
ARTIGO DE REVISÃO

Doença periodontal materna e nascimento prematuro e de baixo peso: uma revisão crítica das evidências atuais

Fabrizio Batistin Zanatta¹, Eduardo Machado², Gustavo Batistin Zanatta³, Tiago Fiorini⁴

Resumo

Há muito tempo que a periodontia reconhece a influência de fatores sistêmicos sobre o estabelecimento e progressão da doença periodontal. O caminho inverso, ou seja, a influência da doença periodontal sobre determinadas condições sistêmicas tem sido muito estudado nos últimos anos. Dentre as principais condições estudadas está o nascimento de bebês prematuros e/ou com baixo peso (NPBP). A prematuridade representa um problema econômico e de saúde pública de grande impacto social, mesmo em países industrializados. O processo fisiológico que desencadeia o início do trabalho de parto permanece um grande enigma para os obstetras, sendo que boa parte dos fatores de risco ao nascimento prematuro ainda são desconhecidos. A doença periodontal, como uma infecção crônica, poderia exercer influência sobre este processo de duas formas. Uma via indireta, onde os tecidos periodontais inflamados passariam a atuar como um reservatório de bactérias, as quais se translocariam via corrente sanguínea até a cavidade uterina; e uma via direta onde os próprios sítios periodontais produziram mediadores inflamatórios e estes passariam atuar como potenciais fontes de citocinas fetotóxicas. Vários estudos encontraram uma associação entre a doença periodontal e o NPBP, sendo que alguns de natureza intervencionista mostraram que o tratamento da doença periodontal reduz a incidência de NPBP quando

comparado com a ausência de tratamento. Porém, metodologias diferenciadas e por vezes inadequadas dificultam comparações dos resultados entre os diversos estudos. Novos estudos são necessários para elucidação desta relação.

- Descritores:**
1. Nascimento prematuro;
 2. Baixo peso ao nascimento;
 3. Periodontite;
 4. Fatores de risco;
 5. Doença periodontal.

Abstract

It has much time that the periodontics recognizes the influence of systemic factors on the establishment and progression of the periodontal diseases. The inverse way, in other words, the influence of the periodontal diseases on systemic conditions has been studied in the last years. Between the most studied conditions is the preterm low birth weight (PLBW). Preterm represents an important economic and public health problem with a big social impact, even in industrialized countries. The physiological process that breaks out the beginning of childbirth still remains uncertain for the obstetrician, with the main risk factors for preterm birth still unknown. The periodontal disease, like a chronic infection, could influence this process by two ways. An indirect way, which the periodontal infected tissues would act like a bacterial reservoir, discharging then by blood stream to the uterine hollow; The other possible way is direct which the periodontal inflammatory mediators, could act directly like a potential fetotoxic cytokines. Many studies get an association between the periodontal disease and

¹ Especialista em Periodontia pela UERJ e mestrando em Periodontia pela ULBRA, Professor da Faculdade de Odontologia da UNIFRA.

² Acadêmico do Curso de Odontologia da UFSM.

³ Acadêmico do Curso de Odontologia da UNIVALI.

⁴ Especialista em Periodontia pela UFRGS e mestrando em Periodontia pela UFRGS. Departamento de Estomatologia da Universidade Federal de Santa Maria – RS.

the PLBW. Even the interventional ones show that the periodontal treatment decreases the PLBW incidence compared to treatment absence. However, different methodological aspects, sometimes inadequate, make difficult the confrontation of the studies. Other studies must be done to the elucidation of this issue.

Key Words: 1. *Reterm birth;*
2. *Low birthweight;*
3. *Periodontitis;*
4. *Risk factors;*
5. *Periodontal disease.*

Introdução

Há muito tempo a periodontia reconhece as influências que fatores sistêmicos como a diabetes, estresse, osteoporose, obesidade, artrite reumatóide, fumo, medicamentos, entre outros, exercem sobre o processo saúde-doença periodontal. Atualmente, um novo termo denominado periodontia médica ou medicina periodontal vem surgindo como uma nova área de interesse na periodontia buscando desvendar a influência da doença periodontal sobre as algumas doenças sistêmicas. Esta mudança de paradigma tem como conseqüência, a proposição de uma nova abordagem terapêutico-preventiva para a periodontia, unindo duas áreas do conhecimento: a medicina e a odontologia. Vale lembrar que ainda existe um longo caminho a ser percorrido para saber se a relação entre a doença periodontal e doenças sistêmicas é causal ou casual. Dentre as doenças sistêmicas mais estudadas estão o controle metabólico da diabetes, o nascimento de prematuros de baixo peso, doenças pulmonares, acidentes vasculares cerebrais, úlceras gástricas e doenças cardiovasculares⁽¹⁾.

Bebês prematuros são definidos como aqueles que apresentam idade gestacional menor que 37 semanas. O baixo peso ao nascer caracteriza-se pelo nascimento de bebês com menos de 2500 gramas⁽²⁾. Destacam-se dentre os fatores de risco clássicos associados ao nascimento de prematuros com baixo peso (NPBP) o consumo de álcool, drogas e fumo; hipertensão, diabetes, infecções genitourinárias e histórias prévias de NPBP^(3,4). Entretanto, os fatores de risco clássicos não explicam todas as ocorrências de partos prematuros, sendo suas causas, muitas vezes, desconhecidas. Vale lembrar que cerca de 75% das mortes de recém-nascidos decorrem de

prematuridade⁵ e entre os sobreviventes, há uma série de possíveis incapacitações ao longo da vida, como problemas respiratórios, neurológicos e psíquicos, além de distúrbios do comportamento como déficit de atenção, dificuldade de aprendizagem e hiperatividade⁽⁶⁾. Isto leva a que custos com cuidados de recém nascidos com estas condições sejam elevados, representando um problema econômico e de saúde pública mesmo em países desenvolvidos⁽¹⁾.

O processo fisiológico que desencadeia o início do trabalho de parto representa um grande enigma para os obstetras. Não está ainda definida a causa primária do seu determinismo, sugerindo que múltiplos fatores, complexos e inter-relacionados, estejam envolvidos. Em um parto normal, a ruptura da membrana ocorre após o começo das contrações. Mediadores inflamatórios como PGE₂ desempenham um papel importante e induzem a ruptura da membrana. Levando-se em conta que, no início do trabalho de parto, são encontradas concentrações aumentadas de PGE₂ no líquido amniótico, entre inúmeras teorias que explicam o determinismo do parto, a teoria prostaglandínica é considerada uma das mais bem estabelecidas⁽⁷⁾.

Dados epidemiológicos revelam que cerca de 30-50% dos casos de NPBP são desencadeados por infecções à distância⁽⁸⁾. Evidências demonstram que infecções sistêmicas agudas em gestantes tais como a rubéola, encefalite, pneumonia e infecção do trato genitourinário têm a capacidade para alcançar a unidade fetoplacentária, desencadeando uma resposta inflamatória e estimulando inúmeras alterações como hemorragia focal que resulta em pobre perfusão fetal, necrose e restrição do nascimento⁽³⁾. Nesta mesma linha hipotética, diversos estudos epidemiológicos e imunológico-microbiológicos têm buscado evidenciar se gestantes com doença periodontal, ou seja, sítios de infecção à distância, poderiam contribuir para o NPBP. Sabendo que a doença periodontal apresenta uma alta prevalência na população⁽⁹⁾, são inquestionáveis os benefícios que toda a população irá receber caso se confirme esta relação causal.

Plausibilidade Biológica da Associação entre doença periodontal e parto pré-maturo

As duas doenças periodontais mais prevalentes e extensivamente investigadas são a gengivite induzida por placa e a periodontite crônica, um processo inflamatório que se estende às estruturas periodontais de suporte. Enquanto a gengivite é uma condição reversível, a periodontite crônica provoca perda de tecido conjuntivo e reabsorção irreversível da crista óssea alveolar, podendo

resultar na perda dentária. Ambas as condições envolvem a agressão direta por microrganismos do biofilme bacteriano e mecanismos de defesa do hospedeiro^(10,11).

Ensaio histológico suportam o conceito de que o sistema imune responde aos microrganismos presentes no biofilme⁽¹²⁾. As respostas locais a este biofilme e seus subprodutos são caracterizadas por um infiltrado nos tecidos periodontais, incluindo neutrófilos polimorfonucleares, macrófagos, linfócitos e plasmócitos. Diversas citocinas são produzidas em resposta aos microrganismos, e estão envolvidas em estágios iniciais e efetores da inflamação e imunidade. Elas têm a função de regular a amplitude e duração da resposta imune, inata e específica⁽¹³⁾. Dentre as citocinas pró-inflamatórias mais associadas às lesões periodontais destacam-se a interleucina 1-beta (IL 1-b), o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interferon gama (IFN- γ) que induzem e aumentam a produção de prostaglandina E₂ (PGE₂) e metaloproteinases de matriz (MPM), moléculas que modulam a destruição de matriz extracelular da gengiva e do ligamento periodontal e a reabsorção de osso alveolar^(14,15).

Segundo Page⁽¹⁵⁾, a área ulcerada estimada do epitélio da bolsa em contato com o biofilme subgengival num paciente com 28 dentes e periodontite generalizada corresponderia a aproximadamente 72 cm². Isso permitiria, ao longo do tempo, a disseminação de bactérias e/ou subprodutos da doença periodontal pelo aparelho circulatório. A repercussão sistêmica desta infecção bucal é suportada por algumas evidências que mostram que pacientes portadores de doença periodontal apresentam, em relação a indivíduos normais, níveis mais elevados de marcadores sistêmicos de inflamação como o fibrinogênio, contagem leucocitária e proteína C reativa. No caso da proteína C reativa o nível sérico é diretamente proporcional à intensidade e extensão da doença periodontal⁽¹⁶⁾.

Estudos em animais prenhos demonstraram que quando induzida uma infecção aguda, quer seja através da administração de bactérias e/ou seus produtos, puderam-se observar episódios indesejáveis durante o período gestacional como aborto espontâneo, trabalho de parto prematuro, baixo peso ao nascimento, retardo do crescimento fetal e anomalias esqueléticas. Embora o risco esteja aumentado em infecções agudas, foi demonstrado que a exposição crônica de patógenos bucais aumenta a possibilidade de complicações na prenhez de animais⁽¹⁷⁾. Yeo *et al.*⁽¹⁸⁾, analisaram os efeitos de uma infecção por *Campylobacter rectus* em uma amostra de ratas prenhas, sendo o grupo controle ratas prenhas sem

contato com o patógeno. Após a eutanásia dos animais, o grupo teste apresentou estatisticamente menor peso dos filhotes que o grupo controle. Resultados semelhantes foram encontrados após infecção subcutânea de *Porphyromonas gingivalis*⁽¹⁹⁾ ou injeção intravenosa de lipopolissacarídeos de *Porphyromonas gingivalis*⁽²⁰⁾.

Ao se avaliar a plausibilidade biológica da associação do parto prematuro e baixo peso ao nascer com a doença periodontal, que é de natureza crônica, observamos duas possíveis vias de ação. Uma via indireta, onde os tecidos periodontais inflamados passariam a atuar como um reservatório crônico de bactérias e/ou suas toxinas (como o LPS), as quais se translocariam, via corrente sanguínea, até a cavidade uterina. Ali passariam a interagir com a decídua estimulando as células corioamniônicas a produzirem PGE₂ e TNF- α o que supostamente levaria a contração prematura do músculo uterino. Outra hipótese seria uma via direta onde os próprios sítios periodontais produziriam mediadores inflamatórios e estes, através da circulação passariam a atuar como fonte sistêmica potencial de citocinas fetotóxicas^(7,21-25).

Associações Epidemiológicas entre doença periodontal e nascimento de bebês prematuros e/ou com baixo peso ao nascer

Offenbacher *et al.*⁽¹⁾, foram os primeiros a relatarem que a periodontite poderia ser um fator de risco para o nascimento prematuro de baixo peso. Em um estudo caso-controle demonstraram que gestantes com periodontite, caracterizada por perda de inserção e" 3mm, afetando 60% dos sítios, apresentavam 7,5 vezes mais risco a terem crianças com baixo peso ao nascer. O mesmo grupo de pesquisadores publicou subsequentemente um estudo mostrando que os níveis de PGE₂ e IL-1 presentes no fluido gengival de 48 mães que tiveram nascimento prematuro e/ou com baixo peso (NPBP) esteve significativamente aumentado comparado a um grupo de mães sem ocorrência de NPBP, sendo que quanto mais PGE₂ presente, menor era o peso dos bebês prematuros⁽²⁶⁾.

Jeffcoat *et al.*⁽²⁷⁾, em um estudo observacional longitudinal acompanhou 1313 gestantes entre a 21^a e 24^a semana de gestação até o parto, demonstrando, após ajuste para fumo, raça, idade materna e paridade, que mães com periodontite generalizada, definida por mais de três sítios com perda de inserção e" 3mm, apresentaram um risco de 4,45 vezes maior de ocorrência de parto prematuro antes da 37^a semana de gestação, comparadas ao grupo que apresentava menos de 3 sítios com perda de inserção e" 3mm. Resultados semelhantes também foram encontrados por outros autores em trabalhos de

mesmo delineamento⁽²⁸⁻³²⁾. Entretanto, outros estudos não encontraram associação da periodontite como fator de risco para NPBP^(3,33-35).

Estudos de natureza intervencionista comprovam se a eliminação de um suposto fator de risco diminui a incidência de determinado desfecho, isto é, se o risco de NPBP diminui quando as gestantes recebem um tratamento periodontal durante o período gestacional. Desta forma, Lopez *et al.*⁽³⁶⁾, demonstraram que o tratamento da gengivite reduziu significativamente a incidência de NPBP. Os autores dividiram de forma randomizada 870 gestantes com gengivite em dois grupos. Apesar de todas as gestantes apresentarem gengivite, nenhuma delas apresentava algum sítio com perda de inserção e 2 mm, excluindo da amostra possíveis casos de periodontite. Os resultados mostraram que no grupo em que a gengivite foi tratada antes da 28ª semana de gestação a incidência de NPBP foi de 2,14% enquanto o grupo que permaneceu exposto à gengivite em todo o período gestacional apresentou uma incidência de NPBP de 6,71%. Jeffcoat *et al.*⁽³⁷⁾, investigaram a associação entre periodontite e NPBP em 336 mulheres com periodontite que foram recrutadas entre a 21ª e 25ª semana de gestação, e divididas randomizadamente em 3 grupos de tratamento: 1) Controle de placa supragengival adicionada a cápsulas de placebo; 2) raspagem e alisamento radicular (RASUB) mais cápsulas de placebo; e 3) RASUB mais cápsulas de metronidazol (250 mg por uma semana). Um grupo controle de 723 gestantes com presença de periodontite semelhante aos outros grupos foi acompanhado sendo realizado o tratamento periodontal após o parto. A taxa de nascimentos prematuros antes da 35ª semana foi de 4,9% no grupo 1, comparado com 3,3% no grupo 3 e 0,8% no grupo 2. Já no grupo controle a taxa de nascimentos antes da 35ª semanas foi de 6,3% e 12,7% antes da 37ª semana gestacional. Este experimento indicou que a execução de tratamento periodontal em mulheres grávidas com DP pode reduzir o NPBP nessa população, sendo que a adição de metronidazol não trouxe melhoras em relação ao resultado da gestação. Os autores não souberam explicar o porquê que o grupo que recebeu antibiótico apresentou resultados tão diferentes do grupo que recebeu placebo. Utilizando delineamentos intervencionistas semelhantes, outros autores encontraram um risco de NPBP que variou de 3,5 – 4,7 vezes maior quando comparados grupos de gestantes que recebiam o tratamento periodontal durante o período gestacional com grupos onde o tratamento era realizado apenas após o nascimento do bebê⁽³⁸⁻⁴⁰⁾.

Discussão

A construção do saber científico no estudo da doença periodontal como fator de risco ao NPBP tem sido pautada por paradigmas metodológicos diferenciados. Para o estabelecimento de um fator de risco, o mesmo deve preencher diversos critérios metodológicos a fim de que seja considerado um verdadeiro fator de risco. Desta forma, o fator deve ser identificado com o desfecho em estudos longitudinais, deve estar presente antes do estabelecimento da doença e deve apresentar uma plausibilidade biológica com a doença em questão. Além disso, o fator permanece associado após ter sido controlado para outros fatores de risco, deve existir uma relação dose-resposta, isto é, quanto maior o fator, maior o desfecho e este fator deve ser identificado em diferentes populações⁽⁴¹⁾.

O desenvolvimento de experimentos em modelos animais forneceu a base para que associações similares em humanos fossem investigadas. A partir disto, diversos estudos de natureza observacional foram realizados. Estudos como os de Offenbacher *et al.*⁽¹⁾, Moliterno *et al.*⁽³¹⁾, Davenport *et al.*⁽³⁾, Buduneli *et al.*⁽³⁴⁾ apresentaram um desenho caso-controle e mostraram taxas de risco (OR) que variaram de 0,83 a 7,5. Esta ampla diferença pode ser explicada pelos critérios utilizados na determinação de indivíduos com periodontite. É importante ressaltar que apesar das taxas de risco demonstrarem que indivíduos com periodontite apresentaram mais NPBP, o desenho experimental destes estudos não permite inferir associação causal entre o estabelecimento da exposição e sua relação com o resultado.

Estudos observacionais longitudinais acompanham a gestante em todo o período gestacional e investigam se a doença periodontal está associada a eventos indesejáveis durante a gestação. Tais estudos mostraram uma substancial associação entre a doença e parto prematuro e/ou baixo peso ao nascer. Evidências contraditórias foram observadas entre os autores. Estudos como de Marin *et al.*⁽²⁹⁾ e Jeffcoat *et al.*⁽²⁷⁾ encontraram associação entre doença periodontal e NPBP, em contraposição aos achados de Moreu *et al.*⁽²⁸⁾ e Farrell *et al.*⁽⁴²⁾ os quais não encontraram associação entre doença periodontal e NPBP. Um aspecto metodológico importante a ressaltar é que Moreu *et al.*⁽²⁸⁾ e Farrell *et al.*⁽⁴²⁾ não incluíram gestantes fumantes na amostra. É sabidamente aceito que o fumo é um importante fator de risco para a ocorrência de NPBP e, sob o ponto de vista metodológico, os estudos que incluem indivíduos fumantes em suas amostras podem

ter um importante fator confundente incutido nos resultados. Ainda que se façam ajustes estatísticos para o fumo, informações detalhadas sobre dose, composição química do fumo e sua intensidade durante toda a vida do indivíduo teriam que ser colhidas, sendo usadas medidas imprecisas de uso de tabaco durante a vida e, desta forma, não eliminando o real impacto do fumo sobre a saúde sistêmica⁽⁴³⁾.

Estudos de natureza intervencionista são importantes no conhecimento dos fatores de risco, pois avaliam o quanto à redução do fator em estudo diminui o risco de ocorrência do desfecho. Utilizando metodologias intervencionistas estudos demonstraram que gestantes com periodontite que receberam o tratamento periodontal durante a gestação apresentaram menor incidência de NPBP que o grupo que não recebeu tratamento⁽³⁶⁻³⁹⁾. Entretanto, algumas dúvidas metodológicas dificultam que estes trabalhos sejam comparados. Exemplo disso é o trabalho de Mitchell-Lewis *et al.*⁽³⁸⁾, em que os autores não citam os critérios usados para definição de doença periodontal e para a idade gestacional ou em que período gestacional o tratamento periodontal foi realizado. Ainda Lopez *et al.*⁽³⁹⁾ encontrou um risco de 3,5 vezes mais chance de NPBP em mães com periodontite comparado a um grupo saudável. No entanto, as condições periodontais dos grupos estavam desiguais no início do estudo, sendo que o grupo que não recebeu tratamento periodontal apresentava piores condições periodontais.

Da mesma forma que o tratamento da periodontite mostrou reduzir o risco de NPBP, o tratamento de processos inflamatórios incipientes parecem diminuir a incidência NPBP. Lopez *et al.*⁽³⁶⁾ utilizando na amostra apenas indivíduos com gengivite demonstraram que a incidência de nascimento de bebês prematuros no grupo que recebeu tratamento foi de 2.14% enquanto o grupo não tratado foi de 6.71%. Por outro lado, Jeffcoat *et al.*⁽³⁷⁾ mostraram que gestantes com gengivite e periodontite e que receberam apenas o tratamento da gengivite não apresentaram uma substancial redução do risco de apresentar NPBP. Entretanto, quando realizado apenas o tratamento da gengivite em pacientes com periodontite não foi observada uma diminuição substancial na incidência de NPBP.

Ainda, uma questão que não podemos desconsiderar quando estudamos esta associação é que pacientes com periodontite apresentam um quadro inflamatório diferente de pacientes sem a doença. Assim, a associação entre a doença periodontal e parto prematuro de baixo peso pode ser reflexo de uma característica particular do hospedeiro,

colocando o indivíduo em risco para ambas as condições. Portanto, a interpretação dos resultados dos estudos que têm analisado esta associação deve ser feita com precaução até que um maior número de dados, obtidos de estudos de natureza longitudinal e intervencionista, com metodologias mais criteriosas, bem como com uma definição uniforme de periodontite, possam ser realizados a fim de se gerar estudos com maiores poderes de evidência. Desta forma, poderemos chegar a conclusões mais precisas acerca das relações entre doença periodontal e o nascimento de prematuros e com baixo peso ao nascer.

Conclusões

1. A doença periodontal crônica materna parece aumentar as chances de nascimentos de bebês prematuros e/ou baixo peso ao nascer. No entanto, a relação causal ainda permanece hipotética, sendo necessários novos estudos para que se determinem associações causais.

2. O tratamento periodontal em gestantes com alterações periodontais parece constituir-se numa estratégia de intervenção que reduz a incidência de NPBP. Caso se confirme à relação causal é fundamental que o exame e tratamento periodontal, sejam integrados ao atendimento pré-natal.

Referências Bibliográficas:

1. Offenbacher S, Katz V, Fertik G, Collins J, Boyd D, Maynor G, Mckaig R, Beck J. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *Journal of Periodontology* 1996, v.67, p. 1103-1113.
2. World Health Organization. The incidence of low birth weigh: A critical review of available information. *World Health Statis Quart* 1980; 33(3): 197-224.
3. Davenport ES, Williams CE, Sterne JA, Murad S, Sivapathasundram V, Curtis MA. Maternal periodontal disease and preterm low birthweight: case-control study. *J Dent Res* 2002;81:313-318.
4. McGaw T. Periodontal disease and preterm delivery of low-birth-weight infants. *J Can Dent Assoc.* 2002, v. 68, n. 3, 165-69.
5. Bittar RE, Zugaib M. Prematuridade: aspectos obstétricos. In: *Assistência à gestante de alto risco e do recém-nascido nas primeiras horas*. Costa Vaz FAC. São Paulo: Atheneu; 1993. p.39-35.
6. Spallici MDB, Chiea MA, Albuquerque PB, Bittar RE, Zugaib M. Estudo de algumas variáveis

- maternas relacionadas com a prematuridade. Ver Méd Hu-USP (periódico online) 2000; 10(1). Disponível em: <http://latina.obgyn.net/portugues/articles/estudode.htm>
7. Williams C, Davenport ES, Sterne J, Sivapathasundaram V, Fearne JM, Curtis MA. Mechanisms of risk in preterm low birth weight infants. *Journal of Periodontology* 2000, v. 23, p. 142–150.
 8. Romero BC, Chiquito CS, Elejalde LE, Bernardoni CB. Relationship between periodontal disease in pregnant women and the nutritional condition of their newborns. *Journal of Periodontology* 2002, v. 73, p. 1177–1183.
 9. Albandar JM, Rams TE. Global epidemiology of periodontal diseases: an overview. *Periodontol* 2000. 2002; 29:7-10.
 10. Armitagen CG. Development of a classification system for Periodontal Disease and conditions. *Ann. Periodontol.* 1999, v. 4, p. 1-6.
 11. Kinane DF, Attstrom R. Advances in the pathogenesis of periodontitis consensus report of the fifth workshop in Periodontology. *J. Clin. Periodontol.* 2005, v.32, p.130-131.
 12. Gemmell E, Seymour GJ. Cytokine profiles of cells extracted from humans with periodontal diseases. *J. Dent. Res.* 1998, v.77, p. 16-26.
 13. Balkwill FR, Burke F. The Cytokine network. *Immunol. Today* 1989, v. 9, p. 299-304.
 14. Genco RJ, Slots J. Host responses in periodontal diseases. *J. Dent. Rest.* 1994, v. 63, p. 441-51.
 15. Page RC. The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: inversion of a paradigm. *Ann. Periodontol.* 1998, 3(1), 108-120.
 16. Ebersole JL, Cappelli D. Acute phase reactants in infections and inflammatory disease. *Periodontology* 2000, 2000,23, 19–49.
 17. Collins JG, Kirtland BC, Arnold RR, Offenbacher S. Experimental periodontitis retards hamster fetal growth. *J Dent Res* 1995; 74 (Abstr. 1171):158.
 18. Yeo A, Smith MA, Lin D, Riche EL, Moore A, Elter J, Offenbacher S. *Campylobacter rectus* mediates growth restriction in pregnant mice. *Journal of Periodontology* 2005, Apr;76(4): p. 551-7.
 19. Collins JG, Windley HW, Arnold RR, Offenbacher S. Effects of a *Porphyromonas gingivalis* infection of inflammatory mediator response and pregnancy outcomes in hamsters. *Infection and Immunity* 1994b, 62, 4356–4361.
 20. Collins JG, Windley HW, Arnold RR. Effects of *Escherichia coli* and *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide on pregnancy outcome in the golden hamster. *Infection and Immunity* 1994a 62, 4652–4655.
 21. Romero R, Mazor M, Wu YK, Avila C, Oyarzun E, Mitchell MD. Bacterial endotoxin and tumor necrosis factor stimulate prostaglandin production by human decidua. *Prost Leukotr Essent Fatty Acids* 1989, 337:183-186.
 22. Casey ML, Cox SM, Beutler B, Milewich L, MacDonald PC. Cachectin/tumor necrosis factor- α formation in human decidua. Potential role of cytokines in infection-induced preterm labor. *J Clin Invest.* 1989 Feb;83(2):430-6.
 23. Mitchell MD, Dudley DJ, Edwin SS, Schiller SL. Interleukin-6 stimulates prostaglandin production by human amnion and decidual cells. *Eur. J. Pharmacol.* 1991;192: 189–191.
 24. Hillier SL, Witkin SS, Krohn MA, Watts DH, Kiviat NB, Eschenbach DA. The relationship of amniotic fluid cytokines and preterm delivery, amniotic fluid infection, histologic chorioamnionitis, and chorioamnion infection. *Obstet. Gynecol.* 1993; 81: 941–948.
 25. Andrews WW, Hauth JC, Goldenberg RL, Gómez R, Romero R, Cassell GH. Amniotic fluid interleukin-6: correlation with upper genital tract microbial colonization and gestational age in women delivered after spontaneous labor versus indicated delivery. *American Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1995,173, 606–612.
 26. Offenbacher S, Jared HL, O'reilly PG, Wells SR, Salvi GE, Lawrence HP, Socransky SS, Beck JD. Potential pathogenic mechanisms of periodontitis associated pregnancy complications. *Ann Periodontol* 1998; 3: 233-250.
 27. Jeffcoat MK, Geurs NC, Reddy MS, Cliver SP, Goldenberg RL, Hauth JC. Periodontal infection and preterm birth: results of a prospective study. *Journal of American Dental Association* 2001, 132, 875-880.
 28. 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.
 29. Marin C, Segura-Egea JJ, Martínez-Sahuquillo Á, Bullón P. Correlation between infant birth weight and mother's periodontal status. *J. Clin. Periodontol.* 2005; 32: 299-304.

30. Rajapakse PS, Nagarathne M, Chandrasekra KB, Dasanayake AP. Periodontal Disease and Prematurity among Non-smoking Sri Lankan Women. *J Dent Res* 2005, 84(3):274-277.
31. Moliterno LFM, Monteiro B, da Silva Figueredo CM, Fischer RG. Association between periodontitis and low birth weight: a case-control study. *J. Clin. Periodontol.* 2005; 32: 886-890.
32. Dortbudak O, Eberhardt R, Ulm M, Persson GR. Periodontitis, a marker of risk in pregnancy for preterm birth. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 45-52.
33. Moore S, Ide M., Coward PY, Randhawa M, Borkowska E, Baylis R, Wilson RF. A prospective study to investigate the relationship between periodontal disease and adverse pregnancy outcome. *British Dental Journal* 2004; 197: 251-258.
34. Buduneli N, Baylas H, Buduneli E, Turkoglu O, Kose T, Dahlen G: Periodontal infections and preterm low birth weight: a case-control study. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 174-181.
35. Skuldbol T, Johansen KH, Dahlén G, Stoltze K, Holmstrup P. Is pre-term labour associated with periodontitis in a Danish maternity ward? *J Clin Periodontol* 2006; 33: 177-183
36. **López NJ, -Silva I, -Ipinza J, Gutiérrez J.** Periodontal Therapy Reduces the Rate of Preterm Low Birth Weight in Women With Pregnancy-Associated Gingivitis. *J. Periodontol.* 2005; 76 (11): 2144-2153.
37. Jeffcoat MK, Hauth JC, Geurs NC, Reddy MS, Cliver SP, Hodgkins PM & Goldenberg RI. Periodontal Disease and Preterm Birth: Results of a Pilot Intervention Study. *J Periodontol* 2003; 74: 1214-1218.
38. Mitchell-Lewis D, Engebretson SP, Chen J, Lamster IB, Papapanou PN. Periodontal infections and preterm birth: early findings from a cohort of young minority women in New York *Eur. J. Oral Sci.* 2001; 109(1): 34-39.
39. López NJ, Smith PC, Gutierrez J. Periodontal Therapy May Reduce the Risk of Preterm Low Birth Weight in Women With Periodontal Disease: A randomized Controlled Trial. *J. Periodontol.* 2002; 73(8): 911-924.
40. López NJ, Smith PC, Gutierrez J. Higher Risk of Preterm Birth and Low Birth Weight in Women with Periodontal Disease. *J. Dent. Res.* 2002; 81(1): 58-63.
41. Baelum, V. The epidemiology of destructive periodontal disease (Tese de Doutorado). Aarhus, University of Aarhus, 190p, 1998.
42. Farrell M, Ide M, Wilson RF. The relationship between maternal periodontitis, adverse pregnancy outcome and miscarriage in never smokers. *J Clin Periodontol* 2006; 33: 115-120.
43. Hujoel PP, Drangsholt M, Spiekerman C, DeRouen TA. Periodontitis-systemic disease associations in the presence of smoking—causal or coincidental? *Periodontol.* 2000. 2002; 30: 51-60.

Endereço para correspondência:

Eduardo Machado

Rua Francisco Trevisan, no. 20, Bairro N^a Sr^a de Lourdes
CEP: 97050-230

Santa Maria – RS

E-mail: machado.rs@bol.com.breduessemesmo@hotmail.com