conseguir uma reversão relevante dos níveis de sangramento gengival, Armitage ressalva a anteriormente comprovada capacidade de se limitar a BOP a uma percentagem não superior a quinze por cento com uma simples intervenção periodontal não-cirúrgica.<sup>155</sup> Exactamente perante a ainda agora relatada potencialidade da terapêutica periodontal convencional e tendo também presente os relatos de que uma percentagem de BOP compreendida entre os vinte e os trinta por cento já se associa a uma tendência aumentada para a progressão da doença periodontal, propôs-se que um valor inferior a vinte por cento fosse, no que concerne ao parâmetro citado, uma meta apropriada para o tratamento periodontal durante a gestação.<sup>145</sup>

Jeffcoat *et al.* empreenderam num estudo com vista a indagar, numa população de elevado risco, se um TP bem-sucedido se traduzia numa diminuição da ocorrência de PTBs espontâneos antes das 35 semanas de gestação. Um total de 322 gestantes com periodontite (pelo menos 3 locais com perda de *attachment* mínima de 4mm) foram seleccionadas para integrar um grupo-caso ou controlo. Se as grávidas do primeiro grupo foram submetidas, antes do fim do primeiro trimestre, a uma raspagem e alisamento radicular e lhes foram fornecidas instruções de higiene oral, as outras 162 grávidas do controlo somente receberam as ditas instruções. Para conferir a eficácia da intervenção, procedeu-se com nova avaliação periodontal nas gestantes do grupo-caso; nesta, o sucesso da terapia era confirmado caso, frente ao exame inicial, se confirmassem a reversão da inflamação do tecido gengival e a estagnação (geral, porque a progressão em até cinco locais ainda se consideraria como um sucesso) da perda de *attachment* e do aprofundar das bolsas. O tratamento periodontal foi considerado bem-sucedido para 49 das 160 gestantes do grupo-caso, sendo que, destas 49, apenas quatro originaram PTBs

espontâneos – um valor contrastante com os 69 nascimentos deste tipo que se observaram nas gestantes em que a terapia periodontal não se revelou eficaz. Os resultados da análise estatística ao apontarem, após o controlo dos factores tidos como de risco, uma relação sólida entre o êxito da intervenção e os nascimentos a termo – algo que diferiu da relação não estatisticamente significativa que se constatou ao comparar os desfechos gestacionais obtidos no grupo-caso e controlo, e cujos dados não se apresentaram nesta breve descrição do estudo –, favorecem a ideia de que o sucesso ou insucesso da terapia periodontal podem ser determinantes do impacto que esta terapia tem na redução da incidência de PTBs espontâneos antes das 35 semanas.<sup>156</sup>

Refira-se, contudo, que foram assinalados certos pontos controversos, nomeadamente no que se refere à metodologia e análise do estudo visado<sup>83, 157</sup>, tendo uma parte destes sido procurado ser justificado pelos autores.<sup>145</sup> Voltando a incidir sobre um eventual efeito nefasto da intervenção periodontal na gestação, uma das questões apontadas ao estudo de Jeffcoat *et al.* é referente ao número de PTBs espontâneos notados nas grávidas do grupo-caso, em que o tratamento se revelou ineficaz, e no controlo, posto que este se mostrou substancialmente maior no primeiro.<sup>83</sup>

Também com pertinência, admitiu-se a possibilidade de serem necessárias repetidas intervenções para que a inflamação periodontal fosse mantida sob controlo.<sup>82</sup> Como nos dizem López, Uribe e Martínez, para assegurar que os tecidos não se evidenciem inflamados durante todo o processo gestacional, o TP deverá compreender um período de *follow-up* e uma fase de manutenção.<sup>145</sup> Perceba-se que, independentemente de se facultar a terapia com precocidade, isto não será de todo impeditivo de uma possível pioria do *status* periodontal, mais tarde na gestação.<sup>82, 145</sup> Sobre isto, referenciamos, positivamente, o estudo de López *et al.* em que o tratamento atribuído ao grupo-caso (combinação de uma acção de instrução para a higiene oral e para a realização de bochechos com clorhexidina, com uma raspagem supra e infra-gengival e um polimento coronário) foi complementado com uma fase de manutenção (reafirmação das instruções de higiene oral e instrumentação supra-gengival) cumprida com uma periodicidade de duas a três vezes por semana até finda a gestação. Este mesmo estudo, além de ter concluído que a terapia periodontal contrariava, de modo significativo, a ocorrência das CGs em análise, também disponibilizou informações detalhadas relativamente à condição periodontal basal e pós-tratamento das gestantes do grupo-caso. Acrescente-se que o trabalho em análise, que tal como descrito adoptou um regime terapêutico bastante completo, somente focou gestantes com diagnóstico de gengivite.<sup>158</sup>

Justamente perante este último estudo, mas não apenas, Han partilha a observação de que o tratamento de patologias periodontais de severidade reduzida tende, e insistindo numa súpera facilidade de reversão daquelas mediante raspagem e alisamento radicular, a associar-se à conquista de resultados favoráveis no campo da obstetrícia.<sup>82</sup> Referindo-nos uma outra vez a Offenbacher *et al.*, estes autores exprimem um paralelismo entre uma passada constatação de maior positividade nos resultados, de ordem gestacional, alcançados quando se intervinha em gestantes com apresentações mais leves da doença periodontal e o tempo da intervenção; com efeito, talvez se beneficiasse mais se a terapia fosse agendada para um tempo distinto de um em pleno período gestacional, um ponto já debatido nesta discussão de resultados mas, desta feita, exibindo como argumento a necessidade de se vocacionarem as tais apresentações de menor gravidade.<sup>134</sup>

Demais justificações da, por vezes demonstrada, ineficácia do tratamento periodontal em prevenir a ocorrência de complicações obstétricas, e a acrescer a todas as até aqui relatadas, foram propostas.<sup>83</sup> E claro está, também há sempre que considerar a possibilidade de não existir um nexo de causalidade entre a doença periodontal e o desenvolvimento de CGs.<sup>7, 83</sup>

Não é admissível que, no presente, se recomende a terapia periodontal não-cirúrgica com o propósito de prevenir dados acontecimentos e desfechos gestacionais indesejáveis.<sup>8</sup>

Futuramente, almejando o aprimorar dos estudos intervencionais, nomeadamente no que respeita à concepção da intervenção propriamente dita e à eleição da população-alvo, compreenda-se que a idealização daqueles deverá traduzir a compreensão proveniente dos estudos mecanísticos.<sup>82</sup>

Entretanto, na incerteza do contributo do tratamento periodontal para a prevenção de CGs, uma boa opção será sempre o aconselhamento das gestantes para a adopção de uma postura preventiva frente à doença periodontal, postura que, naqueles períodos de acrescida susceptibilidade materno-fetal, se irá provar benéfica ao moderar a necessidade de sujeição daquelas que a cumpram a medidas interventivas que não as de precaução.<sup>126</sup>

Globalmente, mesmo que a terapia periodontal não demonstre reflectir positivamente na saúde sistémica, a manutenção de um estado salutar da cavidade oral prevalece como um objectivo de extrema importância.<sup>7</sup>



**CONCLUSÕES**



## 5. CONCLUSÕES

A literatura referente a um contributo da doença periodontal para a ocorrência de CGs é essencialmente de carácter hipotético, reunindo ainda muito poucas certezas.

A coerência biológica de uma eventual relação causal entre a doença periodontal e as complicações obstétricas tem sido advogada nos diferentes argumentos mecanísticos que, até à data, se propuseram. Sobre as perspectivas aventadas, ainda nenhuma se confirmou como resposta definitiva ao modo como a DP exerce o seu efeito num contexto obstétrico e ocasiona certas ocorrências e desfechos gestacionais indesejáveis. Acresce que justificações de natureza não-causal também são emergentes e não se podem desconsiderar.

Aos actuais estudos de natureza epidemiológica, observacionais e intervencionais, que exploram a existência de umnexo de causalidade entre a doença periodontal e as complicações obstétricas, são reconhecidas inúmeras limitações, algo que, naturalmente, condiciona o retirar de conclusões. Posto isto, é absolutamente crítico que, também via suplantação daquelas, se optimizem as investigações futuras. Ademais, impera que estas investigações pósteras visem aspectos de ordem genética, imunológica, entre outros.

Mesmo que a presente evidência não suporte o benefício do tratamento periodontal na prevenção de complicações obstétricas, isto não invalida, de todo, a máxima: a gestação não justifica a negligência da saúde oral. Argumentando em prol da saúde oral da própria gestante, relembre-se o impacto que o processo gestacional demonstra ter no periodonto e que se traduz, nomeadamente, sob a forma de gengivite gravídica.

Por fim, das incontestáveis benesses provindas de uma ambiciada futura confirmação da eficácia do tratamento periodontal na prevenção de complicações obstétricas, uma seria a consciência da população para o bem unitário que representa a saúde.



## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**



## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Steinberg BJ, Hilton IV, Iida H, Samelson R. Oral health and dental care during pregnancy. *Dent Clin North Am.* 2013;57(2):195-210.
2. World Health Organization (WHO). Oral Health – Fact sheet number 318 [Internet]. Geneva: WHO; [updated 2012 Abr; cited 2015 Mai 28]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs318/en/#>.
3. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet.* 2005;366(9499):1809-20.
4. Van Dyke TE, van Winkelhoff AJ. Infection and inflammatory mechanisms. *J Clin Periodontol.* 2013;40(Suppl 14):S1-7.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee Opinion Number 569: Oral health care during pregnancy and through the lifespan. *Obstet Gynecol.* 2013;122(2 Pt 1):417-22.
6. Carrillo-de-Albornoz A, Figuero E, Herrera D, Bascones-Martínez A. Gingival changes during pregnancy: II. Influence of hormonal variations on the subgingival biofilm. *J Clin Periodontol.* 2010;37(3):230-40.
7. Armitage GC. Bi-directional relationship between pregnancy and periodontal disease. *Periodontol 2000.* 2013;61(1):160-76.
8. Sanz M, Kornman K. Periodontitis and adverse pregnancy outcomes: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol.* 2013;84(4 Suppl):S164-9.
9. Han YW, Houcken W, Loos BG, Schenkein HA, Tezal M. Periodontal disease, atherosclerosis, adverse pregnancy outcomes, and head-and-neck cancer. *Adv Dent Res.* 2014;26(1):47-55.
10. Ide M, Linden GJ. Periodontitis, cardiovascular disease and pregnancy outcome – focal infection revisited? *Br Dent J.* 2014;217(8):467-74.
11. Bobetsis YA, Barros SP, Offenbacher S. Exploring the relationship between periodontal disease and pregnancy complications. *J Am Dent Assoc.* 2006;137(Suppl):7s-13s.
12. Ide M, Papapanou PN. Epidemiology of association between maternal periodontal disease and adverse pregnancy outcomes – systematic review. *J Clin Periodontol.* 2013;40(Suppl 14):S181-94.
13. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol.* 1999;4(1):1-6.
14. Wiebe CB, Putnins EE. The periodontal disease classification system of the American Academy of Periodontology – An update. *J Can Dent Assoc.* 2000;66(11):594-7.
15. Armitage GC. Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases. *Periodontol 2000.* 2004;34:9-21.
16. American Academy of Periodontology. Parameter on plaque-induced gingivitis. *J Periodontol.* 2000;71(5 Suppl):851-2.
17. Wolf HF, Rateitschak EM, Rateitschak KH, Hassell TM. *Color Atlas of Dental Medicine: Periodontology.* 3rd rev. and expand. New York: Thieme; 2004. p. 35-61.
18. Nield-Gehrig JS. *Fundamentals of Periodontal Instrumentation & Advanced Root Instrumentation.* 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. Module 18, Advanced Probing Techniques; p. 429-62.
19. Armitage GC. Clinical evaluation of periodontal diseases. *Periodontol 2000.* 1995;7(1):39-53.
20. Kinane DF. Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol 2000.* 2001;25:8-20.
21. Fiorellini JP, Ishikawa SO, Kim DM. Gingival Inflammation. In: Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, Carranza FA, editors. *Carranza's Clinical Periodontology.* 10th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. p. 355-61.
22. American Academy of Periodontology. Parameter on chronic periodontitis with slight to moderate loss of periodontal support. *J Periodontol.* 2000;71(5 Suppl):853-5.

23. Novak MJ. Classification of Diseases and Conditions Affecting the Periodontium. In: Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, Carranza FA, editors. *Clinical Periodontology*. 10th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. p. 100-9.
24. Novak MJ, Novak KF. Chronic Periodontitis. In: Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, Carranza FA, editors. *Clinical Periodontology*. 10th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. p. 494-9.
25. Kinane DF, Lindhe J, Trombelli L. Chronic Periodontitis. In: Lindhe J, Lang NP, Karring T, editors. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. 5th ed. Vol 1, Basic Concepts. Oxford: Blackwell Munksgaard; 2008. p. 420-7.
26. Armitage GC, Cullinan MP. Comparison of the clinical features of chronic and aggressive periodontitis. *Periodontol 2000*. 2010;53(1):12-27.
27. American Academy of Periodontology. Parameter on aggressive periodontitis. *J Periodontol*. 2000;71(5 Suppl):867-9.
28. Tonetti MS, Mombelli A. Aggressive Periodontitis. In: Lindhe J, Lang NP, Karring T, editors. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. 5th ed. Vol 1, Basic Concepts. Oxford: Blackwell Munksgaard; 2008. p. 428-58.
29. Novak KF, Novak MJ. Aggressive Periodontitis. In: Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, Carranza FA, editors. *Clinical Periodontology*. 10th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. p. 506-12.
30. Armitage GC, Cullinan MP, Seymour GJ. Comparative biology of chronic and aggressive periodontitis: introduction. *Periodontol 2000*. 2010;53(1):7-11.
31. American Academy of Periodontology. Parameter on periodontitis associated with systemic conditions. *J Periodontol*. 2000;71(5 Suppl):876-79.
32. Africa CW. Oral colonization of Gram-negative anaerobes as a risk factor for preterm delivery. *Virulence*. 2011;2(6):498-508.
33. Gürsoy M, Gürsoy UK, Sorsa T, Pajukanta R, Könönen E. High salivary estrogen and risk of developing pregnancy gingivitis. *J Periodontol*. 2013;84(9):1281-9.
34. Klokkevold PR, Mealey BL. Influence of Systemic Disorders and Stress on the Periodontium. In: Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, Carranza FA, editors. *Clinical Periodontology*. 10th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. p. 284-311.
35. Carrillo-de-Albornoz A, Figuero E, Herrera D, Cuesta P, Bascones-Martínez A. Gingival changes during pregnancy: III. Impact of clinical, microbiological, immunological and socio-demographic factors on gingival inflammation. *J Clin Periodontol*. 2012;39(3):272-83.
36. Mariotti A, Mawhinney M. Endocrinology of sex steroid hormones and cell dynamics in the periodontium. *Periodontol 2000*. 2013;61(1):69-88.
37. Gürsoy M, Pajukanta R, Sorsa T, Könönen E. Clinical changes in periodontium during pregnancy and post-partum. *J Clin Periodontol*. 2008;35(7):576-83.
38. Löe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy. I. Prevalence and Severity. *Acta Odontol Scand*. 1963;21:533-51.
39. Pirie M, Cooke I, Linden G, Irwin C. Dental manifestations of pregnancy. *The Obstetrician & Gynaecologist*. 2007;9(1):21-6.
40. Liang L, Yu JF, Wang Y, Ding Y. Estrogen regulates expression of osteoprotegerin and RANKL in human periodontal ligament cells through estrogen receptor beta. *J Periodontol*. 2008;79(9):1745-51.
41. Laine MA. Effect of pregnancy on periodontal and dental health. *Acta Odontol Scand*. 2002;60(5):257-64.
42. Chaiworapongsa T, Chaemsaitong P, Yeo L, Romero R. Pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10(8):466-80.
43. American College of Obstetricians and Gynecologists. Executive summary: Hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013;122(5):1122-31.
44. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. *Williams Obstetrics*. 23rd ed. New York: McGraw-Hill; 2009. Chapter 34, Pregnancy Hypertension; p. 706-56.

45. Staff AC, Benton SJ, von Dadelszen P, Roberts JM, Taylor RN, Powers RW, et al. Redefining preeclampsia using placenta-derived biomarkers. *Hypertension*. 2013;61(5):932-42.
46. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science*. 2005;308(5728):1592-4.
47. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2010;376(9741):631-44.
48. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2005;365(9461):785-99.
49. Pennington KA, Schlitt JM, Jackson DL, Schulz LC, Schust DJ. Preeclampsia: multiple approaches for a multifactorial disease. *Dis Model Mech*. 2012;5(1):9-18.
50. Oats J, Abraham S. *Fundamentals of Obstetrics and Gynaecology*. 9th ed. Edinburgh: Mosby Elsevier; 2010. Chapter 27, Hypertensive diseases in pregnancy; p. 117-22.
51. Maynard SE, Karumanchi SA. Angiogenic factors and preeclampsia. *Semin Nephrol*. 2011;31(1):33-46.
52. Chaiworapongsa T, Chaemsaitong P, Korzeniewski SJ, Yeo L, Romero R. Pre-eclampsia part 2: prediction, prevention and management. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10(9):531-40.
53. World Health Organization. WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1977;56(3):247-53.
54. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard MZ, Say L, Moller A, et al. 15 million preterm births: priorities for action based on national, regional and global estimates. In: Howson CP, Kinney MV, Lawn JE, editors. *Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth*. Geneva: March of Dimes, Partnership for Maternal, Newborn & Child Health, Save the Children, World Health Organization; 2012. p. 17-31.
55. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller AB, et al. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health*. 2013;10(Suppl 1):S2.
56. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012;379(9832):2162-72.
57. Goldenberg RL, Gravett MG, Iams J, Papageorghiou AT, Waller SA, Kramer M, et al. The preterm birth syndrome: issues to consider in creating a classification system. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(2):113-8.
58. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008;371(9606):75-84.
59. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. *Williams Obstetrics*. 23rd ed. New York: McGraw-Hill; 2009. Chapter 6, Parturition; p. 36-77.
60. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet*. 2008;371(9608):261-9.
61. Institute of Medicine Committee on Understanding Premature Birth and Assuring Healthy Outcomes. *Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention*. 1st ed. Washington (DC): National Academies Press; 2007. Chapter 10, Mortality and acute complications in preterm infants; p. 313-45.
62. Greenberg JM, Narendran V, Schibler KR, Warner BB, Haberman BE. Neonatal morbidities of prenatal and perinatal origin. In: Creasy RK, Resnik R, Greene MF, Iams JD, Lockwood CJ, Moore TR, editors. *Creasy and Resnik's maternal-fetal medicine: principles and practice*. 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2014. p. 1215-39.
63. Institute of Medicine Committee on Understanding Premature Birth and Assuring Healthy Outcomes. *Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention*. 1st ed. Washington (DC): National Academies Press; 2007. Chapter 11, Neurodevelopmental, health, and family outcomes for infants born preterm; p. 346-97.
64. United Nations Children's Fund (UNICEF), World Health Organization (WHO). *Low Birthweight: Country, regional and global estimates*. New York: UNICEF, 2004.

65. World Health Organization (WHO). Guidelines on optimal feeding of low birth-weight infants in low-and middle-income countries. Geneva (Switzerland): WHO; 2011.
66. Zhang J, Merialdi M, Platt LD, Kramer MS. Defining normal and abnormal fetal growth: promises and challenges. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(6):522-8.
67. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). ACOG Practice bulletin Number 134: Fetal growth restriction. *Obstet Gynecol.* 2013;121(5):1122-33.
68. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Green-top guideline no. 31: The investigation and management of the small-for-gestational-age fetus. London: RCOG; 2013 (Revised Jan 2014).
69. Oats J, Abraham S. *Fundamentals of Obstetrics and Gynaecology.* 9th ed. Edinburgh: Mosby Elsevier; 2010. Chapter 27, The low-birthweight; p. 215-8.
70. Goldenberg RL, Culhane JF, Johnson DC. Maternal infection and adverse fetal and neonatal outcomes. *Clin Perinatol.* 2005;32(3):523-59.
71. Madianos PN, Bobetsis YA, Offenbacher S. Adverse pregnancy outcomes (APOs) and periodontal disease: pathogenic mechanisms. *J Periodontol.* 2013;84(4 Suppl):S170-80.
72. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med.* 2000;342(20):1500-7.
73. Fardini Y, Chung P, Dumm R, Joshi N, Han YW. Transmission of diverse oral bacteria to murine placenta: evidence for the oral microbiome as a potential source of intrauterine infection. *Infect Immun.* 2010;78(4):1789-96.
74. Collins JG, Smith MA, Arnold RR, Offenbacher S. Effects of *Escherichia coli* and *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide on pregnancy outcome in the golden hamster. *Infect Immun.* 1994;62(10):4652-5.
75. Collins JG, Windley HW, Arnold RR, Offenbacher S. Effects of a *Porphyromonas gingivalis* infection on inflammatory mediator response and pregnancy outcome in hamsters. *Infect Immun.* 1994;62(10):4356-61.
76. Offenbacher S, Katz V, Fertik G, Collins J, Boyd D, Maynor G, et al. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J Periodontol.* 1996;67(10 Suppl):1103-13.
77. Dridi S, Ejeil A, Gamgne Guidem C, Lallam-Laroye C. Naissances prématurées spontanées et maladies paradontales: le débat continue! [Spontaneous premature births and periodontal diseases: the debate continues!]. *Rev Odontostomatol.* 2008;37:19-42.
78. Mealey BL, Klokkevold PR. Periodontal Medicine: Impact of Periodontal Infection on Systemic Health. In: Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, Carranza FA, editors. *Clinical Periodontology.* 10th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. p. 312-29.
79. Ercan E, Eratalay 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.
80. Cetin I, Pileri P, Villa A, Calabrese S, Ottolenghi L, Abati S. Pathogenic mechanisms linking periodontal diseases with adverse pregnancy outcomes. *Reprod Sci.* 2012;19(6):633-41.
81. Han YW, Fardini Y, Chen C, Iacampo KG, Peraino VA, Shamonki JM, et al. Term stillbirth caused by oral *Fusobacterium nucleatum*. *Obstet Gynecol.* 2010;115(2 Pt 2):442-5.
82. Han YW. Oral health and adverse pregnancy outcomes – What’s next? *J Dent Res.* 2011;90(3):289-93.
83. Michalowicz BS, Gustafsson A, Thumbigere-Math V, Buhlin K. The effects of periodontal treatment on pregnancy outcomes. *J Clin Periodontol.* 2013;40(Suppl 14):S195-208.
84. Boggess KA. Pathogenicity of periodontal pathogens during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(2):311-2.
85. Han YW, Ikegami A, Bissada NF, Herbst M, Redline RW, Ashmead GG. Transmission of an uncultivated *Bergeyella* strain from the oral cavity to amniotic fluid in a case of preterm birth. *J Clin Microbiol.* 2006;44(4):1475-83.

86. Fardini Y, Wang X, Temoin S, Nithianantham S, Lee D, Shoham M, et al. Fusobacterium nucleatum adhesin FadA binds vascular endothelial cadherin and alters endothelial integrity. *Mol Microbiol.* 2011;82(6):1468-80.
87. Arosa FA, Cardoso EM, Pacheco FC. *Fundamentos de Imunologia.* 1ª ed. Porto: Lidel; 2007. Capítulo 3, Imunidade Inata e Adaptativa; p. 35-61.
88. Chaparro A, Blanlot C, Ramírez V, Sanz A, Quintero A, Inostroza C, et al. Porphyromonas gingivalis, Treponema denticola and toll-like receptor 2 are associated with hypertensive disorders in placental tissue: a case-control study. *J Periodontal Res.* 2013;48(6):802-9.
89. Arce RM, Barros SP, Wacker B, Peters B, Moss K, Offenbacher S. Increased TLR4 expression in murine placentas after oral infection with periodontal pathogens. *Placenta.* 2009;30(2):156-62.
90. Liu H, Redline RW, Han YW. Fusobacterium nucleatum induces fetal death in mice via stimulation of TLR4-mediated placental inflammatory response. *J Immunol.* 2007;179(4):2501-8.
91. McGaw T. Periodontal disease and preterm delivery of low-birth-weight infants. *J Can Dent Assoc.* 2002;68(3):165-9.
92. Newnham JP, Shub A, Jobe AH, Bird PS, Ikegami M, Nitsos I, et al. The effects of intra-amniotic injection of periodontopathic lipopolysaccharides in sheep. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(2):313-21.
93. Li Y, Shibata Y, Zhang L, Kuboyama N, Abiko Y. Periodontal pathogen Aggregatibacter actinomycetemcomitans LPS induces mitochondria-dependent-apoptosis in human placental trophoblasts. *Placenta.* 2011;32(1):11-9.
94. Pitiphat W, Gillman MW, Joshipura KJ, Williams PL, Douglass CW, Rich-Edwards JW. Plasma C-reactive protein in early pregnancy and preterm delivery. *Am J Epidemiol.* 2005;162(11):1108-13.
95. Michalowicz BS, Novak MJ, Hodges JS, DiAngelis A, Buchanan W, Papapanou PN, et al. Serum inflammatory mediators in pregnancy: changes after periodontal treatment and association with pregnancy outcomes. *J Periodontol.* 2009;80(11):1731-41.
96. Pitiphat W, Joshipura KJ, Rich-Edwards JW, Williams PL, Douglass CW, Gillman MW. Periodontitis and plasma C-reactive protein during pregnancy. *J Periodontol.* 2006;77(5):821-5.
97. Herrera JA, Parra B, Herrera E, Botero JE, Arce RM, Contreras A, et al. Periodontal disease severity is related to high levels of C-reactive protein in pre-eclampsia. *J Hypertens.* 2007;25(7):1459-64.
98. Dörtbudak O, Eberhardt R, Ulm M, Persson GR. Periodontitis, a marker of risk in pregnancy for preterm birth. *J Clin Periodontol.* 2005;32(1):45-52.
99. Canakci V, Canakci CF, Yildirim A, Ingec M, Eltas A, Erturk A. Periodontal disease increases the risk of severe pre-eclampsia among pregnant women. *J Clin Periodontol.* 2007;34(8):639-45.
100. Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(1):30-44.
101. Shub A. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes. PhD [thesis]. [Crawley (AU)]: The University of Western Australia, Faculty of Medicine and Dentistry and Health Sciences; 2006.
102. Young BC, Levine RJ, Karumanchi SA. Pathogenesis of preeclampsia. *Annu Rev Pathol.* 2010;5:173-92.
103. Staff AC, Dechend R, Redman CW. Review: Preeclampsia, acute atherosclerosis of the spiral arteries and future cardiovascular disease: two new hypotheses. *Placenta.* 2013;34(Suppl):S73-8.
104. Hung TH, Skepper JN, Charnock-Jones DS, Burton GJ. Hypoxia-reoxygenation: a potent inducer of apoptotic changes in the human placenta and possible etiological factor in preeclampsia. *Circ Res.* 2002;90(12):1274-81.
105. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science.* 2014;345(6198):760-5.
106. Maynard SE, Thadhani R. Pregnancy and the kidney. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(1):14-22.
107. Burton GJ, Woods AW, Jauniaux E, Kingdom JC. Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy. *Placenta.* 2009;30(6):473-82.

108. Raijmakers MTM, Poston L. The role of oxidative stress in pre-eclampsia. In: Lyall F, Belfort M, editors. *Pre-eclampsia: etiology and clinical practice*. 1st ed. New York: Cambridge University Press; 2007. p. 121-137.
109. Redman CW, Sargent IL. Placental debris, oxidative stress and pre-eclampsia. *Placenta*. 2000;21(7):597-602.
110. Cindrova-Davies T. Gabor Than Award Lecture 2008: pre-eclampsia - from placental oxidative stress to maternal endothelial dysfunction. *Placenta*. 2009;30(Suppl A):S55-65.
111. Burton GJ, Yung HW, Cindrova-Davies T, Charnock-Jones DS. Placental endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in the pathophysiology of unexplained intrauterine growth restriction and early onset preeclampsia. *Placenta*. 2009;30(Suppl A):S43-8.
112. Staff AC, Dechend R, Pijnenborg R. Learning from the placenta: acute atherosclerosis and vascular remodeling in preeclampsia - novel aspects for atherosclerosis and future cardiovascular health. *Hypertension*. 2010;56(6):1026-34.
113. Staff AC, Johnsen GM, Dechend R, Redman CW. Preeclampsia and uteroplacental acute atherosclerosis: immune and inflammatory factors. *J Reprod Immunol*. 2014;101-102:120-6.
114. Redman CWG, Sargent IL, Taylor RN. *Immunology of Normal Pregnancy and Preeclampsia*. In: Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG, Lindheimer MD, editors. *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*. 4th ed. New York: Elsevier; 2014. p. 161-79.
115. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med*. 2004;350(7):672-83.
116. Karumanchi SA, Maynard SE, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VP. Preeclampsia: a renal perspective. *Kidney Int*. 2005;67(6):2101-13.
117. Chaparro A, Sanz A, Quintero A, Inostroza C, Ramirez V, Carrion F, et al. Increased inflammatory biomarkers in early pregnancy is associated with the development of pre-eclampsia in patients with periodontitis: a case control study. *J Periodontal Res*. 2013;48(3):302-7.
118. 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.
119. Politano GT, Passini R, Nomura ML, Velloso L, Morari J, Couto E. Correlation between periodontal disease, inflammatory alterations and pre-eclampsia. *J Periodontal Res*. 2011;46(4):505-11.
120. von Dadelszen P, Magee LA. Could an infectious trigger explain the differential maternal response to the shared placental pathology of preeclampsia and normotensive intrauterine growth restriction? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002;81(7):642-8.
121. Buhimschi C, Norman J. Pathogenesis of spontaneous preterm birth. In: Creasy RK, Resnik R, Greene MF, Iams JD, Lockwood CJ, Moore TR, editors. *Creasy and Resnik's maternal-fetal medicine: principles and practice*. 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2014. p. 599-23.
122. Peltier MR. Immunology of term and preterm labor. *Reprod Biol Endocrinol*. 2003;1:122.
123. Keelan JA, Blumenstein M, Helliwell RJ, Sato TA, Marvin KW, Mitchell MD. Cytokines, prostaglandins and parturition - a review. *Placenta*. 2003;24(Suppl A):S33-46.
124. Challis JR, Lye SJ, Gibb W, Whittle W, Patel F, Alfaidy N. Understanding preterm labor. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;943:225-34.
125. Challis JR, Sloboda DM, Alfaidy N, Lye SJ, Gibb W, Patel FA, et al. Prostaglandins and mechanisms of preterm birth. *Reproduction*. 2002;124(1):1-17.
126. 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;132(7):875-80.
127. Moore S, Randhawa M, Ide M. A case-control study to investigate an association between adverse pregnancy outcome and periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 2005;32(1):1-5.
128. Offenbacher S, Boggess KA, Murtha AP, Jared HL, Lieff S, McKaig RG, et al. Progressive periodontal disease and risk of very preterm delivery. *Obstet Gynecol*. 2006;107(1):29-36.
129. Farrell S, Ide M, Wilson RF. The relationship between maternal periodontitis, adverse pregnancy outcome and miscarriage in never smokers. *J Clin Periodontol*. 2006;33(2):115-20.

130. Vettore MV, Leal M, Leão AT, da Silva AM, Lamarca GA, Sheiham A. The relationship between periodontitis and preterm low birthweight. *J Dent Res.* 2008;87(1):73-8.
131. Nabet C, Lelong N, Colombier ML, Sixou M, Musset AM, Goffinet F, et al. Maternal periodontitis and the causes of preterm birth: the case-control Epipap study. *J Clin Periodontol.* 2010;37(1):37-45.
132. López NJ, Smith PC, Gutierrez J. Periodontal therapy may reduce the risk of preterm low birth weight in women with periodontal disease: a randomized controlled trial. *J Periodontol.* 2002;73(8):911-24.
133. Offenbacher S, Lin D, Strauss R, McKaig R, Irving J, Barros SP, et al. Effects of periodontal therapy during pregnancy on periodontal status, biologic parameters, and pregnancy outcomes: a pilot study. *J Periodontol.* 2006;77(12):2011-24.
134. Offenbacher S, Beck JD, Jared HL, Mauriello SM, Mendoza LC, Couper DJ, et al. Effects of periodontal therapy on rate of preterm delivery: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2009;114(3):551-9.
135. Newnham JP, Newnham IA, Ball CM, Wright M, Pennell CE, Swain J, et al. Treatment of periodontal disease during pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2009;114(6):1239-48.
136. Pirie M, Linden G, Irwin C. Intrapregnancy non-surgical periodontal treatment and pregnancy outcome: a randomized controlled trial. *J Periodontol.* 2013;84(10):1391-400.
137. Madianos PN, Lieff S, Murtha AP, Boggess KA, Auten RL, Jr., Beck JD, et al. Maternal periodontitis and prematurity. Part II: Maternal infection and fetal exposure. *Ann Periodontol.* 2001;6(1):175-82.
138. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL, Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol.* 1998;25(2):134-44.
139. Hill AB. The Environment and Disease: Association or Causation? *Proc R Soc Med.* 1965;58(5):295-300.
140. Wimmer G, Pihlstrom BL. A critical assessment of adverse pregnancy outcome and periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 2008;35(8 Suppl):380-97.
141. Manau C, Echeverria A, Agueda A, Guerrero A, Echeverria JJ. Periodontal disease definition may determine the association between periodontitis and pregnancy outcomes. *J Clin Periodontol.* 2008;35(5):385-97.
142. Xiong X, Buekens P, Fraser WD, Beck J, Offenbacher S. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: a systematic review. *BJOG.* 2006;113(2):135-43.
143. Beck JD, Offenbacher S. Relationships among clinical measures of periodontal disease and their associations with systemic markers. *Ann Periodontol.* 2002;7(1):79-89.
144. Dasanayake AP, Boyd D, Madianos PN, Offenbacher S, Hills E. The association between *Porphyromonas gingivalis*-specific maternal serum IgG and low birth weight. *J Periodontol.* 2001;72(11):1491-7.
145. Lopez NJ, Uribe S, Martinez B. Effect of periodontal treatment on preterm birth rate: a systematic review of meta-analyses. *Periodontol 2000.* 2015;67(1):87-130.
146. Srinivas SK, Sammel MD, Stamilio DM, Clothier B, Jeffcoat MK, Parry S, et al. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: is there an association? *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(5):497.e1-8.
147. Lohsoonthorn V, Kungsadelpipob K, Chanchareonsook P, Limpongsanurak S, Vanichjakkong O, Sutdhibhisal S, et al. Is maternal periodontal disease a risk factor for preterm delivery? *Am J Epidemiol.* 2009;169(6):731-9.
148. Goldenberg RL, Culhane JF. Preterm birth and periodontal disease. *N Engl J Med.* 2006;355(18):1925-7.
149. Xiong X, Buekens P, Goldenberg RL, Offenbacher S, Qian X. Optimal timing of periodontal disease treatment for prevention of adverse pregnancy outcomes: before or during pregnancy? *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(2):111.e1-6.

150. Polyzos NP, Polyzos IP, Zavos A, Valachis A, Mauri D, Papanikolaou EG, et al. Obstetric outcomes after treatment of periodontal disease during pregnancy: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c7017.
151. Kunnen A, van Doormaal JJ, Abbas F, Aarnoudse JG, van Pampus MG, Faas MM. Periodontal disease and pre-eclampsia: a systematic review. *J Clin Periodontol*. 2010;37(12):1075-87.
152. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med*. 2014;6(237):237ra65.
153. Michalowicz BS, Hodges JS, DiAngelis AJ, Lupo VR, Novak MJ, Ferguson JE, et al. Treatment of periodontal disease and the risk of preterm birth. *N Engl J Med*. 2006;355(18):1885-94.
154. Macones GA, Parry S, Nelson DB, Strauss JF, Ludmir J, Cohen AW, et al. Treatment of localized periodontal disease in pregnancy does not reduce the occurrence of preterm birth: results from the Periodontal Infections and Prematurity Study (PIPS). *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202(2):147.e1-8.
155. Armitage GC. Effect of periodontal therapy on general health – is there a missing component in the design of these clinical trials? *J Clin Periodontol*. 2008;35(12):1011-2.
156. Jeffcoat M, Parry S, Sammel M, Clothier B, Catlin A, Macones G. Periodontal infection and preterm birth: successful periodontal therapy reduces the risk of preterm birth. *BJOG*. 2011;118(2):250-6.
157. Di Mario S, Spettoli D, Alessandrini C, Erenbourg A, Ronfani L, Basevi V. Periodontal infection and preterm birth: successful periodontal therapy reduces the risk of preterm birth. *BJOG*. 2011;118(5):635; author reply -6.
158. López NJ, Da Silva I, Ipinza J, Gutiérrez J. Periodontal therapy reduces the rate of preterm low birth weight in women with pregnancy-associated gingivitis. *J Periodontol*. 2005;76(11 Suppl):2144-53.