

**CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO JOSÉ
CURSO DE ODONTOLOGIA**

LARYSSA BAYER DE PAULA SILVA
NARCISO DIAS DE ALMEIDA NETO

PERIODONTITE E DESFECHOS ADVERSOS DA GRAVIDEZ

Rio de Janeiro

2019

**PERIODONTITE E DESFECHOS ADVERSOS DA GRAVIDEZ
PERIODONTITIS AND ADVERSE PREGNANCY OF PREGNANCY**

Laryssa Bayer de Paula Silva

Graduanda em Odontologia

Narciso Dias de Almeida Neto

Orientador

RESUMO

Periodontite e desfechos adversos da gravidez. As doenças periodontais são doenças infecciosas, ocasionadas predominantemente por bactérias Gram-negativas, anaeróbias e microaerofílicas, localizadas na região subgengival onde há interação entre o biofilme dental, tecidos periodontais e a resposta do hospedeiro, ocasionando a perda de inserção do dente. Alguns autores levantaram a hipótese de que a doença periodontal poderia desencadear efeitos potencialmente prejudiciais sobre a mãe e o desenvolvimento do feto, classificando essa condição como um importante fator de risco para o nascimento de bebês prematuros (menos de 37 semanas) e de baixo peso (menos de 2500g), principais fatores para a causa da mortalidade infantil, sendo considerado um problema de saúde pública. Apesar de alguns achados na literatura não sugerirem uma associação entre doença periodontal e fetos prematuros e/ou de baixo peso, a análise dos dados permitiu evidenciar que a doença periodontal ativa pode ser um fator de risco para o nascimento de pré-termos e de baixo peso.

Palavras-chave: Periodontite; Gravidez; Nascimento de bebês de baixo peso.

ABSTRACT

Periodontitis and adverse pregnancy outcomes. Periodontal diseases are infectious diseases, caused predominantly by gram-negative, anaerobic and microaerophilic bacteria, located in the subgingival region where there is interaction between the dental biofilm, periodontal tissues and the host response, causing loss of tooth insertion. Some authors have hypothesized that periodontal disease could trigger potentially harmful effects on the mother and fetal development, classifying this condition as a major risk factor for the birth of premature (under 37 weeks) and low birth weight infants (less than 2500g), the main factors for the cause of child mortality, being considered a public health problem. Although some findings in the literature do not suggest an association between periodontal disease and premature and / or low birth weight fetuses, data analysis showed that active periodontal disease may be a risk factor for preterm and low birth weight. Weight.

Key-words: Periodontitis; Pregnancy; Birth of low weight babies.

INTRODUÇÃO:

A doença periodontal é provocada pelo acúmulo de microrganismos (SLOTS KAMMA, 2001) que quando não são removidos das margens gengivais tendem a progredir para dentro do sulco gengival, provocando inflamação e destruição dos tecidos de suporte (PAGE; SHROEDER, 1976).

O processo inflamatório é composto por fenômenos celulares e bioquímicos, e em como objetivo eliminar ameaças de invasão do organismo por bactérias (OFFENBACHER, 1997). Para tal, células inflamatórias como neutrófilos, eosinófilos, macrófagos, linfócitos se utilizam de citocinas (IL-1, TNF, PGE2) para se comunicarem e produzirem respostas de outras células e tecidos (MC GAW 2002; YEO *et al.*2005).

Entretanto, as mesmas citocinas que indicam o local da invasão e estimulam o recrutamento celular para a proteção do organismo, podem acabar estimulando tecidos e órgãos a distância, pois estas citocinas são carregadas pela corrente sanguínea (COLLINS *et al.* 1994).

Mesmo que a reação inflamatória periodontal se associe à formação e ao acúmulo de placa bacteriana com indução da lesão inicial por alteração do meio, ocasionando um aumento específico da microflora e agindo como irritante local, estes fatores não desencadeiam desenvolvimento das lesões teciduais de forma isolada. (ARAI *et al.*, 1990; GEMMELL; SEYMOUR, 1994, 1995; SAWA *et al.*, 1999; GEMMELL *et al.*, 2002; JARNBRING *et al.*, 2002).

Devem-se considerar outras condições influenciando a progressão da doença, como a ativação, supressão das células inflamatórias e as reações imunopatológicas (COLE *et al.*, 1987; ARAI *et al.*, 1990; VIEIRA, 2000; VIEIRA *et al.*, 2001).

Algumas pesquisas revelam que as alterações hormonais que ocorrem durante a gravidez agravam o processo inflamatório gengival (WILLIAMS, PAQUETTE 2005),

contemplando a possibilidade de que a doença periodontal possa ocasionar problemas na gravidez. (COLLINS JG *et al.* 1994).

Também foram encontradas evidências que alguma dessas citocinas poderiam estar envolvidas nos casos de nascimentos de crianças pré-maturas e de baixo peso (MC GAW, 2002, YEO *et al.*, 2005). Onde participam da ruptura das membranas.

As infecções periodontais podem servir como reservatório para translocação de bactérias periodontopatogênicas e seus produtos pela corrente sanguínea até a unidade fetoplacentária. Neste local, as toxinas bacterianas podem levar à necrose placentária, aborto espontâneo, malformações, baixo peso ao nascimento ou à morte dos recém-nascidos. (ARCE *et al.*, 2009; COLLINS *et al.*, 1994; REZENDE, MONTENEGRO, 2002)

A doença periodontal se associa a um complexo microbiano (com cerca de mais 500 micro-organismos – com sua maioria contendo alta virulência). *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, entre outras bactérias do periodonto, são específicas para a cavidade oral, podendo se disseminar para outras regiões do corpo, o que reforça a tese de uma infecção focal de origem bucal.

Durante a gravidez normal, os níveis intra-amnióticos destes mediadores (Interleucinas, Fator de Necrose Tumoral e Prostaglandinas), podem subir de forma fisiológica até um limiar ser atingido a um ponto no qual a dilatação do colo uterino e o parto são induzidos. A produção anormal destes mediadores (em grande quantidade) no cenário da infecção pode provocar um parto pré-maturo e baixo peso recém-nascido.

No presente trabalho, foi realizada uma pesquisa bibliográfica (revisão de literatura), na base de dados SciELO, PUBMED, MEDLINE e Revistas de Periodontia, com o objetivo de coletar estudos sobre a relação/influência da periodontite e a gravidez (parto pré-termo e baixo peso ao nascer).

Dessa forma, a hipótese de que uma inflamação local na cavidade oral pode estar afetando o curso natural da gestação, nos fez procurar estudos que comprovem, ou não, o envolvimento mesmo a distância dessas citocinas inflamatórias. Portanto, o objetivo geral foi verificar a possibilidade de influência da Periodontia no desfecho da gestação. E os objetivos específicos são analisar, através da revisão bibliográfica de estudos, os níveis de relação entre Gravidez e Periodontite, realizar um levantamento de casos onde o parto prematuro, bebês com baixo peso ao nascer e a restrição do crescimento intra-uterino, estão ligados à periodontite. E, os casos onde essa relação não é contestada. Fazendo, assim, uma análise dessa influência.

Para as buscas nos bancos de dados foram utilizadas as seguintes palavras-chave: Periodontite, gravidez, baixo peso ao nascer, pré-termo e gestação.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A doença periodontal engloba uma série de alterações patológicas que ocorrem no periodonto. Existem inúmeras doenças periodontais, podendo ser agrupadas em dois grandes grupos: gengivite e periodontite. Na gengivite, apenas a mucosa de recobrimento alveolar é alterada. Na periodontite, envolve tecidos moles, os tecidos duros (osso alveolar) e de sustentação (ligamento periodontal e cemento radicular). Quando os microrganismos se aderem ao dente, junto às gengivas, ocorre a inflamação da gengiva (LOURO PM. *Et al*, 2001).

Quando a flora microbiana da gengivite é reduzida, a gengivite regride voltando a normalidade. Embora não exista uma comprovação, pode-se dizer que, caso uma gengivite não seja tratada, o processo patológico tende a atingir os tecidos duros, alterando-os, ocasionando uma periodontite. A principal alteração na periodontite é a reabsorção do osso alveolar e o desaparecimento do ligamento periodontal (fibras que unem o osso ao dente). (LOURO PM., *et al*, 2001).

Há uma acentuada diferença entre a flora microbiana presentes na gengivite e aquela que é estabelecida na periodontite. Na gengivite, predominam as bactérias gram-positivas, aeróbicas, sacarolíticas e imóveis. Já na periodontite, predominam bactérias gram-negativas, anaeróbias ou microaerófilas, proteolíticas e móveis. (LOURO PM., *et al*, 2001).

A doença periodontal é causada por um pequeno grupo de bactérias, onde predominam as gram-negativas, anaeróbias ou microaerófilas, que colonizam a área subgengival (PAGE; KORNMAN 1997). A maioria das periodontites humanas é causada por *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus* e *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. Infecções por estes microorganismos podem se transformar em reservatórios crônicos de lipopolissacarídeos (que elicitam a interleucina 1 beta e a prostaglandina E2) (LOURO *et al.*, 2001), que podem ter como destino as membranas placentárias através da corrente sanguínea (bacteremia).

Isto poderia explicar a associação encontrada entre doença periodontal e baixo-peso. Durante a gestação, os níveis de PGE2 e de Fator de Necrose Tumoral (TNF) aumentam de forma progressiva, até atingir um limiar crítico, que induzirá o trabalho de parto. Produzidas no periodonto, estas moléculas poderiam cair na circulação, e, ao atravessarem a placenta, elevam os níveis de PGE e TNF no líquido amniótico. (LOURO *et al.*, 2001).

As citocinas podem também ser essenciais na participação do processo de ruptura de membranas. O TNF e a Interleucina-1 podem induzir a liberação de proteases (colagenase, elastases e outras) dos macrófagos, que digerem as membranas fetais, causando a ruptura. (LOURO *et al.*, 2001).

Múltiplas pesquisas alegam que a infecção materna pode ser fator predisponente para o nascimento prematuro (PASSANEZI *et al.* 2007). A primeira evidencia que sugeriu essa relação da infecção materna com o bebê, ocorreu com a associação entre microrganismos vaginais e o parto prematuro. A partir disso, levantou-se uma questão a ser observada: a interação entre infecções vaginais isoladas, infecções à distância e a sua relação com o parto prematuro (GIBBIS *Et al.* 1992).

Estes efeitos estariam ligados aos micro-organismos que tem o periodonto como fonte, com possibilidade de desencadear uma reação inflamatória através de mediadores pró-inflamatórios (as prostaglandinas e fator de necrose tumoral), afetando na coesão fetoplacentária, podendo levar a um parto pré-termo. (SERT *et al.*, 2011).

Uma das formas para associar prematuridade com infecção periodontal é a cultura do fluido amniótico em pacientes com membranas íntegras no momento do parto, para tentar encontrar a presença de microrganismos e seus produtos, podendo então, associar a doença periodontal com o parto prematuro. (ARCE *et al.* 2009).

As prováveis relações entre doenças periodontais e parto pré-termo são:

1. Bactérias que causam doenças periodontais podendo se disseminar pelo organismo (através da corrente sanguínea) e causar infecção na placenta, favorecendo o parto prematuro;
2. Lipopolissacarídeos oriundos da infecção periodontal podendo ser disseminados pela corrente sanguínea, induzindo células sintetizadoras de prostaglandinas e TNF- α , além da IL-1, elevando seu fluxo no fluido gengival, onde têm sido identificados (MACHUCA *et al.* 1999);
3. Os mediadores inflamatórios produzidos de forma localizada nos tecidos inflamatórios podendo entrar na circulação e atuar como fonte sistêmica de citocinas fetotóxicas. (COLLINS *et al.* 1994; GENCO *Et al.* 1998; MACHIAVELLI *et al.* 2008; MACHUCA *et al.* 1999; OFFENBACHER *et al.* 1993; OFFENBACHER *et al.* 1998).

Alguns estudos não comprovam a periodontite como fator de risco para pré-termo e baixo peso ao nascer, como os realizados na Malásia (por Ali e Abidin), envolvendo populações específicas. (ABIDIN *et al.*, 2012)

A contradição entre diversos estudos pode ser explicada pela ausência da padronização internacional dos critérios de definição da doença periodontal, dificultando a comparação dos resultados de diferentes populações.

ASSOCIAÇÃO DA DOENÇA PERIODONTAL E PARTO PRÉ-MATURO/BAIXO PESO

1. DOENÇA PERIODONTAL

A doença periodontal é uma infecção bacteriana que faz parte do quadro de doenças que acometem o periodonto (MORRISON; RAMFJÖRD, 1980; McFALL *et al.*, 1989; MICHALOWICZ *et al.*, 1991; GENCO, 1992; GRBIC *et al.*, 1995; CHAE *et al.*, 1997).

A doença periodontal inflamatória tem relação direta com o comprometimento dos tecidos que formam o periodonto, ocasionando alterações de suas propriedades histofisiológicas normais (SAWA *et al.*, 1999; GEMMELL *et al.*, 2002).

Havendo acúmulo de placa bacteriana, ocorre o primeiro sinal de alteração na região da gengiva, sendo ele, o sangramento. Surgindo eritema linear gengival, o que caracteriza a gengivite. Se houver persistência do acúmulo de placa bacteriana alguns dias após os primeiros sinais da gengivite, lesões no sulco gengival começam a surgir, prejudicando uma parte tecido conjuntivo. (PAGE; SHROEDER, 1976).

Como primeiro passo para a formação de bolsa periodontal (aprofundamento patológico do sulco gengiva), nota-se uma migração e proliferação das células do epitélio juncional. Ocorrendo, de forma simultânea, a expansão da lesão em sentido apical e lateral. Ocorre também o aumento do número de células inflamatórias polimorfonucleares (que ocupam a região das fibras colágenas junto com o plasma extravasado) e vasodilatação. Caracterizando a lesão inicial da periodontite, em resposta a fatores quimiotáticos, que são liberados na região do sulco gengival (PAGE; SCHROEDER, 1976; GENCO *et al.*, 1998).

A periodontite é considerada uma doença infecciosa inflamatória multifatorial, que é desencadeada por microrganismos, onde os mecanismos imunológicos intrínsecos (correspondentes às reações do hospedeiro) influenciam diretamente e assim sendo mantida. (WANG *et al.*, 1999; WILSON, 1999).

Aproximadamente uma semana após as primeiras modificações gengivais, junto das características inflamatórias, ocorre perda de 60% do colágeno existente no periodonto; o infiltrado inflamatório ocupa 10% do tecido conjuntivo e após quinze a vinte dias, se inicia a perda óssea. Nesta fase lesão está estabelecida e o processo pode permanecer estável por longo tempo ou evoluir, para o que chamamos de lesão avançada (PAGE; SCHROEDER, 1976; GENCO *et al.*, 1998).

Ao chegar no estágio avançado, há uma superfície gengival ulcerada, com supuração, áreas de fibrose, destruição do ligamento periodontal, sangramento crevicular, bolsa periodontal com profundidade de 5 a 6 mm, mobilidade de elementos dentários e sua eventual esfoliação (PAGE; SCHROEDER, 1976; GENCO *et al.*, 1998).

De acordo com alguns autores, a patogênese das lesões crônicas além de estar associada à interação entre microflora, resposta do hospedeiro e influências de fatores secundários, o polimorfismo genético também pode estar associado, podendo, então, ser um fator determinante de certos aspectos imunológicos da doença (HENNING *et al.*, 1999; TAKASHIBA *et al.*, 1999; ARMITAGE *et al.*, 2000; MATESANZ *et al.*, 2005; CHEN *et al.*, 2006).

2. PARTO PRÉ-MATURO

É considerado parto pré-termo (PPT) quando ocorre antes de 37 semanas de gestação (259 dias). Concomitantemente, é recém-nascido de baixo-peso aquele com peso inferior a 2.500 g.

Os limites inferiores para o parto pré-termo e para o baixo-peso, embora omissos pelas definições internacionais, parecem estar situados, respectivamente, em 22 semanas e em 500 g.

O parto pré-termo é a causa principal de morbidade e de mortalidade perinatal e um dos principais responsáveis pela mortalidade infantil.

O parto pré-termo pode ser dividido de acordo com a idade gestacional em:

- Prematuridade extrema, < 28 semanas (5%).
- Prematuridade grave, 28-30 semanas (15%).
- Prematuridade moderada, 31-33 semanas (20%).
- Prematuridade quase-termo, 34-36 semanas (60%).

3. PAPEL DAS CITOCINAS

a. Prostaglandina E2 (PGE2)

Muitos estudos ressaltam a importância da prostaglandina no processo de reabsorção óssea que ocorre na doença periodontal (TANI-ISHII *et al.*, 1995, UEDA *et al.*, 1995, WANG *et al.*, 1997).

A prostaglandina constitui uma substância peptídica, sendo sintetizada a partir da metabolização do ácido araquidônico através da cicloxigenase, por meio da secreção e ativação da enzima fosfolipase A2, e liberada por vários tipos celulares em resposta a diversos estímulos (FIGUEIREDO, 1997).

Segundo Yamasaki *et al.* (1997), a prostaglandina E2 tem papel essencial na atividade ósteo-reabsortiva. Conforme as células inflamatórias são ativadas, ocorre uma liberação local de ácido araquidônico da membrana plasmática da célula. Os tecidos periodontais inflamados apresentam uma elevação substancial de araquidonato livre, sendo oxidativamente metabolizado pelas células mononucleares via cadeia da ciclooxygenase, gerando a produção da Prostaglandina E2 (molécula potente para reabsorção óssea), a qual se tem mostrado elevada na presença de lesões periodontais, correlacionando-se com períodos de atividade da doença periodontal.

Diversos experimentos onde foram colhidas culturas de células animais, demonstram que a prostaglandina induz à formação de células osteoclasticas e tem reabsorção óssea *in vitro* (UEDA *et al.*, 1995).

Porém, não foram observados receptores para a prostaglandina em osteoclastos maturados. De acordo com observações experimentais, alguns estudos sugerem que o osteoblasto é a célula-alvo da prostaglandina. (OFFENBACHER, 1997).

Os osteoblastos representam uma importante fonte de Fosfatase Alcalina Óssea (FAOs) e a liberação local de prostaglandina (especialmente a prostaglandina E2) estimula a produção desses fatores. (TATAKIS *et al.*, 1993).

Foi demonstrado por muitos autores que a IL-1 α também pode ser secretada por osteoblastos (além dos macrófagos), em resposta à estimulação antigênica pelo LPS. Por outro lado, a IL-1 α estimula a liberação de prostaglandina E2, por tais células, mecanismos provavelmente relacionados com a indução para a secreção da fosfolipase A2, mediada por essa citocina. A prostaglandina age aumentando a expressão de receptores para IL-1 α nos osteoblastos (TATAKIS, 1993, UEDA *et al.*, 1995).

Isto indica que os FAOs e as prostaglandinas, por meio de mecanismos autócrinos e parácrinos, interagem com os osteoblastos. (TATAKIS, 1993; UEDA *et al.*, 1995).

b. TNF- α

Após receber o estímulo de certos componentes das bactérias Gram-negativas, TNF- α é produzido, atuando na ativação dos osteoclastos, estimulando a reabsorção óssea. Também auxilia os leucócitos na adesão às células endoteliais, aumentando a sua capacidade de fagocitose e a sua quimiotaxia (UEDA *et al.*, 1995, TANI-ISHII *et al.*, 1995, WANG *et al.*, 1997).

O TNF- α está fortemente envolvido na patogênese da doença periodontal como mediador da destruição tecidual. (BOSTROM *et al.* 1998). O TNF- α atua com a IL-1 e a IL-6, promovendo reabsorção óssea. (TANI-ISHII *et al.*, 1995, WANG *et al.*, 1997; OKADA & MURAMAKI, 1998).

O TNF- α tem ação semelhante à IL-1 α quando relacionado à reabsorção óssea, exercendo efeitos indiretos (estimulando a produção local de prostaglandina), além de agir induzindo a secreção de metaloproteinases (que atuam na dissolução da matriz orgânica secretada pelo osteoblasto, ocasionando a perda óssea local). (TANI-ISHII *et al.*, 1995, WANG *et al.*, 1997). De acordo com Torabnejad (1994), o efeito ósteo-reabsortivo do TNF- α parece ser prostaglandina-dependente.

4. PLAUSIBILIDADE

A gengivite e a periodontite acometem de 30 a 100% das mulheres durante a gravidez; E, com a alta incidência da periodontite neste grupo de pacientes, torna-se necessário o conhecimento dos fatores que levam a este quadro (PASSANEZI, 2007).

A microbiota desempenha papel etiológico desencadeador na resposta imunológica local, resultando em liberação de diversas citocinas e quimiocinas e sofrendo fortes influências sistêmicas, como modificações hormonais – que não causam por si só as lesões, mas potencializam o quadro infeccioso e a lesão tecidual associada à própria resposta (PASSANEZI, 2007).

De acordo com Di Placido e colaboradores (1998), através de cultura de placa bacteriana de mulheres durante todo o período da gravidez, relataram haver crescimento seletivo de microbiota periodontopatogênica (principalmente da *Prevotella intermedia*) entre o terceiro e quarto mês de gestação (período que coincide com o início clínico das lesões gengivais maternas). (DI PLACIDO *et al.*, 1998).

Devido ao estradiol, o estrogênio e a progesterona funcionarem como fatores de crescimento bacteriano, permitindo maior captação de nutrientes, aumento do metabolismo e, conseqüentemente, crescimento populacional, ocorre o aumento da *Prevotella intermedia* no periodonto de gestantes (KORNMAN, 1980). Em estudos mais recentes, a literatura relata estas mesmas alterações metabólicas para outras bactérias Gram- periodontopatogênicas (LIN, 2007; JAKOBSSON *et al.*, 2008; YOKOYAMA *et al.*, 2008)

Já sabidamente, variações hormonais influenciam fisiologicamente diversas condições no sexo feminino, como a puberdade, ciclo menstrual, gestação, climatério, e, podendo influenciar, da mesma forma, nas condições bucais, levando ao estabelecimento ou exacerbação de gengivites, ao surgimento de “granulomas” gengivais gravídicos e à progressão de periodontites preexistentes (PASSANEZI, 2007).

No início da década de 70, Deasy, M. J. *et al.* destacaram haver associação entre as variações hormonais na gravidez, bem como a participação específica do estrogênio, da progesterona, na exacerbação da resposta inflamatória gengival da gestante.

Através de imuno-histoquímica, Thomsom e colaboradores (1982) e Eriksen e colaboradores (1988) demonstraram a presença de receptores para estrogênio e progesterona no tecido conjuntivo do ligamento periodontal, no osso alveolar e no periósteo associado ao mesmo. Como a gravidez é um estado hiperestrogênico, a literatura associa às modificações nos níveis de estrogênio, achados como a diminuição da queratinização epitelial e aumento da hidrofilia nas glicosaminoglicanas do tecido conjuntivo subepitelial no periodonto, tornando a permeabilidade do sulco gengival às bactérias aumentada, facilitando a difusão das toxinas bacterianas para a lâmina própria.

A progesterona possui ação vasodilatadora capaz de estimular a produção de prostaglandinas, além de desempenhar papel quimiotático inicial para neutrófilos, o que potencializa a ação do estrogênio no aumento da permeabilidade tecidual superficial e na difusão de bactérias do sulco gengival para o conjuntivo (REINHARDT, 1999; MACHTEI, 2004).

Ao realizar uma análise imuno-histoquímica da expressão de proteínas receptoras para estrogênio e para progesterona, através de amostras provenientes do periodonto de mulheres grávidas, a ação do estrogênio na exacerbação da periodontite foi associada como de efeito direto, enquanto a progesterona afetaria os tecidos

gingivais de maneira indireta, potencializando a ação “pró-inflamatória” do estrogênio. (XIE, SHU 2003).

5. MATERIAIS

Alguns estudos têm associado a doença periodontal a partos prematuros e nascimento de crianças de baixo peso (JEFFCOAT *et al.* 2001; LOPEZ *et al.*, 2002). Trabalhos comprovaram a hipótese de que, se as mães fossem acometidas por doenças periodontais, aumentaria a probabilidade de terem parto prematuro (SCANNAPIECO 1998; JEFFCOAT *et al.* 2001; LOPEZ *et al.*, 2002), ao passo que outros não observaram essa correlação (KARIM *et al.*, 2005.; GONTIJO *et al.*, 2003).

Alguns autores, ao avaliarem a associação entre a doença periodontal e nascimentos prematuros e/ou de baixo peso, tentaram identificar quais bactérias estariam relacionadas à patogênese periodontal, podendo afetar o desenvolvimento fetal e a idade gestacional.

Outros estudos sugerem que esta associação poderia ser mais bem indicada pelos níveis de mediadores inflamatórios no fluido gengival, tais como prostaglandina E2 (PG- E2) e interleucina 1 beta (IL-1 β) ou pela presença de anticorpos (maternos e/ou fetais) específicos para os patógenos periodontais. (ALVES RT. *et al.*, 2007).

Em um estudo prospectivo, onde participaram 1.313 gestantes, após o parto, os registros médicos foram consultados para determinar a idade gestacional de cada bebê ao nascimento. Os resultados demonstraram uma associação entre a doença periodontal (entre a 21a e a 24a semanas de gestação) e o consequente nascimento prematuro. (JEFFCOAT *et al.*, 2001).

Offenbacher *et al.* (2001), ainda em 2001, determinaram que a doença periodontal materna contribui para o risco de prematuridade e baixo peso, sendo fator de risco independente para prematuros, baixo peso e restrição do crescimento fetal.

Em 2004, um estudo caso-controle, a análise estatística dos dados demonstrou uma associação significativa entre a periodontite localizada e prematuridade. Para os autores, a presença da periodontite localizada aumenta a possibilidade em 5,46 vezes de nascimentos prematuros (RADNAI *et al.*, 2004).

Marin *et al.* (2005) realizaram um estudo com 152 gestantes, onde os resultados demonstraram que sangramento e presença de bolsa periodontal foram significativamente maiores em mulheres que deram à luz bebês com baixo peso (<2.500g), em comparação às mulheres cujos bebês tinham peso normal (entre 2.500-3.499g). Associando, de forma estatística, a doença periodontal em gestantes com a redução de peso infantil ao nascimento.

Em um estudo prospectivo realizado no ano de 2005, após o nascimento dos bebês e coleta dos dados, verificou-se a relação entre a doença periodontal e a prematuridade com baixo peso. E, mesmo após ajuste para variáveis independentes, a razão de chances destes nascimentos em relação à exposição ao risco foi de 1,9, sugerindo haver associação da doença periodontal materna com o nascimento de bebês prematuros de baixo peso. (RAJAPAKSE *et al.*, 2005).

Alves e Ribeiro (2006) avaliaram a condição periodontal de 59 puérperas, e os resultados demonstraram associação significativa entre a presença de doença periodontal e nascimentos prematuros e/ou de baixo peso.

Ao analisar regressão logística múltipla, *Porphyromonas micros* e *Campylobacter rectus* foram significativamente associados ao nascimento de bebês prematuros de baixo peso ($P < 0,01$ e $P < 0,05$ respectivamente), podendo influenciar no aumento do risco para estes nascimentos. (Buduneli *et al.* 2005)

Um estudo caso-controle desenvolvido para avaliar 161 gestantes, a composição da microbiota do espaço periodontal e o nascimento de bebês prematuros, os resultados demonstraram que a profundidade de bolsa periodontal era

significativamente maior em mulheres com bebês prematuros de baixo peso em comparação às mulheres com bebês a termo de peso normal. Houve uma associação significativa entre o número de bactérias anaeróbias e a presença de periodontite, (sendo os patógenos periodontais significativamente mais elevados entre as mães com bebês prematuros), revelando uma possível associação entre a periodontite, causada por bactérias anaeróbias Gram-negativas e nascimentos prematuros de baixo peso. (ÚRBAN *et al.*, 2006).

Em outro estudo de Offenbacher *et al.* (1996) realizado com 124 gestantes na Carolina do Norte, constatou-se que mulheres que tiveram parto pré-termo apresentaram maior extensão e gravidade de doença periodontal e foi verificado que a presença de doença periodontal apresenta um risco 7,5 vezes maior de ocorrer parto pré-termo. No ano de 1998, dois estudos confirmaram os achados de Offenbacher *et al.* (1996).

Ao realizar um estudo com 110 mulheres tailandesas, foi possível concluir que a saúde periodontal materna deficiente é um potencial fator de risco independente para baixo peso ao nascer. (DASANAYKE, 1998).

Ao avaliar a condição periodontal de 59 mulheres americanas que tiveram parto pré-termo espontâneo e 44 com parto no termo, e observaram associação significativa entre doença periodontal avançada e PPT (OR=3,4; 95% IC 1,5 a 7,7). (GOEPFERT *et al.* 2004).

Foram examinadas 41 mulheres húngaras que tiveram bebês de baixo peso e/ou pré-termo e outras 44 cujas crianças apresentaram peso adequado e idade gestacional normal. Foi observada uma associação significativa entre periodontite inicial localizada e parto pré-termo (OR=5,46; $p=0,001$). No grupo periodontite, o peso dos recém-nascidos foi menor em relação aos do grupo controle ($p=0,047$). (RADNAI *et al.* 2004).

Molitero *et al.* (2005) identificaram um risco significativo entre doença periodontal e BPN (OR: 3,48, 95% IC: 1,17-10,36).

Estudos como de Marin *et al.* 2005 e Jeffcoat *et al.* 2001 encontraram associação entre doença periodontal e nascimento de bebês prematuros e/ou baixo peso.

Achados de Moreu *et al.* 2005 e Farrell *et al.* 2006 constataram associação entre doença periodontal e nascimento de bebês prematuros e/ou baixo peso. (Estes estudos não incluíram gestantes fumantes na amostra).

Davenport *et al.* realizaram 2 estudos em Londres. No primeiro (em 1998), com uma amostra com 800 mulheres, a presença de doença periodontal destrutiva representou uma chance, pelo menos, três vezes maior de ocorrência de PPT. Já no segundo estudo (em 2002), ao realizar avaliação periodontal em 743 mulheres, e os dados não mostraram evidências de que a doença periodontal materna pudesse ter relação com um risco aumentado de parto pré-termo/baixo peso ao nascer.

Noack *et al.* (2005) analisaram critérios clínicos periodontais de 101 mulheres grávidas germânicas e verificaram que nenhum parâmetro associado à periodontite aumentou o risco para contrações prematuras ou para a PPTBPN.

Michalowick *et al.* (2009) também não associaram a doença periodontal com nascimentos de bebês prematuros/baixo peso.

Buduneli *et al.* (2005) desenvolveram um estudo caso-controle com 181 mulheres, divididas em 2 grupos (bebês prematuros/baixo peso e bebês a termo de peso normal) onde não foram encontradas diferenças significantes entre os grupos quanto aos parâmetros periodontais adotados ($P > 0,05$).

Um estudo realizado por MOORE *et al.*, (2005) com 154 mulheres inglesas, não constatou diferença significativa entre os grupos com relação aos parâmetros clínicos periodontais analisados e parto pré-termo.

Estudo observacional prospectivo também não encontrou tal associação (TENG *et al.* 2002).

Em um estudo caso-controle, os resultados não demonstraram nenhuma evidência na associação entre doença periodontal materna e prematuridade e baixo peso ao nascer (DAVENPORT *et al.*, 2002).

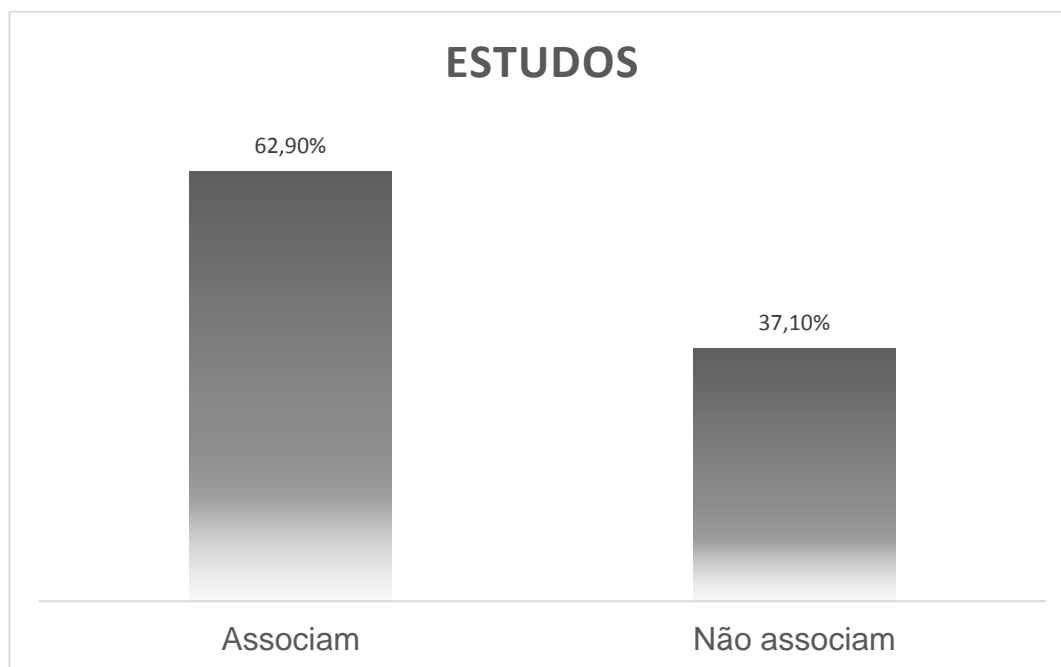
Para testar a relação entre a doença periodontal em gestantes e o baixo peso ou a prematuridade ao nascimento, foi realizado um estudo transversal com 449 parturientes. A presença de bolsa periodontal em um sítio em dado momento, foi associada à prematuridade, mas, após avaliar outros fatores de risco presentes, esta associação desapareceu. Sendo, então, rejeitada a hipótese de associação entre doença periodontal e os três eventos pesquisados neste estudo. (LUNARDELLI; PERES, 2005).

Em uma coorte de 227 gestantes (livres de tabagismo, consumo alcóolico e outras drogas abusivas durante a gestação) também não encontraram associação entre a doença periodontal e prematuridade/baixo peso ao nascer, sugerindo que estudos anteriores tenham sido mascarados por esses confundidores residuais. (RAJAPAKSE *et al.*, 2008)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

ESTUDOS	ASSOCIAÇÃO
JEFFCOAT <i>et al.</i> , 2001	SIM
OFFENBACHER <i>et al.</i> 2001	SIM
DAVENPORT <i>et al.</i> , 2002	NÃO
RADNAI <i>et al.</i> , 2004	SIM
LUNARDELLI; PERES, 2005	NÃO
MARIN <i>et al.</i> 2005	SIM
RAJAPAKSE <i>et al.</i> , 2005	SIM
ALVES E RIBEIRO 2006	SIM
BUDUNELI <i>et al.</i> 2005	SIM
ÚRBAN <i>et al.</i> , 2006	SIM
OFFENBACHER <i>et al.</i> 1996	SIM
DASANAYKE, 1998	SIM
DAVENPORT <i>et al.</i> 1998	SIM
DAVENPORT <i>et al.</i> 2002	NÃO
GOEPFERT <i>et al.</i> 2004	SIM
MOORE <i>et al.</i> , 2005	NÃO
MOLITERNO <i>et al.</i> 2005	SIM
NOACK <i>et al.</i> 2005	NÃO
TENG <i>et al.</i> 2002	NÃO
MOREU <i>et al.</i> 2005	SIM
FARRELL <i>et al.</i> 2006	SIM
MICHALOWICK <i>et al.</i> 2009	NÃO
RAJAPAKSE <i>et al.</i> , 2008	NÃO
LOPEZ <i>et al.</i> , 2002	SIM
SCANNAPIECO 1998	SIM
KARIM <i>et al.</i> , 2005	NÃO
GONTIJO <i>et al.</i> , 2003	NÃO

RESULTADOS DOS ESTODOS	ASSOCIAM	NÃO ASSOCIAM
	17 estudos	10 estudos



Diversos estudos foram revisados, sendo possível concluir que existe evidência de associação entre a doença periodontal, prematuridade e/ou baixo peso ao nascer.

Embora a maioria aponte para uma associação plausível, tendo a doença periodontal como fator de risco, o assunto precisa ser mais investigado, pois a relação causal ainda permanece hipotética.

A plausibilidade biológica da associação é fundamentada pela indução dos patógenos periodontais e produção de mediadores inflamatórios, que são capazes de afetar o desenvolvimento do feto e levar ao trabalho de parto antes do tempo ao alcançarem as membranas placentárias (através da bacteremia).

Dessa forma, a doença periodontal, quando negligenciada pela gestante, pode influenciar no desenvolvimento do feto e no possível parto pré-maturo. Como existem divergências entre metodologias, o pareamento dos trabalhos e análise dos resultados das pesquisas torna-se complexo.

Entretanto, uma verdade se mantém, o tratamento periodontal da gestante deve ser priorizado. Pois através do tratamento, mesmo antes da gestação, a probabilidade de manutenção da saúde tanto materna quanto fetal se mantém pelo período gestacional. Sendo importante ressaltar que, mesmo iniciando o tratamento após descobrir a doença periodontal já em gestação, os riscos a esses desfechos diminuem significativamente.

REFERÊNCIAS

AARESTRUP, B. J. V.; SALES, L. A. R.; AARESTRUP, F. M. Doença periodontal: história natural e influência da gravidez: revisão de literatura. **Boletim do Centro de Biologia da Reprodução**, Juíz de Fora, v. 27, n. ½, p. 41-47, 2008

ALI, T.B, ABIDIN, K. Z. Relationship of periodontal disease to pre-term low birth weight infants in a selected population – a prospective study. **Community Dent Health**. 2012. Mar; 29 (1):100-5.

ALVES, R.T.; RIBEIRO, R.A. Relationship between maternal periodontal disease and preterm low birth weight babies. **Braz Oral Res**, v. 20, n. 4, p. 318-323, 2006.

ALVES RT., RIBEIRO RA., COSTA LRRS. Associação entre doença periodontal em gestantes e nascimentos prematuros e/ou de baixo peso: um estudo de revisão. **HU rev.**, Juiz de Fora, v.33, n.1, p.29-36, jan./mar. 2007

ARAI, K.; LEE, F.; MIYAJIMA, A. Cytokines: coordinators of immune and inflammatory responses. **Ann. Ver. Biochem.**, v. 59, p. 783-836, 1990.

ARCE RM, BARROS SP, WACKER B, PETERS B, MOSS K, OFFENBACHER O. Increased TLR4 expression in murine placentas after oral infection with periodontal pathogens. **Placenta**. 2009;30(2):156-62.

BARROS VER., PALHARES DB. CAMPOS PA., MIGLIOLLI AM., VIEIRA FO., PALHARES MG., MARTINS AS. Doença Periodontal: Patógenos e Prematuridade. **Arquivo Brasileiro de Odontologia** v.10 n.1, p. 1-14, 2014

BUDUNELI, N.; BAYLAS, H.; BUDUNELI, E. *et al.* Periodontal infections and pre-term low birth weight: a case-control study. **J Clin Periodontol**, v. 32, n. 2, p. 174-181, 2005.

COLE, K. L.; SEYMOUR, G. J.; POWELL, R. N. Phenotypic and functional analysis of T cells extracted from chronically inflamed human periodontal tissues. **J. Periodontol.**, v. 58, p. 569-573, 1987.

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.

Consensus Report for Periodontal Disease: pathogenesis and microbial factors. **Ann Periodontol** 1996;1:926-32.

Davenport ES, Williams CECS, Sterne JAC, Sivapathasundram V, Fearne JM, Curtis MA. The east London study of maternal chronic periodontal disease and preterm low birth weight infants: study design and prevalence data. **Ann Periodontol** 1998; 3:213-221.

DAVENPORT, E.S.; WILLIAMS, C.E.; STERNE, J.A. *et al.* Maternal periodontal disease and preterm low birthweight: case control study. **J Dent Res**, v. 81, n. 5, p. 313-318, 2002.

DEASY, M. J. *et al.* The effect of estrogen, progesterone and cortisol on gingival inflammation. **J. Periodontal. Res.**, v. 7, n. 2, p. 111-24, 1972.

DI PLACIDO, G. *et al.* Gingival hyperplasia in pregnancy. II. Etiopathogenic factors and mechanisms. **Minerva Stomatol.**, v. 47, p. 223-30, 1998.

ERIKSEN, E. F. *et al.* Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast-like cells. **Science.** v. 241, n. 4861, p. 84-6, 1988.

FARRELL M, IDE M, WILSON RF. The relationship between maternal periodontitis, adverse pregnancy outcome and miscarriage never smokers. *J. Periodo* 2006; 115–120.

GEMMEL, E.; YANAZAKI, K.; SEYMOUR, G. J. Destructive periodontitis lesions are determined by nature of the lymphocytic response. **Crit. Rev. Oral Biol. Med.**, v. 13, p. 17-34, 2002.

GEMMELL, E.; SEYMOUR, G. J. **$\gamma\delta$ T Lymphocytes in Human Periodontal Disease Tissue.** *J. Periodontol.*, v. 66, p. 780-785, 1995.

GEMMELL, E.; SEYMOUR, G. J. Modulation of Immune Responses to Periodontal Bacteria. **Curr. Opin. Periodontol.**, v. 2, p. 8-18, 1994.

GENCO, R. J. *et al.* Models to evaluate the role of stress in periodontal disease. **Ann. Periodontol.**, v. 3, p. 288-302, 1998.

GIBBIS RS, ROMERO R, HILLIER SL, ESCHENBACH DA, SWEET RL. A review of premature birth and subclinical infection. **Ann J Obstet Gynecol.** 1992;166(5):1515-28

GOEPFERT AR, JEFFCOAT MK, ANDREWS WW, FAYE-PETERSEN O, CLIVER SP, GOLDENBERG RL, HAUTH JC. Periodontal disease and upper genital tract inflammation in early spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 2004 104(4):777-783.

GONTIJO GR, SABA-CHUFJI E, SIMONI JL, RAMALHO SA, MANTESSO A. **Prevalência da doença periodontal em mulheres com parto pré-termo.** *RGO* 2003; 51(4):353-7.

JARNBRING, F. *et al.* **Quantitative assessment of apoptotic and proliferative gingival keratinocytes in oral and sulcular epithelium in patients with gingivitis and periodontitis.** J. Clin. Periodontol., v. 29, p. 1065-71, 2002.

JEFFCOAT, M.K.; GEURS, N.C.; REDDY, M.S. *et al.* Periodontal infection and preterm birth: results of a prospective study. **J Am Dent Assoc**, v. 137, n. 7, p. 875-880, 2001.
JEFFCOAT MK, GEURS NC, REDY MS, GOLDENBERG RL, HAUTH JC. Current evidence regarding periodontal disease as a risk factor in preterm birth. **Ann Period** 2001; 183-88.

KARIM J, PATRÍCIA CD, ANNETE PD, MIRIAM HA, MARY DA, PANOS P. Markers of periodontal infection and preterm birth. **American Journal of Obstetrics and Gynecology** 2005; 192:513-9.

KORNMAN, K. S. *et al.* The subgingival microbial flora during pregnancy. **J. Periodontol. Res.**, v. 15, n. 2, p. 111-22, 1980.

LOPEZ 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.

LOURO PM.; PM., FIORI HH.; LOURO PF^o.; STEIBEL J; FIORI RM. **Doença periodontal na gravidez e baixo peso ao nascer.** o Jornal de Pediatria - Rio de Janeiro - Vol. 77, Nº1 , p. 23-28, 2001.

MACHIAVELLI JL, PIO S. Medicina periodontal: uma revisão de literatura. **Odontologia Clín-Científ.** 2008;7(1):19-23.

MACHUCA G, KHOSHFEIZ O, LACALLE JR, MACHUCA C, BULLÓN P. **The influence on general health and socio-cultural variables on the periodontal condition of pregnant women.** J Periodontol. 1999;70(7):779- 85.

MARIN , C.; SSGURA-EGEA , J. J.; MARTÍNEZ-SAHU QUILLO , A. *et al.* Correlation between infant birth weight and mother's periodontal status. **J Clin Periodontol**, v. 32, p.239-304, 2005.

MCGAW T. **Periodontal disease and preterm delivery of lowbirth-weight infants.** J Can Dent Assoc, 2002; 68(3): 165-169.

MOORE, S.; IDE, M.; COWARD, P.Y. *et al.* A prospective study to investigate the relationship between periodontal disease. **Br Dent J**, v. 197, n. 5, p. 251-258, 2004.

MOORE S, RANDHAWA M, IDE M. A case-control to investigate na association between adverse pregnancy outcome and periodontal disease. **J Clin Periodontol** 2005; 32(1):1-5.

MOREU G, TÉLLEZ L, GONZÁLEZ-JARANAY M. Relationship between maternal periodontal disease and low-birth-weight pre-term infants. **J. Clin.Periodontol.** 2005; 32: 622–627.

NAVES RC., NOVAES VM., SADIGURSKY LM., VIANA AMV. **Doença periodontal em mães com parto prematuro/recém-nascidos com baixo peso: estudo piloto.** Innov Implant J, Biomater Esthet, São Paulo, v. 4, n. 3, p. 40-45, set./dez. 2009.

NOACK B, KLINGNBERG J, WEIGELT J, HOFFMAN T. Periodontal status and preterm low birth weight: a case control study. J Periodontal Res 2005; 40(4):339-45.

OFFENBACHER, S.; LIEFF, S.; BOGGESS, K.A. *et al.* Maternal periodontitis and prematurity. Part I: Obstetric outcome of prematurity and growth restriction. **Ann Periodontol**, v. 6, n. 1, p. 164-174, 2001.

OFFENBACHER S, JARED HL, O'REILLY PG, WELLS SR, SALVI GE, LAWRENCE HP, *et al.* Potential pathogenic mechanisms of periodontitis associated with pregnancy complications. **Ann Periodontol.** 1998;3(1):233-50.

OFFENBACHER S. Anais of periodontology **J Periodontol.**, v suplement, p. 821-872, 1997.

OFFENBACHER S, KATZ V, FERTIK G, COLLINS J, BOYD D, MAYNOR G, MCKAIG R, BECK J. Periodontal infection as possible risk factor for preterm low birth weight. **J Periodontol** 1996; 67(10):1103-1113. (suppl).

OFFENBACHER S, HEASMAN PA, COLLINS JG. **Modulation of host PGE2 secretion as a determinant of periodontal disease expression.** **J Periodontol.** 1993;64(5 Suppl):432-44.

OKADA H; MURAMAKI S. Cytokin expression in periodontal health and disease. **Crit Rev Oral Biol.**, v. 9, nº 3, p. 248-266, 1998.

PAGE R, KORNMAN K. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. **Periodontology** 1997;14:9-11.

PAGE, R. C.; SCHROEDER, H. E. **Pathogenesis of Inflammatory Periodontal Disease.** **Lab. Invest.**, v. 33, p. 235-48, 1976.

PASSANEZI E, BRUNETTI MC, SANT'ANA ACP. Interação entre a doença periodontal e a gravidez. **Periodontia.** 2007;17(2):32-8.

PASSANEZI, E. *Et al.* Interaction between periodontal disease and Pregnancy. **R. Periodontia.**, v. 17, n. 2, p. 32-8, 2007.

RADNAI, M.; GORZÓ, I.; NAGY, E. *et al.* A possible association between preterm birth and early periodontitis: pilot study. **J Clin Periodontol**, v. 31, p. 736-771, 2004.

RAJAPAKSE, P.S.; NAGARATHNE, K.B.; CHANDRASEKRA, K.B. *et al.* Periodontol disease and prematurity among nonsmoking Sri Lankan women. **J Dent Res**, v. 84, n. 3, p. 274-277, 2005.

REINHARDT, R. A. *et al.* Influence of estrogen on clinical periodontitis. **J. Periodontol.**, v. 70, n. 8, p. 823-8, 1999.

REZENDE J, MONTENEGRO CAB. **Obstetrícia Fundamental**, 9th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002.

SAWA, T. *et al.* In vitro induction of activation-induced cell death in lymphocytes from chronic periodontal lesions by exogenous Fas ligand. **Infect. Immun.**, v. 67, p. 1450-5, 1999.

SCANNAPIECO FA. Periodontal disease as a potential risk factor for systemic diseases. **J Periodontol 1998**; 69(7):841-50.

SERT, T, KIRZIOGLU, F.Y, FENTOGLU, O, AYLAK, F, MUNGAN, T. **Serum placental growth factor, vascular endothelial growth factor, soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 and -2 levels in periodontal disease, and adverse pregnancy outcomes.** J Periodontol. 2011 Dec;82(12):1735-48

SLOTS J, KAMMA JJ. General health risk of periodontal disease. **Int Dent J.** 2001 Dec;51 (6):417-27.

TANI-ISHII N; WANG C-Y; STASHENKO, P. Immunolocalization of bone resorptive cytokines in rat pulp and periapical lesions following surgical pulp exposure. **Oral Microbiol Immunol.**, v.10, p.213-219, 1995.

TATAKIS D.N. Interleukin-1 and bone metabolism: a review. **J Periodontol.**, v.64, n.5, p.416-431, 1993.

THOMSOM, Pack. Effects of extended systemic and topical folate supplementation on gingivitis on pregnancy. **J. Clin. Periodontol.**, v. 9, n. 3, p. 275-80, 1982.

TORABINEJAD M. Mediators of acute and chronic periradicular lesions. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol.**, v.78, n.4, p.511-521, 1994.

UEDA N *et al.* Role of prostaglandin in the formation of osteoclasts induced by capsular-like polisaccharide antigen of *Actinibacillus actinimycetemcomitans* strain Y4. **Oral Microbiol Immunol.**, v.10, n.2, p. 69-75, 1995.

ÚRBAN, E.; RADNAI, M.; NOVÁK, T. *et al.* Distribution of anaerobic bacteria among pregnant periodontitis patients who experience preterm delivery. **Anaerobe**, v. 12, n. 1, p. 52-57, 2006.

VASCONCELOS CB., BRITO LMO., MASCARENHAS TS., OLIVEIRA AEF., LOPES FF., MOREIRA LVG., CHEIN MBC.. **ASSOCIAÇÃO ENTRE DOENÇA PERIODONTAL MATERNA E BAIXO PESO AO NASCER.** Rev Pesq Saúde, 14(2): 113-117, maio-agost, 2013

VIEIRA, B. J. *et al.* **The Role of T Lymphocytes on Periodontitis in HIV Positive Patients.** JBA. v. 2, p. 9-15, 2001.

VIEIRA, B. J. **Patogênese da periodontite crônica em indivíduos HIV positivos.** Dissertação (Mestrado em Patologia), Universidade Federal Fluminense. 90p. 2000.

WANG C; TANI-ISHII; STASHENKO P. Bone-resortive cytokine gene expression in periapical lesion in the rat. **Oral Microbiol Immunol.**, v.2, p. 65-71,1997

XIE, Shu. Expression of estrogen and progesterone receptors in the gingival tissues of female patients with moderate and advanced periodontitis. **Jornal de Estomatologia**, v. 12, n. 5, p. 366-9, 2003.

YAMAZAKI K. *et al.* Cytokine messenger RNA expression. in chronic inflammatory periodontal disease. **Oral Microbiol Immunol**, v.12, p. 281-287, 1997.

YEO BK, LIM LP, PAQUETTE DW, WILLIAMS RC. Periodontal disease -- the emergence of a risk for systemic conditions: preterm low birth weight. **Annals Acad Med Singapore**, 2005; 34(1): 111-116.

YOKOYAMA, M. *et al.* Relationship between *Campylobacter rectus* and periodontal status during pregnancy. **Oral Microbiol. Immunol.**, v. 23, p. 55-9, 2008.