

**UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE
UNIDADE ACADÊMICA CIÊNCIAS DA SAÚDE – UNASAU
CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

PATRÍCIA DUARTE SIMÕES PIRES

**EFICÁCIA DO TRATAMENTO PERIODONTAL NA
PREVENÇÃO DE PARTO PREMATURO:
REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade do Extremo Sul Catarinense, para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof^ª Dr^ª Maria Inês da Rosa

**CRICIÚMA
2012**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

P667ea Pires, Patrícia Duarte Simões.

Eficácia do tratamento periodontal na prevenção de parto prematuro : revisão sistemática e metanálise / Patrícia Duarte Simões Pires ; orientadora: Maria Inês da Rosa. – Criciúma : Ed. do Autor, 2012.

68 f. : il. ; 21 cm.

Tese (Doutorado) - Universidade do Extremo Sul catarinense, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Criciúma, 2012.

1. Doença periodontal - Tratamento. 2. Trabalho de parto prematuro - Prevenção. 3. Baixo peso ao nascer – Prevenção.
I. Título.

CDD. 21ª ed. 617.632



UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE – UNESC

Pró-Reitoria de Pós-Graduação, Pesquisa e Extensão

Unidade Acadêmica de Ciências da Saúde

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (Mestrado e Doutorado)

Recomendado pela CAPES – Homologado pelo CNE – Portaria Nº 1.919 de 03.06.2005

PARECER

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado de Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (Mestrado e Doutorado) reuniram-se para realizar a arguição da Tese de DOUTORADO apresentada pela candidata Patrícia Duarte Simões Pires sob o título **“Doença periodontal no desfecho de gestações e tratamento de supressão para candidíase recidivante: Revisão sistemática e matanálise”** para obtenção do grau de **DOUTOR EM CIÊNCIAS DA SAÚDE** do Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC.

Após haver analisado o referido trabalho e arguido á candidata, os membros são de parecer pela **“APROVAÇÃO”** da Tese, com conceito A.

Criciúma, SC, 07 de dezembro de 2012.

Prof. Dr. Emilio Luiz Streck
Membro Relator - UNESC

Prof. Dra. Tatiana Barichello
Membro Interno – UNESC

Prof. Dra. Eliana Márcia da Ros Wendland
Membro Externo - UFSM

Prof. Dr. Fernando Hugo Neves
Membro Externo - UFRGS

Prof. Dra. Maria Inês da Rosa
Orientador

Prof. Dr. Emilio Luiz Streck
Coordenador do PPGCS

FOLHA INFORMATIVA

Esta tese foi elaborada seguindo o estilo Vancouver e será apresentada no formato tradicional. O trabalho foi realizado nas instalações do Laboratório de Epidemiologia do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (UNESC) e contou com a cooperação do seu grupo de pesquisa, constituído pelos doutorandos Kristian Madeira, Priscyla de Azevedo Simões; mestrandas Ana Paula Panatto; bolsistas Suéli L. Souza, Bruna Farias e Luana Silva, sob a coordenação da Prof^a Dr^a Maria Inês da Rosa.

“Bom mesmo é ir a luta com determinação, abraçar a vida com paixão, perder com classe e vencer com ousadia, pois o triunfo pertence a quem mais se atreve e a vida é muito curta para ser insignificante”.

Charles Chaplin

RESUMO

A doença periodontal pode estar associada a alterações sistêmicas e, quando acometem mulheres na fase gestacional, tem maior probabilidade de desencadear parto prematuro e nascimento de baixo peso. Com o objetivo de investigar os efeitos do tratamento periodontal na prevenção de parto prematuro e do nascimento de baixo peso, procedeu-se uma Revisão Sistemática (RS) e Metanálise desta questão de pesquisa. Incluíram-se somente ensaios clínicos randomizados. A pesquisa foi conduzida através das bases de dados Medline, EMBASE, Lilacs, Cochrane Library e ISI Web Science, de 1990 à junho de 2012. Usou-se Risco Relativo (RR), empregando o modelo randômico de Mantel-Hanszel, com intervalo de confiança de 95% (IC). Na RS, incluíram-se 6988 participantes, sendo 3576 mulheres no grupo de intervenção e 3412 mulheres no grupo que recebeu placebo. A metanálise dos efeitos do tratamento da doença periodontal durante a gestação indicou que não houve nenhuma redução significativa nos nascimentos prematuros (RR=0,90, IC 95%: 0,68-1,19) e de baixo peso (RR=0,92%, IC 95%: 0,71-1,20). O exame do gráfico de funil evidencia viés de publicação.

Palavras-chave: Parto prematuro. Nascimento de baixo peso. Tratamento periodontal. Revisão sistemática. Metanálise.

ABSTRACT

Events like periodontal diseases and candidiasis can be related to systemic changes and when they affect pregnant women they are most likely to trigger an immunosuppressive situation, preterm birth and low weight birth. Aiming to investigate periodontal treatment effects in the prevention of preterm birth and low weight, we made this Systematic Review (SR) and a meta-analysis of these research questions. We have included only randomized clinical trials. The survey was conducted through Medline data basis, EMBASE, Lilacs, Cochrane Library and ISI Web Science, between 1980 and May, 2012. We used Relative Risk (RR) with a 95% confidence interval (IC), using Mantel-Haenszel's random model. In the SR periodontal treatment we have included 6988 participants: 3576 women in the intervention group and 3412 women in the group which received placebo. The meta-analysis of the effects in periodontal disease treatment during pregnancy indicated that there was not any significant reduction in preterm births (RR=0,90, IC 95%: 0,68-1,19) and low weight births (RR=0,92%, IC 95%:0,71-1,200). The examination of a funnel chart shows a publication bias.

Key-words: Preterm birth. Lower weight birth. Periodontal treatment. Systematic review. Meta-analysis

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Resultado da estratégia de busca dos artigos.....	36
Figura 2 - Gráfico de floresta mostrando a metanálise do tratamento periodontal como prevenção para parto prematuro.	42
Figura 3 - Gráfico de floresta mostrando a metanálise do tratamento periodontal como prevenção nascimento de baixo peso.	43
Figura 4 - Gráfico de funil para avaliação do viés de publicação.	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Característica dos estudos incluídos.....	38
Tabela 2 - Avaliação da qualidade dos estudos.....	41

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

IL-6	– Interleucina – 6
MMP-8	– Metaloproteinase de matriz – 8
MMP-9	– Metaloproteinase de matriz – 9
OD	– “Odds Ratio”
OMS	– Organização Mundial da Saúde
PCR	– Reação de Cadeia de Polimerase
RS	– Revisão Sistemática
RR	– Risco Relativo
SIDA	– Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	21
1.1 DOENÇA PERIODONTAL	21
1.1.1 Epidemiologia e Etiologia	22
1.1.2 Classificação e Manifestações Clínicas	23
1.1.3 Diagnóstico e Tratamento	24
1.1.4 Doença Periodontal e Doenças Sistêmicas	25
1.1.4.1 Nascimento Pré-termo e de Baixo Peso	26
1.2 REVISÃO SISTEMÁTICA	27
2 OBJETIVOS	29
2.1. OBJETIVO GERAL	29
2.2. OBJETIVO ESPECÍFICO	29
3 MÉTODOS	30
3.1 TIPOS DE ESTUDO.....	30
3.2 TIPOS DE PARTICIPANTES.....	30
3.2.1 Critérios de inclusão	30
3.2.2 Critérios de exclusão	30
3.3 TIPOS DE INTERVENÇÕES	30
3.4 TIPOS DE DESFECHOS MENSURADOS	30
3.5 ESTRATÉGIAS DE BUSCA	30
3.5.1 Estratégias para identificação dos artigos	31
3.6 ABSTRAÇÃO DE DADOS.....	33
4. ANÁLISE ESTATÍSTICA: METANÁLISE	35
5 RESULTADOS	36
5.1 RESULTADOS DA ESTRATÉGIA DE BUSCA	36
5.1.2 Características dos estudos incluídos	36
5.1.3 Efeitos das Intervenções	42
5.1.4 Avaliação do viés de publicação	43
6 DISCUSSÃO	44
7 CONCLUSÃO	51
REFERÊNCIAS	52

1 INTRODUÇÃO

Esta tese, cujo tema é a saúde Materno Infantil, tem como enfoque a relação entre a prematuridade e baixo peso ao nascer, procurando graus de evidência sobre o papel do tratamento da doença periodontal nos desfechos da gestação.

1.1 DOENÇA PERIODONTAL

A cavidade bucal conta com aproximadamente setecentas espécies de microrganismos que apresentam relação comensal com o hospedeiro, os quais, sob certas circunstâncias, podem se transformar em agentes patogênicos (ARBES; MATSUI, 2011). Dentre as patogenias causadas por estes microrganismos, encontra-se a periodontite, processo inflamatório crônico que causa a destruição de um ou mais elementos do periodonto, constituído pela gengiva, osso alveolar e ligamentos periodontais (FERGUNSON et al., 2007; IWASAKI et al., 2010; WOLF; LAMSTER, 2011; PRADEEP et al., 2011). No processo da doença periodontal, agregam-se as bactérias presentes na microbiota da cavidade bucal, essencialmente as gram-negativas de três espécies: *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus* e *Actinobacillus actinomycescomitans* (HOULE; GRENIER, 2003; UNDERNER et al., 2009; ALI et al., 2011; ARBES; MATSUI, 2011). As bactérias patogênicas presentes na estrutura do periodonto ativam as células do hospedeiro, produzindo mediadores pró-inflamatórios e enzimas as quais conduzem à destruição dos tecidos de sustentação dos dentes. Entre estas enzimas se encontra importante grupo de proteinases, denominadas metaloproteinases de matriz (MMPs), principalmente as MMP-8, responsáveis pela degradação da matriz extracelular, da membrana basal e do osso alveolar, início do processo da doença periodontal (GURSOY et al., 2009; MARCACCINI et al., 2009; GURSOY et al., 2010). A destruição das estruturas do periodonto ocorre de forma progressiva (WOLF; LAMSTER, 2011), iniciando-se normalmente pelo estado de gengivite, que pode ou não evoluir para um estágio mais grave, denominado periodontite. Esta se caracteriza pela presença de halitose, sangramento e de bolsa periodontal, associada ou não à presença de exsudato purulento e à perda da inserção clínica da gengiva, o que, por sua vez, acarreta mobilidade e até mesmo perda do elemento dental (KUO et al., 2008; UNDERNER et al., 2009; ALI et al., 2011).

A doença periodontal, ainda que apresente condição bucal localizada, pode produzir efeitos sistêmicos e relacionar-se intimamente com outras doenças como por exemplo a diabetes, doenças cardiovasculares, renais, pulmonares entre outras (ALBANDAR, 2005; SCANNAPIECO, 2005; KUO et al., 2008; HAJISHENGALLIS, 2010; KAWAR et al., 2011; PRADEEP et al., 2011).

1.1.1 Epidemiologia e Etiologia

A doença periodontal e a cárie constituem os maiores problemas entre as patologias da cavidade bucal. A doença periodontal tem alta prevalência em adultos (YUE et al., 2004; LU et al., 2008; FEDELE et al., 2011; KAWAR et al., 2011), entre os quais constitui a principal causa da perda de dentes (ABRAO et al., 2010; LAKY et al., 2011). Dados revelam que cerca de 50% dos adultos são portadores de gengivite e 30% apresentam algum grau de periodontite. Destes últimos, entre 5% e 15% exibem estágio avançado da doença (MUSTAPHA et al., 2007; MOCHARI et al., 2008). Os homens apresentam maior incidência do que as mulheres, exceto quando estas se encontram em período de gestação ou de menstruação, devido ao fator hormonal (BOUTIGNY et al., 2005; KAVOUSSI et al., 2009).

No começo do século XX as infecções de origem bucal denominavam-se infecções focais por se originarem na boca e se disseminarem para o organismo. Este conceito se baseou apenas em observações empíricas e se extinguiu por ser carente de fundamentação científica (BOUTIGNY et al., 2005). Antes da década de setenta, acreditava-se que a gengivite tinha como causa apenas o aumento da quantidade de placa bacteriana sobre a superfície dos dentes. Mas estudos posteriores demonstraram ter a doença periodontal etiologia multifatorial (CALAS-BENNASAR et al., 2005; PIHLSTROM et al., 2005; ALI et al., 2011; WOLF; LAMSTER, 2011), em que fatores socioeconômicos, ambientais, genéticos, endócrinos e imunodepressivos integram o processo (BOUTIGNY et al. 2005; BAGAITKAR et al., 2008; BALDI et al., 2009; UNDERNER et al., 2009).

A presença de bactérias no sulco gengival está associada à injúria dos tecidos periodontais (CHEN et al., 2007; LEBLECIOGLU et al., 2009; ALI et al., 2011). As espécies anaeróbicas Gram-negativas *A. actinomycetemcomitans* e *P. gingivalis* induzem a uma resposta inflamatória sistêmica (FERGUNSON et al., 2007; SILVA-BOGHOSSIAN et al., 2011). Mas somente a ação das bactérias não é suficiente para causar dano às estruturas do periodonto (BALDI et al.,

2009). A ação dos neutrófilos aumenta o dano aos tecidos periodontais e evidencia envolvimento imunopatológico na etiologia da doença (PIHLSTROM et al., 2005; LU et al., 2008; UNDERNER et al., 2009; WOLF; LAMSTER, 2011). O relacionamento da placa bacteriana patogênica e os mecanismos imunes do hospedeiro podem levar ao surgimento da doença periodontal inflamatória crônica (NABET et al., 2010; ALI et al., 2011).

1.1.2 Classificação e Manifestações Clínicas

A doença periodontal apresenta-se sob duas formas: uma mais branda, denominada gengivite (reversível, não destrutiva, sem perda de tecidos periodontais); e outra invasiva, em estágio mais avançado, denominada periodontite (com migração do epitélio juncional, destruição das fibras periodontais e perda do osso alveolar) (OZMERIC, 2004; ALBANDAR, 2005; FERGUNSON et al., 2007; UNDERNER et al., 2009). O “Workshop for the Classification of Periodontal Diseases and Conditions”, um conceito contemporâneo, classifica as doenças periodontais em oito níveis segundo Wolf e Lamster (2011):

1. Doença gengival - associada ou não à presença de placa bacteriana;
2. Periodontite crônica - localizada ou generalizada;
3. Periodontite agressiva - localizada ou generalizada;
4. Periodontite como manifestação de doença sistêmica - associada a alterações hematológicas e genéticas ou de causa não específica;
5. Doença periodontal necrosante - com forma necrosante das estruturas do periodonto;
6. Abscessos do periodonto - presença de abscessos periodontal, gengival e pericoronar;
7. Periodontite associada à lesão endodôntica - associação entre lesões endodônticas e periodontais;
8. Desenvolvimento ou condições e deformidades adquiridas - fatores dentários localizados em torno dos dentes, que modificam ou predisõem a deformidades mucogengivais, a trauma oclusal e também a alterações da gengiva superficial em edêntulos.

No processo bioquímico da doença periodontal há envolvimento da atividade de metaloproteinases de matriz (MMP-8 e MMP-9), possível causadora de grande perda de colágeno nas estruturas do periodonto nos estágios iniciais da doença (MARCACCINI et al., 2009).

O aumento nos níveis dos marcadores inflamatórios sistêmicos no sistema circulatório sugere que estes tenham a capacidade de estimular o processo inflamatório em outras partes do corpo (LOOS, 2005; MOUTSOPOULOS; MADIANOS, 2006).

1.1.3 Diagnóstico e Tratamento

Devido às causas multifatoriais, a doença periodontal tem seu diagnóstico clínico dificultado pelos fatores que modificam e agravam a doença (CALAS-BENNASAR et al., 2005; DUYNINH et al., 2005; FARINA et al., 2011). Esta patologia, por ser silenciosa em seu período inicial, passa, quase sempre, despercebida pelo paciente até que surjam os primeiros sintomas como, por exemplo, sangramento gengival (TSIOUFIS et al., 2010).

O diagnóstico baseado nas características clínicas da doença, em exame completo inclui:

1. Questionário para anamnese do paciente - permite obter informações sobre hábitos e história clínica atual para identificar as condições que podem influenciar a progressão, o tratamento e o prognóstico da doença (HOULE et al., 2003; KAWAR et al., 2011; WOLF; LAMSTER, 2011);
2. Exame clínico intra e extra-bucal (PIHLSTROM et al., 2005; WOLF; LAMSTER, 2011);
3. Exame radiográfico para mostrar o registro da situação da perda óssea do paciente e servir de parâmetro futuro (HOULE et al., 2003; TUGNAIT et al., 2004; WOLF; LAMSTER, 2011);
4. Exame periodontal específico para avaliar a presença de tártaro, mobilidade dentária, sangramento na sondagem e medição da bolsa periodontal através de sonda específica, registrando o status de cada elemento dental (WOLF; LAMSTER, 2011).

A doença periodontal deve ser tratada, orientando-se os pacientes quanto aos cuidados na higiene oral, como a escovação, o uso do fio dental e de enxaguatórios bucais com substâncias antibacterianas (HOULE; GRENIER, 2003; PIHLSTROM et al., 2005; JUKES, 2007). Outra importante forma de tratamento preventivo para a doença periodontal são os cuidados médicos gerais de rotina uma vez que os pacientes, pelo avanço da idade e em função de questões ambientais, socioeconômicas, genéticas e imunodepressivas, tornam-se suscetíveis

ao desenvolvimento desta patologia (BAKER; ROOPENIAN, 2002; BOUTIGNY et al., 2005).

1.1.4 Doença Periodontal e Doenças Sistêmicas

Nos últimos vinte anos, abordagem mais específica evidencia a interface existente entre a saúde bucal e a saúde sistêmica (PARKS; LANCASTER, 2003; SCANNAPIECO, 2005; FERGUNSON et al., 2007; KUO et al., 2008; SCANNAPIECO et al., 2010). As bactérias da cavidade oral podem interferir em processos a longa distância através de três mecanismos de disseminação pela corrente sanguínea:

1. Metástase da infecção por translocação das bactérias;
2. Metástase das toxinas microbianas;
3. Metástase da inflamação devido a alterações do sistema imune (BOUTIGNY et al., 2005; SACCO et al., 2008).

Alterações sistêmicas podem também predispor o aparecimento da doença periodontal, não se sabendo exatamente o seu mecanismo de ação (BAKER; ROOPENIAN, 2002; SCANNAPIECO, 2005; HAJISHENGALLIS, 2010; IWAI, 2009; JEFFCOAT et al., 2010; LAKY et al., 2011; LI et al., 2011).

Entre elas encontram-se:

1. Doenças cardiovasculares (IWAI, 2009; KUO et al., 2008; PESSOA et al., 2011; TABETA et al., 2011);
2. Doença pulmonar (HUJOEL et al., 2003; SCANNAPIECO, 2005; DEO et al., 2009; SCANNAPIECO et al., 2010; ZHOU et al., 2011);
3. Disfunção renal (SUMMERS et al., 2007; FISHER et al., 2008; ARTESE et al., 2010; BASTOS et al., 2011; VILELA et al., 2011);
4. Diabetes (XIONG et al., 2006; DESPHANDE et al., 2010; RETHMAN, 2010; LI et al., 2011);
5. Doença de Alzheimer (KAMER et al., 2009; AISEN, 2010; RADAK et al., 2010; BALLARD et al., 2011; FARINA et al., 2011);
6. Pré-eclâmpsia (ALEXANDER et al., 1996; RUMA et al., 2008).

Outras doenças sistêmicas também foram relacionadas à doença periodontal como, por exemplo, a síndrome do ovário policístico (DURSUN et al., 2011), o câncer de próstata (FAMILI et al., 2007; MICHAUD et al., 2008), o câncer do pâncreas (PIZZO et al., 2010), a

osteoporose (DERVIS, 2005; KUO et al., 2008; PERSSON et al., 2011), o lupus eritematoso (PESSOA et al., 2011), a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) (LASKARIS, 2000) e arteriosclerose (LU et al., 2008).

1.1.4.1 Nascimento Pré-termo e de Baixo Peso

Processos infecciosos e inflamatórios nas gestantes, se ocorridos antes de trinta semanas, são responsáveis por 50% dos casos de partos prematuros uma vez que as infecções estimulam as contrações do útero, podendo levar à ruptura da membrana placentária e conseqüentemente ao trabalho de parto prematuro (HEIMONEN et al., 2008; MICHALOWICZ et al., 2009; NABET et al., 2010; SANT'ANA et al., 2011). Ainda hoje este fato é questão importante na saúde pública de vários países (KHADER et al., 2009; SHAH, 2010), constituindo a maior causa de morbidade e mortalidade neonatal relatada na literatura desde a década passada (LÓPEZ et al., 2002; JEFFCOAT et al., 2003; LÓPEZ et al., 2005; OFFENBACHER et al., 2006; SADATMANSOURI et al., 2006; TARANNUM; FAIZUDDIN, 2007; MICHALOWICZ et al., 2009; RADNAI et al., 2009; MACONES et al., 2010), pois leva a óbito aproximadamente 75% das crianças nascidas sem qualquer comprometimento congênito (POLYZOS et al., 2009).

Durante o período gestacional, o organismo pode sofrer alterações tais como disfunção hepática, alteração da pressão sanguínea, diabetes gestacional e anemia (HILGERS et al., 2003; SURECH; RADFAR, 2004). A cavidade bucal também sofre mudanças durante e período de gestação devido aos níveis aumentados de estrogênio e progesterona, os quais levam à hipervascularização do periodonto, alterando a produção de colágeno e potencializando desta forma a permeabilidade vascular. Isto faz com que o tecido gengival se torne mais suscetível aos irritantes locais como o biofilme bacteriano (ZANATTA et al., 2008). Assim, cresce a probabilidade do surgimento de alterações inflamatórias tais como modulações imunes, gengivite, granuloma gravídico, hiperplasia e periodontite (BARAK et al., 2003). A composição da saliva é também alterada, pois a diminuição do pH a torna ácida, o que contribui para o agravamento da doença (SALVOLINI et al., 1998; ÁGUEDA et al., 2008).

O processo envolve infiltração bacteriana através do periodonto e toxinas produzidas pelas bactérias bucais, estimulando resposta inflamatória crônica e formando bolsas periodontais que se tornam infectadas. Este processo induz a bacteremia, com produção de

citocinas, prostaglandinas (principalmente a prostaglandina E₂) e interleucinas (SILK et al., 2008) que, em quantidades suficientes, podem alterar o estado gestacional e induzir o trabalho de parto prematuro (ZADEH-MODARRES et al., 2007). Elevados níveis destes agentes inflamatórios podem se encontrar no líquido amniótico de mulheres com periodontite e que tiveram partos prematuros, quando comparados a pacientes com saúde bucal equilibrada (PITIPHAT et al., 2008; SILK et al., 2008; LOHSOONTHORN et al., 2009; JEFFCOAT et al., 2010).

1.2 REVISÃO SISTEMÁTICA

Uma questão de pesquisa é o que instiga o pesquisador na busca da conclusão sobre determinado conhecimento. As revisões sistemáticas (RS) têm por objetivo a identificação de estudos já concluídos sobre determinada questão de pesquisa para avaliar seus resultados através de cálculos estatísticos denominados de Metanálise (GRADY; HEARST, 2008; SOUZA; RIBEIRO, 2009).

A revisão sistemática é um tipo de estudo secundário, que facilita a elaboração de diretrizes clínicas, é extremamente útil aos tomadores de decisão na área da saúde, dentre os quais médicos e gestores do setor público e privado. Além disso, as RS também constituem método moderno de avaliação de um conjunto de dados simultâneos e permitem ao pesquisador distinguir um tratamento eficiente daquele que não o é, resolver controvérsias em condutas e estipular procedimentos terapêuticos a serem implementados (EGGER et al., 1997; MULROW et al., 1997; WALTER; JADAD, 1999; DINNES et al., 2005). Os protocolos de conduta (*guidelines*) devem basear-se preferencialmente em estudos de revisão sistemática (COOK et al., 1997), pois integram, de forma eficiente e racional, informações e dados que auxiliam tomadas de decisão na área da saúde (MULROW, 1994; COOK et al., 1997; WALTER; JADAD, 1999; SOUZA; RIBEIRO, 2009).

A RS envolve a aplicação de estratégias científicas para sua elaboração através de métodos específicos e sistemáticos para identificar, selecionar e avaliar pesquisas relevantes bem como coletar e analisar dados de estudos incluídos na revisão, visando principalmente a limitar vieses por meio de resposta a uma pergunta específica que suscite controvérsia (OXMAM et al., 1994; COOK et al., 1997; EGGER et al., 2001). Além disso, estes achados representam importante contribuição científica, pois o resultado de estudos combinados possui grande poder estatístico (GRADY; HEARST, 2008). Um *check-list* –

SISTEMA GRADE - foi elaborado, com a finalidade de avaliar a qualidade dos estudos eleitos para serem incluídos em uma RS (ATKINS et al., 2004; SCHÜNEMANN et al., 2008). Para tanto, o GRADE reúne, de forma organizada e crítica, grande quantidade de resultados de pesquisas clínicas (COOK, et al., 1997). Segundo estes autores, quando se sumarizam os resultados de estudos primários de modo não estatisticamente combinados, a revisão se chama “revisão sistemática qualitativa” (EGGER et al., 2001). Se empregados métodos estatísticos para sumarizar seus resultados, tem-se a “revisão sistemática quantitativa” ou metanálise (COOK et al., 1997; EGGER et al., 2001).

Nos trabalhos de RS com enfoque terapêutico, devem-se escolher os estudos randomizados, pois esse tipo de delineamento tipicamente mensura e compara diferentes eventos presentes ou ausentes após os participantes terem recebido determinado tipo de intervenção (DERSIMONIAN; LAIRD, 1986; COOK et al., 1997; EGGER et al., 1997; JUNI et al., 1999; RODRIGUES; ZIELGEMANN, 2010).

Para que uma RS seja elaborada de forma a obter resultado de excelência, é importante seguir-se rigorosamente os itens relacionados: 1) Questão de pesquisa clara; 2) Identificação abrangente e não enviesada dos estudos concluídos; 3) Definição de critérios de inclusão e exclusão; 4) Extração uniforme e sem viés das características e dos achados de cada estudo; 5) Apresentação clara e uniforme dos dados de estudos individuais; 6) Cálculo de estimativa-sumário do efeito e do intervalo de confiança com base nos achados de todos os estudos elegíveis quando apropriado; 7) Avaliação da heterogeneidade dos achados dos estudos individuais; 8) Avaliação do potencial para viés de publicação; 9) Análises de subgrupo e de sensibilidade (GRADY; HEARSTET, 2008; SOUZA; RIBEIRO, 2009; RODRIGUES; ZIEGELMANN, 2010). Baseada nessas premissas, essa tese visa à revisão sistemática com ampla estratégia de busca para; verificar a existência de evidências científicas publicadas sobre a eficácia do tratamento periodontal na prevenção de partos prematuros e no nascimento de bebês de baixo peso.

2 OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Investigar o tratamento da doença periodontal no desfecho de gestações.

2.2. OBJETIVO ESPECÍFICO

Investigar a eficácia do tratamento periodontal durante a gestação na prevenção de prematuridade e baixo peso ao nascer.

3 MÉTODOS

Critérios considerados na revisão sistemática (GRADY; HEARST, 2008).

3.1 TIPOS DE ESTUDO

Ensaio Clínicos Randomizados - serão incluídos.

3.2 TIPOS DE PARTICIPANTES

3.2.1 Critérios de inclusão

Estudos com exames específicos para doença periodontal, gestantes com idade acima de 18 anos, gestação única, mulheres com até 22 semanas de gestação, apresentação de quadro clínico de inflamação gengival > 25% de locais com sangramento na sondagem e perda de inserção clínica da gengiva > 2 mm.

3.2.2 Critérios de exclusão

Mulheres com menos de 18 dentes naturais na cavidade bucal, indicação de uso de antibioticoterapia para procedimentos invasivos, fumantes, diabetes antes da gestação, indicação de tratamento hospitalar por razões que não as do estudo.

3.3 TIPOS DE INTERVENÇÕES

Tratamento Periodontal – Profilaxia profissional, orientação quanto à higiene bucal, remoção de placa bacteriana, remoção de tártaro e sondagem do sulco gengival.

3.4 TIPOS DE DESFECHOS MENSURADOS

Nascimento prematuro, nascimento de baixo peso;

3.5 ESTRATÉGIAS DE BUSCA

A pesquisa se fez pela busca exaustiva das bases de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline) via Pubmed, Cancerlit, Literatura Latino-Americana e do Caribe em

Ciências da Saúde (LILACS) e Excerpta Medica Database (Embase), em publicações relevantes de janeiro de 1990 a junho de 2012. A pesquisa limitou-se a seres humanos, do sexo feminino, sem restrições de idioma. O símbolo“*” difere em cada banco de dados e permite que se recuperem todas as variações com sufixos das palavras de origem. O Registro Central Cochrane de Ensaio Controlado foi pesquisado até junho de 2012. Verificaram-se todas as listas de referência de todos os estudos de diagnóstico primário recuperados bem como as referências de avaliações relevantes para a metanálise, diretrizes e comentários identificados no PubMed e Embase.

Os bancos de dados foram pesquisados com o emprego dos seguintes termos: “randomised control trial”; “preterm birth”, “low birth weight”, “preterm delivery”, “neonataldeaths”, “intrauterine infection”, “chorioamnionitis”, “perinatal care”, “LBW”, “PTB”; “gingivitis”, “periodontal treatment”, “periodontitis” e “periodontal status”

3.5.1 Estratégias para identificação dos artigos

As estratégias para identificação dos artigos PubMed e Embase seguem descritas a seguir:

EMBASE

1. Randomized Controlled trial
2. double blind procedure
3. single blind procedure
4. crossover procedure
5. drug comparision
6. Placebo
7. (random\$)ti,ab,hw,tn,mf.
8. (latin square) ti,ab,hw,tn,mf.
9. crossover.ti,ab,hw,tn,mf
10. cross-over.ti,ab,hw,tn,mf
11. placebo\$.ti,ab,hw,tn,mf.
12. (doubl\$ or singl\$ or tripl\$ or trebl\$) adj5 (blind\$ or mask\$).ti,ab,hw,tn,mf.
13. (comparative adj5 trial\$).ti,ab,hw,tn,mf.
14. (clinical adj5 trial\$).ti,ab,hw,tn,mf.
15. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
OR #10 OR
- #11OR #12 OR #13 OR #14
16. Nonhuman

17. animal/ not (human/and animal/)
18. #16 OR #17
19. 15 not 18
20. Preterm birth
21. low birth weight
22. preterm delivery
23. neonatal deaths
24. intrauterine infection
25. chorioamnionitis
26. perinatal care
27. LBW
28. PTB
29. #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28
30. Gingivitis
31. periodontal treatment
32. periodontitis
33. periodontal status
34. #30 OR #31 OR #32 OR #33
35. #19 AND #29
36. #34 AND #35

PUBMED

1. Randomized Controlled trial
2. double blind procedure
3. single blind procedure
4. crossover procedure
5. drug comparision
6. Placebo [mh]
7. (random*) [tw]
8. (latin square)[tw]
9. (Crossover) [tw]
10. (cross-over) [tw]
11. (placebo*) [tw]
12. (doubl* or singl* or tripl* or trebl*) AND (blind* or mask*) [tw]
13. (comparative) and (trial*)[tw]
14. (clinical and trial*)[tw]
15. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11OR #12 OR # 13 OR #14

16. Nonhuman
17. Animal not (human)
18. #16 OR #17
19. #15 not #18
20. Preterm birth [mh]
21. low birth weight [mh]
22. preterm delivery [mh]
23. neonatal deaths [mh]
24. intrauterine infection [mh]
25. chorioamnionitis [mh]
26. chorioamnionitis
27. perinatal care [mh]
28. LBW
29. PTB
30. #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28
- OR#29
31. Gingivitis
32. periodontal treatment [mh]
33. periodontitis [mh]
34. periodontal status [mh]
35. #31 OR #32 OR #33 OR #34
36. #30 AND #35
37. #19 AND #36

COCHRANE LIBRARY E LILACS

1. periodontal treatment
2. preterm delivery
3. low birth weight

LITERATURA CINZA

3.6 ABSTRAÇÃO DE DADOS

Quatro investigadores, de forma independente (MIR, BRS e PDSP), abstrairam os dados. A avaliação dos artigos em inglês foi executada por quatro revisoras (MIR, LRS, BRS e PWTAS). A avaliação de artigos publicados em idiomas diferentes do inglês foi executada de forma independente por dois outros revisores (LRM, FRS), traduzindo-se quando necessário. Todas as discordâncias foram

resolvidas por consenso tanto para artigos em inglês como em outros idiomas.

4. ANÁLISE ESTATÍSTICA: METANÁLISE

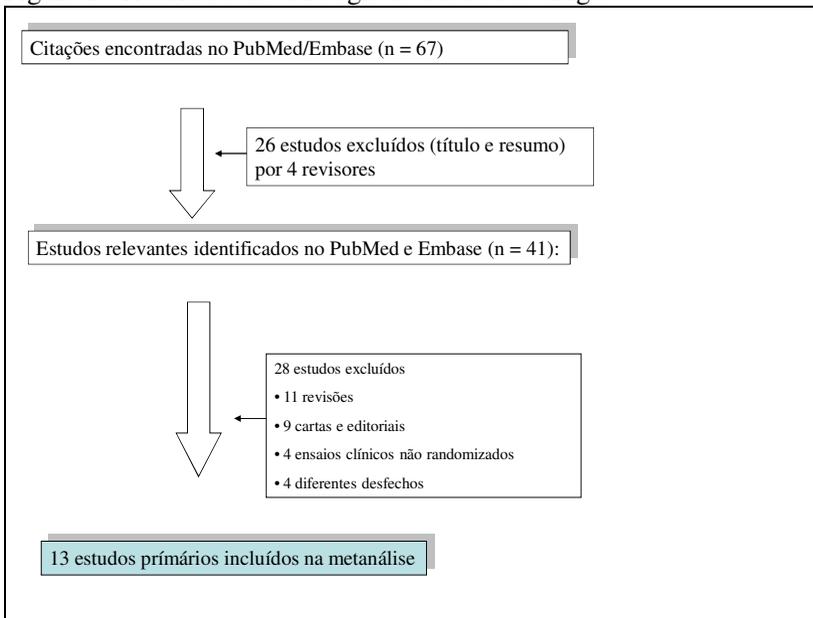
Os desfechos foram reportados através de Risco Relativo (RR), com intervalo de confiança de 95%. O efeito conjunto foi estimado através do modelo randômico de Mantel-Haenszel. O estudo da heterogeneidade entre os estudos foi realizado através da estatística X^2 e I^2 . O viés de publicação foi avaliado pelo Gráfico de Funil. A metanálise foi realizada através do software Review Manager, versão 5.0.17 (Nordic Cochrane Center, Copenhagen, Denmark).

5 RESULTADOS

5.1 RESULTADOS DA ESTRATÉGIA DE BUSCA

A busca da literatura encontrou 67 publicações potencialmente relevantes das quais 13 foram consideradas elegíveis para a inclusão nesta revisão (Figura 1). A concordância entre os pesquisadores para a seleção dos estudos foi considerada boa ($k=0,9$).

Figura 1 - Resultado da estratégia de busca dos artigos



Fonte: do autor

5.1.2 Características dos estudos incluídos

Os 13 ensaios clínicos foram conduzidos em 7 países de 5 continentes diferentes e incluíram um total de 6988 pacientes (3576 no grupo tratamento e 3412 no grupo controle).

Foram excluídos 3 estudos pelas seguintes razões: um incluiu pacientes hospitalizados para tratamento de parto prematuro e que receberam prescrição medicamentosa; outro foi um ensaio duplicado de Michalowicz e colaboradores. E um outro, de Jeffcoat et al. (2004), os

pacientes foram randomizados baseados na eficácia do tratamento periodontal, que diferiu de outros estudos incluídos.

Todos os estudos revisados foram publicados na língua inglesa.

A Tabela 1 mostra os detalhes das populações dos estudos intervencionais, das intervenções, da avaliação dos desfechos e dados relatados dos estudos incluídos nesta revisão sistemática.

A Tabela 2 apresenta os riscos de viés para cada estudo. A concordância entre os avaliadores a respeito da qualidade metodológica variou de 0,58 a 1,00 para as 8 categorias, com uma concordância de 0,75. A menor concordância foi encontrada no que se refere a alocação dos pacientes, pois em 9 estudos não estava claro como se realizaram assim como o detalhamento da sequência metodológica para a randomização de alguns estudos não estava claramente descrito.

Somente 2 estudos fizeram a distinção entre gengivite e periodontite (diagnóstico para doença periodontal). Os demais autores definiram a doença somente como periodontite. Não existe um padrão universal (padrão ouro) aceito para definir a doença periodontal.

Gengivite e periodontite não podem ser avaliadas pelo exame clínico periodontal somente. A doença é diagnosticada com o uso de uma sonda específica, (UNC15 – Hu-Friedy, Chicago, IL, USA) inserida dentro do sulco gengival, e os autores estabelecem a profundidade da bolsa em relação a perda da estrutura do periodonto (cimento, ligamento e osso alveolar) de acordo com seus próprios critérios (Oliveira et al., 2010). Nenhum autor discutiu a efetividade do tratamento periodontal no grupo de tratamento.

Tabela 1 - Característica dos estudos incluídos

(continua)

Primeiro autor e ano de publicação	Desenho do estudo Local	Número de pacientes	Média de Idade das participantes	Diagnóstico (periodontal) definido como foi	Participantes	Desfechos
López et al. 2002	Randomizado Chile	400	Tratamento: 28 ($\pm 4,5$) Controle: 27 ($\pm 4,3$)	Presença de 4 ou mais dentes com profundidade de sondagem > 4mm. Pacientes separados em 2 categorias: < 2,5 mm e > 2,5mm de profundidade	Tratamento: 200 Controle: 200	Prematuridade; Prematuridade/baixo peso
Jeffcoat et al. 2003	Randomizado, USA	366	Tratamento: 22,0 ($\pm 4,6$) Controle: 22,2 ($\pm 4,3$)	Presença de 4 ou mais dentes com 1 ou mais sítios com profundidade sondagem > 4 mm	Tratamento: 246 Controle: 120	Prematuridade; < 37 semanas; prematuridade/baixo peso
López et al., 2005	Randomizado, Chile	870	Tratamento: 25,5 ($\pm 5,4$) Controle : 29,9 ($\pm 4,5$)	Inflamação gengival \geq 25% dos sítios com sangramento na sondagem e nenhum sítio com perda da inserção clínica > 2 mm.	Tratamento: 580 Controle: 290	Prematuridade; prematuridade/baixo peso
Macones, et al. 2010	Randomizado, multicentros, USA	756	Tratamento: 24,1 ($\pm 5,2$) Controle: 24,2 ($\pm 5,7$)	Perda da inserção \geq 3 mm em \geq 3 dentes.	Tratamento: 376 Controle: 380	Prematuridade; baixo peso

(continuação)

Primeiro autor e ano de publicação	Primeiro autor e ano de publicação	Primeiro autor e ano de publicação	Primeiro autor e ano de publicação			
Michalowicz, et al. 2006	Randomizado, USA	812	Tratamento: 26,1 ($\pm 5,6$) Controle: 25,9 ($\pm 5,5$)	≥ 4 dentes com profundidade da sondagem ≥ 2 mm e sangramento na sondagem $\geq 35\%$ local do dente	Tratamento: 413 Controle: 410	Prematuridade; prematuridade/baixo peso
Newnham et al. 2009	Randomizado, Australia	1087	Tratamento: 30,5 ($\pm 5,5$) Controle: 30,5 ($\pm 5,5$)	A presença de bolsa periodontal ≥ 4 mm de profundidade ≥ 12 sondagem dos locais em dentes totalmente erupcionados.	Tratamento: 546 Controle: 541	Prematuridade; baixo peso
Offenbacher et al. 2006	Randomizado, USA	74	Tratamento: 26,8 ($\pm 5,5$) Controle: 25,7 ($\pm 5,5$)	≥ 2 sítios com profundidade de sondagem ≥ 5 mm perda inserção periodontal de 1 to 2 mm em um ou mais profundo ≥ 5 mm	Treatmento: 40 Controle: 34	Prematuridade
Offenbacher et al. 2009	Randomizado, USA	1806	Tratamento: 25,4 ($\pm 5,5$) Controle: 25,3 ($\pm 5,5$)	≥ 2 sítios de resposta inflamatória crônica associada ao biofilme (placa)no dente com > 5 mm profundidade na sondagem	Treatmento: 903 Controle: 903	Prematuridade; prematuridade/baixo peso

(continuação)

Primeiro autor e ano de publicação	Primeiro autor e ano de publicação	Primeiro autor e ano de publicação	Primeiro autor e ano de publicação			
Oliveira et al. 2010	Randomizado, Brasi	246	Tratamento: 29,9 ($\pm 4,3$) Controle: 26,5 ($\pm 3,98$)	Presença de ≥ 4 dentes com ≥ 1 sítios com profundidade de sondagem > 4 mm	Tratamento: 122 Controle: 124	Prematuridade; prematuridade/baixo peso
Sadatmansouri et al. 2006	Randomizado, Iraque	30	Tratamento: 28,4 ($\pm 4,1$) Controle: 29,1 ($\pm 4,3$)	Havendo ≥ 4 dentes com ≥ 1 sítios com bolsa profunda ≥ 4 mm	Tratamento: 15 Controle: 15	Prematuridade; prematuridade/baixo peso
Sant'Ana et al. 2011	Randomizado, Brasil	31	Tratamento: 29,1 ($\pm 4,3$) Controle: 26,5 ($\pm 3,9$)	Presença de 4 ou mais dentes com um ou mais sítios com bolsa profunda ≥ 4	Tratamento: 16 Controle: 15	Prematuridade; prematuridade/baixo peso
Tarannum et al. 2007	Randomizado, India	200	Tratamento: 23 ($\pm 3,3$) Controle: 22 ($\pm 3,6$)	Índice de sangramento no grupo de tratamento (%): 81,54 (37-100) Índice de sangramento no grupo controle (%): 83,63 (40-100)	Tratamento: 100 Controle: 100	Prematuridade; prematuridade/baixo peso
Weidlich et al. 2012	Rrandomizado, Brasil	303	Tratamento: 28,8 ($\pm 4,7$) Controle: 25,8 ($\pm 4,6$)	Toda a boca excluindo os 3º molars, 6 sítios por dente, exame periodontal foi realizado. Não esclarece como a doença periodontal foi definida	Tratamento: 145 Controle: 156	Prematuridade; prematuridade/baixo peso

Fonte: Fonte: do Autor

Tabela 2 - Avaliação da qualidade dos estudos

Referência	Ano de Publicação.	Sequência adequada Geração	Alocação	Cegamento	Dados Incompletos do desfecho	Livre de relato seletivo	Intenção de tratar	Livre de outros vieses	Descrição de outros vieses
López et al.	2002	Não claro	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Exclusão de pós randomização
Jeffcoat et al.	2003	Não claro	Não	Não claro	Não	Sim	Sim	Não	Limite de desequilíbrio
López et al.	2005	Não claro	Não	Não	Não	Não claro	Não	Não	Limite de desequilíbrio Exclusão de pós randomização
Michalowicz et al.	2006	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	
Offenbacher et al.	2006	Não claro	Não	Não claro	Não claro	Não	Não	Não	Métodos estatísticos pobremente descritos
Sadatmansouri et al.	2006	Não claro	Não	Não	Não claro	Não	Sim	Não	Métodos estatísticos pobremente descritos
Tarannum & Faizuddin et al.	2007	Não claro	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Métodos estatísticos pobremente descritos
Newnham et al.	2009	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	
Offenbacher et al.	2009	Sim	Sim	Não claro	Não	Não claro	Não	Sim	
Macones et al.	2010	Não claro	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Exclusão de pós randomização
Oliveira et al.	2010	Não claro	Não	Não	Não	Não claro	Não	Não	Métodos estatísticos pobremente descritos
Sant'Ana et al.	2011	Não claro	Não	Não	Sim	Não claro	Não	Não	Métodos estatísticos pobremente descritos
Weidlich et al.	2012	Não claro	Não	Não	Não	Não claro	Não	Não	Métodos estatísticos pobremente descritos

Fonte: do autor

5.1.3 Efeitos das Intervenções

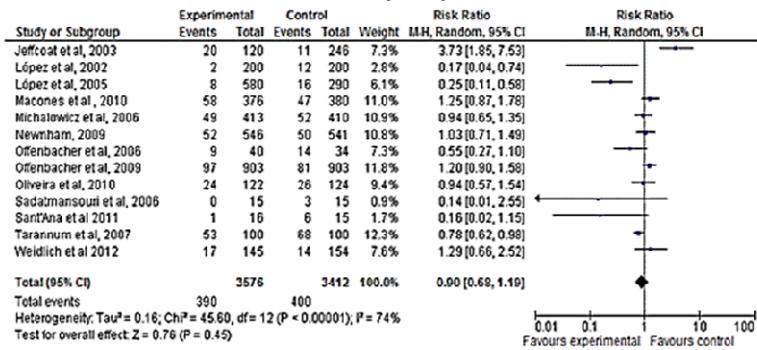
Parto prematuro < 37 semanas: a metanálise dos 13 estudos incluídos mostrou que o tratamento da doença periodontal não teve efeito significativo na taxa de parto prematuro (RR = 0,90, IC 95%: 0,68-1,19; $p = 0,45$; I^2 : 74%) (Figura 2)

Baixo peso no nascimento < 2,500 g: a metanálise de 9 estudos revelou fraca associação entre o tratamento da doença periodontal durante a gestação e diminuição no baixo peso no nascimento, com nenhum efeito significativo (RR = 0,92, IC 95%: 0,71 – 1,20; $p = 0,55$; I^2 : 56%) (Figura 3).

A heterogeneidade foi confirmada pelo teste X^2 , o qual produziu um valor de $p=0,00001$ e de 0,02 para parto prematuro e nascimento de baixo peso, respectivamente, este valor da heterogeneidade foi confirmado pelo cálculo da Inconsistência (I^2) de 74% , sendo esta uma heterogeneidade considerável mas não substancial, pois não foi maior do que 75%.

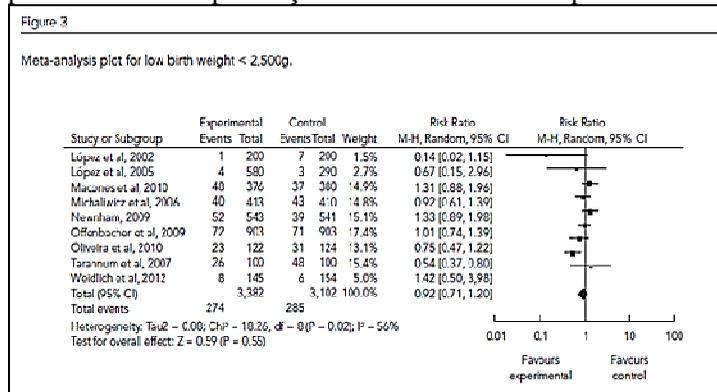
Figura 2 - Gráfico de floresta mostrando a metanálise do tratamento periodontal como prevenção para parto prematuro.

A. Preterm Birth - <37 weeks (PTB)



Fonte: do autor

Figura 3 - Gráfico de floresta mostrando a metanálise do tratamento periodontal como prevenção nascimento de baixo peso.

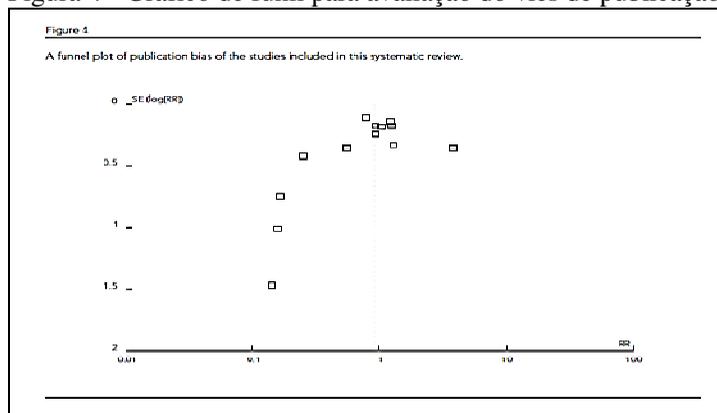


Fonte: do autor

5.1.4 Avaliação do viés de publicação

Exame do gráfico de funil para os dados sugere forte evidência de viés de publicação para os desfechos de parto prematuro e nascimento de baixo peso nesta metanálise. O viés foi confirmado pelos resultados dos testes proposto por Steichen, 2009, o qual produziu valores de p de 0,0001 e 0,072 para parto prematuro e nascimento de baixo peso respectivamente (Figura 4).

Figura 4 - Gráfico de funil para avaliação do viés de publicação.



Fonte: do autor

6 DISCUSSÃO

Infeções maternas foram associadas com complicações durante a gestação por muitos anos (GIBBS et al., 1992). Um aumento na evidência desta associação, sugere que a presença da doença periodontal na cavidade bucal possa ser um fator independente para desencadear uma gestação adversa (TARANNUM; FAIZUDDIN, 2007).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) relatou uma estimativa de que a doença periodontal acometeu em torno de 12,9 milhões de pessoas entre 1997 e 2007, representando uma incidência de 9,6% (OMS, 2011), e uma prevalência de 64% na população adulta, sendo que a sua forma mais severa foi encontrada em 21% dos indivíduos (PUSSINEN et al., 2007). Esta patologia é considerada uma das principais causas de perda dos dentes em adultos (ABRAO et al., 2010; LAKY et al., 2011).

Aproximadamente em torno de 500 a 700 espécies diferentes de bactérias estão presentes na cavidade oral, sendo consideradas integrantes do meio bucal mantendo uma relação comensal com o hospedeiro (DEWHISRT et al., 2010). O desequilíbrio nesta relação pode ter um impacto sobre a saúde local ou sistêmica dos indivíduos (SCANNAPIECO, 2005; RETHMAN, 2010; SCANNAPIECO et al., 2010).

A doença periodontal se caracteriza pela presença de placa bacteriana, exsudatos e bactérias Gram-negativas nos tecidos gengivais e quando não tratada progride, podendo resultar na perda da estrutura do periodonto (tecidos gengival, ósseo e fibras periodontais) e eventualmente a perda do elemento dental (KLEBANOFF; SEARLE, 2006; PUSSINEN et al., 2007). Estas desordens podem ter causas multifatoriais como a presença da placa bacteriana, estresse, fatores ambientais, genéticos e socioeconômicos, resultado de um desequilíbrio entre o hospedeiro e os microrganismos (BAKER; ROOPENIAN, 2002; CALAS-BENASAR et al., 2005; DUYNINH et al., 2005; SCANNAPIECO, 2005; SCANNAPIECO et al., 2010; ALI et al., 2011).

Fatores genéticos são relatados na literatura há mais de 10 anos como uma provável causa do desenvolvimento desta doença (COREY et al., 1993; MICHALOWICZ et al., 1991a; MICHALOWICZ et al., 1991b; MICHALOWICZ et al., 2000). Em algumas síndromes raras como Haim-Munk, Papillon-Lefèvre, Chédiak-Higashi, Ehlers-Danlos, Síndromes de Kindlers e Cohen os pacientes podem apresentar manifestações periodontais severas possivelmente em razão de

desordem autossômica recessiva, alterações na estrutura do epitélio e mutação no gene C (HART et al., 1999; TOOMES et al., 1999; HART et al., 2000). A suscetibilidade dos indivíduos pode ser também considerada um fator de risco de ordem genética, necessitando de mais estudos que possam explicar de forma clara o mecanismo de defesa do hospedeiro frente a um processo inflamatório de ordem periodontal (HAJISHENGALLIS, 2010).

Fumantes apresentam o mesmo risco para desenvolver a doença periodontal que os portadores de câncer de pulmão, apresentando estes um forte efeito negativo na resposta ao tratamento da doença (DOLAN et al., 1997; TOMAR; ASMA, 2000, BERGSTROM J, 2004; PIHLSTROM et al., 2005; CALAS-BENNASAR et al., 2005). A deficiência nutricional de vitamina C, foi um outro possível fator associado com a doença periodontal sendo que esta carência pode acarretar uma diminuição na formação e manutenção do colágeno aumentando o risco de inflamação periodontal, hemorragia e perda do elemento dental (PUTTEN et al., 2009), contudo estudos tem falhado para demonstrar esta possível relação (PIHLSTROM et a., 2005; BALDI et al., 2009; PUTTEN et al., 2009; UNDERNER et al., 2009).

O estresse é relacionado como um estado de perturbação psíquico que pode desencadear mudanças no comportamento, alterando o fluxo salivar colocando em risco a saúde periodontal (CALAS-BENNASAR et al., 2005; KIECOLT-GLASER et al., 1988; NUNN, 2003) mas o seu exato papel na patogenicidade desta doença ainda é desconhecido (SILVA et al., 1995). Este é um termo que vem continuamente sendo redefinido em estudos científicos que confirmam o seu importante papel na etiologia de muitas doenças inflamatórias incluindo a doença periodontal (LE RESCHE; DWORKIN, 2000).

São os microrganismos presentes na placa bacteriana, considerados ainda o principal fator etiológico desta patologia (ALBANDAR, 2005). A Academia Americana de Periodontia definia até 1989 a importância da placa bacteriana na etiologia da doença, mas há mais de uma década que novos paradigmas se apresentam, mostrando que fatores sistêmicos podem também estar envolvidos na evolução das injúrias periodontais (DUYNINH et al., 2005; RETHMAN, 2010). A presença de bactérias para o desenvolvimento da doença periodontal é necessária mas somente a sua presença não é suficiente para desencadear o processo patológico da doença (PAGE, 1995; ALI et al., 2011).

Há evidências de que bactérias presentes no sulco gengival podem, acessar sítios distantes via circulação sanguínea comprometendo

outros órgãos (LÉON et al., 2007; FISHER et al., 2008; WOHLFEIL et al., 2009; BUHLIN et al., 2009; CRAWFORD, 2011; FEDELE et al., 2011), desenvolvendo assim um processo de bacteremia que pode ocorrer após um tratamento ou exame periodontal ou mesmo após a prática diária de higienização bucal como a escovação dentária e o uso de fio dental (WILSON et al., 2007). Estudos foram desenvolvidos na tentativa de elucidar o mecanismo de ação de uma bacteremia induzida pela alteração periodontal (YUE et al., 2004; SHARMA et al., 2009; WOHLFEIL et al., 2009; MARCACCINI et al., 2009; YOUNES et al., 2009; TSIOUFIS et al., 2010).

A conclusão de um estudo de Younes e colaboradores (2009), para estabelecer a relação entre a quantidade de células inflamatórias e a perda de fibras colágenas no tecido gengival através de análise imunohistoquímica de pacientes que apresentavam ou não a doença periodontal, demonstrou existir uma forte correlação. Em seu estudo, indivíduos do grupo controle (ausência da doença) apresentavam 54,1% ($\pm 6,2$) do componente colágeno no tecido gengival. Nos grupos que apresentavam gengivite, periodontite moderada e periodontite severa houve uma diminuição significativa de colágeno, correspondendo respectivamente à 38,5% ($\pm 6,6$), 31,8% ($\pm 6,5$), 25% ($\pm 5,0$) com $p < 0,001$.

Um estudo de Gore e colaboradores (1998) demonstrou uma possível associação de mediadores inflamatórios: IL-1 β , IL-8 e TNF- α na patogenicidade da doença periodontal e especialmente a IL-1 β teria a capacidade de estimular os osteoclastos na reabsorção óssea da região (ALEXANDER et al., 1996). Contudo não foram observadas diferenças significantes nestes indicadores em um estudo de Figueredo e colaboradores (1999). Um estudo de coorte relata que o aumento da produção de interleucina-6 (IL-6) poderia estar relacionado com o período gestacional e exacerbar uma resposta inflamatória induzindo o parto prematuro (SHARMA et al., 2009).

O nascimento de bebês antes de completar 37 semanas de gestação e pesando < 2.500 Kg – nascimento prematuro e de baixo peso – tem consequências importantes tanto para o neonato quanto para a mãe e esta é razão pela qual investigações têm levado os pesquisadores na busca de respostas para elucidar esta questão tão importante para o desenvolvimento infantil na tentativa de diminuir a mortalidade neonatal (SADDKI et al., 2008). A maioria dos casos de prematuridade tem causas desconhecidas, mas a idade materna, gestações múltiplas, infecções sistêmicas, infecções do trato genito-urinário, desorganização da placenta, deformidades uterinas como a presença de miomas, estão

relacionadas entre as causas já estabelecidas comprometendo 40% a 50% dos casos (BOGESS et al., 2006; KLEBAKOFF; SEARLE, 2006; ÀGUEDA et al., 2008; MARAKOGLU et al., 2008; KATZ et al., 2009; WIMMER; PIHLSTROM, 2008).

No Brasil uma clara tendência de aumento na prematuridade vem sendo observada em estudos de coorte de Ribeirão Preto (São Paulo) e Pelotas (Rio Grande do Sul), onde em um período de 15 anos a prevalência de prematuridade aumentou de 6% (1978) para 13,3% (1994) em Ribeirão Preto e de 6% (1982) para 7,5% (1993) e 15% (2004) em Pelotas (BARROS et al., 2005). Esta questão observada no Brasil corrobora com os dados entre 1992 e 2002 nos Estados Unidos onde foi observado um aumento nas taxas de nascidos vivos com idade gestacional entre 34 e 39 semanas ($p < 0,001$), tanto nos partos prematuros por ruptura de membrana quanto nos partos resultantes de intervenções médicas (DAVIDOFF et al., 2006).

O mecanismo de ação para que uma infecção possa desencadear o parto prematuro é a possibilidade de que os microrganismos originados de um quadro de periodontite na cavidade bucal possam ser transportados via sistema sanguíneo, atravessar a barreira placentária e liberar mediadores inflamatórios (citocinas, interleucinas), capazes de desencadear o parto prematuro, mas estes mecanismos ainda não são bem esclarecidos na literatura (ROMERO et al., 1988; OFFENBACHER et al., 1996; PITIPHAT et al., 2008; POLYZOS et al., 2009; PRADEEP et al., 2011). Um estudo de coorte realizado por Madiano e colaboradores (2001), mostrou que a presença de patógenos da cavidade oral foi encontrada no líquido amniótico tanto de gestantes que tiveram parto prematuro quanto as que tiveram parto a termo.

Um estudo intervencional de Bearfield e colaboradores (2002) corroboraram com os achados de Madiano e colaboradores (2011), quando investigou a presença de microrganismos da cavidade bucal no líquido amniótico e encontraram resultados positivos para *Streptococcus spp* e *Fusobacterium nucleatum* através do exame de reação da cadeia de polimerase (PCR), sendo que estes apresentavam uma associação significativa com história de gestação adversa, incluindo aborto, morte intrauterina, morte neonatal, ruptura de membrana com consequente nascimento prematuro. Este mesmo estudo não encontrou nenhuma diferença significativa nos níveis de prostaglandina E₂ (PgE₂) e citocinas em mulheres que apresentavam ou não infecção.

Pesquisas realizadas por López e colaboradores (2002 e 2005), consideram a doença periodontal como um possível fator de risco independente no processo para desencadear o parto prematuro, enquanto

Gandhimandhi e colaboradores (2010) aceitam a importância deste fator, mas rejeitam a hipótese de que seja um fator independente. Diferentes tipos de delineamentos em diversos lugares no mundo foram usados na tentativa de buscar respostas que possam elucidar esta importante questão de pesquisa e um estudo de Wimmer e Pihlstrom (2008) realizou uma investigação crítica sobre os resultados de três delineamentos de estudo: (caso-controle, coorte e ensaios clínicos randomizados), relacionando a doença periodontal e a gestação adversa, relatando os resultados a seguir.

Estudos de caso-controle que estabelecem uma associação estatisticamente significativa da doença periodontal com o parto prematuro e o nascimento de baixo peso foram realizados, apresentando os seguintes desfechos (OR, IC 95%): Offenbacher et al. (1996) (USA) (OR=7.5 (1,95-28.8)); Dasanayake (1998) (Tailândia) (OR=3,9 (1,24-.12,2)); Radnai et al. (2004) (Hungria) (OR = 5,46 (1,72-17,32)); Moliterno et al. (2005) (Brasil) (OR = 3.48 (1,17-10,36)) ; Goepfert et al. (2004) (USA) (OR = 3,4 (1,5-7,7)). Contudo, outros estudos de caso-controle evidenciam não existir esta associação: Davenport et al. (2002) (Reino Unido) (OR = 0,83 (0,68-1,00)), Skuldbol et al. (2006) (Alemanha); Vettore et al. (2008) (Brasil).

Estudos de coorte apresentam resultados que evidenciam a associação da doença periodontal com a prematuridade (IC 95%): Dörtbudak et al. (2005) (Austria) (OR = 20 (2.0-201.7)); Oittinen et al. (2005) (Finlândia) (OR = 5.5 (1.4-21.2)); Gazolla et al. (2007) (Brasil) (OR = 116.7 (34.3-397.2)); Águeda et al. (2008) (Espanha) (OR = 1.77 (1.08-2.88)). Da mesma forma que no delineamento de estudo acima citado, outros estudos de coorte demonstram não haver esta associação: Mitchel-Lewis et al. (2001) (USA); Rajapakse et al. (2005) (Siri Lanka); Farrel et al. (2006) (Reino Unido); Sanchez et al. (2007) (USA).

Estudos intervencionais (ensaios clínicos randomizados) que apresentaram efeito benéfico para o tratamento da doença periodontal na prevenção de gestação adversa, (OR: IC = 95%): Lopez et al. (2002) (Chile) (OR= 5.49 (1,65-18.22)); Lopez et al. (2005) (Chile) (OR=2.76 (1.29-5.88)); Offenbacher et al. (2006) (USA) (0.26(0.08-0.85)), são também contrapostos com outros estudos de mesmo delineamento que demonstram não terem encontrado nenhum efeito significativo para o tratamento periodontal: Jeffcoat et al. (2003) (USA) (RR= 0,5 (0,2-1,3) e Michalowicz et al. (2006) (USA) (RR=0,93 (0,63-1,37)). A interpretação destes achados se torna difícil pois as diferenças sócioeconômicas e o estilo de vida diferem entre os grupos tratados e

não tratados de periodontite crônica, sendo estes, possíveis vieses nos estudos acima citados (HUJOEL et al., 2006).

Esta metanálise mostrou que o tratamento da doença periodontal durante a gestação não confere uma proteção geral para parto prematuro e nascimento de baixo peso. Nosso estudo identificou 13 ensaios clínicos randomizados relevantes (JEFFCOAT et al., 2003; LÓPEZ et al., 2002; LÓPEZ et al., 2005; MACONES et al., 2010; MICHALOWICZ et al., 2006; NEWNHAM et al., 2009; OFFENBACHER et al., 2006; OFFENBACHER et al., 2009; OLIVEIRA et al., 2011; SADATMANSOURI et al., 2006; SANT'ANA et al., 2011; TARANNUM; FAIZUDDIN, 2007; WEIDLICH et al., 2012), publicados entre 2002 e 2012.

Estes estudos forneceram evidência de 6988 gestantes com doença periodontal que tiveram 790 partos prematuros. A maioria dos estudos não encontrou nenhuma associação entre os sujeitos do estudo. De fato, aqueles que rejeitaram a hipótese alternativa eram os mais controlados e que tiveram os maiores tamanhos de amostras.

Muitos aspectos desta revisão levam a acreditar que estes resultados são válidos. Primeiramente, uma questão clínica foi formulada e foram realizadas pesquisas em múltiplas bases de dados e nas seções referentes de relevantes estudos clínicos. Nenhuma restrição de linguagem foi imposta e foi usada uma busca de termos específicos para tornar esta questão adequadamente sensível.

Embora nenhum dado não publicado foi encontrado, existe um risco de viés de publicação, pois o cálculo da heterogeneidade entre os estudos foi importante e pode ser considerável mas não substancial para esta metanálise.

Jeffcoat e colaboradores (2011), realizaram um ensaio clínico randomizado, mas incluíram uma análise de intervenção baseada na eficácia do tratamento periodontal diferente de outros estudos. Eles encontraram que o sucesso do tratamento periodontal de rotina estava associado com a diminuição da incidência de parto prematuro espontâneo. Nós não incluímos este estudo na nossa revisão sistemática porque o grupo de intervenção incluiu dois subgrupos (sucesso e fracasso) que não encontramos em outros estudos. De acordo com Di Mario e colaboradores (2011), o desenho aplicado ao estudo de Jeffcoat não permitiu o controle de fatores confundidores e vieses, e, portanto, a falha do controle e randomização para parto prematuro afeta a validade do estudo.

Polyzos e colaboradores (2010) conduziram uma metanálise de ensaios clínicos randomizados para determinar se o tratamento da

doença periodontal durante a gestação reduziria o parto prematuro. Após examinar onze ensaios que incluíram 6558 pacientes, eles encontraram que o tratamento periodontal durante a gestação não teve efeito significativo na taxa total de parto prematuro (OR = 1.15, IC 95%: 0,95-1,40; $p = 0,15$).

Em 2011, duas metanálises foram publicadas por Chambrone e colaboradores (2011) e Fogacci e colaboradores (2011), incluíram onze e dez estudos respectivamente, nenhum dos quais sustentou a hipótese que a terapia periodontal reduz os índices de parto prematuro e o nascimento de baixo peso. A RS de Chambrone incluiu 7107 mulheres

Em contraste, uma metanálise publicada por, George e colaboradores (2011), incluiu dez ensaios clínicos com 5645 gestantes e encontrou que o tratamento periodontal foi significativo para parto prematuro (OR = 0,65, IC 95%: 0,45-0,93; $p = 0,02$).

Diferentes relatos podem ser explicados pelas diferentes estratégias empregadas nas metanálises. George e colaboradores (2011) reuniram estudos de mais baixa qualidade, enquanto Polyzos e colaboradores (2010) conduziu uma revisão analisando estudos de alta e baixa qualidade. Nosso estudo incluiu 6,988 pacientes, todos os estudos cobertos por Polyzos e colaboradores (2010) e dois outros ensaios clínicos publicados em anos subsequentes.

Duas outras metanálises foram publicadas em 2006 e 2007, mas usaram além dos ensaios clínicos controlados, estudos de caso-controle e de coorte. Estes delineamentos de estudo por serem observacionais não apresentam a mesma confiabilidade que os ensaios clínicos randomizados onde a metodologia do estudo propicia um número menor de vieses quando da sua aplicação.

Nosso estudo corrobora com os achados de Polyzos (2010) e Chambrone (2011), revisões sistemáticas e metanálises estas que demonstraram que o tratamento da doença periodontal pode não diminuir o risco de incidência de parto prematuro e nascimento de baixo peso, mesmo que em nosso estudo um ensaio clínico randomizado de Wendilich e colaboradores (2012) tenham sido agregados.

7 CONCLUSÃO

Este estudo mostrou que o tratamento da doença periodontal não é significativo na prevenção de parto prematuro e nascimento de baixo peso, significando que tratar a doença periodontal no período gestacional não confere proteção para os desfechos relacionados.

REFERÊNCIAS

- ABRAO, L.; CHAGAS, J. K.; SCHMID, H. Periodontal disease and risk for neuropathic Foot ulceration in type 2 diabetes. **Diabetes Res. Clin Pract.**, v. 90, n. 1, p. 34-39, 2010.
- ÁGUEDA, A.; ECHEVERRÍA, A.; MANAU, C. Association between periodontitis in pregnancy and preterm or low birth weight: review of the literature. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal.**, v. 13, n. 9, p. 609-15, 2008.
- AISEN, P. S. Pre-dementia alzheimer's trials: overview. **J Nutr Health Aging.**, v. 14, n. 4, p. 294, 2010.
- ALBANDAR, J. M. Epidemiology and risk factors of periodontal diseases. **Dent Clin N Am.**,v. 49, n. 3, p. 517-32, 2005.
- ALEXANDER, D. C. C. et al. Interleukin 1 beta, protoglandin E₂, and immunoglobulin G subclasses in gingival crevicular fluid in patients undergoing periodontal therapy. **J Periodontol**, v. 67, n. 8, p. 755-62, 1996.
- ALI, J. et al. Autoimmune responses in periodontal diseases. **Autoimmun Rev.**, v. 10, n. 7, p. 426-31, 2011.
- ARBES JUNIOR, S. J.; MATSUI, E. C. Can oral pathogens influence allergic disease? **J Allergic Clin Immunol.**, v. 127, n. 5, p. 1119-27, 2011.
- ARTESE, H. P. C. et al. Effect of nonsurgical periodontal treatment on chronic kidney disease patients. **Braz. oral res.**,v. 24, n. 4, p. 449-54, 2010.
- ATKINS. D. et al. Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. **BMJ**, v. 19, n. 328, p. 1490-94, 2004.
- BAGAITKAR, J; DEMUTH, D. R.; SCOTT, D. A. Tobacco use increases susceptibility to bacterial infection. **Tob Induc Dis.**, v. 4, n. 1, p. 12-27, 2008.

- BALDI, D. et al. Degenerative periodontal-diseases and oral osteonecrosis: the role of gene-environment interactions. **Mut Res.**, v. 667, n. 1-2, p. 118-31, 2009.
- BALLARD, C, Alzheimer's disease. **Lancet**, v. 377, n. 9770, p. 1019-1031, 2011.
- BAKER, P. J; ROOPENIAN, D. C. Genetic susceptibility to chronic periodontal disease. **Microbes Infect.**,v. 4, n. 11, p. 1157-1167, 2002.
- BARAK. S. et al. Common oral manifestations during pregnancy: a review. **Obstet Gynecol Surv.**,v. 58, n. 9, p. 624-654, 2003.
- BARROS, F. C. et al. The challenge of reducing neonatal mortality in middle-income countries: findings from three Brazilian birth cohorts in 1982, 1993, and 2004. **Lancet**. v. 365, n. 9482, p. 847-854, 2005.
- BASTOS. J. A. et al. Identification of periodontal pathogens and severity of periodontitis in patients with and without CKD. **Arch Oral Biol.**, v. 56, n. 8, p. 804-811, 2011.
- BEARFIELD, C. et al. Possible association between amniotic fluid micro-organism infection and microflora in the mouth. **Br J Obstet Gynecol.**, v. 109, n. 5, p. 527-533, 2002.
- BERGSTROM, J. Tobacco smoking and chronic destructive periodontal disease. **Odontology**, v. 92, n. 1, p. 1-8, 2004.
- BOGGESE, K. A. et al. Maternal periodontal disease in early pregnancy and risk for a small-for-gestational-age infant. **Am J Obstet Gynecol.**, v. 194, n. 5, p. 1316-1322, 2006.
- BOUTIGNY, H.; BOSCHIN, F.; DELCOURT-DEBRUYNE E. Maladies parodontales, tabac et grossesse. **J Gynecol Obstet Biol Reprod.**, v. 34, n. 1, p. 3S74-83, 2005.
- BUHLIN, K. et al. Periodontal treatment influence risk markers for atherosclerosis in patients with severe periodontitis. **Atherosclerosis**, v. 206, n. 2, p. 518-522, 2009.

CALAS-BENNASAR, C. et al. Clinical examination of periodontal diseases. **EMC-Odontologie**, v. 1, p. 181-191, 2005.

CHAMBRONE, L. et al. Evidence grade associating periodontitis with preterm birth and/or low birth weight:II: a systematic review of randomized trials evaluating the effects of periodontal treatment. **J Clin Periodontol.**,v. 38, n. 10, p. 902-914, 2011.

CHEN, Y. W. et al. Elevated IgG titers to periodontal pathogens related to Buerger disease. **Int J Cardiol.**, v. 122, n. 1, p. 79-81, 2007.

HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S. (Ed.) **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions**. Version 5.0.2. [2011]. Disponível em: <www.cochrane-handbook.org>. Acesso em: 20 out. 2012.

COOK, D. J.; MULROW, D. C; HAYNES, R. B. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. **Ann Intern Med.**, v. 126, n. 5, p. 376-380, 1997.

COREY, L. A. et al. Self-reported periodontal disease in a Virginia twin population. **J Periodontol.**, v. 64, n. 12, p. 1205-1208, 1993.

CRAWFORD, J. M. Periodontitis and cardiovascular disease. **Dis Mon.**, v. 57, n. 4, p. 203-205, 2011.

DASANAYAKE, A. P. Poor periodontal health of the pregnant woman as a risk factor for low birth weight. **Ann Periodontol.**, v. 3, n. 1, p. 206-212, 1998.

DAVENPORT, E. S. et al. Maternal periodontal disease and preterm low birthweight: case-control-study. **J Dent Res.**,v. 81, n. 5, p. 313-18, 2002.

DAVIDOFF, M. J. et al. Changes in the gestational age distribution among U.S. singleton births: impact on rates of late preterm birth, 1992 to 2002. **Semin Perinatol.**, v. 30, n. 1, p. 8-15, 2006.

DEO, V. et al. Periodontitis as a potential risk factor for chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective study. **Indian J Dent Res.**, v. 20, n. 4, p. 466-470, 2009.

Dersimonian, R.; LAIRD, N. Meta-analysis in clinical trials. **Control Clin Trials.**, v. 7, n. 3, p. 177-88, 1986.

DERVIS, E. Oral implications of osteoporosis. **Título periódico.** v. 100, n. 3, p. 349-56, 2005.

DEWHIRST, F. E. et al. The human oral microbiome. **J Bacteriol.**, v. 192, n. 19, p. 5002-5017, 2010.

DESHPANDE, K. et al., Diabetes and periodontitis. **J Indian Soc. Periodontol.**, v. 14, n. 4, p. 207-212, 2010.

DI MARIO, S. et al. Periodontal infection and preterm birth: successful periodontal therapy reduces the risk of preterm birth. **BJOG.**, v. 118, n. 5, p. 635, 2011.

DINNES, J. et al. A methodological review of how heterogeneity has been examined in systematic reviews of diagnostic test accuracy. **Health Technology Assessment.** v. 9, n. 12, p. 1-113, 2005.

DOLAN, T. A. et al. Behavioral risk indicators of attachment loss in adult Floridians. **J Clin Periodontol.**, v. 24, n. 4, p. 223-32, 1997.

DURSUM, E. et al. Periodontal disease in polycystic ovary syndrome. **Fertil Steril.** v. 95, n. 1, p. 320-323, 2011.

DUYNINH, T. et al. Periodontal diseases classification. **EMC Oncologie.** v. 1, p. 58-66, 2005.

EGGER, M.; SMITH, G. D.; PHILLIPS, A. N. Meta-analysis: principles and procedures. **BMJ.**, v. 315, n. 7121, p. 1533-1537, 1997.

EGGER, M.; SMITH, G. D.; SCHNEIDER, M. Systematic reviews of observational studies. In: _____. **Systematic reviews in Health Care – Meta-analysis in context.** London: BMJ, 2001.

FAMILI, P.; CAULEY, J. A.; GREENSPAN, S. L. The effect of androgen deprivation therapy on periodontal disease in men with prostate cancer. **J Urol.**, v. 177, n. 3, p. 921-924, 2007.

FARINA, R. et al. Prevalence of bleeding on probing: a cohort study in a specialist periodontal clinic. **Quintessence Int.**, v. 42, n. 1, p. 57-68, 2011.

FEDELE, S. et al. Common oral mucosal disease systemic inflammation, and cardiovascular diseases in a large cross-sectional US survey. **Am Heart J.**, v. 16, n. 2, p. 344-350, 2011.

FERGUNSON, J. E. Should we treat periodontal disease during gestation to improve pregnancy outcomes? **Clin. Obstet. Gynecol.**, v. 50, n. 2, p. 454-67, 2007.

FIGUEREDO, C. M. et al. Increased interleukin-1beta concentration in gingival crevicular fluid as a characteristic of periodontitis. **J Periodontol.**, v. 70, n. 12, p. 457-63, 1999.

FISHER, M. A. et al. Periodontal disease and other nontraditional risk factors for CKD. **Am J Kidney Dis.**, v. 51, n. 1, p. 45-52, 2008.

FOGACCI, M. E.; VETTORE, M. V.; LEÃO, A. T. The effect of periodontal therapy on preterm low birth weight: a meta-analysis. **Obstet Gynecol.**, v. 177, n. 1, p. 153-165, 2011.

GANDHIMADHI, D.; MYTHILI, R. Periodontal infection as a risk factor for preterm low birth weight. **India Soc. Periodontol.**, v. 14, n. 2, p. 114-120, 2010.

GEORGE, A. et al. Periodontal treatment during pregnancy and birth outcomes: a meta-analysis of randomised trials. **Int J Evid Based Healthc**, v. 9, n. 2, p. 122-147, 2011.

GIBBS, R. S. et al. A review of premature birth and subclinical infections. **Am J Obstet. Gynecol.**, v. 166, n. 5, p. 1515-1528, 1992.
GOEPFERT, A. R. et al. Periodontal disease and upper genital tract inflammation in early spontaneous preterm birth. **Obstet Gynecol.**, v. 104, n. 4, p. 777-783, 2004.

GORE, E. A. et al. Interleukin 1beta + 3953 allele 2: association with disease status in adult periodontitis. **J Clin. Periodontol.**, v. 25, n. 10, p. 781-785, 1998.

GRADY, D.; HEARST, N. Usando Base de Dados Existentes. In: HULLEY, S. B. et al. (Org.). **Delineando a pesquisa clínica**. Porto Alegre: Artmed, 2008. p.225-240.

GURSOY, U. K. et al. Salivary interleukin-1 β concentration and the presence of multiple pathogens in periodontitis. **J Clin Periodontol.**, v. 6, n. 11, p. 922-927, 2009.

GURSOY, U. K. et al. Salivary MMP-8, TIMP-1, and ICTP as markers of advanced periodontitis. **J Clin Periodontol.**, v. 37, n. 6, p. 487-493, 2010.

HAIJSHENGALLIS, G. Complement and periodontitis. **Biochem Pharmacol.**, v. 80, n. 12, p. 1992-2001, 2010.

HART, T. C. et al. Mutations of the cathepsin C gene are responsible for Papillon-Lefèvre syndrome. **J Med Genet.**, v. 36, n. 12, p. 881-887, 1999.

HART, T. C. et al. Haim-Munk syndrome and Papillon-Lefèvre syndrome are allelic mutations in cathepsin C. **J Med Genet.**, v. 37, n. 2, p. 88-94, 2000.

HEIMONEN, A. et al. Postpartum oral health parameters in women with preterm birth. **Acta Odontol Scand.**, v. 66, n. 6, p. 334-341, 2008.

HILGERS, K. K.; DOUGLASS, J.; MATHIEU, G. P. Adolescent pregnancy: A review of dental treatment guidelines. **Pediatr Dent.**, v. 25, n. 5, p. 459-467, 2003.

HOULE, M. A.; GRENIER, D. Current concepts in periodontal diseases. **Médecine et maladies infectieuses**, v. 33, n. 7, p. 331-340, 2003.

HUJOEL, P. P. et al. An exploration of the periodontitis-cancer association. **AEP**, v. 13, n. 5, p. 312-316, 2003.

HUJOEL, P. P. et al. Cessation of periodontal care during pregnancy: effect on infant birthweight. **Eur J Oral Sci.**, v. 114, n. 1, p. 2-7, 2006.

IWAI, T. Periodontal bacteremia and various vascular diseases. **J Periodont.**, v. 44, n. 6, p. 689-694, 2009.

IWASAKI, M. et al. Longitudinal relationship between dietary Ω -3 fatty acids and periodontal disease. **Nutrition**, v. 26, n. 11-12, p. 1105-1109, . 2010.

JEFFCOAT, M. K. et al. Periodontal disease and preterm birth: results of a pilot intervention study. **J Periodontol.**, v. 74, n. 8, p. 1214-1218, 2003.

JEFFCOAT, M. et al. Use of alcohol-free antimicrobial mouth rinse is associated with decreased incidence of preterm birth in a high-risk population. **BJOG**, v. 250, n. 383, p. 1-6, 2010.

JEFFCOAT, M. et al. Periodontal infection and preterm birth: successful periodontal therapy reduces the risk of preterm birth. **BJOG**, v. 118, n. 2, p. 250-256, 2011.

JUKES, M. Impact of early childhood health and nutrition on access to education in developing countries. **Paediatrics and Child Health**, v. 17, p. 485-491, 2007.

JUNI, P. et al. The hazards of scoring the quality of clinical trials for meta-analysis. **JAMA**, v. 282, n. 11, p. 1054-60, 1999.

KAMER, A. R. et al. TNF- α and antibodies to periodontal bacteria discriminate between Alzheimer's disease patients and normal subjects. **J Neuroimmunol**, v. 216, n. 1-2, p. 92-97, 2009.

KATZ, J. et al. Localization of *P. gingivalis* in preterm delivery placenta. **J Dent Res.**, v. 88, n. 6, p. 575-578, 2009.

KAVOUSSI, S. K. Periodontal disease and endometriosis: analysis of the national health and nutrition examination survey. **Fertil Steril**, v. 91, n. 2, p. 335-342, 2009.

KAWAR, N. et al. Periodontal disease for the primary care physician. **Dis Mon.**, v. 57, n. 4, p. 174-183, 2011.

KHADER, Y. et al. Maternal periodontal status and preterm low birth weight delivery: a case-control study. **Arch Gynecol Obstet.**, v. 279, n. 2), p. 165-169, 2009.

KIECOLT-GLASER, J. K. Marital discor and immunity in males. **Psychosom Med.**, v. 50, n. 3, p. 213-229, 1988.

KLEBANOFF, M.; SEARLE, K. The role of inflammation in preterm birth-focus on Periodontitis. **BJOG**, v. 113, p. 43-45, 2006. Suppl 3.

KUO, L. C.; POLSON, A. M.; KANG, T. Associations between periodontal diseases and systemic diseases: a review of the inter-relationships and interactions with diabetes, respiratory diseases, cardiovascular diseases and osteoporosis. **Public Health**, v. 122, n. 4, p. 417-433, 2008.

LAKY, M. et al. Decreased phosphorylation of platelet vasodilator-stimulated phosphoprotein in periodontitis – a role of periodontal pathogens. **Thromb Res.**, v. 128, n. 2, p. 155-160, 2011.

LASKARIS, G. Oral manisfestations of HIV disease. **Clin Dermatol.**,v. 18, n. 4, p. 447-455, 2000.

LEBLECIOGLU, B. et al. Salivary detection of periodontopathic bactéria and periodontal health status in dental students. **Anaerobe.**, v. 15, n. 3, p. 82-86, 2009.

LEÓN, R. et al. Detection of *porphyromonas gingivalis* in the amniotic fluid in pregnant women with a diagnosis of threatened premature labor. **J Periodontol.**, v. 78, n. 7, p. 1249-1255, 2007.

LERESCHE, L.; DWORKIN, S. F. The role of stress in inflammatory disease, including periodontal disease: review of concepts and current findings. **Periodontol 2000**, v. 30, p. 91-103, 2002.

LI, S.; WILLIAMS. P. L.; DOUGLASS, C. W. Development of a clinical guideline to predict undiagnosed diabetes in dental patients. **J Am. Dent. Assoc.**, v. 142, n. 1, p. 28-37, 2011.

LIBERATI, A. et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare

interventions: explanation and elaboration. **BMJ**, v. 339, p. b2700, 2009.

LOHSSONTHORN, V. et al. Is maternal periodontal disease a risk factor for preterm delivery? **Am J Epidemiol.**, v. 169, n. 6, p. 731-739, 2009.

LOOS, B. G. Systemic markers of inflammation in periodontitis. **J Periodontol.**, v. 76, n. 11, p. 2106-2115, 2005. Suppl.

LÓPEZ, N. J.; SMITH, P. C.; GUTIERREZ, J. Periodontal therapy may reduce the risk of preterm low birth weight in women with periodontal disease: a randomized controlled trial. **J Periodontol.**, v. 73, n. 8, p. 911-924, 2002.

LÓPEZ, N. J. et al. Periodontal therapy reduces the rate of preterm low birth weight in women with pregnancy-associated gingivitis. **J Periodontol.**, v. 76, p. 2144-2153, 2005. Suppl. 11.

LU, B.; PARKER, D; EATON, B. Relationship of periodontal attachment loss to Peripheral vascular disease: an analysis of NHANES 1999-2002 data. **Atherosclerosis**, v. 200, n. 1, p. 199-205, 2008.

MACONES, G. A. 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. **Am J Obstet Gynecol.**, v. 202, n. 2, p. 1-8, 2010.

MADIANO, P. N. Maternal periodontitis and prematurity: II Maternal infection and fetal exposure. **Ann Periodontol.**, v. 6, n. 1, p. 175-182, 2001.

MARAKOGLU, I. et al. Periodontitis as a risk factor for preterm low birth weight. **Yonsei Med J.**, v. 49, n. 2, p. 200-203, 2008.

MARCACCINI, A. M. et al. Circulating matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) and MMP-9 are increased in chronic periodontal disease and decrease after non-surgical periodontal therapy. **Clim Chim Acta.**, v. 409, n. 1-2, p. 117-122, 2009.

MICHALOWICZ, B. S. et al. Periodontal findings in adult twins. **J Periodontol.**, v. 62, n. 5, p. 293-299, 1991a.

MICHALOWICZ, B. S. et al. A twin study of genetic variations in proportional radiographic alveolar bone height. **J Dent Res.**, v. 70, n. 11, p. 1431-1435, 1991b.

MICHALOWICZ, B. S. et al. Evidence of a substantial genetic basis for risk of adult periodontitis. **J Periodontol.**, v. 71, n. 11, p. 1669-1707, 2000.

MICHALOWICZ, B. S. et al. Treatment of periodontal disease and the risk of preterm birth. **N Engl Med.**, v. 355, n. 18, p. 1885-1894, 2006.

MICHALOWICZ, B. S. et al. Change in periodontitis during pregnancy and the risk of pre-term birth and low birthweight. **J Clin Periodontol.**, v. 36, n. 4, p. 308-314, 2009.

MICHAUD, D. S. et al. Periodontal disease, tooth loss, and cancer risk in male health professionals: a prospective cohort study. **Lancet Oncol.**, v. 9, n. 6, p. 550-558, 2008.

MOCHARI, H.; GERBIC, J. T.; MOSCA, L. Usefulness of self-reported periodontal disease to identify individuals with elevated inflammatory markers at risk of cardiovascular disease. **The Am J Cardiol.**, v. 102, n. 11, p. 1509-1513, 2008.

MOLITERNO, L. F. M. et al. Association between periodontitis and low birth weight: a case-control study. **J Clin Periodontol.**, v. 32, n. 8, p. 886-890, 2005.

MOUTSOPOULOS, N. M.; MADIANOS, P. N. Low-grade inflammation in chronic infectious diseases: paradigm of periodontal infections. **Ann N Y Acad Sci.**, v. 1088, p. 251-264, 2006.

MUSTAPHA, I. Z. et al. Markers of systemic bacterial exposure in periodontal disease and cardio-vascular disease risk: a meta-analysis. **J Periodontol.**, v. 78, n. 12, p. 2289-2302, 2007.

MULROW, C. D. Rationale for systematic reviews. **BMJ**, v. 309, n. 6954, p. 597-599, 1994.

MULROW, C. D.; COOK, D. J.; DAVIDOFF, F. Systematic reviews: critical links in the great chain of evidence. **Ann Intern Med.**, v. 126, n. 5, p. 389-391, 1997.

NABET, C. et al. Maternal periodontitis and the causes of preterm birth: the case-control epipap study. **J Clin Periodontol.**, v. 37, n. 1, p. 37-45, 2010.

NEWNHAM, J. P. et al. Treatment of periodontal disease during pregnancy. A randomized controlled trial. **Obstet Gynecol.**, v. 114, n. 6, p. 1239-1248, 2009.

NUNN, M. E. Understanding the etiology of periodontitis: an overview of periodontal risk factors. **Periodontol.** 2000, v. 32, p. 11-23, 2003.

OFFENBACHER, S. et al. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. **J Periodontol.**, v. 67, p. 1103-1113, 1996. Suppl. 10.

OFFENBACHER, S. et al. Effects of periodontal therapy During pregnancy on periodontal status, biologic parameters, and pregnancy outcomes: a pilot study. **J Periodontol.**, v. 77, n. 2, p. 2011-2024, 2006.

OFFENBACHER, S. et al. Effects of periodontal therapy on the rate of preterm delivery: a randomized controlled trial. **Obstet Gynecol.**, v. 114, n. 3, p. 551-559, 2009.

OLIVEIRA, A. M. Periodontal therapy and risk for adverse pregnancy outcomes. **Clin Oral Investig.**, v. 15, n. 5, p. 609-615, 2010.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Perinatal health.** Disponível em: <http://www.who.int/reproductivehealth/topics/maternal_perinatal/perinatal.pdf>. Acesso em: out. 2011.

OXMAN, A. D.; COOK, D. J; GUYATT, G. H. User's guides to the medical literature. VI. How to use an overview. Evidence-Based Medicine Working Group. **JAMA**, v. 272, n. 17, p. 1367-1371, 1994.

OZMERIC, N. Advances in periodontal disease markers. **Clin Chim Acta.**, v. 343, n. 1-2, p. 1-16, 2004.

PAGE, R. C. Critical issues in periodontal research. **J Dent Res.**, v. 74, n. 4, p. 1118-1128, 1995.

PARKS, E. T.; LANCASTER, H. Oral manifestations of systemic disease. **Dermatol Clin.**, v. 21, n. 1, p. 171-182, 2003.

PERSSON, G. R. et al. Prediction of hip and hand fractures in older persons with or without a diagnosis of periodontitis. **Bone.**, v. 48, n. 3, p. 552-556, 2011.

PESSOA, L.; GALVÃO, V.; SANTOS-NETO, L. Periodontal disease as a risk factor for cardiovascular disease: suggestion of a further link in systemic lupus erythematosus. **Med Hypotheses**, v. 77, n. 2, p. 286-289, 2011.

PIHLSTROM, B. I.; MICHALOWICZ, B. S.; JOHNSON, N. W. Periodontal Diseases. **Lancet.**, v. 366, n. 9499, p. 1809-1820, 2005.

PITIPHAT, W. Et al. Maternal periodontitis and adverse pregnancy outcomes. **Community Dent Oral Epidemiol.**, v. 36, n. 1, p. 3-11, 2008.

PIZZO, G. et al. Dentistry and internal medicine: from the focal infection theory to the periodontal medicine concept. **Eur J Intern Med.**, v. 21, n. 6, p. 496-502, 2010.

POLYZOS, N. O. et al. Effect of periodontal disease treatment during pregnancy on preterm birth incidence: a metanalysis of randomized trials. **Am J Obstet Gynecol.**, v. 200, n. 3, p. 225-232, 2009.

POLYZOS, N. P. Obstetric outcomes after treatment of periodontal disease during pregnancy: systematic review and meta-analysis. **BMJ**, v. 341, p. c7017, 2010.

PRADEEP, A. R. et al. Gingival crevicular fluid and serum vascular endothelial growth factor: Their relationship in periodontal health, disease and after treatment. **Cytokine**, v. 54, n. 2, p. 200-204, 2011.

PUSSINEN, P. J. et al. Serum microbial-and host-derived markers of periodontal diseases: a review. **Curr Med Chem.**, v. 14, n. 22, p. 2402-2412, 2007.

PUTTEN, G. J. et al. Association of some specific nutrient deficiencies with periodontal disease in elderly people: a systematic literature review. **Nutrition**, v. 25, n. 7-8, p. 717-722, 2009.

RADAK, Z. et al. Exercise plays a preventive role against Alzheimer disease. **J Alzheimer Dis.**, v. 20, n. 3, p. 777-783, 2010.

RADNAI, M. et al. A possible association between preterm birth and early periodontitis. A pilot study. **J Clin Periodontol.**, v. 31, n. 9, p. 736-741, 2004.

RADNAI, M. et al. Benefits of periodontal therapy when preterm birth threatens. **J Dent Res.**, v. 88, n. 3, p. 280-284, 2009.

RETHMAN, B. D. Inflammation in chronic periodontitis and significant systemic diseases. **J Calif Dent Assoc.**, v. 38, n. 4, p. 247-257, 2010.

RIBEIRO, M. A. Susceptibility profile of vaginal yeast isolates from Brazil. **Mycopathologia**, v. 151, n. 1, p. 5-10, 2001.

RODRIGUES, C. L.; ZIEGELMANN, P. K. Meta-Análise um guia prático. **Rev HCPA**, v. 30, p. 436-447, 2010.

ROMERO, R. et al. Amniotic fluid prostaglandin E2 in preterm labor. **Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids**, v. 34, n. 3, p. 141-145, 1988.

RUMA, M. et al. Maternal periodontal disease, systemic inflammation, and risk for preeclampsia. **Am J Obstet Gynecol.**, v.198, n. 4, p. 389.e1-5, 2008.

SACCO, G. et al. Periodontal disease and preterm birth relationship: a review of the literature. **Minerva Stomatol.**, v. 57, n. 5, p. 233-250, 2008.

SADATMANSOURI, S.; SEDIGHPOOR, N.; AGHALDO, M. Effects of periodontal treatment phase I on birth weight. **J Indian Soc Pedod Prev Dent.**, v. 24, n. 1, p. 23-26, 2006.

SADDKI, N. et al. The association between maternal periodontitis and low birth weight infants among Malay women. **Community Dent Oral Epidemiol.**, v. 36, n. 4, p. 296-304, 2008.

SALVOLINI, E. et al. Biochemical modifications of humans whole saliva induced by pregnancy. **Br J Obstet Gynaecol.**, v. 105, n. 6, p. 656-660, 1998.

SANT'ANA, A. C. P. et al. Periodontal treatment during pregnancy decreases the rate of adverse pregnancy outcome: a controlled clinical trial. **J Appl Oral Sci.**, v. 19, n. 2, p. 130-136, 2011.

SCANNAPIECO, F. A. Systemic effects of periodontal diseases. **Dent Clin N Am.**, v. 49, n. 3, p. 533-550, 2005.

SCANNAPIECO, F. A.; DASANAYAKE, A. P.; CHHUN, N. Does periodontal therapy reduce the risk for systemic diseases? **Dent Clin A Am.**, v. 54, n. 1, p. 163-181, 2010.

SCHÜNEMANN, H. J. et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. **BMJ**, v. 17, 336(7653), p. 1106-1110, 2008.

SHAH, P. S. Knowledge. Paternal factors and low birthweight, preterm, and small for gestational age births: a systematic review. **Am J Obstet Gynecol.**, v. 202, n. 2, p. 103-123, 2010.

SHARMA, A.; RAMESH, A.; THOMAS, B. Evaluation of plasma C-reactive protein levels in pregnant women with and without periodontal disease: a comparative study. **J Indian Soc Periodontol.**, v. 13, n. 3, p. 145-149, 2009.

SILK, H. et al. Oral health during pregnancy. **Am Fam Physician**, v. 77, n. 8, p. 1139-1144, 2008.

SILVA-BOGHOSSIAN, C. M. da et al. Association of red complex, *A. actinomycetemcomitans* and non-oral bacteria with periodontal diseases. **Arch Oral Biol.**, v. 56, n. 9, p. 899-906, 2011.

- SILVA, A. M. Da; NEWMAN, H. N.; OAKLEY, D. A. Psychosocial factors in inflammatory periodontal diseases. **A review. J Clin Periodontol.**, v. 22, n. 7, p. 516-526, 1995.
- SKULDBØL, T. et al. Is pre-term labour associated with periodontitis in a Danish maternity ward? **J Clin Periodontol.**, v. 33, n. 3, p. 177-183, 2006.
- SOUZA, M. R.; RIBEIRO, A. L. Revisão sistemática e Meta-Análise de estudos de diagnóstico e prognóstico: um tutorial. **Arq Bras Cardiol.**, v. 92, p. 241-251, 2009.
- STEICHEN, T. J. Tests for publication bias in meta-analysis. In: STERN, J.; NEWTON, H. J.; COX, N. J. (Ed.). **Meta-analysis in Stata: na updated collection from the Stata Journal.** College Station: Stata Press, 2009. p. 151- 64.
- SUMMERS, A. S. et al. Renal disease and the mouth. **Am J Med.**, v. 120, n. 7, p.568-573, 2007.
- SURESH, L.; RADFAR, L. Medical management update – pregnancy and lactation. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.**, v. 97, n. 6, p. 672-682, 2004.
- TABETA, K. et al. Elevated antibody titers to *Porphyromonas gingivalis* as a possible predictor of ischemic vascular disease. **J Atheroscler Thromb.**, v. 18, n. 9, p. 808-817, 2011.
- TARANNUM, F.; FAIZUDDIN, M. Effect of periodontal therapy on pregnancy outcome in women affected by periodontitis. **J Periodontol.**, v. 78, n. 11, p. 2095-2103, 2007.
- TOMAR, S. L.; ASMA, S. Smoking-attributable periodontitis in the United States: findings from NHANES III. National Health and Nutrition Examination Survey. **J Periodontol.**, v. 71, n. 5, p. 743-751, 2000.
- TOOMES, C. et al. Mutations of the cathepsin C gene result in periodontal disease and palmoplantar keratosis. **Nat Gent.**, v. 23, n. 4, p. 421-424, 1999.

TSIOUFIS, C. et al. The conjoint detrimental effect of chronic periodontal disease and systemic inflammation on asymmetric dimethyl arginine in untreated. **Atherosclerosis**, v. 208, n. 1, p. 258-263, 2010.

TUGNAIT, A.; CLEREHUGH, V.; HISRCHMANN, P. N. Use of the basic periodontal examination and radiographs in the assessment of periodontal diseases in general dental practice. **J Dent.**, v. 32, n. 1, p. 17-25, 2004.

UNDERNER, M. et al. Effets du tabac sur la maladie parodontale. **Rev Mal Respir.**, v. 26, n. 10, p. 1057-1073, 2009.

VETTORE, M. V. et al. The relationship between periodontitis and preterm low birthweight. **J Dent Res.**, v. 87, n. 1, p. 73-78, 2008.

VILELA, E. M. et al. Treatment of chronic periodontitis decreases serum prohepcidin levels in patients with chronic kidney disease. **Clinics.**, v. 66, n. 4, p. 657-662, 2011.

XIONG, X. et al. Periodontal disease and gestational diabetes mellitus. **Obstet Gynecol Surv.**, v. 195, n. 4, p. 1086-1089, 2006.

ZADEH-MODARRES, S. et al. Periodontal health in mothers of preterm and term infants. **Taiwan J Obstet Gynecol.**, v. 46, n. 2, p. 157-161, 2007.

ZANATA, R. L.; FERNANDES, K. B.; NAVARRO, P. S. Prenatal dental care: evaluation of professional knowledge of obstetricians and dentists in the cities of Londrina/PR and Bauru/SP, Brazil, 2004. **J Appl Oral Sci.**, v. 16, n. 3, p. 194-200, 2008.

ZHOU, X. et al. Periodontal health and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Respir Med.**, v. 105, n. 1, p. 67-73, 2011.

YUE, E. C. et al. A novel polymeric chlorhexidine delivery device for The treatment of periodontal disease. **Biomaterials**, v.25, n. 17, p. 3743-3750, 2004.

WALTER, S. D.; JADAD, A. R. Meta-analysis of screening data: a survey of the literature. **Stat Med.**, v. 18, n. 24, p. 3409-3424, 1999.

WEIDLICH, P. et al. Effect of nonsurgical periodontal therapy and strict plaque control on preterm/low birth weight: a randomized controlled clinical Trial. **Clin Oral Investig** 2012, [Epub ahead of print].

WILSON, W. et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. **Circulation**, v. 116, n. 15, p. 1736-1754, 2007.

WIMMER, G.; PIHLSTROM, B. L. A critical assessment of adverse pregnancy outcome and periodontal disease. **J Clin Periodontol.**, v. 35, p. 380-397, 2008. 8 Suppl.

WOHLFEIL, M. et al. Degree of gingivitis correlates to systemic inflammation parameters. **Clin Chim Acta.**, v. 401, n. 1-2, p. 105-109, 2009.

WOLF, D. L.; LAMSTER, I. B. Contemporary concepts in the diagnosis of periodontal disease. **Dent Clin N Am.**, v. 55, n. 1, p. 47-61, 2011.

YOUNES, R. Pertinent cell population to characterize periodontal disease. **Tissue Cell.**, v. 41, n. 2, p. 141-150, 2009.

YUE, I. C. et al. A novel polymeric chlorhexidine delivery device for the treatment of periodontal disease. **Bio materials**, v. 25, n. 17, p. 3473-50, 2004.