



CURSO DE ODONTOLOGIA

JOYCE BARBOSA DOS SANTOS

**MECANISMOS IMUNOINFLAMATÓRIOS DE
ASSOCIAÇÃO ENTRE PERIODONTITE MATERNA E
DESFECHOS GESTACIONAIS ADVERSOS: revisão de
literatura**

**IMMUNOINFLAMMATORY MECHANISMS IN THE
ASSOCIATION MATERNAL PERIODONTITIS AND
ADVERSE MANAGEMENT DESCENDS: literature review**

SALVADOR

2019.1

JOYCE BARBOSA DOS SANTOS

**MECANISMOS IMUNOINFLAMATÓRIOS DE
ASSOCIAÇÃO ENTRE PERIODONTITE MATERNA E
DESFECHOS GESTACIONAIS ADVERSOS: revisão de
literatura**

**IMMUNOINFLAMMATORY MECHANISMS IN THIS
ASSOCIATION IN MATERNAL PERIODONTITIS AND
ADVERSE MANAGEMENT DESCENDS: literature review**

Artigo apresentado ao Curso de Odontologia da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para obtenção do título de Cirurgião-Dentista.

Orientadora: Prof. Ms. Daniela Costa Moraes Matos

SALVADOR

2019.1

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

1. INTRODUÇÃO ----- 06

2. METODOLOGIA ----- 08

3. REVISÃO DE LITERATURA ----- 09

4. DISCUSSÃO ----- 13

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS ----- 16

REFERÊNCIAS

ANEXO - DIRETRIZES PARA AUTORES

RESUMO

A doença periodontal é uma patologia infecto inflamatória que acomete os tecidos de sustentação dos dentes, caracterizando-se pela perda de inserção do ligamento periodontal, destruição do tecido ósseo adjacente e causando repercussões sistêmicas. A literatura mostra que a doença periodontal pode ser um fator de risco para partos prematuros e nascimento de recém-nascidos com baixo peso, no entanto ainda muito se discute quais os mecanismos imunoinflamatórios que estão envolvidos nesta associação. O objetivo deste trabalho é revisar os mecanismos microbiológicos e inflamatórios que embasam a hipótese de associação da doença periodontal com desfechos gestacionais adversos. Para tal, foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados Pubmed, BIREME e Scielo de trabalhos, publicados preferencialmente nos últimos 10 anos, que abordam teorias que justificam a relação da periodontite crônica com o parto prematuro e o baixo peso ao nascer. Dentre as teorias estudadas, sabe-se que a presença de espécies bacterianas específicas da periodontite pode induzir a liberação de citocinas pró-inflamatórias, gerando amadurecimento cervical uterino precoce. Além disso, os altos níveis de citocinas pró inflamatórias como TNF- α , IL-1, IL-6 liberadas ao nível da infecção periodontal, podem ativar os mecanismos de trabalho de parto na placenta, interferindo nas funções feto-placentárias e contribuindo para o parto prematuro. Desta forma, considera-se plausível a investigação dos mecanismos que embasam a associação da periodontite e os desfechos gestacionais adversos, a fim de nortear estudos que incluam e correlacionem parâmetros microbiológicos e imunológicos à avaliação clínica da periodontite.

Palavras-Chave: Periodontite; Gravidez; Inflamação; Imunologia.

ABSTRACT

Periodontal disease is an inflammatory infectious disease that affects support and maintenance tissues of teeth, characterized by periodontal ligament attachment loss, destruction of adjacent bone tissue and causing systemic repercussions. The literature shows that periodontal disease may be a risk factor for preterm birth and low-weight newborns. However, it is still very much discussed what biomolecular mechanisms are involved in this association. The objective of this work is to review the microbiological and inflammatory mechanisms that support the hypothesis of association of periodontal disease with adverse gestational outcomes. To fulfill this goal, a bibliographic research was carried out in the Pubmed, BIREME and Scielo databases, published preferentially in the last 10 years, which discuss theories that justify the relation of chronic periodontitis with preterm birth and low-weight birth. Among the theories studied, it is known that the presence of specific bacterial species of periodontitis can induce the release of proinflammatory cytokines, generating early cervical maturation. In addition, high levels of proinflammatory cytokines such as TNF-alpha, IL-1 and IL-6 released at the level of periodontal infection can activate labor mechanisms in the placenta, interfering with fetal-placental functions and contributing to the premature birth. Thus, it is considered plausible the investigation of mechanisms that support the association of periodontitis and adverse gestational outcomes, in order to guide studies that include and correlate microbiological and immunological parameters to the clinical evaluation of periodontitis.

Keywords: Periodontitis; Pregnancy; Inflammation; Immunology

1. INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS)¹, considera-se nascimentos de bebês com baixo peso aqueles com menos de 2.500g, e parto prematuro, aqueles que ocorrem com menos de 37 semanas completas. Essas condições representam uma preocupação de saúde pública devido à morbidade e mortalidade neonatal associada a este grupo de recém-nascidos².

A doença periodontal (DP) é uma afecção inflamatória infecciosa que afeta o periodonto de proteção (gengiva) e o periodonto de sustentação (ligamento periodontal, cemento e osso alveolar), decorrente da ação de um grupo específico de bactérias que se manifestam provocando danos aos tecidos periodontais e repercussões sistêmicas³. A doença periodontal já foi considerada como um fator de risco potencial para o desenvolvimento de doenças sistêmicas como acidente vascular cerebral⁴, partos pré-termo⁵, diabetes⁶, aterosclerose⁴ e infarto do miocárdio⁷.

Espécies bacterianas variadas foram identificadas em infecções intra-uterinas, como *Gardnerella vaginalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Ureaplasma urealyticum* e *Mycoplasma hominis*, envolvidas com pré-termo^{8,9}. Elas estimulam, uma vez dentro do útero, a liberação e síntese de citocinas pró-inflamatórias, ativação e infiltração de neutrófilos e a síntese e liberação de prostaglandinas (PG) e metaloproteases, acometendo o enfraquecimento e ruptura da membrana, contrações no útero, amadurecimento cervical e nascimento prematuro¹⁰.

Bactérias do trato urinário ou vaginal são as mais comuns em infecções intra-uterinas^{11,12}. No entanto, um número crescente de estudos relata infecções intra-uterinas por espécies bacterianas não encontradas no trato urogenital, e sim em cavidades orais, como *Capnocytophaga* spp., *Eikenella corrodens* e *F.nucleatum*^{10,13,14}.

As doenças periodontais foram consideradas um provável fator de risco para as complicações relacionadas a gravidez, como baixo peso ao nascer, pré-termo e pré-eclampsia¹⁵. Sugere-se que a inflamação periodontal prolongada, promove a invasão de patógenos e fatores de virulência nos tecidos periodontais, na corrente sanguínea em forma de bacteremias

transitórias¹⁶ e a disseminação sistêmica em diferentes órgãos¹⁷. Estudos recentes já demonstraram a presença do DNA de microorganismos considerados patógenos periodontais no líquido amniótico^{18,19} e em tecidos placentários^{14,20,21,22}.

O objetivo deste trabalho é revisar os mecanismos microbiológicos e inflamatórios que embasam a associação entre doença periodontal e os desfechos gestacionais adversos.

2. METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão de literatura com pesquisas nas bases de dados Scielo, BIREME e Pubmed, utilizando os descritores: Periodontite, gravidez, inflamação e imunologia; e seus correspondentes em inglês: periodontitis, pregnancy, inflammation e immunology. Ao realizar a pesquisa cruzando as palavras gravidez e periodontite foram obtidos 427 artigos, destes 226 foram publicados nos últimos 10 anos, 199 tinham o texto completo disponível para acesso e apenas 173 eram artigos de pesquisa. Dos artigos de pesquisa, foram excluídos aqueles que não se referiam ao tema proposto nesta revisão e os que não fizeram análises microbiológicas e imunológicas, assim 60 resumos foram lidos para seleção dos artigos deste trabalho. Ao cruzar estas mesmas palavras com o descritor “Porphyromonas Gingivalis”, foram obtidos 31 artigos publicados nos últimos 10 anos, dos quais sete foram selecionados para este trabalho.

Além dos artigos descritos, foram selecionados também trabalhos mais antigos de grande relevância para o tema abordado e um dado da Organização Mundial de Saúde (OMS).

3. REVISÃO DE LITERATURA

A associação da doença periodontal com o parto prematuro e/ou baixo peso ao nascer ainda não é consenso na literatura, havendo, portanto, trabalhos que encontram^{14,21,22,23} e outros que não encontram^{10,20,24} relação entre estas comorbidades. Alguns trabalhos clínicos laboratoriais, avaliando roedores^{17,25,26,27,28}, e ensaios clínicos, com análise de placenta^{14,20,21,22} e líquido amniótico^{18,19} de humanos, foram realizados nos últimos anos a fim de tentar elucidar os mecanismos que podem embasar esta associação.

Diante do que há descrito na literatura sobre o tema, é plausível deduzir que a periodontite pode provocar parto prematuro através de 2 mecanismos: 1 – A doença periodontal pode provocar altos níveis de citocinas ao nível da bolsa gengival, e em todo o sangue materno, podendo atingir o fluído amniótico. 2 – Os lipopolissacarídeos (LPS) secretados por patógenos periodontais podem estimular diretamente a placenta a produzir citocinas pró inflamatórias. Portanto, é possível que haja um maior risco de ter um parto prematuro na presença da doença periodontal.

O primeiro estudo que demonstrou haver uma provável associação entre a periodontite e os resultados adversos na gravidez foi realizada por Collins et al. (1994)²⁹. Os autores verificaram que hamsters grávidas infectadas com a bactéria *Porphyromonas Gingivalis* apresentam maior risco de gerar bebês de baixo peso (pesando 20% menos que o normal), e maior concentração de mediadores inflamatórios [Fator de Necrose Tumoral (TNF) e PGE2] no local da infecção e no fluído amniótico. Os patógenos periodontais mais estudados são a *Actinomyces comitans* e a *P. Gingivalis*, por apresentarem uma capacidade de invadir os tecidos através das células epiteliais e por interagir com o sistema de defesa do hospedeiro por vários mecanismos^{29,30}.

Arce et al. (2009)¹⁷ realizaram uma pesquisa com 40 roedores durante um período de 16 semanas, sendo um grupo infectado uma vez ao dia pelos microrganismos periodontais e um outro grupo sem a infecção. O modelo de infecção da periodontite recebeu um pré-tratamento com antibióticos por 3 dias para suprimir a flora bacteriana e permitir a colonização por bactérias periodontais orais humanas periodontais que foram injetadas de forma tópica

na cavidade bucal dos roedores. Quando as fêmeas já estavam grávidas, eram sacrificadas e suas placentas recolhidas para análise. Os resultados histológicos apresentados mostram que mesmo o receptor de TLR4 (Receptor Toll-Like), que é um receptor para reconhecimento de patógenos, sendo encontrado em maior expressão no grupo das ratinhas infectadas, não se obteve uma diferença significativa em comparação com os roedores não infectados.

Han *et al.* (2004)²⁵, realizaram uma pesquisa com roedores, na qual bactérias periodontais foram injetadas nas fêmeas entre o 16º e 17º período de gestação. Após 72 horas de infecção, grupos de três a quatro ratas foram sacrificadas e a placenta, o baço, o fígado e o líquido amniótico foram colhidos para análise. No fígado e no baço as bactérias foram eliminadas 24 horas após injeção e na placenta elas proliferaram rapidamente. No líquido amniótico após 48 e 72 horas de infecção, a *F. nucleatum* já tinha se espalhado e invadido o feto. Observou-se que as ratinhas com quantidades mais baixas de bactérias resultaram em menor invasão placentária e conseqüentemente em menores mortes fetais. Porém, quanto à prematuridade, doses menores de bactérias periodontais apresentaram a mesma ação nas ratas, quando comparadas com doses maiores. Por fim, o estudo mostrou que a injeção intravenosa da *F.nucleatum* em ratos fêmeas grávidas é capaz de colonizar, infeccionar o fluido amniótico e, conseqüentemente, levar aos desfechos gestacionais adversos como a morte fetal.

A literatura sugere que mulheres com doença periodontal e partos prematuros podem apresentar citocinas elevadas no plasma como TNF-alfa e Inteleucina-1 beta (IL-1 β), que são indicadores de inflamação sistêmica. A IL-1 β é um forte estimulador da síntese de prostaglandina e a primeira interleucina envolvida no início do trabalho de parto na presença de alguma infecção. Citocinas, quimiocinas e moléculas pró inflamatórias de adesão na circulação materna desempenham uma resposta inflamatória sistêmica excessiva, portanto, sugere-se que o aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias causadas pela doença periodontal pode facilitar ou acelerar o desenvolvimento dos mecanismos que desencadeiam o parto, constituindo o caminho indireto na relação entre periodontite e desfechos gestacionais adversos^{18,23,30}. No entanto

ainda há poucos estudos clínicos microbiológicos na literatura que evidenciam essas alterações imuno-inflamatórias.

Mesa *et al.* (2016)²⁴ realizaram um estudo com 131 mulheres puerperais, sendo 67 destas com casos de crianças com baixo peso/prematuras e 64 com crianças nascidas a termo e peso normal. O objetivo foi determinar se alterações nos parâmetros clínicos periodontais estão associadas com a maior presença de citocinas pró-inflamatórias no plasma sanguíneo. As mulheres grávidas com desfechos gestacionais adversos, mostram uma saúde periodontal pior do que as mulheres grávidas que tiveram parto a termo e recém-nascidos de peso normal, mas essa diferença perdeu a significância após o ajuste para o nível socioeconômico e uso de tabaco. Os autores concluíram que, em relação ao perfil de citocinas no plasma, as mulheres grávidas que tiveram crianças prematuras/baixo peso ao nascer não apresentaram respostas inflamatórias sistêmicas mais intensas e que a associação entre os resultados adversos encontrados na gravidez e a doença periodontal ainda permanecem controversos.

Swati *et al.* (2012)²² realizaram uma pesquisa com dez gestantes hipertensas e dez gestantes sem hipertensão em internação, indicadas para cesariana. As placentas foram recolhidas para biópsia no momento da cirurgia e o exame periodontal realizado no leito da enfermaria por um único periodontista. A análise dos tecidos placentários mostrou em maior número a presença da bactéria *P. Gengivalis* (8/10) no grupo das mulheres hipertensas. Sabe-se que as mulheres com doença periodontal ativa durante a gravidez podem ter translocação transitória de bactérias orais para a circulação do sangue materno, incitando o rompimento placentário no início da gravidez. Patógenos periodontais foram detectados em duas placentas do grupo controle que não tinham a doença periodontal, indicando que é possível ocorrer a translocação dos microrganismos pelo trato genital através das trompas. Este trabalho evidencia, portanto, que a presença de *P. Gengivalis* em tecidos placentários pode não estar relacionada unicamente à presença de infecções periodontais.

Um estudo espanhol avaliou a presença de DNA de bactérias orais em amostras de placentas de mulheres com ou sem periodontite, que tiveram ou não parto prematuro e bebês de baixo peso. Do total de mulheres avaliadas

(n=57), 28 foram diagnosticadas com periodontite, das quais, 18 tiveram nascimentos prematuros e recém-nascidos com baixo peso. Das espécies bacterianas avaliadas, as seguintes não foram detectadas em qualquer das amostras placentárias: *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia*, *Campylobacter rectus*, *Pneumocystis carinii*, *Dialister*, *Actinomyces comitans*, *Actinomyces naeslundii*, *Streptococcus sanguis*, e *Streptococcus mutans*. A *Tannerella forsythia* foi detectada em duas amostras, uma de uma mulher com periodontite e a outra sem periodontite. Em contrapartida, a *Eikenella corrodens* e a *Fusobacterium nucleatum* foram mais prevalentes nas placentas das mães com periodontite. Os resultados obtidos no estudo apresentam uma significativa associação entre o estado periodontal clínico e a quantidade de espécies bacterianas encontradas na placenta, porém não foi possível estabelecer se as bactérias orais e extra orais estão envolvidas ou não com o nascimento de recém-nascidos prematuros ou com baixo peso¹⁴.

4. DISCUSSÃO

O parto prematuro é a segunda principal causa de morte no mundo em crianças com idade inferior a 5 anos, aumentando os problemas cognitivos e dificuldades no aprendizado¹. Existe uma necessidade na compreensão dos fatores que iniciam o trabalho de parto prematuro por causa do número crescente de nascimentos antes das 32 semanas de vida⁹.

A infecção vaginal, é pensada particularmente, como um agente importante para estimular a ruptura da membrana placentária¹¹, no entanto já foram identificadas infecções placentárias através de patógenos típicos do ambiente oral, e não vaginal. Alguns estudos laboratoriais que investigaram a associação entre a doença periodontal e partos prematuros^{17,25,26,27,28,29,30,31} demonstraram a presença destes patógenos. Dentre estes trabalhos, alguns avaliaram placentas^{17,25,26,27,28,30,31} e outro, líquido amniótico de roedores^{29,31}.

Dos que avaliaram amostras de placentas, foram encontradas em maior quantidade alguns tipos de microrganismos que fazem parte da cavidade oral, como: *P. Gingivalis*¹⁷, *F. Nucleatum*^{17,25,27} e *A. Actinomycetemcomitans*²⁷.

A *Fusobacterium Nucleatum* é uma das espécies mais encontradas em infecções de placenta e fluido amniótico e é frequentemente implicada como o único agente patológico oral que pode possivelmente induzir o trabalho de parto em membranas fetais intactas. Por causa da sua associação com doença periodontal e parto prematuro, a *F. nucleatum* acaba sendo um modelo ideal para investigar a correlação entre estas duas doenças^{25,32}.

Alguns autores realizaram pesquisas que avaliaram também os mediadores inflamatórios liberados nas infecções periodontais, como a PGE, que é liberada após infecções bacterianas²⁹, o receptor TRL4, que detecta o LPS de bactérias Gram-negativas¹⁷ e citocinas como TNF- α e IL-1 β , que se mostram elevadas no plasma na presença de infecções^{18,23,30}.

Os TRLs são receptores altamente envolvidos na resposta inflamatória e na presença/ausência de infecção em vários tecidos do corpo. São considerados receptores críticos na resposta imune inata durante a gravidez, que têm grandes implicações para o sucesso ou fracasso em gestação precoce ou tardia³³. Além disso, alterações na expressão de TRLs teciduais, têm sido

associadas a placenta anormal na presença de inflamação, acarretando resultados adversos na gravidez. Curiosamente, um estudo laboratorial que avaliou a presença destes receptores, sugere que as placentas dos roedores desenvolveram características inflamatórias após a infecção dos patógenos periodontais, expressando mais receptores TRL4 em comparação às placentas de roedores não infectados¹⁷. Portanto, é plausível especular que a exposição sistêmica crônica de bactérias orais e fatores de virulência podem afetar a gravidez de forma precoce através dos mecanismos inflamatórios causados pela doença periodontal³⁴.

A necessidade de uma melhor compreensão destes fatores que iniciam o trabalho de parto prematuro é evidenciada por dados que mostram um número crescente de nascimentos prematuros nos últimos anos⁹. Dos fatores de risco já conhecidos na literatura, a infecção é pensada para ser particularmente o principal fator etiológico para indução do parto prematuro. Portanto, foram realizados também alguns estudos clínicos com mulheres que tiveram parto prematuro através de amostras de placentas, coletadas logo após o parto^{14,20,21,22,23} e amostras do líquido amniótico^{18,19}.

Um estudo transversal com mulheres grávidas e com diagnóstico de risco para parto prematuro, mostrou que a *P. Gingivalis* foi detectada em maior parte das amostras de líquido amniótico, mas com sua origem duvidosa, sendo por via oral ou vaginal¹⁸.

A análise do líquido amniótico pode, também, revelar uma conexão entre a evidencia da infecção e os níveis de mediadores inflamatórios que são liberados durante a gravidez. Os níveis de IL-1, IL-6, TNF α e PGE têm sido encontrados elevados quando detectadas espécies bacterianas a partir do líquido amniótico por métodos moleculares sensíveis. Mas, permanece por determinar se esses níveis elevados irão influenciar o parto prematuro ou baixo peso ao nascer¹⁹.

Dos estudos que avaliaram tecidos placentários humanos, Katz *et al.* (2009)²¹ constataram a presença de *P. Gingivalis* em todas as placentas coletadas (n=14), tanto de amostras a termo quanto pré termo. Porém, o estudo apresentou uma amostra pequena e não avaliou a condição periodontal das participantes, não podendo, desta forma, estabelecer relação causal entre a presença da bactéria e a existência de infecção oral e/ou vaginal. Um outro

trabalho realizado no mesmo ano²⁰ avaliou as placentas de 74 mulheres, das quais 53 tiveram parto prematuro (grupo caso). Os autores observaram uma maior diversidade bacteriana no grupo caso, no entanto a *P. Gingivalis* não foi detectada em nenhuma amostra e a causa da diferença qualitativa bacteriana entre os grupos também não foi avaliada.

Dos estudos clínicos que avaliaram a condição periodontal das gestantes e relacionaram com a presença de bactérias na placenta, Mesa *et al.* (2013)²³ encontraram maior prevalência de periodontite no grupo de mulheres que tiveram parto prematuro, porém, em relação as amostras de placenta, não foram encontradas diferenças do perfil bacteriano entre os grupos. Corroborando com esses achados, Swati *et al.* (2012)²² realizaram um trabalho no qual a *P. Gingivalis* foi encontrada em todas amostras de placenta e biofilme subgingival, independente da presença da periodontite e do período de desfecho gestacional.

Já no estudo de Blanc *et al.* (2015)¹⁴, o perfil bacteriano da placenta diferiu entre grupos com e sem periodontite e grupos com desfechos gestacionais adversos ou não. Os autores identificaram que mulheres com infecção periodontal apresentavam maior quantidade de bactérias na placenta, foi observado também uma associação positiva entre a presença da *Eikenella corrodens* e a doença periodontal. Outro achado importante foi a maior prevalência da *Fusobacterium Nucleatum* em mulheres com periodontite e parto prematuro.

É plausível que a doença periodontal pode facilitar a transferência de bactérias orais para o útero, devido ao aumento da carga bacteriana no interior da cavidade oral e das respostas do sistema imune do hospedeiro durante a doença^{17,18,21,23,27}. No entanto, alguns autores não encontram associação entre a doença periodontal e o parto prematuro, concluindo que a presença das bactérias por infecção oral pode ser insuficiente para precipitar o trabalho de parto pré-termo, mesmo concordando que a diversidade, carga e extensão bacteriana são fatores fundamentais para as respostas maternas^{20,24}.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora a associação entre a doença periodontal e o parto prematuro/baixo peso ao nascer ainda seja uma controversa na literatura, estudos com análises microbiológicas e imunológicas indicam que provavelmente exista relação entre estas comorbidades. Mesmo com toda a tecnologia à base de ponta para detecção, identificação e caracterização dos patógenos infecciosos, faz-se necessário, estudos clínicos com maiores grupos amostrais para investigar esses aspectos.

REFERÊNCIAS

1. Organização Mundial de Saúde (OMS). Low birthweight country, regional and global estimates. WHO, 2004. Disponível em: <http://www.who.int>. Acesso em 15 mar. 2017.
2. Bettiol H, Barbieri MA, Silva AAM. Epidemiologia do nascimento pré-termo: tendências atuais. Rev Bras de Ginecologia e Obstetrícia. 2010;32(2):57-60.
3. Socransky SS, Haffaiee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL. Microbial complexes in subgingival plaque. Clin Periodontol. 1998;25:134-144.
4. Ghizoni JS, Santana ACP, Taveira LAA, Pereira JR, Campos MR. Doença periodontal como fator coadjuvante para o desenvolvimento do acidente vascular encefálico e arteriosclerose. RFO. 2008;13(3):83-87.
5. Chambrone L, Guglielmetti MR, Pannuti CM, Chambrone LA. Evidence grade associating periodontitis to preterm birth and/or low birth weight: I. A systematic review of prospective cohort studies. J Clin Periodontol. 2011;38:795–808.
6. Tunes RS, Foss-Freitas MC, Nogueira-Filho GR. Impact of periodontitis on the diabetes – related inflammatory status. J Can Dent Assoc. 2010; 76(35):1-7.
7. Cruz JC, Nadanovsky P. Does periodontal disease cause cardiovascular disease? Analysis of epidemiological evidence. Cadernos de saude publica. 2003;19(2):357-368.
8. Hill GB. Preterm Birth: Associations With Genital and Possibly Oral Microflora. Journal of Periodontology. 1998;3:222-3.
9. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. Lancet. 2008;371:75–84.

10. Han YW, Shen T, Chung P, Buhimschi IA, Buhimschi CS. Uncultivated Bacteria as Etiologic Agents of Intra-Amniotic Inflammation Leading to Preterm Birth. *Journal of Clinical Microbiology*. 2009;47(1):38–47.
11. Tellapragada C, Eshwara V, Bhat P, Kamath A, Aletty, Mukhopadhyay C. Screening of vulvovaginal infections during pregnancy in resource constrained settings: Implications on preterm delivery. *J. of infection and Public Health*. 2017;10:431-437.
12. Harville EW, Catov J, Lewis E, Bibbins-Domingo K. Pre-pregnancy kidney function and subsequent adverse pregnancy outcomes. *Pregnancy Hypertension*. 2019;15:195-200.
13. 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. *Journal of Clinical Microbiology*. 2006;44(4):1475–83.
14. Blanc V, Valle FO, Pozo E, Puertas A, Leon R, Mesa F. Oral bacteria in placental tissues: increased molecular detection in pregnant periodontitis patients. *Oral Diseases*. 2015;21:905-9012.
15. Offenbacher S, Boggess KA, Murtha P, Jared HL, Lieff S, McKaig RG, Mauriello SM, Moss KL, Beck JD. Progressive Periodontal Disease and Risk of Very Preterm Delivery. *Obstetrics & Gynecology*. 2006;107(1):29-36.
16. Albandar JM. Global risk factors and risk indicators for periodontal diseases. *Periodontology 2000*. 2002;29(1):177-206
17. Arce RM, Barros SP, Wacker B, Peters B, Moss K, Offenbacher S. Increased TLR4 Expression in Murine Placentas after Oral Infection with Periodontal Pathogens. 2009;30:156-162.

18. León R, Silva N, Ovalle A, Chaparro A, Ahumada A, Gajardo M, Martinez M, Gamonal J. Detection of Porphyromonas gingivalis in the Amniotic Fluid in Pregnant Women With a Diagnosis of Threatened Premature Labor. *J Periodontol.* 2007;78:1249-55.
19. Bearfield C, Davenport ES, Sivapathasundaram V, Allaker RP. Possible association between amniotic fluid micro-organism infection and microflora in the mouth. *Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2002;109:527-533.
20. Jones HE, Harris KA, Azizia M, Banco L, Carpenter B, Hartley JC, Klein N, Peebles D. Differing Prevalence and Diversity of Bacterial Species in Fetal Membranes from Very Preterm and Term Labor. *PLoS ONE.* 2009;12(4):1-9.
21. Katz J, Chegini N, Shiverick KT, Lamont RJ. Localization of *P. gingivalis* in Preterm Delivery Placenta. *J Dent Res.* 2009;88(6):575-78.
22. Swati P, Thomas B, Vahab DA, Kapaettu S, Kushtagi P. Simultaneous detection of periodontal pathogens in subgingival plaque and placenta of women with hypertension in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;285:613–619.
23. Mesa F, Pozo E, Blanc V, Puertas A, Bravo M ; O'Valle F. Are Periodontal Bacterial Profiles and Placental Inflammatory Infiltrate in Pregnancy Related to Birth Outcomes. *J Periodontol.* 2013;84:1327-36.
24. Mesa F, Pozo E, O'Valle F, Puertas A, Magan-Fernandez A, Rosel E, Bravo M. Relationship between periodontal parameters and plasma cytokine profiles in pregnant woman with preterm birth or low birth weight. *Springer-Verlag Berlin Heidelberg.* 2016;20:669–74.

25. Han YW, Redline RW, Li M, Yin L, Hill GB, McCormick TS. *Fusobacterium nucleatum* Induces Premature and Term Stillbirths in Pregnant Mice: Implication of Oral Bacteria in Preterm Birth. *Infection and Immunity*. 2004;72(4):2272-79.
26. 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;32:11-19.
27. 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. *Infection and Immunity*. 2010;78(4):1789-1796.
28. Udagawa S, Katagiri S, Maekawa S, Takeuchi Y, Komazaki R, Ohtsu A, Sasaki N, Shiba T, Watanabe K, Ishihara K, Sato N, Miyasaka N, Izumi Y. Effect of *Porphyromonas gingivalis* infection in the placenta and umbilical cord in pregnant mice with low birth weight. *Acta Odontologica Scandinavica Society*. 2018:2-9.
29. Collins JG, Smith MA, Arnold RR, Offenbacher S. Efeitos de *Escherichia coli* e *Porphyromonas gingivalis* lipopolissacarídeo sobre o resultado da gravidez na hamster dourado. *Infectar Immun*. 1994; 62(10):4652-4655.
30. Cetin I, Pileri P, Villa A, Calabrese S, Ottolenghi L, Abati S. Pathogenic Mechanisms Linking Periodontal Diseases With Adverse Pregnancy Outcomes. *Reproductive Sciences*. 2012;19(6):633-641.
31. Liang S, Ren H, Guo H, Xing W, Liu C, Ji Y, Jiang H, Zhang P, Du M. Periodontal infection with *Porphyromonas gingivalis* induces preterm birth and lower birth weight in rats. *Molecular oral microbiology* 2018; 33(4): 312-21.

32. Daly CG, Mitchell DH, Highfield JE, Grossberg DE, Stewart D. Bacteremia Due to Periodontal Probing: A Clinical and Microbiological Investigation. *Periodontol.* 2001;2(72):2010-14.
33. Gonzalez JM, Hua Xu MD, Ofori E, Elovitz MA. Toll-like receptors in the uterus, cervix, and placenta: is pregnancy an immunosuppressed state?. *American Journal of Obstetrics.* 2007:1-6.
34. Bogges KA, Lieff S, Murtha AP, Moss K, Beck J, Offenbacher S. Maternal Periodontal Disease Is Associated With an Increased Risk for Preeclampsia. *Periodontal Disease and Preeclampsia.* 2003;2(101):227-231.

ANEXO

Diretrizes para Autores

INSTRUÇÕES GERAIS

1. O manuscrito deverá ser escrito em idioma português, de forma clara, concisa e objetiva.
2. O texto deverá ter composição eletrônica no programa Word for Windows (extensão doc.), usando-se fonte Arial, tamanho 12, folha tamanho A4, espaço 1,5 e margens de 3 cm, perfazendo um máximo de 15 páginas, excluindo referências, tabelas e figuras.
3. O número de tabelas e figuras não deve exceder o total de seis (exemplo: duas tabelas e quatro figuras).
4. As unidades de medida devem seguir o Sistema Internacional de Medidas.
5. Todas as abreviaturas devem ser escritas por extenso na primeira citação.
6. Na primeira citação de marcas comerciais deve-se escrever o nome do fabricante e o local de fabricação entre parênteses (cidade, estado, país).

ESTRUTURA DO MANUSCRITO

1. Página de rosto

1.1 Título: escrito no idioma português e inglês.

1.2 Autor(es): Nome completo, titulação, atividade principal (professor assistente, adjunto, titular; estudante de graduação, pós-graduação, especialização), afiliação (instituição de origem ou clínica particular, departamento, cidade, estado e país) e e-mail. O limite do número de autores é seis, exceto em casos de estudo multicêntrico ou similar.

1.3 Autor para correspondência: nome, endereço postal e eletrônico (e-mail) e telefone.

1.4 Conflito de interesses: Caso exista alguma relação entre os autores e qualquer entidade pública ou privada que possa gerar conflito de interesses, esta possibilidade deve ser informada.

Observação: A página de rosto será removida do arquivo enviado aos avaliadores.

2. Resumo estruturado e palavras-chave (nos idiomas português e inglês)

2.1 Resumo: mínimo de 200 palavras e máximo de 250 palavras, em idioma português e inglês (Abstract).

O resumo deve ser estruturado nas seguintes divisões:

- Artigo original: Objetivo, Metodologia, Resultados e Conclusão (No Abstract: Purpose, Methods, Results, Conclusions).

- Relato de caso: Objetivo, Descrição do caso, Conclusão (No Abstract: Purpose, Case description, Conclusions).

- Revisão de literatura: a forma estruturada do artigo original pode ser seguida, mas não é obrigatória.

2.2 Palavras-chave (em inglês: Key words): máximo de seis palavras-chave, preferentemente da lista de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) ou do I Medicus.

3. Texto

3.1 Artigo original de pesquisa: deve apresentar as seguintes divisões: Introdução, Metodologia (ou Casuística), Resultados, Discussão e Conclusão.

- Introdução: deve ser objetiva e apresentar o problema, justificar o trabalho e fornecer dados da literatura pertinentes ao estudo. Ao final deve apresentar o(s) objetivo(s) e/ou hipótese(s) do trabalho.

- Metodologia (ou Casuística): deve descrever em seqüência lógica a população/amostra ou espécimes, as variáveis e os procedimentos do estudo com detalhamento suficiente para sua replicação. Métodos já publicados e consagrados na literatura devem ser brevemente descritos e a referência original deve ser citada. Caso o estudo tenha análise estatística, esta deve ser descrita ao final da seção.

Todo trabalho de pesquisa que envolva estudo com seres humanos deverá citar no início desta seção que o protocolo de pesquisa foi aprovado pela comissão de ética da instituição de acordo com os requisitos nacionais e internacionais, como a Declaração de Helsinki.

O número de registro do projeto de pesquisa no SISNEP/Ministério da Saúde ou o documento de aprovação de Comissão de Ética equivalente internacionalmente deve ser enviado como arquivo suplementar na submissão on-line (obrigatório). Trabalhos com animais devem ter sido conduzidos de acordo com recomendações éticas para experimentação em animais com aprovação de uma comissão de pesquisa apropriada e o documento pertinente deve ser enviado como arquivo suplementar.

- Resultados: devem ser escritos no texto de forma direta, sem interpretação subjetiva. Os resultados apresentados em tabelas e figuras não devem ser repetidos no texto.

- Discussão: deve apresentar a interpretação dos resultados e o contraste com a literatura, o relato de inconsistências e limitações e sugestões para futuros estudos, bem como a aplicação prática e/ou relevância dos resultados. As inferências, deduções e conclusões devem ser limitadas aos achados do estudo (generalização conservadora).

- Conclusões: devem ser apoiadas pelos objetivos e resultados.

3.2 Relatos de caso: Devem ser divididos em: Introdução, Descrição do(s) Caso(s) e Discussão.

4. Agradecimentos: Devem ser breves e objetivos, a pessoas ou instituições que contribuíram significativamente para o estudo, mas que não tenham

preenchido os critérios de autoria. O apoio financeiro de organização de apoio de fomento e o número do processo devem ser mencionados nesta seção. Pode ser mencionada a apresentação do trabalho em eventos científicos.

5. Referências: Deverão respeitar as normas do International Committee of Medical Journals

Editors (Vancouver Group), disponível no seguinte endereço eletrônico:

http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html.

a. As referências devem ser numeradas por ordem de aparecimento no texto e citadas entre parênteses: (1), (3,5,8), (10-15).

b. Em citações diretas no texto, para artigos com dois autores citam-se os dois nomes. Ex: "De acordo com Santos e Silva (1)...". Para artigos com três ou mais autores, cita-se o primeiro autor seguido de "et al.". Ex: "Silva et al. (2) observaram...".

c. Citar, no máximo, 25 referências para artigos de pesquisa, 15 para relato de caso e 50 para revisão de literatura.

d. A lista de referências deve ser escrita em espaço 1,5, em seqüência numérica. A referência deverá ser completa, incluindo o nome de todos os autores (até seis), seguido de "et al."

e. As abreviaturas dos títulos dos periódicos internacionais citados deverão estar de acordo com o Index Medicus/ MEDLINE e para os títulos nacionais com LILACS e BBO.

f. O estilo e pontuação das referências devem seguir o formato indicado abaixo

Artigos em periódicos:

Wenzel A, Fejerskov O. Validity of diagnosis of questionable caries lesions in occlusal surfaces of extracted third molars. *Caries Res* 1992;26:188-93.

Artigo em periódicos em meio eletrônico:

Baljoon M, Natto S, Bergstrom J. Long-term effect of smoking on vertical periodontal bone loss. *J Clin Periodontol* [serial on the Internet]. 2005 Jul [cited 2006 June 12];32:789-97. Available from:

<http://www.blackwell-synergy.com/doi/abs/10.1111/j.1600-051X.2005.00765.x>

Livro: Paiva JG, Antoniazzi JH. *Endodontia: bases para a prática clínica*. 2.ed. São Paulo: Artes Médicas; 1988.

Capítulo de Livro:

Basbaum AI, Jessel TM, The perception of pain. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. *Principles of neural science*. New York: McGraw Hill; 2000. p. 472-91.

Dissertações e Teses:

Polido WD. *A avaliação das alterações ósseas ao redor de implantes dentários durante o período de osseointegração através da radiografia digital direta [tese]*. Porto Alegre (RS): Faculdade de Odontologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; 1997.

Documento eletrônico:

Ueki N, Higashino K, Ortiz-Hidalgo CM. *Histopathology* [monograph online]. Houston: Addison

Boocks; 1998. [Acesso em 2001 jan. 27]. Disponível em <http://www.list.com/dentistry>.

Observações: A exatidão das citações e referências é de responsabilidade dos autores. Não incluir resumos (abstracts), comunicações pessoais e materiais bibliográficos sem data de publicação na lista de referências.

6. Tabelas: As tabelas devem ser construídas com o menu "Tabela" do programa Word for Windows, numeradas consecutivamente com algarismos arábicos na ordem de citação no texto (exemplo: Tabela 1, Tabela 2, etc) e inseridas em folhas separadas após a lista de referências. O título deve explicativo e conciso, digitado em espaço 1,5 na parte superior da tabela. Todas as explicações devem ser apresentadas em notas de rodapé, identificadas pelos seguintes símbolos, nesta seqüência: *,†, ‡, §, ||,,**,††,‡‡. Não sublinhar ou desenhar linhas dentro das tabelas, nem usar espaços para separar colunas. O desvio-padrão deve ser expresso entre parênteses.

Figuras: As ilustrações (fotografias, gráficos, desenhos, quadros, etc) serão consideradas como figuras. Devem ser limitadas ao mínimo indispensáveis e numeradas consecutivamente em algarismos arábicos segundo a ordem em que são citadas no texto (exemplo: Figura 1, Figura 2, etc). As figuras deverão ser inseridas ao final do manuscrito, após a lista das legendas correspondentes digitadas em uma página única. Todas as explicações devem ser apresentadas nas legendas, inclusive as abreviaturas existentes na figura.

As fotografias e imagens digitalizadas deverão ser coloridas, em formato tif, gif ou jpg, com resolução mínima de 300dpi e 8 cm de largura.

a. Letras e marcas de identificação devem ser claras e definidas. Áreas críticas de radiografias e microfotografias devem estar isoladas e/ou demarcadas. Microfotografias devem apresentar escalas internas e setas que contrastem com o fundo.

b. Partes separadas de uma mesma figura devem ser legendadas com A, B, C, etc. Figuras simples

e grupos de figuras não devem exceder, respectivamente, 8 cm e 16 cm de largura.

d. As fotografias clínicas não devem permitir a identificação do paciente. Caso exista a possibilidade de identificação, é obrigatório o envio de documento escrito fornecendo consentimento livre e esclarecido para a publicação.

e. Figuras reproduzidas de outras fontes já publicadas devem indicar esta condição na legenda, e

devem ser acompanhadas por uma carta de permissão do detentor dos direitos. OS CASOS OMISSOS OU ESPECIAIS SERÃO RESOLVIDOS PELO CORPO EDITORIAL