



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE ODONTOLOGIA

MARIA JULIA GOUVEIA DE OLIVEIRA

RELAÇÃO ENTRE PERIODONTITE E PRÉ-ECLÂMPSIA

Recife

2024

MARIA JULIA GOUVEIA DE OLIVEIRA

RELAÇÃO ENTRE PERIODONTITE E PRÉ-ECLÂMPSIA

Trabalho apresentado à Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso 2 como parte dos requisitos para conclusão do Curso de Odontologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco.

Orientador(a): Prof(a). Dr(a). Mariana Fampa Fogacci

Recife

2024

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Oliveira, Maria Julia Gouveia de.

Relação entre periodontite e pré-eclâmpsia / Maria Julia Gouveia de Oliveira. -
Recife, 2024.

63 p. : il., tab.

Orientador(a): Mariana Fampa Fogacci

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de
Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, , 2024.

Inclui referências, anexos.

1. Complicações na gravidez. 2. Gravidez. 3. Periodontia. 4. Periodontite. 5.
Pré-eclâmpsia. I. Fogacci, Mariana Fampa. (Orientação). II. Título.

610 CDD (22.ed.)

MARIA JULIA GOUVEIA DE OLIVEIRA

RELAÇÃO ENTRE PERIODONTITE E PRÉ-ECLÂPSIA

Trabalho apresentado à Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso 2 como parte dos requisitos para conclusão do Curso de Odontologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco.

Aprovada em: 13/03/2024.

BANCA EXAMINADORA

Mariana Fampa Fogacci
UFPE

Carlos Frederico de Moraes Sarmiento
UFPE

Saulo Cabral dos Santos
UFPE

AGRADECIMENTOS

Porque o mundo é movido pelo amor, e comigo não poderia ser diferente, eu gostaria de agradecer a todos aqueles que amo.

O amor dos meus pais foi o primeiro que eu conheci quando vim ao mundo, portanto queria começar os agradecimentos por eles. Mainha e painho, se não fosse por vocês eu certamente não estaria aqui agora. Muito obrigada por confiarem na minha capacidade e por se desdobrarem em mil para que eu conseguisse construir um futuro, que agora se torna meu presente. Reconheço tudo que foi feito por mim desde que me entendo por gente e não tenho palavras pra expressar tamanha gratidão. Aos meus avós, também queria agradecer por participarem dessa caminhada e por sempre me apoiarem e celebrarem minhas conquistas (às vezes até mais do que eu mesma).

Às minhas amigas que estão comigo desde 2016. Beatriz Malta, minha Meizinha, minha soulmate, minha melhor amiga, você sabe que é meu pilar. Desde que a gente se conheceu, nossa relação foi baseada em uma estar lá pela outra, independente de tudo, sempre. Obrigada por todos esses anos de amizade e por tudo que a gente dividiu em cada um deles. Ana Ju, você sempre foi motivo de inspiração pra mim. Muito obrigada por compartilhar inúmeros momentos especiais comigo e por servir de exemplo de força e inteligência. A vocês duas, todo o amor e toda a gratidão do mundo. A vida definitivamente não seria tão boa sem vocês.

Meus amigos da faculdade, que tornaram os dias na graduação menos desgastantes. Cecilia, minha duplinha, você esteve comigo desde o primeiro dia (até antes disso na verdade) e espero que permaneça até muito depois do último. O vínculo que a gente criou ao longo desses anos foi muito especial pra mim, apesar de sermos bem diferentes, ainda somos muito parecidas, e eu sinceramente acho que o match não poderia ter sido melhor. Muito obrigada pela confiança, por me encorajar em cada clínica e por comemorar minhas vitórias comigo. Helly, ter me aproximado de você foi um presente. Muito obrigada por escutar minhas loucuras, por me explicar vários assuntos quando eu não entendia, por dizer que eu era inteligente quando eu me sentia uma porta e pela companhia na volta pra casa. Mona, obrigada por me apoiar sempre que precisei, por me tirar várias risadas com seu jeitinho único e pela companhia no ônibus também, óbvio. Eu amo cada um de vocês, tenho a mais

profunda admiração pelos profissionais que vocês se tornaram e a mais pura gratidão por estelarem essa história ao meu lado. Em muitos momentos vocês literalmente seguraram minha mão, enxugaram minhas lágrimas, me deram colo e me colocaram pra cima de novo. É até difícil escrever essa parte e sentir o gostinho da despedida vindo à boca, mas espero de coração que a gente possa levar nossa amizade para além dos portões da UFPE.

Maria Eduarda, meu bem, como eu poderia falar de amor sem falar de você? Muito obrigada por ter (re)aparecido na minha vida. Ainda que eu escrevesse eternamente, eu jamais conseguiria colocar em palavras o quão importante você foi pra mim no ano de 2023. Te agradeço por aguentar meus surtos, por sempre me apoiar e acreditar no meu potencial, por todos os filmes de Star Wars e episódios de The Office ou Gossip Girl no rave, tudo que você já fez pra me ver bem e feliz. Você é uma parte essencial de mim e eu te amo muito.

Ao pessoal do lobinho e da panela, também quero agradecer a vocês. Ter amizades com quem se possa compartilhar os pormenores da vida é muito importante. Em muitos momentos de ansiedade e desânimo, vocês estavam lá pra oferecer um dedo de conversa, distração e risada. Muito obrigada por isso, queridos!

Não poderia deixar de agradecer também à minha orientadora. Ter sido aluna, monitora e orientanda de Mariana Fogacci foi uma enorme honra. Professora, quem me conhece sabe da enorme admiração que eu tenho pela senhora, admiração essa que começou lá naquela aula de Anatomia e histofisiologia do periodonto (que, inclusive, foi a responsável por acender a chama da minha paixão pela Perio). Minha eterna gratidão à senhora por ter participado tão ativamente da minha formação e por ser uma verdadeira inspiração para mim.

Por fim, reitero meus agradecimentos a cada um que eu citei aqui (e provavelmente alguns que acabei esquecendo de citar). Não foram anos fáceis, mas eu consegui sobreviver. E vocês são parte disso.

RESUMO

A periodontite, condição crônica inflamatória que afeta os tecidos adjacentes aos dentes, pode estar associada a complicações gestacionais. A pré-eclâmpsia é uma disfunção placentária que afeta uma grande parcela de gestantes, caracterizada por hipertensão arterial e proteinúria. O objetivo deste trabalho foi reunir evidências sobre a relação entre periodontite e pré-eclâmpsia. Definiu-se como pergunta norteadora “Existe relação entre a ocorrência de periodontite e pré-eclâmpsia em gestantes?”. As bases de dados utilizadas foram PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde, nas quais aplicaram-se duas estratégias de busca utilizando descritores selecionados a partir do DeCS e MeSH. A pesquisa resultou em 291 artigos, entretanto, apenas 35 foram incluídos na revisão. Observou-se maiores chances de ocorrência de pré-eclâmpsia em mulheres com periodontite. O papel das bactérias periodontais na etiopatogênese da pré-eclâmpsia mostrou-se uma sólida hipótese para explicar a relação entre as duas condições. A possibilidade da pré-eclâmpsia influenciar o estado periodontal também foi observada.

Palavras-chave: Complicações na Gravidez; Gravidez; Periodontia; Periodontite; Pré-eclâmpsia.

ABSTRACT

Periodontitis is a chronic inflammatory condition that affects the tissues surrounding the teeth. It can be associated with adverse pregnancy outcomes. Pre-eclampsia is a placental dysfunction that affects a large proportion of women, it is characterized by high blood pressure and proteinuria. This study has the objective of gathering evidence on the relationship between periodontitis and pre-eclampsia. The guiding question of it was "Is there a relationship between the occurrence of periodontitis and pre-eclampsia in pregnant women?". Two search strategies were applied in PubMed and Virtual Health Library databases, using descriptors selected from DeCS and MeSH. The search resulted in 291 articles, however, only 35 were included in this review. Pre-eclampsia was more likely to affect women with periodontitis. The role of periodontal bacteria in the etiopathogenesis of pre-eclampsia may solidly explain the relationship between these conditions. Possibilities of pre-eclampsia affecting periodontal status have also been observed.

Keywords: Periodontics; Periodontitis; Pre-Eclampsia; Pregnancy; Pregnancy Complications.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	Bases de dados, artigos incluídos e artigos excluídos para a revisão de literatura	17
------------	--	----

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 –	Estudos de caso-controle incluídos na revisão	18
Quadro 2 –	Estudos de coorte incluídos na revisão	43
Quadro 3 –	Estudos transversais incluídos na revisão	48
Quadro 4 –	Ensaio clínico randomizado incluído na revisão	49

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<i>A. actinomycetemcomitans</i>	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>
<i>B. cereus</i>	<i>Bacillus cereus</i>
<i>C. rectus</i>	<i>Campylobacter rectus</i>
ELISA	ensaio imunoabsorvente ligado à enzima
et al.	e outros
<i>F. nucleatum</i>	<i>Fusobacterium nucleatum</i>
IFN- γ	interferon-gama
IgG	imunoglobulina G
IL-10	interleucina 10
IL-1 β	interleucina 1-beta
IL-4	interleucina 4
IL-6	interleucina 6
IMC	índice de massa corporal
<i>K. pneumonia</i>	<i>Klebsiella pneumonia</i>
<i>M. micros</i>	<i>Micromonas micros</i>
miRNA	microRNA
mRNA	RNA mensageiro
NIC	nível de inserção clínica
<i>P. gingivalis</i>	<i>Porphyromonas gingivalis</i>
<i>P. intermedia</i>	<i>Prevotella intermedia</i>
PCR	reação em cadeia da polimerase
PGE2	prostaglandina E2
PS	profundidade de sondagem
rRNA	RNA ribossômico
RT-PCR	reação da transcriptase reversa seguida de reação em cadeia da polimerase
SS	sangramento à sondagem
<i>T. denticola</i>	<i>Treponema denticola</i>
<i>T. forsythia</i>	<i>Tannerella forsythia</i>
TLR-4	receptor do tipo toll 4

TNF- α

fator de necrose tumoral alfa

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 MÉTODOS	15
3 RESULTADOS.....	16
4 DISCUSSÃO	52
5 CONCLUSÃO	58
REFERÊNCIAS.....	59
ANEXO A – NORMAS DA REVISTA	63

1 INTRODUÇÃO

A periodontite é uma condição inflamatória crônica multifatorial que afeta o periodonto de suporte, induzindo uma resposta imuno-inflamatória capaz de promover perda da inserção dos dentes e de todos seus tecidos de suporte, resultando em mobilidade e, em última instância, perda de órgãos dentários.^{1,2}

Em pessoas com periodontite, como resultado da inflamação local, o epitélio subgengival se encontra ulcerado, permitindo que bactérias daquela microbiota atinjam a corrente sanguínea, dando início a um processo de bacteremia. Dessa forma, a Medicina Periodontal surge como uma área da Periodontia que investiga a inerente relação entre o periodonto e o resto do corpo. Essa relação se dá de tal forma que tanto a periodontite é capaz de afetar o estado de saúde do corpo como um todo, quanto, de maneira inversa, condições em todo o corpo podem influenciar a condição periodontal de um indivíduo.^{3,4}

Tendo conhecimento disso, nos últimos anos se passou a investigar a relação entre periodontite e desfechos adversos da gestação, sendo a pré-eclâmpsia um deles. Atualmente a pré-eclâmpsia é reconhecida como uma disfunção placentária, diagnosticada quando a gestante apresenta hipertensão (pressão arterial sistólica $\geq 140\text{mmHg}$, pressão arterial diastólica $\geq 90\text{mmHg}$) em duas ocasiões distintas com uma diferença de 4 a 6 horas entre elas, associada a proteinúria ($\geq 300\text{mg}/24\text{h}$) após a vigésima semana de gestação. Associado a isso, outras manifestações características da pré-eclâmpsia são razão proteína/creatinina $\geq 0,3\text{mg}/\text{dl}$, hemólise, aumento de enzimas hepáticas e diminuição no número de plaquetas ($<100,000/\mu\text{l}$), alterações visuais ou neurológicas, anormalidades no ultrassom com Doppler e crescimento fetal limitado. Essa condição representa uma das principais causas de mortalidade perinatal, tanto materna quanto fetal.^{5,6,7}

A etiologia da pré-eclâmpsia não é bem definida, acreditando-se que seja resultante de uma disfunção endotelial de caráter inflamatório, envolvendo desenvolvimento inadequado e estresse oxidativo na placenta.⁸

Várias outras condições inflamatórias crônicas, como obesidade, diabetes mellitus, hipertensão arterial e doença renal crônica, são reconhecidas como um fator de risco para o desenvolvimento de pré-eclâmpsia. A hipótese sobre a

associação entre periodontite e pré-eclâmpsia se justifica pelo fenômeno de bacteremia transitória expor a cavidade uterina a bactérias periodontopatogênicas e seus produtos, que induzem uma infecção ectópica ou mobilizam uma reação inflamatória sistêmica, resultando no aumento de citocinas pró-inflamatórias que podem alterar a estrutura placentária. De outra maneira, por uma via indireta, as citocinas e mediadores inflamatórios produzidos localmente em resposta às bactérias do periodonto podem adentrar a circulação sanguínea e atingir a unidade feto-placentária, aumentando a quantidade de mediadores inflamatórios naquele ambiente, ou ainda, atingir o fígado, iniciando uma resposta inflamatória a nível sistêmico através da produção de reagentes de fase aguda e, conseqüentemente, exacerbar a inflamação intrauterina.^{6,9} Além disso, a periodontite pode promover aumento da pressão arterial.¹⁰

A pré-eclâmpsia é um distúrbio multifatorial prevalente em 2 a 8% da população gestante ao redor do mundo, levando a uma média de 76.000 mortes maternas por ano, o que equivale a 16% da taxa de mortalidade materna mundial.^{2,5} No Brasil, a prevalência desse distúrbio demonstrou estar em torno de 6,7%.¹¹ A periodontite também é uma condição altamente prevalente, sendo atualmente a sexta condição crônica com maior ocorrência no mundo. A prevalência global de periodontite varia de 20 a 50%, atingindo 11% das gestantes.^{12,13} As altas prevalências supracitadas e o conhecimento acerca da gravidade dessas doenças demonstram a importância de se estudar a relação existente entre elas.

Sendo assim, este trabalho tem o objetivo de conduzir uma revisão integrativa da literatura, reunindo as evidências acerca da relação entre periodontite e pré-eclâmpsia, bem como dos mecanismos pelos quais essa possível relação é sugerida.

2 MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão de literatura integrativa com coleta de dados realizada a partir de fontes secundárias, por meio de levantamento bibliográfico. A princípio, definiu-se como pergunta norteadora “Existe relação entre a ocorrência de periodontite e pré-eclâmpsia em gestantes?”.

Os artigos foram acessados por meio de suas plataformas digitais correspondentes, nas bases de dados do PubMed e da Biblioteca Virtual de Saúde, a partir das quais a estratégia de identificação e seleção foi conduzida no período referente aos meses de maio a outubro de 2023.

Os critérios de inclusão e exclusão foram estabelecidos em consenso pelos autores, levando em consideração a questão da pesquisa e os objetivos do estudo, na tentativa de obter uma ampla gama de resultados.

Os seguintes critérios foram adotados para a seleção dos artigos: artigos originais, com resumo e texto completo disponíveis online, nos idiomas inglês e português, tratando-se de estudos observacionais ou de intervenção e que se adequassem à pergunta norteadora desse estudo.

A operacionalização da pesquisa se iniciou a partir de uma consulta aos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e ao MeSH, a fim de encontrar os descritores universais adequados. Foram adotadas duas estratégias de busca, realizadas com os descritores e os operadores booleanos, sendo elas: ((periodontitis) OR (periodontal disease)) AND (pre eclampsia) e (((porphyromonas gingivalis) OR (treponema denticola)) OR (tannerella forsythia)) OR (actinobacillus actinomycetemcomitans)) AND (pre eclampsia). As duas estratégias foram aplicadas em ambas as bases de dados.

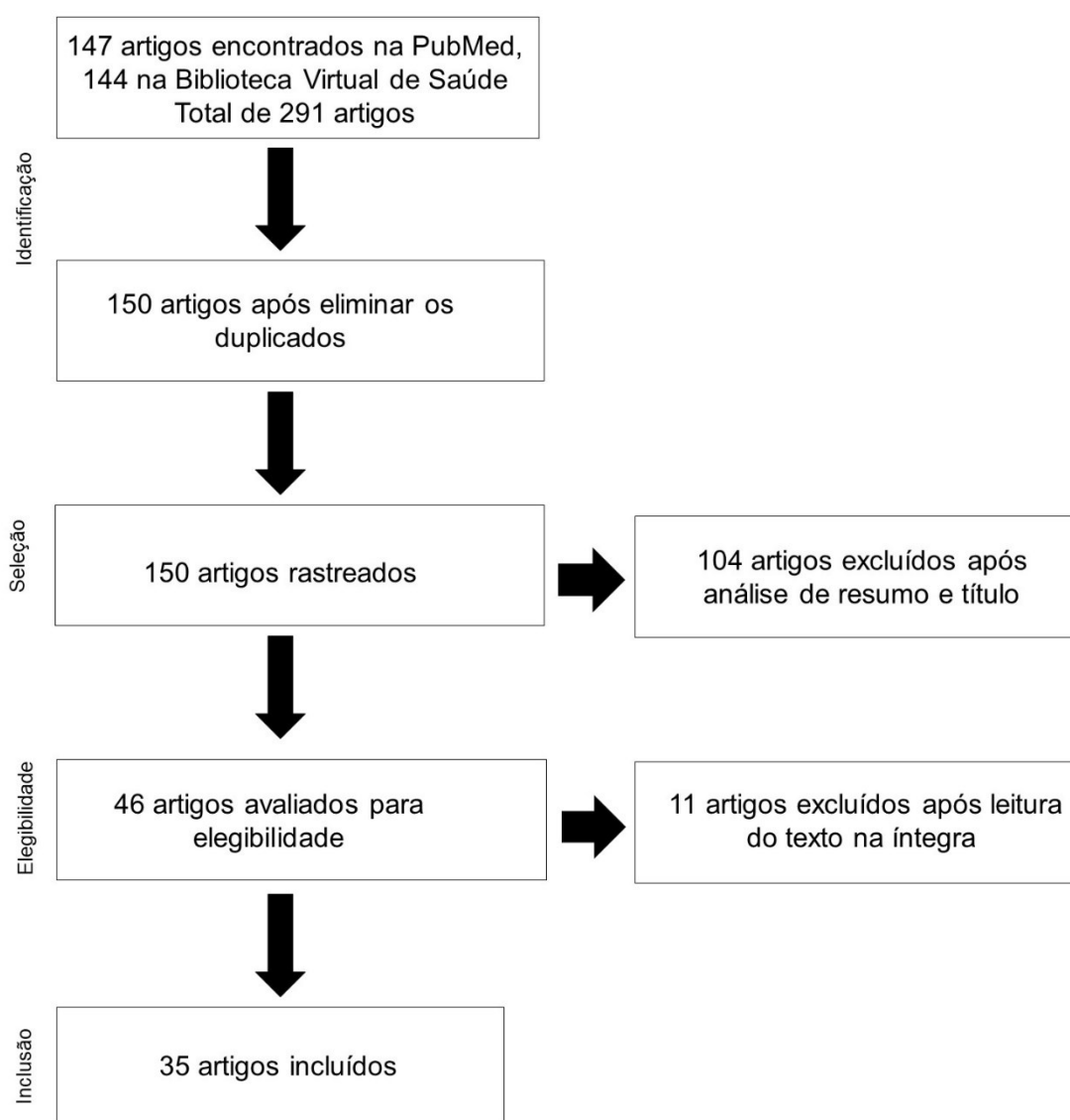
Os trabalhos duplicados foram considerados somente uma vez. Todos os estudos que atenderam aos critérios de inclusão foram selecionados para leitura minuciosa do texto na íntegra, sendo excluídos estudos in vitro e estudos cuja população envolvesse mulheres com outras complicações obstétricas.

Após a leitura dos trabalhos selecionados, foi feita a organização e tabulação dos dados. A partir disso, os autores realizaram a análise dos dados coletados para a elaboração dos resultados e discussão.

3 RESULTADOS

Por meio da estratégia de busca utilizada, inicialmente foram encontrados 147 artigos no PubMed e 144 artigos na Biblioteca Virtual de Saúde, totalizando 291 artigos. Da amostra inicial de 291 artigos, apenas 35 foram incluídos nesta revisão. A figura 1 demonstra o processo de seleção dos estudos.

Figura 1 – Bases de dados, artigos incluídos e artigos excluídos para a revisão de literatura



Dos 35 artigos incluídos, 27 foram do tipo caso-controle, cinco do tipo coorte, um estudo transversal e dois ensaios clínicos randomizados. Foram elaborados quatro quadros, um para cada tipo de estudo, reunindo os principais dados de cada artigo.

Os estudos contemplaram populações de países da América, Europa, Ásia, África e Oceania, com tamanhos de amostra variando de 30 a 1117 participantes. Os resultados dessa revisão abrangeram populações com diferentes idades gestacionais, desde 11 semanas de gravidez a 28 meses pós-parto. O perfil e estado de saúde das pacientes foram obtidos através de exames e questionários médicos e sociodemográficos.

A maioria dos estudos utilizou parâmetros periodontais, como nível de inserção clínica, profundidade de sondagem, sangramento à sondagem e recessão gengival, para observar a relação entre o periodonto e a pré-eclâmpsia. Alguns estudos também utilizaram amostras de tecido placentário, microbiota subgengival, fluido crevicular e sangue, a fim de investigar se as bactérias responsáveis pela periodontite e as citocinas pró-inflamatórias produzidas em resposta a esse processo inflamatório estão relacionadas com o desenvolvimento da pré-eclâmpsia.

Os critérios para diagnóstico de periodontite variaram entre os estudos no que se refere à profundidade de sondagem, nível de inserção clínica e número de sítios dentários afetados. Entretanto, os critérios para diagnóstico de pré-eclâmpsia foram mais homogêneos, tratando-se de pressão arterial $\geq 140/90$ mmHg e proteinúria.

Não houve unanimidade nos resultados de todos os estudos, entretanto a maioria apontou para a existência de uma relação entre periodontite e pré-eclâmpsia. Maiores profundidades de sondagem foram encontradas nos grupos com pré-eclâmpsia. Além disso, observou-se em amostras de placenta a presença de microorganismos envolvidos na periodontite, como as bactérias *P. gingivalis*, *T. denticola*, *T. forsythia*, *A. actinomycetemcomitans* e *P. intermedia*.

Quadro 1 – Estudos de caso-controle incluídos na revisão

Autor, ano e país	Amostra (n)	Objetivo	Definição de periodontite	Definição de pré-eclâmpsia	Método	Resultados
Canakci et al. (2004)¹⁴, Turquia	82 (41 casos de pré-eclâmpsia, 41 controles)	Investigar a associação entre periodontite e pré-eclâmpsia	≥4 dentes com ≥1 sítio apresentand o PS ≥4mm + SS + NIC ≥3mm	Pressão arterial ≥ 140/90mmHg em 2 ou mais ocasiões com pelo menos 4h de diferença após 20 semanas de gestação; proteinúria (≥300mg em uma amostra de 24h)	Foram determinados o número de dentes, o número de restaurações e cáries em todas as superfícies dentárias e os parâmetros clínicos periodontais, excluindo terceiros molares, 48h antes do parto. No exame periodontal, avaliou-se PS, NIC, SS e índice de placa.	PS e NIC médios foram significativamente maiores em pacientes com pré-eclâmpsia. A porcentagem de locais que apresentaram sangramento à sondagem, o número de sítios com PS ≥4mm e com NIC ≥3mm foi significativamente maior entre

						pacientes com pré-eclâmpsia.
Oettinger-Barak et al. (2005)¹⁵, Israel	30 (15 casos de pré-eclâmpsia, 15 controles)	Investigar uma possível ligação entre pré-eclâmpsia e infecção periodontal crônica	-	Pressão arterial >140/90mmHg e proteinúria (>0,3g/24h)	As gestantes foram submetidas a exames periodontais completos, nos quais se avaliou índice de placa, índice gengival, PS, NIC e recessão gengival. Amostras de fluido crevicular foram coletadas para avaliação imunológica laboratorial.	PS e NIC significativamente maiores foram encontrados no grupo de casos. Níveis de PGE2, TNF- α e IL-1 β se encontraram significativamente mais elevados no grupo de casos.
Contreras et al. (2006)¹⁶, Colômbia	273 (130 casos de pré-eclâmpsia, 243 controles)	Determinar o efeito da periodontite e da composição da microbiota subgengival na pré-eclâmpsia	≥ 2 sítios apresentando PS ≥ 4 mm + NIC ≥ 4 mm + SS	Pressão arterial $\geq 140/90$ mmHg e proteinúria (0,3g/24h)	Foram incluídas mulheres com idade gestacional entre 26 e 36 semanas. Dados sociodemográficos, fatores de risco	63,8% do grupo de casos e 36,6% do grupo de controles tinham periodontite crônica. A perda de inserção clínica

					obstétricos, estado periodontal e composição microbiana subgengival foram determinados em ambos os grupos. No exame periodontal, avaliou-se PS, recessão gengival, NIC e SS.	aumentou no grupo de casos em comparação ao grupo controle. <i>P. gingivalis</i> e <i>T. forsythia</i> foram mais prevalente no grupo de casos do que nos controles.
Cota et al. (2006)¹⁷, Brasil	588 (109 casos de pré-eclâmpsia, 479 controles)	Determinar se periodontite materna está associada com um risco maior de pré-eclâmpsia	≥4 dentes com ≥1 sítio apresentando PS ≥4mm + NIC ≥3mm	Pressão arterial > 140/90mmHg e proteinúria (≥30g/dl) após 20 semanas de gestação	Dados demográficos e médicos foram coletados dos prontuários. Um exame periodontal foi realizado no pós-parto, no qual se avaliou PS e NIC. Os efeitos da idade materna,	A prevalência de periodontite foi de 63,9% e de pré-eclâmpsia foi de 18,5%. As variáveis associadas à pré-eclâmpsia foram hipertensão crônica, primiparidade, idade

					hipertensão crônica, primiparidade, tabagismo, uso de álcool e número de consultas pré-natais foram analisados.	materna e periodontite materna.
Khader et al. (2006)¹⁸, Jordânia	345 (115 casos de pré-eclâmpsia, 230 controles)	Determinar a associação entre parâmetros periodontais e pré-eclâmpsia	-	Pressão arterial $\geq 140/90$ mmHg após 20 semanas de gestação, proteinúria $\geq 1+$	O número de dentes, restaurações, superfícies dentárias com cárie e parâmetros clínicos periodontais foram determinados dentro de 24h pós-parto. No exame periodontal, foi avaliado índice de placa, índice gengival, PS, NIC e recessão gengival. Informações sobre dados	Não houve diferenças estatísticas entre casos de pré-eclâmpsia e controles em relação a PS, NIC, recessão gengival, índice de placa e índice gengival médios. Além disso, não houve diferenças significativas no

					demográficos, histórico pré-natal e familiar das participantes foram coletadas por meio de entrevistas pessoais.	percentual de locais com PS $\geq 3\text{mm}$, NIC $\geq 3\text{mm}$, número de superfícies restauradas e número de dentes perdidos.
Barak et al. (2007)¹⁹, Israel	30 (16 casos de pré-eclâmpsia, 14 controles)	Explorar a possibilidade de periodontopatógenos se deslocarem para os tecidos placentários de mulheres com pré-eclâmpsia	-	-	Amostras de placentas obtidas por cesariana foram retiradas dos dois grupos. PCR foi usado para detectar <i>A. actinomycetemcomitans</i> , <i>Fusobacterium nucleatum ssp.</i> , <i>P. gingivalis</i> , <i>P. intermedia</i> , <i>T. forsythia</i> e <i>T. denticola</i> .	No grupo de casos, 8 amostras testaram positivo para uma ou mais periodontopatógenos, em comparação com apenas 2 amostras do grupo de controles. A quantidade bacteriana de todos os periodontopatógenos

						s examinados foi significativamente mais alta no grupo de casos.
Canakci et al. (2007)²⁰, Turquia	59 (38 casos de pré-eclâmpsia, 21 controles)	Avaliar a possível relação entre severidade da periodontite e pré-eclâmpsia e correlacionar essa relação com parâmetros periodontais clínicos e níveis de IL-1 β , TNF- α e PGE2 no fluido crevicular e no sangue	≥ 1 sítio dentário apresentando PS ≥ 4 mm + SS	Pressão diastólica ≥ 90 mmHg persistente; proteinúria (≥ 300 mg em uma amostra de 24h); edema	Foram obtidos registros dentais e periodontais, bem como amostras de sangue e fluido crevicular 48 horas antes do parto. No exame periodontal, avaliou-se PS, NIC, SS e índice de placa.	Observou-se uma associação altamente significativa entre pré-eclâmpsia leve a grave e periodontite grave. Os níveis de IL-1 β , TNF- α e PGE2 também foram significativamente maior nos grupos de pré-eclâmpsia do que nas mulheres normotensas.

Herrera et al. (2007)²¹, Colômbia	389 (145 casos de pré-eclâmpsia, 253 controles)	Analisar o efeito da doença periodontal nas concentrações séricas da proteína C reativa ultrassensível, e sua associação com pré-eclâmpsia	PS $\geq 4\text{mm}$ + NIC $\geq 3\text{mm}$	Pressão arterial $\geq 140/90\text{mmHg}$ e proteinúria ($\geq 300\text{mg}$ em uma amostra de 24h)	Dados sociodemográficos, fatores de risco obstétricos, estado periodontal, composição da microbiota subgengival e níveis de proteína C reativa foram determinados nos dois grupos. No exame periodontal, avaliou-se PS, recessão gengival e NIC.	Em mulheres com pré-eclâmpsia e doença periodontal confirmada, os níveis de proteína C reativa aumentaram de acordo com a gravidade da doença
Kunnen et al. (2007)²², Holanda	52 (17 casos de pré-eclâmpsia, 35 controles)	Investigar a condição periodontal de uma população com pré-eclâmpsia de surgimento precoce	≥ 1 sítio dentário apresentando PS $\geq 4\text{mm}$ e SS	Pressão diastólica $\geq 90\text{mmHg}$ em duas ocasiões com $\geq 4\text{h}$ de	As gestantes incluídas no estudo estavam em um período de 3 a 28 meses pós-parto. Os exames periodontais foram realizados para	Periodontite grave foi encontrada em 82% dos casos e em 37% dos controles. <i>M. micros</i> foi o

				diferença e proteinúria ($\geq 300\text{mg}/24\text{h}$) após 20 semanas de gestação	determinar a condição periodontal, avaliando o índice de placa, SS, PS, NIC e recessão gengival. Amostras de biofilme subgengival foram analisadas por técnicas de cultura anaeróbica para a presença de 7 periodontopatógenos.	periodontopatógeno mais prevalente no grupo de casos, enquanto <i>C. rectus</i> foi mais prevalente no grupo de controles.
Siqueira et al. (2008)²³, Brasil	500 (125 casos de pré-eclâmpsia, 375 controles)	Avaliar a associação entre periodontite materna e pré-eclâmpsia e a influência da extensão e severidade dos parâmetros	PS $\geq 4\text{mm}$ e NIC $\geq 3\text{mm}$ no mesmo sítio em ≥ 4 dentes	Pressão arterial $>140/90\text{mmHg}$ em duas ocasiões diferentes após a 20ª semana de gestação,	Os dados foram coletados através de questionários, exame periodontal e registro médico. O exame periodontal avaliou PS, SS e NIC. O efeito das variáveis de interesse e de	Depois de controlar os fatores de confusão, a periodontite materna permaneceu associada à pré-eclâmpsia. As chances de desenvolvimento de

		periodontais na pré-eclâmpsia		proteinúria $\geq 1+$	confusão foi avaliado por análise univariada e multivariada.	pré-eclâmpsia foram associadas a um aumento no número de sítios com SS e PS e NIC $\geq 4\text{mm}$
Lohsoonthorn et al. (2009)²⁴, Tailândia	300 (150 casos de pré-eclâmpsia, 150 controles)	Avaliar se gestantes com periodontite apresentam maior risco de pré-eclâmpsia	≥ 1 dente com sítios interproximais apresentando PS $\geq 4\text{mm}$ e NIC $\geq 4\text{mm}$	Pressão arterial $\geq 140/90\text{mmHg}$, persistente em um intervalo de $\geq 6\text{h}$; proteinúria ($\geq 30\text{mg/dl}$) em ≥ 2 diferentes amostras coletadas num intervalo de $\geq 4\text{h}$	Os exames periodontais foram realizados até 48h após o parto, avaliando PS, recessão gengival, NIC, SS e índice de placa. O estado periodontal das participantes foi primeiramente classificado em quatro categorias de acordo com a extensão e gravidade. Fatores de	Não foram observadas diferenças clinicamente significativas entre os casos e controles em relação aos parâmetros periodontais. Além disso, não houve evidência de um aumento linear no risco de pré-eclâmpsia com o aumento da

					risco reconhecidos para periodontite e pré-eclâmpsia foram apurados na entrevista pós-parto por meio de questionário estruturado e histórico médico.	gravidade de periodontite.
Shetty et al. (2010)²⁵, Índia	130 (30 casos de pré-eclâmpsia, 100 controles)	Observar a associação entre pré-eclâmpsia e periodontite	NIC ≥ 3 mm e PS ≥ 4 mm	Pressão arterial $\geq 140/90$ mmHg em >2 ocasiões com 4h de diferença e proteinúria $\geq 1+$ em uma amostra aleatória de urina	Gestantes entre 26 e 32 semanas de gestação foram incluídas no estudo. Os exames de saúde bucal foram realizados no recrutamento e dentro de 48h pós-parto para determinar a presença e/ou progressão da periodontite, através	Houve diferença significativa na distribuição de periodontite entre o grupo de casos e de controles. Regressão logística múltipla demonstrou que a periodontite, tanto no momento da inscrição, quanto 48h pós-parto, pode

					da avaliação de parâmetros como PS, NIC, índice gengival e recessão gengival.	estar associada a um risco aumentado de pré-eclâmpsia.
Politano et al. (2011)²⁶, Brasil	116 (58 casos de pré-eclâmpsia, 58 controles)	Avaliar a associação entre periodontite e pré-eclâmpsia e a correlação dessas condições com a expressão do mRNA de IL-6 e TNF- α	≥ 2 sítios apresentando PS ≥ 4 mm + NIC ≥ 4 mm + SS	Pressão arterial $\geq 140/90$ mmHg após 20 semanas de gestação e proteinúria (≥ 300 mg em uma amostra de 24h)	As gestantes foram analisadas por meio de coleta de dados sociodemográficos e avaliação periodontal que contemplou índice de placa, PS, SS e NIC. Além disso, amostras de sangue foram coletadas para análise laboratorial da expressão do mRNA de IL-6 e TNF- α por PCR em tempo real.	Observou-se associação entre periodontite e pré-eclâmpsia e aumento da expressão do TNF- α em mulheres com pré-eclâmpsia, porém não houve correlação entre periodontite e expressão sistêmica de citocinas
Ha et al. (2011)²⁷,	64 (16 casos de	Confirmar a associação entre	NIC $\geq 3,5$ mm em ≥ 2 sítios	Pressão arterial	Foram coletados dados demográficos e	A razão de chances ajustada foi de 4,79

Coreia do Sul	pré-eclâmpsia, 48 controles)	hábitos de higiene bucal, periodontite e pré-eclâmpsia	localizados em dentes diferentes	>140/90mmHg em duas ocasiões diferentes e proteinúria $\geq 1+$ numa amostra aleatória de urina	sobre hábitos de saúde e complicações obstétricas que podem influenciar a condição periodontal e a pré-eclâmpsia. A sondagem periodontal de toda a boca foi realizada por um examinador treinado, avaliando SS e NIC. Fluido crevicular foi coletado usando uma ponta de papel estéril para análise quantitativa de <i>T. denticola</i>, <i>P. gingivalis</i>, <i>P. intermedia</i> e <i>T. forsythia</i>.	para periodontite localizada e 6,60 para periodontite generalizada. Além disso, a proporção de usuárias de fio dental ou escova interdental em mulheres com pré-eclâmpsia foi menor. <i>P. intermedia</i> foi significativamente mais prevalente em mulheres com pré-eclâmpsia.
-----------------------------	-------------------------------------	---	---	--	---	--

Abati et al. (2012)²⁸, Itália	750 (230 casos de desfechos adversos da gestação, 520 controles)	Explorar a relação entre saúde periodontal e desfechos da gestação	≥1 sítio apresentand o NIC ≥4mm	-	Mulheres que tiveram parto prematuro, bebês com baixo peso ao nascer ou pré-eclâmpsia foram submetidas a entrevista e exame odontológico, que avaliou PS, recessão gengival, NIC e SS. Dentro da amostra, cerca de 10% das mulheres apresentavam pré-eclâmpsia. As associações entre desfechos adversos da gestação e exposições de interesse foram	Não foi observada associação entre periodontite e um aumento significativo do risco de pré-eclâmpsia ou outros desfechos adversos da gestação
---	--	--	---------------------------------	---	---	---

					avaliadas pelo uso de modelos de regressão logística multivariada.	
Hirano et al. (2012)²⁹, Japão	127 (18 casos de pré-eclâmpsia, 109 controles)	Determinar se periodontite e 3 membros da microbiota periodontal estão associados com o desenvolvimento de pré-eclâmpsia	>60% dos sítios apresentando o NIC ≥ 3 mm	Pressão arterial $>140/90$ mmHg e proteinúria (≥ 300 mg/dia) após a 20ª semana de gestação	As amostras foram compostas por mulheres sistemicamente saudáveis. Dentro de 5 dias após o parto, foi realizado o exame periodontal para determinar PS, NIC, índice de placa, índice gengival e SS. Além disso, <i>A. actinomycetemcomitans</i> , <i>P. gingivalis</i> e <i>P. intermedia</i> foram avaliadas no biofilme subgengival. O	Foi demonstrado que <i>A. actinomycetemcomitans</i> está significativamente associada à pré-eclâmpsia. Não foi encontrada associação significativa entre pré-eclâmpsia e parâmetros clínicos periodontais ou presença de periodontite.

					anticorpo IgG específico para cada bactéria foi determinado por meio de ligação enzimática imunoabsorvente.	
Moura da Silva et al. (2012)³⁰, Brasil	574 (284 casos de pré-eclâmpsia, 290 controles)	Determinar se periodontite é um fator de risco para pré-eclâmpsia	≥4 dentes com ≥1 sítio apresentando PS ≥4mm e NIC ≥3mm	Pressão arterial ≥140/90mmHg e proteinúria ≥300mg/24h após 20 semanas de gestação	A coleta de dados foi precedida por um exercício de treinamento e um estudo piloto. Dados biológicos e socioeconômicos foram coletados junto a registros médicos e odontológicos. Um exame periodontal foi realizado em todos os elementos dentários para determinar PS,	Após ajuste para outros fatores de risco, a periodontite permaneceu um fator de risco independente para pré-eclâmpsia

					recessão gengival e NIC.	
Taghzouti et al. (2012)³¹, Canadá	337 (92 casos de pré-eclâmpsia, 245 controles)	Observar a relação entre periodontite e pré-eclâmpsia	≥4 sítios apresentando PS ≥5mm e NIC ≥3mm	Pressão arterial ≥140/90mmHg e proteinúria ≥1+ após 20 semanas de gestação	As mulheres incluídas no estudo foram submetidas a um exame oral 48h pós-parto, a fim de avaliar PS, recessão gengival, NIC e SS. Além disso, foram coletados dados sociodemográficos, informações sobre hábitos de saúde e higiene oral e histórico médico.	O percentual de periodontite foi de 18,5% em mulheres com pré-eclâmpsia e 19,2% em mulheres normotensas. Depois de ajustar para variáveis de confusão, a periodontite permaneceu não associada à pré-eclâmpsia.
Wang et al. (2012)³², Japão	119 (13 casos de pré-eclâmpsia,	Elucidar se polimorfismo do gene FcyRIIB-nt645+25A/G tem	>60% dos sítios com NIC ≥3mm	Pressão arterial ≥140/90mmHg em duas	Parâmetros periodontais maternos, como NIC e SS, e amostras de A.	Houve uma associação significativa entre polimorfismo do

	106 controles)	associação com pré-eclâmpsia e/ou periodontite		ocasiões diferentes e proteinúria (≥300mg/dia) após a 20ª semana de gestação	<i>actinomyces comitans</i> , <i>P. gingivalis</i> e <i>P. intermedia</i> presentes no biofilme subgengival foram coletados dentro de 5 dias pós-parto. Os genótipos FcγR de cada mulher foram determinados usando o DNA genômico isolado do sangue periférico. Níveis séricos de IgG específicos para cada bactéria foram determinados.	gene FcγRIIB- nt645+25A/G e pré- eclâmpsia. A frequência do genótipo FcγRIIB- nt645+25AA foi maior no grupo de casos. Não foi encontrada associação entre periodontite ou parâmetros periodontais e pré- eclâmpsia.
Chaparro et al. (2013)³³, Chile	54 (11 casos de pré-	Explorar a relação entre bioindicadores	≥4 dentes com ≥1 sítio apresentand	Pressão arterial >140/90mmH	Entre a 11ª e 14ª semana de gestação, as participantes	Observou-se associação entre pré-eclâmpsia e

	eclâmpsia, 43 controles)	inflamatórios no plasma e fluido crevicular no início da gravidez com o desenvolvimento de pré-eclâmpsia em pacientes com periodontite	o PS $\geq 4\text{mm}$ + NIC $\geq 3\text{mm}$ + SS	g e proteinúria ($\pm 300\text{mg}$ em uma amostra de 24h)	passaram por uma avaliação e exame periodontal da boca inteira, avaliando PS, NIC e SS. Também foram coletadas amostras plasmáticas e de fluido crevicular. Os níveis de IL-6 e TNF- α foram medidos nas amostras de plasma e fluido crevicular, enquanto o nível de proteína C reativa foi medida em amostras de plasma. Os bioindicadores foram determinados por ensaios ELISA.	níveis plasmáticos de proteína C reativa. Além disso, a pré-eclâmpsia também foi associada a níveis de IL-6 em amostras de fluido crevicular.
--	--------------------------	--	---	---	--	---

Amarasekara et al. (2014)³⁴, Sri Lanka	110 (55 casos de pré-eclâmpsia, 55 controles)	Detectar, identificar e quantificar as bactérias presentes nos tecidos placentários de mulheres com pré-eclâmpsia, comparando com os de mulheres normotensas	-	Pressão arterial $\geq 140/90$ mmHg em 2 ocasiões com 6h de diferença após 20 semanas de gestação; proteinúria (500mg/dia)	Amostras de tecido placentário foram coletadas dos dois grupos no momento do parto por cesariana. As amostras foram primeiramente examinadas quanto à presença de bactérias por PCR para o gene 16S rRNA. As amostras PCR-positivas para o gene foram triadas por sequenciamento de próxima geração em uma plataforma Illumina MiSeq.	No grupo de casos, 7 amostras foram PCR-positivas, enquanto no grupo de controles, todas foram negativas. Os organismos presentes nas amostras positivas incluíam <i>B. cereus</i> , <i>Listeria</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Escherichia</i> , <i>K. pneumonia</i> , <i>Anoxybacillus</i> , <i>Variovorax</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Porphyromonas</i> e <i>Dialister</i> .
--	---	--	---	--	---	--

Varshney; Gautam (2014)³⁵, Índia	40 (20 casos de pré-eclâmpsia, 20 controles)	Determinar se a saúde bucal materna está associada com risco aumentado de pré-eclâmpsia	PS ≥ 4 mm e NIC ≥ 3 mm no mesmo sítio em ≥ 4 dentes não-adjacentes	Pressão arterial $\geq 140/90$ mmHg em duas ocasiões separadas após 20 semanas de gestação e proteinúria $\geq 1+$	Mulheres com idade gestacional de até 26 semanas foram incluídas no estudo. Um exame periodontal foi realizado nas participantes 48h pós-parto, avaliando índice gengival, índice de higiene oral simplificado, NIC e PS.	A quantidade de inflamação gengival, níveis de higiene oral, PS e NIC medidos por seus respectivos índices foram maiores no grupo de casos. Esse estudo mostrou que os casos de pré-eclâmpsia tinham maior probabilidade de desenvolver problemas periodontais, sendo observado 4,33 vezes mais chances de ter periodontite
--	--	---	---	--	---	---

						nos casos de pré-eclâmpsia.
Mahendra et al. (2016)³⁶, Índia	50 (25 casos de pré-eclâmpsia, 25 controles)	Explorar a expressão de PPAR- γ e NF- κ B nas placentas de mulheres com pré-eclâmpsia associada com periodontite	≥ 4 dentes com ≥ 1 sítio apresentando PS ≥ 4 mm, NIC ≥ 3 mm e SS	Pressão arterial $\geq 140/90$ mmHg e proteinúria (300mg/24h)	Foram registradas as características demográficas e obstétricas de cada participante. Foi realizado um exame periodontal para avaliar índice de placa, índice gengival, SS, PS e NIC. Amostras de tecido placentário foram coletadas de ambos os grupos e foram analisadas para quantificar a expressão de PPAR- γ e NF- κ B usando RT-PCR.	SS e NIC foram significativamente maiores em gestantes com pré-eclâmpsia. A expressão de PPAR- γ foi regulada negativamente em pacientes com pré-eclâmpsia, enquanto o NF- κ B foi significativamente ativado em mulheres com pré-eclâmpsia.

Parthiban et al. (2017)³⁷, Índia	50 (25 casos de pré-eclâmpsia, 25 controles)	Determinar a associação entre a presença de periodontopatógenos específicos, TLR-4 e expressão de NF-κB nos tecidos placentários de mulheres pré-eclâmpicas	≥4 dentes com ≥1 sítio apresentando HÁ ≥4mm + NIC ≥3mm + SS	Pressão arterial ≥140/90mmHg e proteinúria (≥300mg em uma amostra de 24h)	Foi realizado o exame periodontal, avaliando PS, NIC, SS e índice de placa. Também foram coletadas amostras de biofilme subgingival e tecido placentário de ambos os grupos e examinados quanto à presença de <i>P. gingivalis</i> , <i>T. forsythia</i> , <i>A. actinomycetemcomitans</i> e <i>P. intermedia</i> usando PCR em tempo real. As amostras placentárias também foram analisadas para	Nas amostras placentárias das mulheres com pré-eclâmpsia, <i>P. gingivalis</i> , <i>P. intermedia</i> e expressão de TLR-4 e NF-κB estavam em níveis significativamente mais elevados
--	--	---	---	---	---	---

					quantificar expressão de TLR-4 e NF-κB.	
Mahendra et al. (2021)⁸, Índia	445 (100 casos saudáveis com periodontit e crônica, 100 casos de pré-eclâmpsia com periodontit e crônica, 100 casos de pré-eclâmpsia sem periodontit e crônica,	Associar vírus e bactérias periodontais com níveis de mir155 nos tecidos placentários de mulheres pré-eclâmpicas com periodontite crônica	≥4 dentes apresentando PS ≥4mm + NIC ≥3mm + SS em ≥1 sítio	-	Idade, IMC, estado socioeconômico e parâmetros periodontais, como índice de placa, SS, PS e NIC foram determinados. Patógenos periodontais como <i>T. forsythia</i> , <i>T. denticola</i> , <i>P. gingivalis</i> , <i>P. intermedia</i> , <i>F. nucleatum</i> foram testados no biofilme subgengival e tecidos placentários. Níveis de expressão de mir155 também foram	Maiores valores de índice de placa, SS, PS e NIC foram encontrados nas mulheres pré-eclâmpicas com periodontite crônica, além de um maior número de <i>T. forsythia</i> . Foi encontrado também um maior número de mir155 nesse grupo, mostrando um maior risco de pré-eclâmpsia.

	145 controles)				analisados em todos os grupos.	
Zhang et al. (2022)¹³, China	88 (18 casos de periodontit e, 70 controles)	Investigar a possibilidade de microRNA circulante atuar como mediador da associação entre periodontite e pré- eclâmpsia	-	-	Foi realizada análise de expressão diferencial dos perfis de miRNA no sangue dos casos e dos controles. Os miRNAs associados à pré- eclâmpsia foram determinados pelo Human MicroRNA Disease Database. Diagramas de Venn foram desenhados para identificar miRNAs diferenciais compartilhados.	Foram identificados 9 miRNAs diferenciais compartilhados entre periodontite e pré-eclâmpsia

Mahendra et al. (2023)³⁸, Índia	600 (200 casos de pré-eclâmpsia + periodontite, 200 casos apenas pré-eclâmpsia, 200 controles)	Explorar os níveis de periodontopatógenos do complexo vermelho em mulheres com pré-eclâmpsia e periodontite	NIC ≥ 3 mm e PS > 3 mm em ≥ 2 dentes	-	Foram selecionadas gestantes no 3º trimestre de gestação. Variáveis demográficas e parâmetros periodontais, como índice de placa, SS, PS e NIC foram registrados. <i>P. gingivalis</i> , <i>T. denticola</i> e <i>T. forsythia</i> foram avaliadas tanto em amostras de biofilme subgengival quanto em amostras placentárias de todas as participantes.	Mulheres com pré-eclâmpsia + periodontite apresentaram níveis mais elevados de índice de placa, PS, SS e NIC quando comparado com os outros grupos. Os números de bactérias do complexo vermelho foram elevados no grupo de mulheres com pré-eclâmpsia + periodontite, do qual <i>P. gingivalis</i> foi considerada mais prevalente.
---	--	---	--	---	---	--

Quadro 2 – Estudos de coorte incluídos na revisão

Autor, ano e país	Amostra (n)	Objetivo	Definição de periodontite	Definição de pré-eclâmpsia	Método	Resultados
Boggess et al. (2003)³⁹, Estados Unidos	763	Determinar se periodontite materna está associada com o desenvolvimento de pré-eclâmpsia	≥1 sítio dentário apresentando PS ≥4mm e SS	Pressão arterial > 140/90mmHg em 2 ocasiões e proteinúria (≥1+ em amostra de urina cateterizada)	Gestantes com menos de 26 semanas de gestação foram incluídas e acompanhadas até o parto. Dados demográficos e médicos foram coletados e os exames periodontais foram realizados no momento da inscrição e dentro de 48h pós-parto para	39 mulheres desenvolveram pré-eclâmpsia. As mulheres estavam em maior risco de pré-eclâmpsia se tivessem periodontite grave no momento do parto ou se apresentassem progressão da periodontite durante a gravidez.

					determinar a presença de periodontite grave ou progressão da periodontite, através da avaliação de PS, recessão gengival, NIC e SS.	
Kumar et al. (2012)⁴⁰, Índia	340	Determinar a associação entre periodontite identificada precocemente na gravidez e desfechos adversos da gestação	NIC e PS $\geq 4\text{mm}$ em ≥ 1 sítio	Pressão arterial $\geq 140/90\text{mmHg}$ em duas ocasiões com $\geq 4\text{h}$ de diferença após a 20 ^a semana de gestação e proteinúria ($>300\text{mg}/24\text{h}$)	As gestantes foram recrutadas no período de 14 a 20 semanas de gestação. Essas mulheres foram submetidas a exame periodontal no momento do recrutamento, tendo como parâmetros avaliados PS, NIC,	Dentro da amostra, 147 mulheres tinham gengivite e 61 mulheres tinham periodontite. Descobriu-se que a periodontite está significativamente associada à pré-eclâmpsia, restrição do crescimento intrauterino, parto

					SS e recessão gengival. Os desfechos da gravidez foram registrados.	premature e baixo peso ao nascer.
Alchalabi et al. (2013)⁴¹, Jordânia	277	Avaliar o risco de desfechos adversos da gestação em mulheres com periodontite	≥4 dentes com ≥1 sítio apresentando PS ≥4mm e NIC ≥3mm	Hipertensão arterial e proteinúria após 20 semanas de gestação	Gestantes sem doenças sistêmicas em idade gestacional <20 semanas foram incluídas no estudo. Foi realizada avaliação demográfica, médica e obstétrica e, em seguida, exame odontológico, que avaliou índice de placa, PS, SS e NIC. Os resultados da gravidez foram	A incidência de periodontite nas gestantes foi de 31%. Mulheres com periodontite apresentavam maior risco de desenvolver pré-eclâmpsia, parto prematuro e baixo peso ao nascer. A taxa de pré-eclâmpsia em mulheres com periodontite foi de 18,6% em comparação com 7,3% nas

					obtidos por contato telefônico e revisão de prontuários.	mulheres sem periodontite.
Kumar et al. (2014)⁹, Índia	504	Encontrar associação de citocinas com periodontite e desenvolvimento de pré-eclâmpsia	≥1 sítio apresentando NIC e PS ≥4mm	Pressão arterial ≥140/90mmHg em 2 ocasiões com pelo menos 4h de diferença após 20 semanas de gestação; proteinúria (>300mg/24h)	Foram recrutadas primigestas entre 14 e 18 semanas. Um periodontista realizou exame de saúde bucal em todas as pacientes, avaliando PS, NIC, SS e recessão gengival. Amostras de sangue foram coletadas para medir o nível de citocinas IL-4, IL-10, TNF-α e IFN-γ.	Os níveis séricos de TNF-α e IL-4 entre 16 e 18 semanas de gestação foram significativamente maiores em mulheres com periodontite. Mulheres com periodontite que posteriormente desenvolveram pré-eclâmpsia apresentaram níveis mais baixos de TNF-α.
Ha et al. (2014)⁴²,	283	Investigar a relação entre periodontite e pré-	NIC ≥4mm em ≥2 sítios em	Pressão arterial >140/90mmHg em duas	Foram recrutadas gestantes entre 21 e 24 semanas de	Dentro da amostra, 67 gestantes apresentavam

Coreia do Sul		eclâmpsia em gestantes que nunca fumaram	dentes diferentes	ocasiões diferentes e proteinúria $\geq 1+$ numa amostra aleatória de urina após a 20ª semana de gestação	gestação. Dados demográficos e informações sobre hábitos de saúde, história obstétrica e doenças sistêmicas que podem influenciar o estado periodontal e a pré-eclâmpsia foram coletados. A sondagem periodontal de toda a boca foi realizada por dois examinadores treinados, determinando o NIC. As informações sobre a pré-eclâmpsia	periodontite, enquanto 216 não apresentavam periodontite. Apenas 4,6% das gestantes eram diagnosticadas com pré-eclâmpsia. O valor ajustado da razão de chances de periodontite para pré-eclâmpsia foi de 5,56.
----------------------	--	--	-------------------	---	---	---

					foram coletadas por cinco obstetras.	
--	--	--	--	--	--------------------------------------	--

Quadro 3 – Estudos transversais incluídos na revisão

Autor, ano e país	Amostra (n)	Objetivo	Definição de periodontite	Definição de pré-eclâmpsia	Método	Resultados
Gesase et al. (2018)⁴³, Tanzânia	1117	Determinar a prevalência de doença periodontal em gestantes e os desfechos adversos da gestação associados a isso	PS ≥3mm	-	Foram recrutadas gestantes com bebês únicos. Utilizou-se prontuários, exames clínicos e entrevistas orais com as pacientes. O exame intraoral foi realizado cinco dias após o nascimento, avaliando PS, recessão gengival, SS e mobilidade dental.	A prevalência de doença periodontal foi de 14,2%. A doença periodontal foi significativamente associada a maiores chances de pré-eclâmpsia.

Quadro 4 – Ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão

Autor, ano e país	Amostra (n)	Objetivo	Definição de periodontite	Definição de pré-eclâmpsia	Intervenção realizada	Método	Resultados
Herrera et al. (2009)⁴⁴, Colômbia	60 (28 intervenção, 32 sem intervenção)	Determinar a eficácia da intervenção periodontal no desfecho da gestação em mulheres com pré-eclâmpsia leve	PS >6mm, NIC >4mm	Pressão arterial $\geq 140/90$ mmHg em 2 ocasiões com intervalo de 4h, proteinúria ≥ 300 mg/24h	Educação em higiene oral, profilaxia, raspagem e alisamento corono-radicular, irrigação subgengival sem administração de antibióticos	As gestantes com pré-eclâmpsia foram randomizadas em dois grupos, um com intervenção periodontal e outro em que o tratamento periodontal foi feito após o parto. Dados sociodemográficos, médicos e periodontais	Condições sociais, demográficas, médicas e periodontais eram semelhantes entre ambos os grupos. A progressão da doença para pré-eclâmpsia grave, eclâmpsia ou

						maternos foram obtidos. A progressão de pré-eclâmpsia leve a grave, eclâmpsia ou síndrome HELLP, o número de dias de estabilidade clínica e o percentual de peso ao nascer ajustado para idade gestacional foram avaliados em ambos os grupos.	síndrome HELLP também foi semelhante. Os dias de estabilidade clínica foram semelhantes entre os grupos e o percentual de peso ao nascer ajustado para idade gestacional não apresentou diferenças
--	--	--	--	--	--	--	--

							entre os grupos.
Newnham et al. (2009)⁴⁵, Austrália	1078 (538 intervenção, 540 sem intervenção)	Investigar se tratamento periodontal previne parto prematuro, restrição do crescimento fetal e pré-eclâmpsia	PS $\geq$ 4mm em $\geq$ 12 sítios dentários	-	Raspagem e alisamento corono-radicular, remoção de fatores retentores de biofilme, instruções de higiene oral	Gestantes com periodontite foram alocadas aleatoriamente para receber tratamento periodontal por volta das 20 semanas de gestação ou 6 semanas após o término da gravidez, pelo menos 3x durante a semana, com novas visitas, se necessário	Não houve diferenças entre os grupos quanto a pré-eclâmpsia ou outros desfechos gestacionais. O tratamento periodontal foi altamente bem-sucedido na melhoria da saúde das gengivas.

4 DISCUSSÃO

Diferentes estudos sugeriram uma associação entre periodontite e maior risco para pré-eclâmpsia, independentemente de outros possíveis fatores de risco.^{17,20,23,25,26,27,30,35,40,42,43} Alchalabi et al.⁴¹ demonstraram uma maior probabilidade de mulheres com periodontite desenvolverem pré-eclâmpsia (18,6%) comparado às mulheres que não foram diagnosticadas com periodontite (7,3%), enquanto Ha et al.⁴² apresentaram como resultado uma chance aproximadamente cinco vezes maior de mulheres com periodontite terem pré-eclâmpsia e Kumar et al.⁹ relataram probabilidade três vezes maior de ocorrência de pré-eclâmpsia em mulheres com periodontite.

Politano et al.²⁶ apresentaram uma estimativa de que, excluída a periodontite, o risco de pré-eclâmpsia também seria excluído em 49,5% dos casos.

Além disso, periodontite generalizada parece estar relacionada com uma probabilidade seis vezes maior de ocorrência de pré-eclâmpsia, e periodontite localizada foi vista com uma probabilidade cinco vezes maior de ocorrência de pré-eclâmpsia.²⁷ Siqueira et al.²³ também sugeriram que, quanto maior a frequência de sítios com profundidade de sondagem e nível de inserção clínica $\geq 4\text{mm}$, maiores seriam as chances de se desenvolver pré-eclâmpsia.

Estudos que se propuseram a investigar o nível de citocinas pró-inflamatórias no fluido crevicular gengival observaram que níveis aumentados de IL-6 no começo da gravidez podem aumentar o risco de desenvolvimento de pré-eclâmpsia em pacientes com periodontite.³³

A progressão da periodontite durante a gestação também parece estar associada ao maior risco de desenvolvimento de pré-eclâmpsia.³⁹ Kumar et al.⁴⁰ encontraram ocorrência de pré-eclâmpsia em 29,5% das mulheres com periodontite em comparação a 6,8% das mulheres com gengivite, demonstrando a relação direta entre a destruição do tecido periodontal e a ocorrência de pré-eclâmpsia, que também foi observada em outros estudos.^{16,20}

Foi visto ainda que a periodontite pode ser responsável por uma maior pressão arterial em mulheres com pré-eclâmpsia associada a periodontite, o que

pode ser explicado pelo fato das bactérias periodontopatogênicas aumentarem o estresse oxidativo e, conseqüentemente, gerar vasoconstrição e diminuição na perfusão placentária, estimulando uma hipertensão.³⁸

Uma doença que aparenta ser fisiopatologicamente semelhante à pré-eclâmpsia é a aterosclerose, que também já foi vista em associação à periodontite. Periodontopatógenos já foram encontrados em placas de ateroma, atuando no desenvolvimento e progressão da doença.³⁵ Como a pré-eclâmpsia é uma doença multifatorial e, assim como a aterosclerose, caracterizada por disfunção endotelial, as bactérias podem apresentar um mecanismo semelhante ao da aterosclerose em sua etiopatogenia, o que poderia explicar a associação entre pré-eclâmpsia e periodontite. Fortalecendo essa hipótese, Amarasekara et al.³⁴ demonstrou a presença de bactérias *Porphyromonas* na placenta de mulheres com pré-eclâmpsia, assim como Parthiban et al.³⁷, que encontrou *Porphyromonas gingivalis* em maior frequência nas placentas do grupo com pré-eclâmpsia em comparação ao grupo controle. Semelhantemente, Boggess et al.³⁹ identificou a presença de imunoglobulinas M para *P. gingivalis* em 16% das amostras de cordão umbilical que foram coletadas em seu estudo.

Barak et al.¹⁹ encontraram bactérias periodontopatogênicas em 50% das amostras de placenta de mulheres com pré-eclâmpsia que foram testadas, em comparação a apenas 14,3% das placentas do grupo controle. Mahendra et al.⁸ também realizaram um estudo no qual foram coletadas amostras de tecido subgengival e placentário a fim de analisar a microbiota presente. A partir disso, observou-se um nível maior de periodontopatógenos, como *T. forsythia*, *P. gingivalis* e *T. denticola*, tanto nas amostras subgengivais quanto nas amostras placentárias das mulheres com pré-eclâmpsia. Posteriormente, em outro estudo, um resultado muito parecido foi encontrado, fortalecendo as evidências de que as bactérias responsáveis pela periodontite são capazes de transitar até a placenta, influenciando a etiopatogênese da pré-eclâmpsia.³⁸

Da mesma maneira, diversos autores encontraram uma maior prevalência de bactérias periodontais, como *P. gingivalis*, *T. forsythia* e *A. actinomycetemcomitans* no fluido crevicular de mulheres com pré-eclâmpsia em comparação ao grupo de controles.^{16,21,29}

O *A. actinomycetemcomitans* é um periodontopatógeno que também está relacionado a diversas doenças inflamatórias e infecciosas. Seu potencial de induzir apoptose em células endoteliais pode ter uma função importante na etiopatogenia da pré-eclâmpsia, que é reconhecidamente uma doença em que se observa disfunção endotelial.²⁹

Wang et al.⁴⁶ publicaram no ano de 2023 uma revisão de literatura que reuniu evidências sobre o papel das vesículas da membrana externa bacteriana na associação entre periodontite e pré-eclâmpsia. Foi visto que bactérias gram-negativas, como as principais bactérias associadas à periodontite, apresentam vesículas ricas em toxinas e fatores de virulência em sua membrana externa, capazes de participar na interação com o hospedeiro, configurar uma melhor adaptação das bactérias a diferentes ambientes e, mais adiante, atravessar a barreira hematoplacentária. O conhecimento desse componente celular e do seu potencial em um processo patológico fortalece a hipótese da função das bactérias no desenvolvimento da pré-eclâmpsia por meio da via indireta de disseminação.

Nesse contexto, o papel bacteriano no desenvolvimento da pré-eclâmpsia também pode ser favorecido pelo fato de haver um aumento significativo na expressão de TLR-4, um receptor de lipopolissacarídeos de bactérias gram-negativas, em mulheres com pré-eclâmpsia. Ainda foi visto que o aumento da expressão de TLR-4 no tecido placentário pode ser induzido pela *P. gingivalis*.³⁷

Partindo para o ponto de vista da genética, Mahendra et al.³⁶ encontrou uma associação no perfil de expressão dos genes NF-κB e PPAR-γ em mulheres com pré-eclâmpsia e periodontite. Nesse grupo, foi observado uma desregulação do gene PPAR-γ e um aumento na expressão do gene NF-κB. PPAR-γ é dito como um gene que controla a expressão de citocinas pró-inflamatórias e participa da diferenciação trofoblástica e do desenvolvimento da estrutura placentária, enquanto NF-κB é um fator de transcrição que coordena a expressão de vários genes responsáveis pelo processo inflamatório, demonstrando suas respectivas relações com o desenvolvimento da pré-eclâmpsia. Entretanto, os autores afirmaram que essa associação não era forte o suficiente para correlacionar periodontite e pré-eclâmpsia.

De forma similar, em um estudo, foram encontrados nove diferentes microRNA compartilhados entre pré-eclâmpsia e periodontite, indicando uma base epigenética na associação entre periodontite e pré-eclâmpsia.¹³

O mecanismo da relação entre pré-eclâmpsia e periodontite também pode acontecer por meio da proteína C reativa ultrassensível. Foi visto que os níveis de proteína C reativa ultrassensível, em mulheres com mesmo diagnóstico periodontal, se encontravam maiores naquelas que desenvolveram pré-eclâmpsia, sugerindo uma possível associação entre periodontite, níveis de proteína C reativa e desregulação da função endotelial de mulheres grávidas.²¹

Essa relação entre as duas condições como uma via de mão dupla também tem sido investigada. Foi visto que a pré-eclâmpsia é capaz de influenciar o estado periodontal materno, já que parâmetros como profundidade de sondagem e perda de inserção clínica se mostraram, em média, significativamente maiores em pacientes diagnosticadas com pré-eclâmpsia.^{8,14,15,20} Segundo Varshney & Gautam³⁵, mulheres com pré-eclâmpsia apresentam probabilidade quatro vezes maior de apresentarem perda da inserção clínica.

É possível que a pré-eclâmpsia esteja relacionada a uma exacerbação da inflamação do periodonto, visto que Shetty et al.²⁵ demonstraram que houve progressão da periodontite nas pacientes com pré-eclâmpsia. Essa hipótese também pode ser sustentada pelo achado de 40,6% dos sítios dentários em mulheres com pré-eclâmpsia apresentarem sangramento à sondagem, comparados ao percentual de 24,7% em mulheres sem pré-eclâmpsia.¹⁴ Mahendra et al.³⁶ também encontrou um maior quantitativo de sítios com sangramento à sondagem e perda de inserção clínica em mulheres com pré-eclâmpsia. Além disso, citocinas inflamatórias, como PGE2, IL-1 β e TNF- α , foram encontradas em maior quantidade em amostras do fluido crevicular gengival de mulheres com pré-eclâmpsia.²⁰

Um estudo realizado com mulheres no período de 3 a 28 meses pós-parto demonstrou que, quando comparadas às mulheres que tiveram uma gestação normal, aquelas que tiveram pré-eclâmpsia durante a gravidez apresentavam uma pior condição periodontal.²² No estudo de Canakci et al.¹⁴, as pacientes com

pré-eclâmpsia apresentaram 3,47 vezes mais chances de desenvolver periodontite. Resultado semelhante foi encontrado posteriormente em outro estudo, que observou que mulheres com pré-eclâmpsia grave demonstraram 3,78 vezes mais chances de desenvolver uma periodontite grave.²⁰

Em contrapartida a todos esses achados, o estudo de Abati et al.²⁸ não demonstrou nenhuma relação entre periodontite e desfechos adversos da gestação, incluindo pré-eclâmpsia. Esse resultado se repetiu em outros estudos.^{18,24,31,32} Entretanto, essa divergência de resultados pode estar relacionada ao fato dos estudos não apresentarem certa homogeneidade quanto aos critérios utilizados para o diagnóstico de periodontite.

Apesar das evidências que foram encontradas entre periodontite e pré-eclâmpsia, ao observar os resultados de ensaios clínicos randomizados, foi visto que o tratamento periodontal é um procedimento seguro, mas não apresenta nenhum efeito no desenvolvimento e desfecho da pré-eclâmpsia.^{44,45} Entretanto, é válido salientar que esses estudos foram realizados em mulheres gestantes, com diagnóstico de pré-eclâmpsia estabelecido e idade gestacional entre 12 e 34 semanas. Visto que a patogênese da pré-eclâmpsia está relacionada com disfunção endotelial e o tratamento periodontal pode promover melhora da função endotelial, seria importante a realização de um estudo de intervenção para determinar os efeitos de tratamento periodontal preventivo antes da concepção e em mulheres com risco de pré-eclâmpsia, em vez da realização do tratamento em mulheres que já estejam gestando.

No estudo de Ha et al.²⁷, foi visto que, no grupo de mulheres sem pré-eclâmpsia, o procedimento de raspagem e alisamento corono-radicular nos últimos 12 meses havia sido realizado com uma maior frequência, resultado que pode demonstrar a importância do tratamento periodontal precoce e a relação entre hábitos de higiene bucal e desenvolvimento de pré-eclâmpsia.

Apesar de várias evidências apontarem para uma relação existente entre periodontite e pré-eclâmpsia, poucos profissionais de saúde têm conhecimento disso.^{47,48} Em 2022, foi feita uma pesquisa por questionário com doulas, que demonstrou como resultado pouco conhecimento acerca da relação entre pré-eclâmpsia e o periodonto.⁴⁹ Observando isso, nota-se a necessidade de

visibilidade que esse tema ainda precisa receber. Cirurgiões-dentistas em conjunto com ginecologistas e obstetras devem estar em constante estudo dessa relação e aprimorar suas habilidades de comunicação e educação em saúde, tornando o tema mais notório para a população geral e também para a comunidade da saúde.

Pode-se afirmar que uma limitação desse estudo foi a pouca quantidade de ensaios clínicos randomizados identificados. De acordo com a classificação do Oxford Centre for Evidence-based Medicine⁵⁰, ensaios clínicos randomizados apresentam um nível de evidência 1B, se tratando de estudos com alta qualidade de evidências. A escassez desse tipo de estudo e a grande quantidade de estudos caso-controle, classificados como nível de evidência 3B, acabam por diminuir a qualidade das evidências encontradas.

5 CONCLUSÃO

Foram encontradas diferentes evidências que apontam para a existência de uma relação entre a periodontite e a pré-eclâmpsia. A relação na outra via, entre pré-eclâmpsia e periodontite, tem sido mais recentemente investigada, porém mais estudos são necessários para essa análise. O papel das bactérias periodontopatogênicas e seus produtos é uma das mais fortes hipóteses propostas para explicar o mecanismo da relação entre periodontite e pré-eclâmpsia. Entretanto, é necessário que os estudos nessa área continuem e que, para consolidar esses achados, mais ensaios clínicos randomizados abordando o tema sejam realizados, uma vez que se configuram como o tipo de estudo com o maior nível de evidência científica.

REFERÊNCIAS

1. Gare J, Kanoute A, Meda N, Viennot S, Bourgeois D, Carrouel F. Periodontal Conditions and Pathogens Associated with Pre-Eclampsia: A Scoping Review. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021;18(13);7194-209.
2. Nannan M, Xiaoping L, Ying J. Periodontal disease in pregnancy and adverse pregnancy outcomes: Progress in related mechanisms and management strategies. *Front. Med*. 2022;9;963956.
3. Williams RC, Offenbacher S. Periodontal medicine: the emergence of a new branch of periodontology. *Periodontol*. 2000. 2000;23(1);9-12.
4. Butera A, Maiorani C, Morandini A, Trombini J, Simonini M, Ogliari C et al. Periodontitis in Pregnant Women: A Possible Link to Adverse Pregnancy Outcomes. *Healthcare*. 2023;11(10);1372-83.
5. Ishimwe JA. Maternal microbiome in preeclampsia pathophysiology and implications on offspring health. *Physiol Rep*. 2021;9(10);e14875.
6. Abouzaid M, Howidi N, Badran Z, Mohammed G, Mousa NA. The potential role of the gingival crevicular fluid biomarkers in the prediction of pregnancy complications. *Front. Med*. 2023;10;1168625.
7. Khan NS, Craven R, Rafiq A, Rafiq A. Treatment of periodontal disease in pregnancy for the prevention of adverse pregnancy outcomes: a systematic review of systematic reviews. *J Pak Med Assoc*. 2023;73(3);611-20.
8. Mahendra J, Mahendra L, Mugri MH, Sayed ME, Bhandi S, Alshahrani RT et al. Role of Periodontal Bacteria, Viruses, and Placental *mir155* in Chronic Periodontitis and Preeclampsia—A Genetic Microbiological Study. *Curr. Issues Mol. Biol*. 2021;43(2);831-44.
9. Kumar A, Begum N, Prasad S, Lamba AK, Verma M, Agarwal S et al. Role of cytokines in development of pre-eclampsia associated with periodontal disease – Cohort Study. *J Clin Periodontol*. 2014;41(4);357-65.
10. Lanau N, Mareque-Bueno J, Zabalza M. Prevalence of high blood pressure in periodontal patients: A pilot study. *Dent Med Prob*. 2023;60(4);635-40.
11. Guida JPS, Andrade BG, Pissinatti LGF, Rodrigues BF, Hartman CA, Costa ML. Prevalence of Preeclampsia in Brazil: An Integrative Review. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2022;44(7);686-91.
12. Le QA, Akhter R, Coulton KM, Vo NTN, Duong LTY, Nong HV et al. Periodontitis and preeclampsia in pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Matern Child Health J*. 2022;26(12);2419-43.
13. Zhang W, Wu Q, Su J, Wang W, Zhao X, Cao P. Circulating miRNAs as Epigenetic Mediators of Periodontitis and Preeclampsia Association. *Dis Markers*. 2022;2022.
14. Canakci V, Canakci CF, Canakci H, Canakci E, Cicek Y, Ingec M et al. Periodontal disease as a risk factor for pre-eclampsia: a case control study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2004;44(6);568-73.
15. Oettinger-Barak O, Barak S, Ohel G, Oettinger M, Kreutzer H, Peled M et al. Severe Pregnancy Complication (Preeclampsia) Is Associated With Greater Periodontal Destruction. *J Periodontol*. 2005;76(1);134-7.
16. Contreras A, Herrera JA, Soto JE, Arce RM, Jaramillo A, Botero JE. Periodontitis Is Associated With Preeclampsia in Pregnant Women. *J Periodontol*. 2006;77(2);182-8.

17. Cota LOM, Guimarães AN, Costa JE, Lorentz TCM, Costa FO. Association Between Maternal Periodontitis and an Increased Risk of Preeclampsia. *J Periodontol.* 2006;77(12);2063-9.
18. Khader YS, Jibreal M, Al-Omiri M, Amarin Z. Lack of Association Between Periodontal Parameters and Preeclampsia. *J Periodontol.* 2006;77(10);1681-7.
19. Barak S, Oettinger-Barak O, Machtei EE, Sprecher H, Ohel G. Evidence of Periopathogenic Microorganisms in Placentas of Women With Preeclampsia. *J Periodontol.* 2007;78(4);670-6.
20. Canakci V, Canakci CF, Yildirim A, Ingec M, Eltas A, Erturk A. Periodontal disease increases the risk of severe pre-eclampsia among pregnant women. *J Clin Periodontol.* 2007;34(8);639-45.
21. Herrera JA, Parra B, Herrera E, Botero JE, Arce RM, Contreras A et al. Periodontal disease severity is related to high levels of C-reactive protein in pre-eclampsia. *J Hypertens.* 2007;25(7);1459-64.
22. Kunnen A, Blaauw J, Van Doormaal JJ, Van Pampus MG, Van der Schans CP, Aarnoudse JG et al. Women with a recent history of early-onset pre-eclampsia have a worse periodontal condition. *J Clin Periodontol.* 2007;34(3);202-7.
23. Siqueira FM, Cota LOM, Costa JE, Haddad JPA, Lana AMQ, Costa FO. Maternal Periodontitis as a Potential Risk Variable for Preeclampsia: A Case-Control Study. *J Periodontol.* 2008;79(2);207-15.
24. Lohsoonthorn V, Kungsadalpipob K, Chanchareonsook P, Limpongsanurak S, Vanichjakvong O, Sutdhibhisal S et al. Maternal Periodontal Disease and Risk of Preeclampsia: A Case-Control Study. *Am J Hypertens.* 2009;22(4);457-63.
25. Shetty M, Shetty PK, Ramesh A, Thomas B, Prabhu S, Rao A. Periodontal disease in pregnancy is a risk factor for preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89(5);718-21.
26. Politano GT, Passini R, Nomura ML, Velloso L, Morari J, Couto E. Correlation between periodontal disease, inflammatory alterations and pre-eclampsia. *J Periodont Res.* 2011;46(4);505-11.
27. Ha JE, Oh KJ, Yang HJ, Jun JK, Jin BH, Paik DI et al. Oral Health Behaviors, Periodontal Disease, and Pathogens in Preeclampsia: A Case-Control Study in Korea. *J Periodontol.* 2011;82(12);1685-92.
28. Abati S, Villa A, Cetin I, Dessole S, Lugliè PF, Strohmer L et al. Lack of association between maternal periodontal status and adverse pregnancy outcomes: a multicentric epidemiologic study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(4);369-72.
29. Hirano E, Sugita N, Kikuchi A, Shimada Y, Sasahara J, Iwanaga R. The association of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* with preeclampsia in a subset of Japanese pregnant women. *J Clin Periodontol.* 2012;39(3);229-38.
30. Moura da Silva G, Coutinho SB, Piscoya MDBV, Ximenes RAA, Jamelli SR. Periodontitis as a Risk Factor for Preeclampsia. *J Periodontol.* 2012;83(11);1388-96.
31. Taghzouti N, Xiong X, Gornitsky M, Chandad F, Voyer R, Gagnon G et al. Periodontal Disease is Not Associated With Preeclampsia in Canadian Pregnant Women. *J Periodontol.* 2012;83(7);871-77.

32. Wang Y, Sugita N, Kikuchi A, Iwanaga R, Hirano E, Shimada Y et al. FcyRIIB-nt645+25A/G gene polymorphism and periodontitis in Japanese women with preeclampsia. *Int J Immunogenet.* 2012;39(6);492-500.
33. Chaparro A, Sanz A, Quintero A, Inostroza C, Ramirez V, Carrion F et al. Increased inflammatory biomarkers in early pregnancy is associated with the development of pre-eclampsia in patients with periodontitis: a case control study. *J Periodont Res.* 2013;48(3);302-7.
34. Amarasekara R, Jayasekara RW, Senanayake H, Dissanayake VHW. Microbiome of the placenta in pre-eclampsia supports the role of bacterian in the multifactorial cause of pre-eclampsia. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2014;41(5);662-9.
35. Varshney S, Gautam A. Poor periodontal health as a risk factor for development of pre-eclampsia in pregnant women. *J Indian Soc Periodontol.* 2014;18(3);321-5.
36. Mahendra J, Parthiban PS, Mahendra L, Balakrishnan A, Shanmugam S, Junaid M et al. Evidence Linking the Role of Placental Expressions of PPAR- γ and NF- κ B in the Pathogenesis of Preeclampsia Associated With Periodontitis. *J Periodontol.* 2016;87(8);962-70.
37. Parthiban PS, Mahendra J, Logaranjani A, Shanmugam S, Balakrishnan A, Junaid M et al. Association between specific periodontal pathogens, Toll-like receptor-4, and nuclear factor- κ B expression in placental tissues of pre-eclamptic women with periodontitis. *J Invest Clin Dent.* 2017;9(1);e12265.
38. Mahendra J, Mahendra M, Sharma V, Alamoudi A, Bahammam HA, Mugri MH et al. Red-Complex Bacterial Levels in Pregnant Women With Preeclampsia and Chronic Periodontitis. *Int Dent J.* 2023;73(4);503-10.
39. Boggess KA, Lieff S, Murtha AP, Moss K, Beck J, Offenbacher S. Maternal Periodontal Disease Is Associated With an Increased Risk for Preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2003;101(2);227-31.
40. Kumar A, Basra M, Begum N, Rani V, Prasad S, Lamba AK et al. Association of maternal periodontal health with adverse pregnancy outcome. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2012;39(1);40-5.
41. Alchalabi HA, Al Habashneh R, Al Jabali O, Khader YS. Association between periodontal disease and adverse pregnancy outcomes in a cohort of pregnant women in Jordan. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2013;40(3);399-402.
42. Ha JE, Jun JK, Ko HJ, Paik DI, Bae KH. Association between periodontitis and preeclampsia in never-smokers: a prospective study. *J Clin Periodontol.* 2014;41(9);869-74.
43. Gesase N, Miranda-Rius J, Brunet-LLobet L, Lahor-Soler E, Mahande MJ, Masenga G. The association between periodontal disease and adverse pregnancy outcomes in Northern Tanzania: a cross-sectional study. *Afri Health Sci.* 2018;18(3);601-11.
44. Herrera JA, Vélez-Medina S, Molano R, Medina V, Botero JE, Parra B et al. Periodontal intervention effects on pregnancy outcomes in women with preeclampsia. *Colomb. Med.* 2009;40(2);177-86.
45. Newnham JP, Newnham IA, Ball CM, Wright M, Pennell CE, Swain J et al. Treatment of Periodontal Disease During Pregnancy: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2009;114(6);1239-48.

46. Wang Z, Cui L, Nan Y, Liu J, Li C. Periodontitis & preeclampsia: were outer membrane vesicles a potential connection?. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2023;36(1);2183767.
47. Boutigny H, de Moegen ML, Egea L, Badran Z, Boschini F, Delcourt-Debruyne E et al. Oral Infections and Pregnancy: Knowledge of Gynecologists/Obstetricians, Midwives and Dentists. *Oral Health Prev Dent.* 2016;14(1);41-7.
48. Pradhan S, Baral G, Shrestha R. Assessment of the Knowledge of the Association between Periodontal Status and Pregnancy Outcomes among Obstetricians and Gynecologists. *J Nepal Health Res Counc.* 2022;20(2);534-8.
49. Novello S, Pailleau M, Le Dévéhat P, Jeanne S. Periodontal Diseases and Pregnancy: Knowledge and Clinical Practice Habits of French Midwives. *Oral Health Prev Dent.* 2022;20(1);525-32.
50. Demathé A, Silva ARDS, De Carli JP, Goiato MC, Miyahara GI. Odontologia baseada em evidências: otimizando a prática e a pesquisa. *RFO UPF.* 2012;17(1);96-100.

ANEXO A – NORMAS DA REVISTA