

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Microbiota oral e trabalho de parto pré-termo

Inês Filipa da Silva Santos Esteves

M

2026



Microbiota oral e trabalho de parto pré-termo

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina submetida ao Instituto de Ciências
Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Porto, junho de 2026

Estudante:

Inês Filipa da Silva Santos Esteves

Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº228, 4050-313 Porto

up202005436@up.pt

O orientador:

Professor Doutor Luís Guedes Martins

Professor Catedrático Convidado da Unidade Curricular de Saúde da Mulher no Instituto de
Ciências Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto

Diretor do Serviço de Obstetrícia do Centro Materno Infantil do Norte

luis.guedes.martins@gmail.com

A coorientadora:

Drª. Marta Sofia Sales Moreira Teles

Assistente Convidada da Unidade Curricular de Medicina da Mulher: Obstetrícia no Instituto de
Ciências Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto

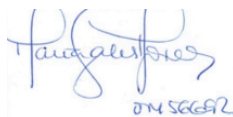
martassalesmoreira@gmail.com

Microbiota oral e trabalho de parto pré-termo

Porto, junho de 2026

Assinatura da Estudante: Inês Filipa da Silva Santos Esteves

Assinatura do Orientador: Luís Guedes Martins



Handwritten signature of Luís Guedes Martins in blue ink, with the name 'Luis Guedes' written below it.

Assinatura da Coorientadora: Marta Sofia Sales Moreira Teles

AGRADECIMENTOS

A realização desta dissertação não teria sido possível sem o apoio das pessoas a quem expresso aqui a minha gratidão.

Ao Professor Doutor Luís Guedes por ter aceitado ser o meu orientador, pela disponibilidade e apoio prestado.

À Dr^a. Marta Teles, por ter despertado em mim o interesse pela área da obstetrícia, por ter aceitado ser minha coorientadora, pela disponibilidade dedicada, pelo incentivo prestado e conhecimento partilhado.

À minha família pelo carinho e apoio incondicional, estando sempre pronta a ajudar-me a alcançar os meus objetivos. Pai, tia Sandra, tio André, avó Ilda, Toni, Rúben, Vera e Lurdes obrigado por serem o meu porto seguro.

Aos meus amigos por me terem acompanhado nesta jornada, tornando os momentos de maior pressão levianos.

A todos vós, obrigada.

RESUMO

Introdução:

Ao longo dos anos, mundialmente, tem-se vindo a verificar um aumento na incidência de parto pré-termo (gestações inferiores a 37 semanas ou 259 dias). Estima-se que, atualmente, 9,9% dos nascimentos correspondam a partos pré-termo, sendo que em Portugal, a incidência estimada é de 8%.

Consoante a idade gestacional, os recém-nascidos podem ser classificados como prematuros extremos, se inferior a 28 semanas, muito prematuros, entre as 28 a 31 semanas e 6 dias, prematuros moderados, entre as 32 e as 33 semanas e 6 dias e prematuros tardios, entre as 34 a 36 semanas e 6 dias. O aumento da idade gestacional associa-se a uma diminuição da morbilidade e mortalidade neonatal.

Assim, um recém-nascido pré-termo tardio tem um risco de mortalidade 3 vezes superior e um risco de morbilidade 7 vezes superior, comparativamente a um recém-nascido de termo.

Nesse grupo há, portanto, uma maior taxa e duração de internamentos, reinternamentos e complicações. Dentro das possíveis complicações destaca-se o compromisso neurológico, síndrome de dificuldade respiratória, pneumonia, insuficiência respiratória, hipertensão pulmonar, síndrome de morte súbita do lactente, hipotermia, hipoglicemia e hiperbilirrubinémia.

Diversos fatores estão envolvidos na ocorrência do trabalho de parto pré-termo, podendo haver tanto uma componente materna como fetal, sendo na sua maioria espontâneo. A presença de infeção local ou sistémica pode cursar com a libertação de prostaglandinas, promovendo contrações uterinas e consequentemente o início do trabalho de parto.

A microbiota oral tem vindo a ganhar um papel preponderante. Na cavidade oral existem cerca de 700 espécies bacterianas, nomeadamente *Streptococcus* spp., *Lactobacillus* spp., *Staphylococcus* spp. entre outros. Na gravidez este microbioma sofre alterações decorrentes das mudanças hormonais, imunológicas e metabólicas. Por sua vez, a disbiose oral e, consequentemente, a doença periodontal podem implicar um aumento do risco da ocorrência de trabalho de parto pré-termo. Embora os valores variem entre populações, estima-se, mundialmente, que cerca de 40% das grávidas sejam afetadas por periodontite e 60% por gengivite, estes dados evidenciam a relevância clínica desta problemática.

Percebe-se, assim, a necessidade da identificação precoce de fatores de risco modificáveis associados a um parto pré-termo de modo a colmatar possíveis causas de desfechos obstétricos desfavoráveis.

Objetivos:

A revisão bibliográfica realizada tem como objetivo analisar a evidência científica para compreender a relação entre alterações na microbiota oral materna durante a gestação e a ocorrência de trabalho de parto pré-termo. Adicionalmente, pretende-se identificar estratégias preventivas e de tratamento que possam mitigar este desfecho clínico face à presença de disbiose oral.

Metodologia:

Foi realizada uma revisão narrativa, tendo por base a literatura científica apoiada nas bases de dados PubMed, Science Direct e Scopus. A pesquisa bibliográfica incluiu revisões sistemáticas, meta-análise, artigos originais que fossem redigidos em língua portuguesa ou inglesa, publicados entre 2015 e 2025 e de acesso livre.

Os estudos selecionados para esta revisão foram encontrados com as seguintes palavras-chave: "oral microbiome", "oral microbiota", "preterm birth", "preterm labor", "preterm delivery", "periodontal disease" e "periodontitis".

A pesquisa teve, também, por base as normas da Sociedade Portuguesa de Neonatologia, guidelines FIGO, diretrizes clínicas da Academia Americana de Periodontologia e Federação Europeia de Periodontologia.

Os artigos foram inicialmente avaliados pelo seu título e resumo. Caso não fossem de acesso gratuito, escritos em português ou inglês, não houvesse enquadramento no tema estudado ou fossem duplicados seriam excluídos.

Conclusão:

A disbiose e a inflamação associadas à microbiota oral materna podem atuar como fatores de risco modificáveis e de baixo custo para a ocorrência de trabalho de parto pré-termo. Embora o tratamento da doença periodontal, na gravidez, divida opiniões, a promoção da saúde oral deve ser integrada na vigilância pré-natal como uma medida preventiva simples e custo-efetiva.

ABSTRACT

Introduction:

Globally, the incidence of preterm birth, defined as gestations of less than 37 weeks or 259 days, has been steadily increasing over the years. Current estimates indicate that preterm births account for 9.9% of deliveries worldwide, while in Portugal, the estimated incidence stands at approximately 8%.

Based on gestational age, newborns can be classified as extremely preterm if under 28 weeks, very preterm between 28 and 31 weeks and 6 days, moderate preterm between 32 and 33 weeks and 6 days, and late preterm between 34 and 36 weeks and 6 days. Advancing gestational age is directly linked to a reduction in neonatal morbidity and mortality.

Consequently, a late preterm infant carries a 3-fold higher risk of mortality and a 7-fold higher risk of morbidity compared to a full-term infant. This cohort is therefore characterized by a higher rate and longer duration of hospitalizations, readmissions, and complications. Notable among these clinical complications are neurological impairment, respiratory distress syndrome, pneumonia, respiratory failure, pulmonary hypertension, sudden infant death syndrome, hypothermia, hypoglycemia, and hyperbilirubinemia.

Numerous factors contribute to the onset of preterm labor, involving both maternal and fetal components, although the majority of cases remain spontaneous. The presence of a local or systemic infection can lead to the release of prostaglandins, which promote uterine contractions and subsequently trigger labor.

In this context, the oral microbiota has been recognized as playing an increasingly prominent role. The oral cavity harbors approximately 700 bacterial species, including *Streptococcus* spp., *Lactobacillus* spp., and *Staphylococcus* spp., among others. During pregnancy, this microbiome undergoes substantial alterations driven by hormonal, immunological, and metabolic changes. In turn, oral dysbiosis and the resulting periodontal disease may elevate the risk of preterm labor. Given that roughly 40% of pregnant women present with periodontitis and 60% with gingivitis, the clinical significance of this issue is clear. Therefore, the early identification of modifiable risk factors associated with preterm birth is essential to address potential underlying causes, specifically alterations in the oral microbiota.

Objective:

This literature review aims to analyze scientific evidence to understand the relationship between maternal oral microbiota alterations during gestation and the occurrence of preterm labor. Additionally, it seeks to identify preventive and therapeutic strategies that can mitigate this clinical outcome in the presence of oral dysbiosis.

Methodology:

This narrative review was conducted using scientific literature from PubMed, Science Direct, and Scopus, focusing on open-access studies in English or Portuguese published between 2015 and August 2025. The selection included systematic reviews, meta-analyses, and original articles identified with keywords related to the oral microbiome and preterm birth, incorporating guidelines from the Portuguese Society of Neonatology, FIGO, and periodontal associations.

Articles were initially screened by their title and abstract. Studies were excluded if they were not open access, were not written in either portuguese or english, lacked alignment with the researched topic, or were duplicates.

Conclusion:

Maternal oral microbiota dysbiosis and inflammation may act as modifiable, low-cost risk factors for preterm labor. Although the treatment of periodontal disease during pregnancy remains controversial, promoting oral health should be integrated into prenatal care as a simple and cost-effective preventive measure.

ABREVIATURAS, SIGLAS E ACRÓNIMOS

BoP: Hemorragia gengival à sondagem

CPI: Índice periodontal comunitário

CRH: Hormona libertadora de corticotrofina

DHEAS: Estrogénio C19 dehidro epi-androstenediona-sulfato

DNA: Ácido desoxirribonucleico

ER α e ER β : Receptores de estrogénio alfa e beta

FadA: Adesina A de *Fusobacterium*

GBI: Índice de sangramento gengival

G-CSF: Fator estimulador de colónias de granulócitos

HPA: Hipotálamo-pituitária-adrenal

IFN- γ : Interferão γ IG: Índice gengival

IL: InterleucinaIP: Índice de placa

LPS: Lipopolissacarídeos

mERs: Receptores de estrogénio membranares

MGI: Índice gengival modificado

miR-200: microRNA-200

MMP: Metaloproteinase

NGS: Sequenciação de nova geração

NIC: Nível de inserção clínica

OR: Odds ratio

OTUs: Unidade taxonómica operacional

PAMPs: Padrões moleculares associados a agentes patogénicos

PCR: Reação em cadeia de polimerase

PG: Prostaglandina

PGE2: Prostaglandina E2

PGF2 α : Prostaglandina F2 α

PIBF: Fator de bloqueio induzido pela progesterona

PS: Profundidade de sondagem

PSI: Índice de rastreio periodontal

RANKL: Ligando do recetor ativador do fator nuclear kappa B

rRNA: RNA ribossómico

TGF- β : Fator de crescimento transformante beta

Th: T helper

TLR: Toll like receptor

TNF- α : Tumor de necrose tumoral α

VEGF: Fator de crescimento endotelial vascular

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS	i
RESUMO	ii
ABSTRACT	iv
ABREVIATURAS, SIGLAS E ACRÓNIMOS	vi
ÍNDICE DE TABELAS	ix
ÍNDICE DE FIGURAS	x
INTRODUÇÃO	1
MÉTODOS	2
TRABALHO DE PARTO	3
COMPLICAÇÕES FETAIS ASSOCIADAS À PREMATURIDADE	4
MICROBIOTA ORAL COMENSAL	5
IMPACTO DAS ALTERAÇÕES HORMONAIS NO MICROBIOMA ORAL DURANTE A GESTAÇÃO	7
DOENÇA PERIODONTAL	10
INFLUÊNCIA DA DISBIOSE ORAL NOS DESFECHOS OBSTÉTRICOS E MECANISMOS INFLAMATÓRIOS	13
PRINCIPAIS AGENTES PATOGENÍCOS	16
MICROBIOTA PLACENTÁRIA	19
DIFERENTES INTERVENÇÕES E O SEU BENEFÍCIO	20
CONCLUSÃO	24
BIBLIOGRAFIA	25
ANEXOS	32

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1- Síntese dos estudos clínicos sobre a caracterização da microbiota oral e relação com a ocorrência de trabalho de parto pré-termo	32
--	----

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma da seleção dos estudos incluídos nesta revisão (adaptado do modelo PRISMA 2020).....	36
--	----

INTRODUÇÃO

Uma das complicações mais comuns da gravidez é a ocorrência de trabalho de parto pré-termo¹. O parto pré-termo, engloba gestações inferiores a 37 semanas ou 259 dias, desde a última menstruação¹, correspondendo a uma das causas mais importantes de morbilidade e mortalidade neonatal, em consequência da imaturidade fisiológica e metabólica do recém-nascido². Mundialmente, a sua prevalência tem vindo a aumentar, representando 9.9% dos nascimentos³. Em Portugal corresponde a cerca de 8% dos nascimentos⁴.

Consoante a idade gestacional, os recém-nascidos podem ser classificados como prematuros extremos, se inferior a 28 semanas, muito prematuros, se 28 a 31 semanas e 6 dias, prematuros moderados, entre as 32 e as 33 semanas e 6 dias e prematuros tardios, quando têm 34 a 36 semanas e 6 dias. Em 60 a 70% dos casos, são recém-nascidos pré-termo tardios². Estes últimos, comparativamente a recém-nascidos de termo, apresentam um risco de mortalidade 3 vezes superior e de morbilidade 7 vezes superior^{2,5}.

Cerca de 70% das mortes neonatais e 25-50% dos casos de compromisso neurológico em crianças estão relacionados com a prematuridade, em países desenvolvidos^{1,6}. Ademais, a prematuridade associa-se a maior taxa e duração de internamento hospitalar, reinternamento no período neonatal e no primeiro ano de vida, correspondendo a 28% do total de internamentos nas unidades de neonatologia nível III em Portugal, entre 2011 e 2013². Percebem-se, assim, os elevados custos financeiros acarretados para os sistemas de saúde^{6,7}.

Em 40 a 50% dos casos trata-se de um trabalho de parto pré-termo espontâneo, sendo que em 25 a 40% dos casos há rotura espontânea de membranas. Nos restantes 20 a 30% há indicação médica para término da gravidez, quer por razões maternas ou fetais^{1,3}.

Entre os fatores associados ao trabalho de parto, a constituição da microbiota oral tem vindo a ganhar destaque. Se, por um lado, a microbiota diz respeito ao conjunto de microrganismos que habitam num ecossistema, o microbioma abrange as suas funções, propriedades genéticas e interações com o meio ambiente^{2,8}.

Na cavidade oral, existem cerca de 700 espécies diferentes de bactérias^{8,9,10,11}, sendo que durante a gravidez o microbioma sofre alterações, em consequência das modificações hormonais, imunológicas e metabólicas subjacentes a esta fase¹⁰.

Por sua vez, tem-se vindo a levantar a hipótese de que a disbiose oral, um estado de desequilíbrio da flora oral associado ao sobrecrecimento de bactérias patogénicas¹⁰, implica um maior risco de ocorrência de trabalho de parto pré-termo. Considerando que cerca de 40% das gestantes apresentam periodontite e 60% gengivite, a nível global, evidencia-se a relevância clínica desta problemática^{12,13}.

Entende-se, assim, a importância da identificação precoce da doença periodontal, a nível pré-concepcional e pré-natal, possibilitando o tratamento adequado, de forma a evitar a ocorrência de trabalho de parto pré-termo e as consequências nefastas a este associado.

MÉTODOS

Para a realização desta revisão narrativa, a pesquisa bibliográfica foi feita nas bases de dados Pubmed, Science Direct e Scopus, utilizando a *query* ("oral microbiome" OR "oral microbiota") AND ("preterm birth" OR "preterm labor" OR "preterm delivery") AND ("periodontal disease" OR "periodontitis" OR "gingivitis"), tendo-se obtido 233 publicações. Estas publicações incluíam revisões sistemáticas, meta-análise e artigos originais.

Após a remoção dos artigos duplicados, obtiveram-se 218 artigos. Desses, 167 foram excluídos após leitura do título e resumo, por não estarem escritos em português ou inglês (2), não serem de acesso gratuito (5) ou não se enquadrarem no tema (160). Dos 51 artigos restantes, 7 foram excluídos dado que não se focaram principalmente na relação da microbiota oral com o parto pré-termo, abordando a sua relação com a ocorrência de outras doenças.

Adicionalmente, foram identificadas 113 publicações pelo título e resumo, mencionadas nos artigos analisados. Destas publicações, 1 foi excluída dado que não estava escrita em português ou inglês e 54 por não se enquadrarem no tema de estudo, após a leitura integral das mesmas.

Conjuntamente, as normas da Sociedade Portuguesa de Neonatologia, guidelines FIGO e diretrizes clínicas da Academia Americana de Periodontologia e da Federação Europeia de Periodontologia foram analisadas.

Assim sendo, com 44 publicações das bases de dados, 58 publicações de outras fontes e 4 guidelines e normas científicas, 106 artigos foram tidos em conta para a realização desta revisão narrativa. (Figura 1)

TRABALHO DE PARTO

O trabalho de parto é um processo fisiológico multifatorial, através do qual há a expulsão dos produtos da concepção. O seu diagnóstico é clínico, sendo feito através da identificação de contrações regulares, cuja eficácia se traduz no apagamento e dilatação do colo uterino^{14,15}.

Fatores de risco para a ocorrência de trabalho de parto pré-termo são antecedentes de trabalho pré-termo, gestação múltipla, colo curto, insuficiência cervical, polidrâmnios, rotura prematura de membranas, raça negra, anomalias anatómicas uterinas, infeções, distúrbios hipertensivos na gravidez, diabetes, tabagismo, *stress* materno ou fetal, idade materna inferior a 18 anos ou superior a 35 anos, baixo peso materno ou intervalo intergenésico inferior a 18 meses¹⁶.

No que concerne ao trabalho de parto pré-termo, estima-se que a sua prevalência tem vindo a crescer, representando cerca de 9,9% dos nascimentos³, mundialmente, e em Portugal, 8% dos nascimentos⁴, tratando-se de recém-nascidos pré-termo tardios em 60 a 70% dos casos^{2,17}.

Durante a gestação, há predominância de fatores inibidores como a progesterona, sendo o corpo lúteo a principal fonte até às sete semanas, posteriormente, a placenta assumirá esse papel. Outros fatores inibidores são a relaxina, óxido nítrico, prostaciclina e peptídeo intestinal vasoativo, permitindo que o útero se encontre num estado de quiescência¹².

Essencialmente, reconhecem-se 4 pilares para a ocorrência de um trabalho de parto pré-termo: infeção/inflamação intrauterina ou sistémica que estimula a libertação de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6 e IL-8); hemorragia decidual, promovendo a libertação de trombina, agente pró-inflamatório, e consequentemente aumento de MMPs (metaloproteínases) e PG (prostaglandina), agente uterotónico; distensão uterina patológica, seja por gravidez multifetal, polihidrâmnios ou anormalidade uterina, havendo a síntese de IL-8 e PG; ativação do eixo HPA (hipotálamo-pituitária-adrenal) materno ou fetal, na sequência de infeções ou *stress* fetal, entre outros. A libertação da hormona CRH (hormona libertadora de corticotrofina), pelo hipotálamo, trofoblastos placentários, coriônicos, células amnióticas e deciduais, culmina no aumento de DHEAS (estrogénio C19 dehidro epi-androstenediona-sulfato), o qual convertido em 16-hidroxi-DHEAS. Este último, a nível placentário, é metabolizado em estradiol, estrona e estriol¹⁸.

Percebe-se assim, que a ocorrência do trabalho de parto envolve a transição para um perfil pró-inflamatório. Verifica-se o aumento de citocinas (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8 e IL-12) e estrogénio favorecendo o incremento de recetores de oxitocina e PG (prostaglandina) nas camadas do miométrio, aos quais se ligam os uterotónicos PGE2 (prostaglandina E2) e PGF2 α (prostaglandina F2 α)¹⁸. A efetividade e sincronização das contrações uterinas são asseguradas pelo aumento da conexina-43, a qual estabelece ligações intercelulares garantindo a eficácia desta comunicação. Por sua vez, o apagamento do colo uterino não é apenas favorecido pelas contrações uterinas, mas também pela degradação do colagénio e proteínas da matriz extracelular através da ação de MMP 8 e 9, sendo o rearranjo das fibras de colagénio, elastina e glicosaminoglicanos promovido pelo estrogénio¹⁸. Adicionalmente, a expressão de genes da família miR-200 (microRNA 200) acelera o catabolismo da progesterona¹⁹, mitigando o seu efeito inibitório sobre IL-1, IL-8 e PGE2, ao mesmo tempo que a dissolução das fibronectinas, resulta na separação física entre as membranas corioamnióticas e a decídua basal^{15, 20, 21, 22}.

COMPLICAÇÕES FETAIS ASSOCIADAS À PREMATURIDADE

O trabalho de parto pré-termo é das causas mais importantes de morbidade e mortalidade perinatal, sendo que quanto menor a idade gestacional maior a morbidade e mortalidade associadas^{5,23,24,25,26,27,28}.

O desenvolvimento pulmonar ocorre, principalmente, entre a 34ª e 37ª semanas de gestação. Assim sendo recém-nascidos pré-termo extremos, muito pré-termo e pré-termo moderados apresentam déficit de surfactante, levando ao maior risco de síndrome de dificuldade respiratória, pneumonia, insuficiência respiratória e hipertensão pulmonar persistente²⁹.

O desenvolvimento de nefrônios ocorre, em grande parte, entre as 28ª e 34ª semanas, denotando-se que quanto menor a idade gestacional maior o risco de desenvolvimento de hipertensão arterial e doença renal crônica²⁹.

O comprometimento neurológico ocorre em 25-50% dos recém-nascidos pré-termo, sendo a complicação neurológica mais comum a hemorragia intraventricular, dada a imaturidade capilar e intensa vascularização. Tal pode levar a que haja bloqueio na reabsorção do líquido cefalorraquidiano aumentando a pressão intracraniana^{25,29}.

A enterocolite necrotizante caracteriza-se pela rápida necrose intestinal, com possível perfuração e peritonite secundária, sendo que 15-30% dos recém-nascidos pré-termo com esta complicação acabam por falecer²⁹.

Em consequência da imaturidade cutânea, do centro de termorregulação e do déficit de tecido adiposo castanho, há um maior risco de hipotermia²⁹. Em consequência da imaturidade dos processos de glicogenólise e neoglicogênese, existe maior suscetibilidade à hipoglicemia, a par do maior risco de hiperbilirrubinemia, dada a imaturidade do metabolismo da bilirrubina²⁹. Além disso, a imaturidade do sistema imunitário leva a que 1 a 5 em cada 1000 nados-vivos desenvolvam um quadro de sépsis^{2,29}.

A longo prazo, verifica-se a ocorrência de displasia broncopulmonar em 23% dos recém-nascidos pré-termo extremos, anormalidades do desenvolvimento como paralisia cerebral¹⁶ e retinopatia²⁹.

MICROBIOTA ORAL COMENSAL

A microbiota oral diz respeito ao conjunto de microrganismos presentes na saliva ou aderentes a superfícies orais tais como dentes, palato duro e mole, amígdalas, língua, mucosa oral, superfície mineralizada dos dentes, tecidos periodontais (tecido conjuntivo e ósseo que suporta o dente) e sulcos gengivais. Cada um destes locais contém o seu próprio nicho ecológico, sendo que a sua composição varia entre indivíduos^{24,30}. Embora na sua maioria seja representada por bactérias, esta é também composta por vírus, fungos e protozoários³¹.

Estima-se que, na cavidade oral, existam 50 a 100 mil milhões de bactérias, com cerca de 700 espécies^{11,32}. Os principais organismos dos diferentes nichos orais pertencem principalmente a 12 filos: Actinobacteria, Bacteroidetes, Chlamydiae, Chloroflexi, Firmicutes, Fusobacteria, Gracilibacteria, Proteobacteria, Spirochaetes, Absconditabacteria, Synergistetes e Saccharibacteria^{33,34,35}.

Considerando que apenas 50-60% dos microrganismos da microbiota oral são cultiváveis, a identificação da restante flora implica uso de métodos moleculares, como a sequenciação do rRNA 16S e NGS (sequenciação de nova geração)^{10,24,30,36}.

Ao longo da vida, a composição da microbiota oral varia. Acredita-se que, inicialmente, esta é definida pela passagem no canal vaginal, permitindo o contacto não só com a flora vaginal, mas também retal, destacando-se *Lactobacillus* spp. e *Prevotella* spp. Por outro lado, nos partos sujeitos a cesariana há primeiramente um contacto com a flora da pele materna, destacando-se *Staphylococcus* spp. e *Corynebacterium* spp. O aleitamento materno também molda a composição da microbiota, seja pelo contacto com a pele materna, seja pela sua composição. Por exemplo, o colostro produzido após um parto eutócico contém quantidades superiores de proteínas e antioxidantes, comparativamente ao colostro produzido por uma mulher sujeita a cesariana. Após a erupção dentária, inicia-se a colonização por microrganismos como *Streptococcus* spp. e *Actinomyces* spp., seguida por *Fusobacterium* spp., *Veillonella* spp. e *Rothia* spp.³¹. Outros fatores que influenciam a sua composição são: pH, temperatura, quantidade de oxigénio, higiene oral, alterações hormonais e nutrição. O tabagismo, por exemplo, favorece o aumento da temperatura e consequentemente da carga bacteriana. A higiene oral é igualmente determinante, dado que a sua carência promove o crescimento de espécies anaeróbias. Além disso, em grávidas, verificou-se que níveis séricos de glicose mais elevados se correlacionam com a maior abundância de *Neisseria* spp. e *Leptotrichia* spp.^{10,30,32}

Na placa subgengival existem mais de 300 espécies de bactérias³⁷, as quais são divididas nos complexos de Socransky. Os colonizadores precoces do complexo azul, pertencem ao género *Actinomyces*, e amarelo, ao género *Streptococcus* spp. Estes fixam-se à película de glicoproteínas, lípidos e hidratos de carbono, sendo estes os complexos que predominam em contextos de saúde periodontal. Com a agregação bacteriana e aumento da espessura do biofilme, vai havendo menos oxigénio nas camadas mais profundas levando ao surgimento dos complexos roxo (*Veillonella parvula* e *Actinomyces odontolyticus*) e verde (*Capnocytophaga* spp., *Eikenella corrodens* e *A. actinomycetemcomitans*)³⁵.

O surgimento do complexo laranja (*Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia* e *Campylobacter* spp.) funciona como ponte para a fixação de microrganismos mais virulentos. Assim

sendo, ocorre a colonização pelo complexo vermelho (*Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* e *Treponema denticola*) cuja presença está relacionada com o surgimento de doença periodontal^{135,38}.

IMPACTO DAS ALTERAÇÕES HORMONAIS NO MICROBIOMA ORAL DURANTE A GESTAÇÃO

A gravidez corresponde a um processo fisiológico complexo, durante o qual ocorrem alterações a nível hormonal, imunológico e metabólico, as quais essenciais ao desenvolvimento fetal^{10,38,39}. Tais alterações implicam, também, variações reversíveis na microbiota oral materna³⁸.

O aumento dos níveis de estrogénio e progesterona, durante a gestação, levam à maior suscetibilidade para formação de biofilme bacteriano^{33,40}. Embora a fisiopatologia desta associação não seja clara, surge a hipótese de que a presença de náuseas e vômitos, nas grávidas, compromete a eficácia da sua higiene oral proporcionado a acumulação da placa bacteriana, sendo isto impulsionado pela modulação da resposta imunológica durante a gestação^{41,42}.

Os sinais e sintomas orais (edema, rubor, sangramento) tornam-se mais evidentes no segundo trimestre, havendo um pico de severidade no terceiro trimestre^{24,43,45,46}. Uma má higiene oral, existente no período pré-concepcional, implica um quadro clínico mais grave^{13,44,47}.

Destaca-se o papel da progesterona, já que o seu aumento se relaciona com o maior número de espécies como *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* e *Prevotella nigrescens*^{10,43}. Além disso, permite um aumento da permeabilidade vascular^{41,42,43,48,49} diminuição da produção de colagénio, glicosaminoglicanos e IL-6 pelos fibroblastos^{46,48}.

Recetores de progesterona estão presentes tanto a nível intracelular como membranar em células epiteliais, mastócitos, eosinófilos, células dendríticas, linfócitos T CD4+ e CD8+. A ativação de recetores de progesterona nas células T CD8+ leva à produção de PIBF (fator de bloqueio induzido pela progesterona), o qual promove a mudança de Th1 para Th2 e suprime a produção de citocinas anti-inflamatórias como IL-4, IL-5 e IL-10⁴².

Por sua vez, o estrogénio diminui a eficiência da barreira epitelial gengival ao afetar a queratinização. Diminui também a produção de IL-1, IL-6, TNF- α e a resposta dos osteoclastos. Além disso, promove a transição para o fenótipo Th2 dado o aumento da produção de IL-4 e IL-13. Aumenta a produção de células T reguladoras e diminui a quimiotaxia e adesão de polimorfonucleares, nomeadamente a partir do segundo trimestre^{40,42,46}.

Dada a presença de recetores de estrogénio (ER α , ER β) na superfície membranar de células do sistema imune, níveis superiores de estrogénio favorecem a mudança para o fenótipo M2 de macrófagos com produção de citocinas anti-inflamatórias como IL-10 e TGF- β , permitindo a reparação dos tecidos. Dado haver recetores na superfície de células B há um aumento do tempo de semivida destas, da sua proliferação e produção de anticorpos através da alteração da expressão genética^{40,42}.

A presença de recetores de estrogénio nas células do ligamento periodontal, osteoblastos, osteoclastos, células epiteliais e tecido conjuntivo periodontal (ER α , ER β e mERs) leva à diferenciação osteogénica das células estaminais do ligamento periodontal promovendo, também, a síntese de colagénio e mineralização da matriz. Destaca-se, também, o seu papel no aumento da vasculatura gengival, dada a maior síntese de VEGF (fator de crescimento endotelial vascular), permitindo um maior suporte e reparação dos tecidos gengivais⁴⁰.

A presença de recetores de estrogénio nos osteócitos leva à inibição da reabsorção óssea. Tal ocorre por dois mecanismos: diminuição da produção de RANKL (ligando do recetor ativador do fator nuclear kappa B), o qual favorece a maturação de osteoclastos; aumento da produção de osteoprotegerina, a qual inibe a ligação do RANKL ao seu recetor, e induz a apoptose de osteoclastos⁴⁰.

Em contrapartida, elevados níveis de estrogénio e progesterona podem levar à deficiência de ácido fólico, dado o aumento das necessidades metabólicas gestacionais, o que compromete a capacidade de reparação dos tecidos gengivais⁴⁰. Este défice metabólico, aliado à exacerbação da resposta inflamatória periodontal inerente à gestação, implica maior vulnerabilidade dos tecidos, promovendo a manifestação clínica de doença periodontal^{40,48}.

Relativamente à microbiota oral, observa-se um aumento na contagem total e alteração da diversidade de microrganismos, nomeadamente no primeiro trimestre da gestação^{24,43,50,51}. Através da cultura ou PCR (reação em cadeia de polimerase) da saliva, durante a gestação, denota-se uma maior prevalência de espécies como *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Staphylococcus* spp., *Candida* spp., *Treponema* spp., *Porphyromonas* spp., *Campylobacter* spp., *Neisseria* spp., *Prevotella* spp. e *Terrahaemophilus* spp.^{10,32,39,50}.

As alterações hormonais gestacionais moldam a composição da microbiota oral, favorecendo a proliferação de microrganismos anaeróbios^{23,47,52}. Balan *et al.* (2020)⁵³ identificaram o aumento dos filos de Bacteroides, Fusobacteria e Spirochetes, em grávidas chinesas sem gengivite, através da sequenciação 16s rRNA de amostras da placa subgengival. Além disso, ao compararem o grupo de grávidas sem doença periodontal vs grávidas com doença periodontal, verificaram uma maior prevalência de *Treponema* spp., *Campylobacter* spp. e *Tannerella* spp, acompanhado por um aumento estatisticamente significativo do IP (índice de placa), no último grupo. Complementarmente, Balan *et al.* (2018)⁵⁴ propõem que a abundância de certas espécies possa servir como preditor para a ocorrência de gengivite. Tal decorre da maior ocorrência desta entidade em grávidas chinesas com abundância superior a 5,28% de *Porphyromonas endodontalis*, *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Fretibacterium* spp. e *Prevotella intermedia*.

Ainda no âmbito da caracterização da microbiota oral, Bartha *et al.* (2022)²³ colheram dados sobre PS (profundidade de sondagem), NIC (nível de inserção clínica), BoP (hemorragia gengival à sondagem) e GBI (índice de sangramento gengival) em puérperas alemãs, no pós-parto imediato. No grupo com gengivite os níveis de *Lautropia mirabilis*, *Prevotella* spp., *Leptotrichia* spp., *Abiotrophia defectiva*, *Veillonella* spp. e *Proteobacteria* spp., na placa subgengival, eram significativamente superiores comparativamente ao grupo sem gengivite.

A complexidade destas comunidades é reforçada pelo seu sinergismo metabólico. *Prevotella intermedia* liberta fumarato, usado por *Campylobacter rectus* para a sua proliferação. Ademais, *Porphyromonas gingivalis* produz ácido isobutírico que potencia a proliferação de *Treponema denticola* e utiliza o succinato produzido por este⁴¹.

Contudo, importa realçar que a literatura apresenta divergências. Outros autores defendem a manutenção dos níveis de *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Streptococcus* spp., enquanto que, outros defendem a diminuição dos níveis de *Veillonella* spp. e *Streptococcus* spp.^{32,55}. Vidmar Šimic *et al.* (2023)⁴⁷ salientam que os filos predominantes, em

mulheres caucasianas, correspondem a Firmicutes, Proteobacteria, Bacteroides, Fusobacteria e Actinobacteria. Sendo, ainda, defendida a estabilidade da diversidade da microbiota ao longo da gestação^{24,54,56} não se observando variações quantitativas significativas^{19,45,51}.

Ma *et al.* (2025)⁵⁶ através do sequenciamento por 16S rRNA de amostras da placa dos dentes, gengiva, saliva e mucosa oral, de mulheres chinesas, concluíram que os filos mais prevalentes são Firmicutes (43.00 %), Proteobacteria (20.06 %), Bacteroidota (18.56 %), Fusobacteriota (8.23 %) e Actinobacteria (6.53 %). O gênero mais prevalente foi *Streptococcus* (25.36 %), seguido por *Veillonella* (12.65 %), *Haemophilus* (10.77 %), *Prevotella* (7.84 %), *Fusobacterium* (4.21 %), *Neisseria* (4.17 %), *Aggregatibacter* (1.52 %) e *Porphyromonas* (1.49 %).

Balan *et al.* (2018)⁵⁴ através da sequenciação 16S rRNA, de amostras de placa subgengival e salivares de gestantes chinesas, avaliadas às 12, 21-23 e 32-36 semanas apontam para a predominância dos filos Firmicutes (>30%), Bacteroidetes (>20%) e Actinobacteria (>5%). Na placa subgengival, os gêneros predominantes eram *Fusobacterium*, *Streptococcus* e *Veillonella*, enquanto que na saliva o mais prevalente era *Prevotella*, seguido por *Streptococcus*, *Veillonella* e *Neisseria*.

No período pós-parto, nas amostras de placa subgengival, houve a diminuição quantitativa das espécies *Veillonella parvula*, *Prevotella* e *Actinobaculum*, enquanto que nas amostras de fluido salivar houve diminuição de *Fusobacterium nucleatum*, *Dialister invisus*, *Prevotella oris*, *Prevotella denticola*, *Corynebacterium matruchotii*, *Rothia dentocariosa*, *Streptococcus anginosus*, *Selenomonas sputigena* e *Kingella oralis* com aumento de *Lautropia mirabilis*, *Rothia aerea* e *Granulicatella adiacens*⁵⁴. Alterações associadas ao restabelecimento da saúde oral, dada o decréscimo na abundância de espécies patogênicas.

No que diz respeito à placa subgengival, Marcickiewicz *et al.* (2025)¹⁰ e Saadaoui *et al.* (2021)²⁴ apontam para a maior abundância de *Prevotella* spp., *Streptococcus* spp., *Fusobacterium* spp., *Terrahaemophilus* spp. e *Tannerella forsythia*, durante a gestação. A prevalência de *Tannerella forsythia* era superior nas grávidas com gengivite.

Em suma, embora existam discrepâncias sobre a abundância relativa de certas espécies na literatura científica, tem-se como consenso que as alterações hormonais subjacentes à gravidez implicam modificações no microbioma oral, com proliferação de microrganismos patogênicos (*Porphyromonas* spp., *Fusobacterium* spp.). Propõe-se, ainda, que a abundância relativa de determinadas espécies (*Porphyromonas endodontalis*, *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Fretibacterium* spp. e *Prevotella intermedia*) possa servir de biomarcador para a ocorrência de doença periodontal.

DOENÇA PERIODONTAL

Segundo a Academia Americana de Periodontologia e Federação Europeia de Periodontologia, o conceito de saúde oral corresponde à condição na qual há preservação de função, sem evidência de doença ou anormalidade^{57,58}.

Segundo as duas sociedades supracitadas, a doença periodontal, uma doença de elevada prevalência a nível mundial (afeta até 90% da população), decorre da inflamação de causa multifatorial associada à formação de biofilme oral disbiótico, podendo levar à destruição das estruturas de suporte dentárias⁵⁹.

O biofilme oral é constituído por agregados polimicrobianos, estando presente, por exemplo, na superfície dentária ou na gengiva. A sua composição é moldada pela higiene dentária, fluxo salivar ou nutrientes presentes. Primeiramente ocorre a formação de uma película composta por glicoproteínas, fosfoproteínas, lípidos e posteriormente a adesão de bactérias como *Streptococcus spp.*, *Neisseria spp.* e *Fusobacterium spp.*^{30,38,60}

Aquando da ruptura da simbiose entre o hospedeiro e a microbiota comensal, levando à predominância de microrganismos Gram-negativos anaeróbios, surge a doença periodontal⁸.

A ocorrência de disbiose oral é favorecida por fatores que levam ao surgimento de um estado gengival pró-inflamatório, com subsequente alteração do pH e temperatura. Dentro destes fatores destaca-se a má higiene oral, diabetes, consumo excessivo de açúcar e comida processada, obesidade, alterações hormonais e tabagismo^{8,24,33,34,35,38,51}.

Diferenças raciais e no estatuto socioeconómico foram estudadas em 2019 por Renson *et al.* (2019)⁶¹ indicando que afroamericanas apresentam uma prevalência superior de *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* e *Treponema denticola*. Ademais um menor estatuto socioeconómico relacionava-se com maior quantidade de *Lactobacillus spp.* e *Prevotella spp.*, em amostras de lavado oral. O método de colheita, foi uma limitação deste estudo, pois o lavado oral não nos permite discriminar o nicho etiológico das bactérias.

A relação entre o estatuto socioeconómico e a ocorrência de periodontite foi também evidenciada por Thomas *et al.* (2019)⁶², embora a sua amostra fosse apenas de 121 grávidas. Neste percebeu-se que a presença de higiene oral insuficiente, IMC superior a 25kg/m² ou a presença de diabetes gestacional se associava a um quadro sintomatológico mais exacerbado, havendo hemorragia gengival mais abundante. Estes destacam que aquando da alteração da microbiota oral, há a libertação de enzimas citolíticas e lipopolissacarídeos, provocando uma resposta inflamatória por parte do hospedeiro, envolvendo o aumento de neutrófilos, macrófagos, linfócitos, macrófagos e osteoclastos, com elevação dos níveis de IL-1 β , IL-6, TNF- α , PGE2, MMP 8 e 9, proporcionando o desenvolvimento de doença periodontal^{63,64,65,66,67}.

Determinados polimorfismos têm também um papel relevante na ocorrência de doença periodontal, nomeadamente polimorfismos do gene da IL-1²⁵, levando a que estes indivíduos apresentem um estado pró-inflamatório²³. Além disso, polimorfismos do gene Fc γ RIIb implicam uma menor produção de anticorpos IgG para bactérias anaeróbias. Tang *et al.* (2024)⁶⁸

correlacionam a presença de baixos níveis de IgG maternos para *Porphyromonas gingivalis*, com a ocorrência de trabalho de parto pré-termo.

A doença periodontal, divide-se em: gengivite, mais comum⁶⁹, afetando as margens gengivais; e periodontite, podendo ou não evoluir a partir de uma gengivite^{70,71,72,73}. Estas duas entidades distinguem-se pelo facto de que na periodontite, contrariamente à gengivite, ocorre destruição das estruturas de suporte do dente^{74,75}. Assim sendo, na periodontite, pode haver perda de osso alveolar e formação de bolsas periodontais. Estas últimas resultam do aumento da profundidade dos sulcos gengivais (espaço virtual entre a margem livre da gengiva e a superfície do dente). Este espaço é preenchido por fluido gengival crevicular, responsável pelo fluxo de nutrientes e depuração de bactérias e produtos metabólicos^{71,74}. Nas duas entidades da doença periodontal ocorre dor, edema, rubor e sangramento gengival^{59,69}.

No que diz respeito à gengivite, esta é uma entidade reversível aquando de uma higiene oral adequada^{25,64}. Esta é mais comum em grávidas, podendo ser classificada como: associada à presença de biofilme; associada a fatores sistémicos, nomeadamente a gestação, ou locais, como xerose oral; associada a fármacos, como bloqueadores dos canais de cálcio, dado induzirem a proliferação de fibroblastos e consequentemente um aumento da quantidade de colagénio, na matriz extracelular, assim sendo, há um aumento de volume gengival sendo propício à adesão bacteriana^{58,69}.

Para a identificação da periodontite, utiliza-se o parâmetro NIC, o qual corresponde à distância entre a junção cimento-esmalte e a base da bolsa gengival (o esmalte é a estrutura que reveste a coroa dentária e o cimento a estrutura que reveste a raiz). O NIC serve de indicador da perda de tecidos de suporte periodontal. Outros parâmetros utilizados são a PS, que corresponde à profundidade do sulco gengival, medida através da inserção de uma sonda periodontal, e BoP, presente aquando do sangramento após a inserção da sonda periodontal, na margem gengival ou bolsa periodontal. Estes dois últimos parâmetros traduzem o estado inflamatório ativo do tecido gengival^{41,74}.

Um limiar de NIC ≥ 2 mm, em pelo menos dois dentes não adjacentes, sugere a presença de periodontite⁴¹. Outra forma de fazer o diagnóstico é através da presença de NIC ≥ 3 mm e PS ≥ 3 mm em mais de dois dentes, podendo estes ser adjacentes, não se identificando outra causa para o aumento do NIC como: trauma; cáries que se estendam até à zona do colo do dente; mau posicionamento; extração de um terceiro molar⁷⁴. Relativamente às descrições clínicas de periodontite, estas devem incluir o número de sítios com BoP, número de elementos dentários com PS ≥ 4 mm e ≥ 6 mm e de com NIC ≥ 3 mm e ≥ 5 mm, de forma a serem comparáveis⁷⁴.

Por sua vez, a periodontite é categorizada em: periodontite necrotizante, quando há necrose papilar (sendo a papila a extensão da gengiva que preenche o espaço interdentário), caracterizando-se por sangramento e dor intensa; periodontite como manifestação de doença sistémica, sendo uma consequência direta de condições como lúpus eritematoso sistémico, leucemia, entre outras; periodontite, subclassificada segundo grau e estadio⁵⁸.

Quanto à classificação da gravidade da periodontite tanto a Academia Americana de Periodontologia como a Federação Europeia de Periodontologia consideram que no estadio 1 o NIC

tem 1-2mm, com perda alveolar $\leq 15\%$, não havendo falta de dentes em consequência da periodontite, sendo a PS ≤ 4 mm. Por sua vez, no estágio 4, observa-se NIC ≥ 5 mm, havendo perda de osso alveolar além do terço médio da raiz dentária, perda de mais de 5 dentes e PS ≥ 6 mm⁷⁶. Ademais, independentemente da NIC e PS, caso existam parâmetros como disfunção da mastigação, migração dentária ou menos de 20 dentes remanescentes, a gravidade da periodontite é classificada como um estágio máximo, ou seja, 4. Além disso, é classificada relativamente à sua progressão, sendo de grau A se apresenta uma progressão lenta e de grau C se apresenta uma progressão acelerada.

Outros parâmetros passíveis de avaliação, nomeadamente no contexto de estudos científicos, são o IP, parâmetro que reflete a presença ou ausência de biofilme visível nas superfícies dentárias. O IP, muitas vezes é classificado segundo o índice de placa de Silness & Loe, tendo quatro graus. O grau 0 corresponde à ausência de placa visível e o grau 3 à presença de placa sobre mais de $\frac{3}{4}$ da superfície dentária⁷⁷.

Outro parâmetro frequentemente avaliado em estudos é o IG (índice gengival), uma avaliação do estado inflamatório gengival, segundo a cor, edema e BoP. O IG, muitas vezes é caracterizado segundo o índice gengival de Loe & Silness, tendo quatro graus, sendo 0 classificado como saudável e 3 quando há edema e rubor acentuados e BoP⁷⁷.

Outros índices de classificação da doença periodontal, que estão evidenciados na tabela de resumo dos artigos explorados nesta revisão (tabela 1) são: CPI (índice periodontal comunitário), MGI (índice gengival modificado), PSI (índice de rastreio periodontal) ou GBI.

O índice CPI avalia 10 dentes (primeiros e segundos molares e incisivos centrais), havendo 5 graus. O grau 0 está presente quando não há BoP e a bolsa periodontal é $\leq 3,5$ mm, o grau 4 está presente quando a PS é ≥ 6 mm. O índice PSI usa os mesmos graus e categorizações, porém avalia todos os dentes presentes. Para avaliação do índice GBI há inserção da sonda na margem gengival, caso ocorra BoP é classificado como 1, caso contrário é classificado como 0. Por sua vez, o índice MGI, é um índice visual, não sendo necessário o uso da sonda periodontal, o grau 0 corresponde à ausência de inflamação, enquanto que o grau 4 implica inflamação severa com rubor, edema e sangramento espontâneo⁷⁷.

INFLUÊNCIA DA DISBIOSE ORAL NOS DESFECHOS OBSTÉTRICOS E MECANISMOS INFLAMATÓRIOS

Relativamente aos desfechos obstétricos, Vidmar *et al.* (2023)⁴⁷ defendem uma correlação entre a disbiose da microbiota oral e a ocorrência de trabalho de parto pré-termo. Através da sequenciação 16S rRNA de amostras da placa subgengival e salivares de grávidas caucasianas (22-42 semanas de gestação), os investigadores demonstraram que o aumento da abundância de *Veillonella massiliensis*, *Prevotella* spp. e *Capnocytophaga* spp. se associa à ocorrência de trabalho de parto pré-termo. O estudo destaca que estas alterações na composição da microbiota podem servir como potenciais biomarcadores preditivos, independentemente de outros fatores de risco clínicos. Ademais, dada a detetação, na placa supragengival, de proteobactérias como *Lautropia mirabilis*, as quais se associam a um melhor estado de saúde oral, defendem a ocorrência da transição patogénica na placa subgengival, sendo esta favorecida pelo surgimento de *Corynebacterium matruchotii* ou *Leptotrichia* spp. Tal é, também, defendido por outros grupos de investigação como Ali *et al.* (2022)³³ e Andonova *et al.* (2021)⁶³. Estes últimos analisaram a constituição microbiota da placa subgengival de gestantes com trabalho de parto pré-termo, associando *Porphyromonas gingivalis* a um risco 6.65 vezes superior de parto pré-termo.

Hassan *et al.* (2016)⁷⁸ conduziram um estudo piloto, no qual colheram amostras da placa subgengival, de 170 gestantes da Arábia Saudita, durante o segundo trimestre. Os parâmetros IP, IG, PS e NIC foram avaliados pelo mesmo examinador. Neste estudo evidencia-se a relação entre a presença de bactérias como *Clostridium bifermentans*, *Porphyromonas asaccharolytica* e *Prevotella melaninogenica*, no biofilme subgengival, durante o segundo trimestre, e a ocorrência de parto pré-termo. Mais recentemente Yang *et al.* (2022)⁴⁵, analisaram a evolução da composição da microbiota do biofilme subgengival de grávidas afro-americanas (8-14 e 24-30 semanas), via sequenciação 16S rRNA. O grupo associou o parto pré-termo à depleção de *Lautropia mirabilis*, tipicamente associada à homeostasia oral e aumento de *Prevotella melaninogenica*.

A par das alterações na microbiota, a severidade clínica da periodontite revela-se um preditor para o desfecho da gravidez. Shaggag *et al.* (2022)⁷⁹ investigaram a relação entre a composição da microbiota oral subgengival e os desfechos obstétricos em gestantes africanas. Neste estudo, a periodontite foi definida por critérios clínicos rigorosos, incluindo PS $\geq$ 3 mm, NIC $\geq$ 6 mm, presença de depósitos de placa e recessão gengival. Os autores identificaram uma diferença estatisticamente significativa na incidência de parto pré-termo entre o grupo com periodontite (30,3%) e o grupo controlo (18,2%). Estes dados indicam que grávidas com periodontite apresentam um risco de ocorrência de parto pré-termo 2,05 vezes superior. Lafaurie *et al.* (2018)⁸⁰ analisaram 1070 casos com diferentes desfechos obstétricos, dos quais 73 correspondiam a trabalho de parto pré-termo. Neste estudo, as mulheres foram avaliadas, por diferentes examinadores, na primeira semana após o parto, tendo sido utilizado o índice CPI e a periodontite definida pela presença de PS $\geq$ 4 mm, concluindo-se que a condição periodontal se correlaciona com a ocorrência de rotura prematura de membranas, sendo o OR (*odds ratio*) de 2,04. Este resultado reforça que mulheres com periodontite têm o dobro da probabilidade de sofrer desta complicação gestacional.

Conforme referido anteriormente, um dos fatores de risco para a ocorrência de trabalho de parto pré-termo é a raça negra materna; interessantemente Saadaoui *et al.* (2021)⁴³ relatam que a progressão de gengivite para periodontite ocorre principalmente em mulheres afro-americanas

fumadoras, nas quais o microbioma oral apresenta maior abundância de espécies como *Escherichia coli*, *Prevotella* spp., *Corynebacterium* spp. e *Tannerella* spp.

Mohr *et al.* (2018)⁸¹ perceberam que entre o tempo de rotura das membranas e o parto, IL-1 β e IL-8 diminuíram nas amostras gengivais, enquanto que a IL-6 e a proteína C reativa aumentaram nas amostras sanguíneas e vaginais. Tal indica que no momento em que as citocinas, no ambiente oral, começam a diminuir, as citocinas no sangue e na vagina aumentam, refletindo um possível processo cronológico com início na cavidade oral.

A análise do fluido gengival crevicular de mulheres com parto pré-termo mostra que os níveis de IL-6, IL-2 e IL-10 são superiores, quando comparados a mulheres com partos de termo³⁸. Duan *et al.* (2018)⁴⁴ num estudo realizado em modelo murino, descrevem o aumento da produção gengival de IL-6 e IL-1 β em grávidas, com diminuição da produção de citocinas anti-inflamatórias, como IL-10.

Vanterpool *et al.* (2016)⁸² realçam o aumento da produção de INF- γ , IL-1, IL-12, IL-17 e TNF- α , por parte de tecidos placentários, aquando do aumento dos níveis de *Porphyromonas gingivalis* na microbiota oral. Verifica-se, ainda, *mudança* de células Th2 para Th1, havendo aumento da produção de TNF- α , IL-1, IL-8, IL-2, IL-12 e IFN- γ e células Th17⁸³ com maior expressão de IL-17, IL-1 β , IL-8, IL-12p40, IL-21, IL-23, TGF- β , G-CSF^{38,51,72}.

Propõe-se assim que um estado inflamatório, proporcionado pela disbiose da microbiota oral, com consequente surgimento de gengivite e/ou periodontite, possa levar a desfechos obstétricos desfavoráveis, nomeadamente trabalho de parto pré-termo³⁸.

À luz do conhecimento atual, diferentes mecanismos são propostos para explicar a relação entre a alteração da microbiota oral e o início do trabalho de parto pré-termo.

Um dos mecanismos relaciona-se com a possibilidade da translocação bacteriana até à unidade feto-placentária. Segundo esta teoria, aquando da aplicação de forças mecânicas durante a mastigação ou higiene oral, ocorre a disseminação hematogénica das bactérias do biofilme subgengival⁸⁴. Este processo é facilitado pelo aumento da vasculatura, permeabilidade vascular^{33,35,43} e modulação da resposta das células do sistema imune^{35,42} decorrente da gestação. Tal implicaria o surgimento de bacteremia fetal ou infeção intrauterina, levando ao aumento da produção de citocinas inflamatórias e ativação do eixo hipotálamo-hipófise com produção de cortisol^{23,42,63,85}.

Serve de suporte a esta teoria a deteção da mesma estirpe de bactérias tanto na cavidade oral como na cavidade uterina, mas não na cavidade vaginal⁴⁷, sendo que os recém-nascidos apresentavam IgM específicos aumentados contra patógenos orais. Dado que a IgM não é capaz de atravessar a barreira placentária, depreende-se que a exposição fetal a estas bactérias pode ter sido responsável pela sua produção fetal³⁵.

Marín *et al.* (2016)⁸⁶ revelam que *Fusobacterium nucleatum* foi o microrganismo mais detetado, nas amostras sanguíneas, em indivíduos com gengivite ou periodontite. Este achado salienta o papel da higiene oral como desencadeante para a disseminação hematogénica de bactérias da cavidade oral.

Numa análise histopatológica de tecidos placentários, membranas amnióticas e cordão umbilical, provenientes de um aborto ocorrido às 20 semanas de gestação, confirmou-se a presença de corioamnionite aguda e vasculite coriônica aguda. Estes achados evidenciam uma resposta inflamatória severa. Através da 16S rRNA nestas amostras identificou-se *Fusobacterium nucleatum* nos tecidos afetados, mas não em amostras sanguíneas maternas, sugerindo que a translocação bacteriana é um evento transitório⁸⁷.

Outro mecanismo proposto envolve a propagação sistêmica de endotoxinas, como lipopolissacarídeos, levando a uma resposta imunológica do hospedeiro, com liberação de mediadores inflamatórios como PGE2, IL-1, TNF- α , MMP 8 e 9^{20,34,42}. Consequentemente, os níveis maternos de cortisol e prostaglandinas elevar-se-iam, induzindo contrações uterinas^{23,24,38,43}. Ademais, a ligação de proteínas de adesão presentes na membrana bacteriana a receptores celulares placentários serve de desencadeante para a ocorrência da cascata inflamatória, com subsequente liberação de citocinas pró-inflamatórias pela unidade feto-placentária^{38,65}. Este aumento de proteínas de fase aguda e citocinas pró-inflamatórias não só causaria o aumento da contratilidade, como também causaria disrupção nas ligações intercelulares do tecido conjuntivo do colo uterino, aumentando o risco de colo curto, ou seja, inferior a 2,5 cm, reconhecido como fator de risco para a ocorrência de trabalho de parto pré-termo⁷².

É transversal a ambas as teorias a ocorrência de uma resposta inflamatória sistêmica havendo assim a possibilidade de incorrer em trabalho de parto pré-termo.

Na análise da literatura científica, encontram-se divergências quanto à influência da microbiota oral na ocorrência de parto pré-termo. Tang *et al.* (2024)⁶⁸ analisaram a base de dados de *Genome-Wide Association Study*, de indivíduos europeus. Segundo o estudo não houve associação entre periodontite e ocorrência de trabalho parto pré-termo, justificando que a inconsistência encontrada entre diferentes estudos se pode apoiar no uso de distintas técnicas de análise estatística ou pela utilização de amostras reduzidas.

A ausência de relação entre a microbiota oral e a ocorrência de trabalho de parto pré-termo é, também, suportada por Yang *et al.* (2018)⁷³. Neste estudo a seleção de grávidas afroamericanas no 3º trimestre da gravidez para o grupo de estudo baseou-se na pontuação superior ou igual a 1 na escala MGI, tendo estas sido avaliadas apenas por 1 examinador. Yang I. *et al.* analisaram amostras de saliva, para quantificação dos níveis de IL-1 β e MMP 8 identificação de DNA do biofilme subgengival, por 16S rRNA. Não detetaram diferenças estatisticamente significativas na diversidade da microbiota oral entre grávidas com e sem gengivite. Os autores apontam como principal limitação do estudo a reduzida amplitude de gravidade da doença periodontal na amostra analisada, o que poderá ter condicionado a detecção de variações microbianas mais acentuadas.

PRINCIPAIS AGENTES PATOGENICOS

Nos sulcos gengivais as espécies associadas ao maior risco de doença periodontal são na sua maioria bactérias Gram-negativas e/ou anaeróbias^{36,71,88}. As espécies identificadas, através da avaliação metagenômica e metatranscritômica, são *Porphyromonas gingivalis*, *Filifactor alocis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium nucleatum*, *Parvimonas micros*, *Campylobacter rectus*, *Eubacterium* e *Bacteroides*^{11,89}. Destes microrganismos, *Porphyromonas gingivalis* e *Fusobacterium nucleatum*, destacam-se pela sua elevada capacidade de invasão tecidual, permitindo-lhes escapar, mais facilmente, à resposta imunológica do hospedeiro^{8,24,34,45}.

Prevotella spp. estimula os neutrófilos havendo libertação de enzimas responsáveis pela degradação do colagénio e tecidos de suporte. Tal compromete a integridade biomecânica das estruturas uterinas e das membranas fetais, podendo levar ao trabalho de parto²³.

Com o uso de sequenciação NGS, Pax et al. (2024)⁹⁰ demonstraram a presença de um perfil taxonómico específico no líquido amniótico de grávidas com trabalho de parto pré-termo. Este é predominantemente constituído por *Streptococcus* spp., *Corynebacterium matruchotii*, *Fusobacterium nucleatum* e *Granulicatella elegans*. Além disso, houve a identificação de espécies tipicamente orais, como *Eubacterium limosum* e *Haemophilus aegyptius*, sustentando a hipótese da translocação bacteriana.

Fusobacterium nucleatum, um dos agentes patogénicos oportunistas mais frequentemente associados ao surgimento de periodontite^{19,22,35} destaca-se pela produção de adesina FadA (Adesina A de *Fusobacterium*). Aquando da ligação entre FadA ao recetor da caderina-VE, presente no endotélio vascular, esta migra, deixando de integrar a junção celular. Consequentemente, há um aumento da permeabilidade endotelial. Este mecanismo permite que *Fusobacterium nucleatum* atue como facilitador da translocação de outros agentes patógenicos orais, como *Porphyromonas gingivalis*, para a corrente sanguínea^{33,36,37,38,67,72,91,92}. Através de métodos de sequenciação 16s rRNA houve detetação de *Fusobacterium nucleatum* em tecido placentário, no líquido amniótico, amostras sanguíneas do cordão umbilical e membranas fetais^{36,63,71,93}. As estirpes identificadas nas amostras citadas apresentam uma semelhança superior com as estirpes presentes na região subgengival, comparativamente às do trato genital inferior. Este achado reforça a hipótese de translocação hematogénica de microrganismos provenientes da cavidade oral^{20,24,47,94,95}.

A inoculação intravenosa de *Fusobacterium nucleatum*, em modelos murinos, despoletou o trabalho de parto em 72 horas, favorecendo a sua influência na ocorrência de trabalho de parto pré-termo^{22,35}. A nível molecular, *Fusobacterium nucleatum* ativa o recetor TLR4 (toll like receptor 4), havendo um aumento do influxo de cálcio intracelular potenciando a contratilidade do miométrio^{72,98}. Adicionalmente, o reconhecimento do LPS (lipopolissacarídeo) bacteriano via TLR4, presente no miométrio e decídua basal, promove uma infiltração neutrofílica na decídua, contribuindo para a libertação de MMP 8 e 9. Este processo promove a rutura de membranas, dado que MMP 8 e 9 são colagenases e gelatinases^{10,25,33,35,37,72}.

Kruse et al. (2017)⁹⁶ suportam esta relação, demonstrando que gestantes com risco acrescido de prematuridade apresentam níveis superiores de *Fusobacterium nucleatum* na microbiota oral.

Fusobacterium nucleatum compreende cinco subespécies, *Fusobacterium nucleatum* subsp. *animalis*, *Fusobacterium nucleatum* subsp. *nucleatum*, *Fusobacterium nucleatum* subsp. *polymorphum*, *Fusobacterium nucleatum* subsp. *fusiforme* e *Fusobacterium nucleatum* subsp. *Vincentii*³⁵. Em 2024, Krieger *et al.*⁹⁷ através de sequenciamento NGS perceberam que *Fusobacterium nucleatum* subsp. *polymorphum* era a subespécie mais abundante na placa dentária de pacientes com saúde oral mantida. Contudo, aquando do comprometimento da saúde periodontal, como na presença de abscesso dentário, *Fusobacterium nucleatum* subsp. *animalis* torna-se a subespécie mais abundante. Esta subespécie possui sistemas de transporte de ferro ferroso, a partir dos quais há síntese de ácidos nucleicos e produção de energia. Tal garante uma vantagem adaptativa e proliferativa em ambientes inflamatórios, nos quais há hipóxia e destruição celular com libertação de ferro ferroso. É importante realçar que nem sempre é possível a distinção das suas subespécies por técnicas como 16s rRNA, podendo ocultar o derradeiro agente patogénico⁶⁰.

Por sua vez, *Porphyromonas gingivalis*, um microrganismo Gram-negativo anaeróbio⁶⁷, é considerado uma espécie *keystone*^{72,97}. Isto é, mesmo em pequenas quantidades, tem uma grande influência sobre a constituição da flora oral, facilitando o crescimento e colonização por Enterobacteriaceae, *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Fusobacterium nucleatum*, *Haemophilus parainfluenzae* e *Prevotella* spp.^{11,67,72}.

Tal como *Fusobacterium nucleatum*, a bactéria *Porphyromonas gingivalis*, estimula a produção de MMPs, levando à disrupção das junções intercelulares e degradação do colagénio, com invasão do sinciotrofoblasto levando a necrose da placa coriônica e potenciando o surgimento de corioamnionite⁷². Vanterpool *et al.* (2016)⁸² detetaram a presença de *Porphyromonas gingivalis* no mesênquima das vilosidades coriônicas, em casos de parto pré-termo.

Massoni *et al.* (2019)⁴¹, propõem a associação entre o crescimento de *Porphyromonas gingivalis* e níveis elevados de progesterona, dado que esta bactéria anaeróbia necessita de vitamina K para a síntese de proteínas. Uma vez que a progesterona possui propriedades elétricas semelhantes à vitamina K, pode atuar como transportadora de eletrões para a produção de ATP. Assim, mesmo na ausência da vitamina K, *Porphyromonas gingivalis* é capaz de proliferar⁴².

A evidência sugere, ainda, que a região LPS de *Porphyromonas gingivalis* induz a produção de citocinas via sinalização fator nuclear kappa B. Estudos em trofoblastos humanos *in vitro* demonstraram que a adição de 1 µg/ml de LPS aumentou a expressão de mRNA de IL-8. Esta citocina permite a ativação de neutrófilos e macrófagos implicando uma maior libertação de espécies reativas de oxigénio para a circulação, levando à hipóxia⁷². Como supracitado, ambientes de hipóxia associados a níveis elevados de progesterona favorecem o crescimento de *Fusobacterium nucleatum*⁷². Ademais, a estrutura do lípido A, presente nos LPS de *Porphyromonas gingivalis*, atua como antagonista de TLR4, bloqueando a sinalização para a cascata da inflamação e promovendo o crescimento de *Fusobacterium nucleatum*^{67,72,83}. Evidencia-se, assim, uma relação de sintropia entre estas duas bactérias.

Ademais, a presença de hipóxia leva à apoptose de tecidos maternos e fetais. A presença de espécies reativas de oxigénio em níveis elevados pode levar à diminuição do comprimento de telómeros de leucócitos fetais acelerando o processo de envelhecimento celular e, portanto, favorecendo a rutura de membranas fetais⁷².

O stress oxidativo despoletado não afeta o crescimento de *Porphyromonas gingivalis*, já que este produz superóxido dismutase, um potente antioxidante. Paradoxalmente, *Porphyromonas gingivalis* destrói a IL-8, pois possui fímbrias FimA tipo II, em algumas das suas estirpes, que se ligam à integrina $\beta 1$ das células epiteliais gengivais do hospedeiro, levando à *chemokine paralysis*. Além disso, inibe o sistema do complemento através da degradação de C3 e C4. A alteração do gradiente químico e elétrico celular compromete a fagocitose, reduz a adesão leucocitária e a migração transendotelial. Ademais, dado ser um microrganismo capsulado, beneficia de vantagem na evasão ao sistema imune, por ter maior resistência à fagocitose ⁷².

Estes mecanismos sugerem que a persistência de *Porphyromonas gingivalis* depende de um equilíbrio dinâmico entre indução inflamatória e evasão imunológica. Se por um lado necessita que haja inflamação e consequentemente degradação de tecidos para a libertação de proteínas e aminoácidos necessários à sua proliferação, simultaneamente favorece a *chemokine paralysis*, sustentando um estado de inflamação crónica e evadindo o sistema imune do hospedeiro⁶⁶.

A relevância clínica destes mecanismos é corroborada por estudos histopatológicos, onde métodos imuno-histoquímicos e de imunofluorescência revelaram uma imunocoloração para *Porphyromonas gingivalis* cerca de 30% mais intensa em placentas de mulheres com partos pré-termo, comparativamente a gestações de termo. Esta colonização tecidual é acompanhada por uma resposta imunitária fetal robusta, sugerida pela detetação de anticorpos IgM específicos contra *Porphyromonas gingivalis*, *Campylobacter rectus* e *Fusobacterium nucleatum* no sangue do cordão umbilical de recém-nascidos pré-termo, apontando para uma exposição *in utero* a estes patógenos periodontais^{25,72}.

No estudo realizado por Andonova *et al.* (2021)⁶³ o risco de ocorrência de trabalho de parto pré-termo em grávidas nas quais *Porphyromonas gingivalis* tinha sido isolada em amostras da microbiota subgengival oral, foi 6 vezes superior.

Por sua vez, os níveis dos recetores de TLR4 e TLR2, parecem estar aumentados em placentas de mulheres que tiveram trabalhos de parto pré-termo, sendo TLR2 responsável pela ativação de vias de sinalização que favorecem a inflamação e previnem a fagocitose⁹⁹. Tal foi, também, observado por Pax *et al.* (2024)⁹⁰, evidenciando que a expressão de TLR5, TLR6 e TLR9 na placenta estava aumentada quando comparada com placentas de partos de termo.

Em suma, a patogénese do parto pré-termo, induzido pela presença de agentes patogénicos periodontais, tem por base uma complexa rede de sinalização molecular e sinergia microbiológica. Por um lado, *Fusobacterium nucleatum* atua como facilitador da invasão tecidual e ativador da contratilidade do miométrio. Por outro lado, *Porphyromonas gingivalis* é capaz de alterar o microambiente através da indução de hipóxia e bloqueio do sistema de complemento. O aumento do risco de parto pré-termo em grávidas colonizadas por estes patógenos demonstra que a periodontite não deve ser encarada apenas como uma patologia localizada, mas sim como um fator de risco sistémico.

MICROBIOTA PLACENTÁRIA

Ao longo desta dissertação, foram apresentados estudos que defendem a translocação bacteriana para a placenta importando, assim, explorar a presença e constituição da microbiota placentária.

A existência de uma microbiota placentária comensal em gravidezes saudáveis gera controvérsia na literatura científica atual. Tal deve-se ao facto de que alguns investigadores não descartam a hipótese de haver contaminação ambiental nas amostras avaliadas. No entanto, estudos com controlos rigorosos e uso de monoazida de propídio demonstraram que a placenta contém uma mistura de ácidos nucleicos livres e células bacterianas íntegras que não podem ser atribuídas à contaminação⁹⁰. Ademais, a ausência de diferenças significativas na constituição da microbiota placentária entre partos vaginais e cesarianas eletivas reforça a hipótese da existência de microbiota placentar⁹⁰.

Embora apresente uma biomassa diminuta^{19,56}, a microbiota placentária é dominada pelos filos Proteobacteria e Firmicutes⁵⁶, sendo defendido que a sua composição partilha mais semelhanças com a microbiota oral do que com a vaginal ou intestinal^{19,24,39,90}.

A disrupção desta homeostase relaciona-se com desfechos obstétricos adversos, estando frequentemente associada a agentes patogénicos periodontais como *Fusobacterium nucleatum* e *Porphyromonas gingivalis*^{25,90,91}, porém a identificação bacteriana não implica necessariamente a ocorrência destes.

Em jeito de conclusão, embora exista discordância quanto à presença de microbiota placentária, não sendo sempre possível descartar a contaminação ambiental das amostras, a literatura científica sugere que a placenta não é um ambiente estéril, havendo uma microbiota de baixa biomassa.

DIFERENTES INTERVENÇÕES E O SEU BENEFÍCIO

No âmbito da prevenção primária, Parry *et al.* (2023)⁶⁵ mostraram o benefício da educação intensiva sobre higiene oral, aliada ao uso de elixir oral antibacteriano, fio dental, pasta dentífrica antibacteriana e escova de dentes elétrica com início entre as 8 e 24 semanas de gestação. Este ensaio clínico teve como população de estudo 35 grávidas, com gengivite classificada como moderada a grave. Resultando num risco 75% menor de ocorrer trabalho de parto pré-termo [OR (*odds ratio*) 4 vezes inferior]. Contudo, nas grávidas que estavam empregadas não se verificou uma diferença estatisticamente significativa, sendo esta diferença em média de 2 dias mais cedo do que nas grávidas desempregadas. Este achado realça a importância do estatuto socioeconómico, sugerindo que as intervenções têm maior impacto em populações mais vulneráveis. Uma limitação do estudo foi a ausência de avaliação periodontal anteriormente e posteriormente à gestação, não sendo possível determinar a altura de instalação como a progressão clínica da gengivite.

Quando a patologia já se encontra estabelecida, o tratamento de referência consiste na raspagem e alisamento radicular. Schwendicke *et al.* (2015)⁷² evidenciam que em populações com ocorrência de parto pré-termo superior a 20%, submetidas a raspagem e alisamento radicular no segundo trimestre, o OR foi de 0,42. Tal sugere o benefício do tratamento de periodontite para a diminuição da ocorrência de parto pré-termo, nestes grupos de risco.

Penova-Veselinovic *et al.* (2015)⁹⁹ destacam que após tratamento da doença periodontal (classificada com profundidade do sulco gengival ≥ 3.5 mm em 25% dos locais, em gestantes com pelo menos 20 dentes próprios) entre as 20 e 28 semanas houve diminuição dos parâmetros NIC, BoP e PS⁷⁷. No fluido gengival crevicular, observou-se diminuição dos níveis de IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-12p70 e IL-17, embora os níveis de IL-8 e TNF- α estivessem aumentados, comparativamente a mulheres que receberam o tratamento no período pós-natal. Embora se observe melhoria nos parâmetros indicados, tal não se traduz numa diminuição estatisticamente significativa na ocorrência de parto pré-termo.

Através da análise de dados da base do estudo randomizado *Obstetrics and Periodontal Therapy*, Merchant *et al.* (2018)¹⁰⁰ avaliaram 413 gestantes, com idades superiores a 16 anos de idade, menos de 16 semanas de gestação e pelos menos 20 dentes naturais, seguidas no Hospital de Mississippi. Observou-se que a incidência de parto pré-termo no grupo experimental, submetido a raspagem e alisamento radicular, era de 11,86%. Comparativamente, no grupo controlo, o qual não recebeu tratamento periodontal durante a gestação, a incidência foi de 12,68%, não se verificando uma diferença estatisticamente significativa.

Segundo o estudo MOTOR, Valentine *et al.* (2023)⁹⁵ a realização de raspagem e alisamento radicular, em grávidas com IMC 18,5-25 kg/m² durante o segundo ou terceiro trimestre associou-se à duplicação do valor do OR para 2,21. Porém, não se verificou uma diferença estatisticamente significativa em grávidas com excesso de peso, ou seja, IMC 25-30 kg/m², ou obesas, IMC ≥ 30 kg/m², sendo nestas o OR de 0,68 e 1,26, respetivamente. O mecanismo proposto prende-se com o facto de que o tratamento não cirúrgico implica bacteremias transitórias, aliado ao aumento de marcadores inflamatórios, como PCR, INF γ e, inclusive, da temperatura corporal. Tal sugere que o estado inflamatório basal da grávida influencia a resposta à intervenção, já que grávidas com IMC

superior apresentam uma inflamação crónica de baixo grau. Salienta-se o reduzido número de gestantes avaliadas e a perda de seguimento de 407 gestantes.

Segundo Fische *et al.* (2019)²⁵, esta intervenção no segundo trimestre não mostrou benefício, justificando este achado no facto de que a colonização placentária por parte de agentes patogénicos ocorre essencialmente durante o primeiro trimestre, por isso a intervenção no segundo trimestre não traria benefício.

Finalmente, como o tratamento de referência não impede a recolonização bacteriana propõem-se a modulação do biofilme através do uso de probióticos, dada a competição por recursos, como nutrientes e espaço, e produção de compostos antimicrobianos, como ácido láctico ou peróxido de hidrogénio.

Relativamente a esta temática Nordqvist *et al.* (2018)¹⁰¹ evidenciaram a redução do OR (0,79) em grávidas norueguesas que consumiram probióticos (*Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium lactis* e *Lactobacillus rhamnosus* GG ou *Lactobacillus acidophilus* e *Bifidobacterium lactis*) entre as 22 e 33 semanas de gestação, comparativamente às grávidas que consumiram no período pré-natal ou entre as 34 e 36 semanas. Não se detetaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos que consumiam 1 ou 2 copos por dia (0,5L = 4 copos), nem entre os dois diferentes tipos de probióticos utilizados. De destacar, como limitações deste estudo encontra-se o autorrelato do cumprimento da toma de probióticos nos momentos indicados.

Zanetta *et al.* (2025)⁸ propuseram que o uso combinado de probióticos, contendo *Limosilactobacillus reuteri*, *Lacticaseibacillus rhamnosus* e *Lacticaseibacillus casei*, com vitamina D (38,4 ng/mL), seria eficaz na redução do sobrecrecimento bacteriano no biofilme dentário. Assim sendo, exploraram o potencial efeito sinérgico destes num modelo celular, percebendo que a produção de IL-6, por células humanas de carcinoma escamoso da hipofaringe infectadas com *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium nucleatum* e *Porphyromonas gingivalis* diminuiu. Este resultado pode-se dever à libertação de metabólitos como ácidos gordos de cadeia curta (butirato, propionato e acetato), por parte dos probióticos, considerando a sua ação anti-inflamatória, sendo esta ação amplificada pelo uso de vitamina D.

Em suma, as possíveis intervenções dividem-se em três pilares: prevenção primária, tratamento não cirúrgico e terapêuticas adjuvantes ou isoladas com probiótico. A prevenção primária assume-se como sendo a estratégia mais robusta e consensual. Em contrapartida, a realização do tratamento não cirúrgico durante a gravidez levanta discórdias, sendo defendido, por alguns autores que deve ser realizado no período pré-concepcional³⁶ e não durante a gestação. Por outro lado, outros autores defendem que este tipo de tratamento não deve sequer ser feito na gravidez^{19,72}. Por último, e como uma nova hipótese promissora, tem-se o uso de probióticos, tanto isolados como terapêutica adjuvante, sustentada pelo benefício na maioria dos estudos analisados⁷⁷.

DISCUSSÃO

Ao explorar a literatura evidencia-se a heterogeneidade metodológica. Primeiramente percebe-se que a amostra utilizada para análise da microbiota oral não é uniforme, variando entre amostras salivares^{90,102} da placa subgengival^{23,45,63,73,78,81,90,102} ou sub e supragengival²³. Tal introduz um viés dado que entre diferentes nichos da cavidade oral, a composição da microbiota varia de forma significativa.

Ademais, enquanto que alguns autores utilizam métodos de cultura⁷⁸, outros recorrem a técnicas de sequenciação (NGS^{90,96} ou 16s rRNA^{45,47,73}) ou técnicas de PCR^{41,73,90,102,103}. Salienta-se que nos casos em que as espécies bacterianas são geneticamente muito próximas, a sequenciação via 16S rRNA pode não as distinguir, como no caso das subespécies de *Fusobacterium nucleatum*, o que pode influenciar os dados sobre a sua prevalência⁹⁷. Ademais, métodos PCR não permitem distinguir entre a presença de bactérias ou ácidos nucleicos livres, impossibilitando a identificação de agentes patogénicos ativos.

A classificação da doença periodontal é objeto de variabilidade. Identifica-se discrepância relativamente à profundidade da bolsa gengival, alguns estudos consideram 3 mm^{73,79} outros 4 mm¹⁰⁵. Por outro lado, há estudos que não clarificam os milímetros tidos em conta¹⁰². Nem todos os estudos utilizam o parâmetro BoP^{23,96,102} ou NIC para a classificação da doença periodontal, sendo este último considerado tanto a partir de 2 mm⁷⁹, como 3 mm^{23,78,80,95,102}. Deduz-se que a falta de uniformização se deve ao facto de que a nova classificação mundial de doença periodontal surgiu em 2017⁵⁸. Além disso, identifica-se divergência nos índices utilizados, havendo o uso de CPI^{70,73}, MGI⁷³, PSI⁸¹, GBI^{23,90}, IP^{90,96}, IG^{78,96}. Realça-se que o índice CPI frequentemente subestima os casos de periodontite mais graves e sobrestima casos de periodontite ligeira⁶⁸. Quanto ao número de locais por dente avaliado pode ser 15⁹⁰, 6^{23,79,96,102} como 4²³ ou 3⁴⁵, tal como o número total de dentes avaliados 20⁹⁵ ou 6⁹⁰. Importa, também, mencionar que o estado da doença periodontal poderia ser avaliado por um observador^{78,79,102} como por mais que um^{23,96,104} permitindo a existência de disparidade entre pares. Isto implica não só uma imprecisão na determinação da prevalência da doença periodontal, como dificulta a sua associação a desfechos obstétricos desfavoráveis, já que a variação dos parâmetros utilizados pode excluir grávidas com doença periodontal que tiveram parto pré-termo. Desta forma, este viés de seleção favorece a discordância entre diferentes autores.

Relativamente à população estudada existem diferenças raciais (grávidas afroamericanas^{45,73}, africanas⁷⁹, hispânicas⁸⁰, asiáticas⁷⁸, caucasianas^{23,47}), na idade gestacional ao momento da avaliação, sendo tanto no primeiro trimestre⁴⁵, segundo trimestre^{45,47,78} ou terceiro trimestre^{45,47,69,102}. O número de vezes em que as grávidas foram avaliadas diverge, havendo avaliações, ainda, no período pós-parto, em alguns estudos^{23,96}. Outro dado a ter em conta prende-se com o facto de que o número de participantes é diminuto, algo transversal aos estudos avaliados. Isto impede a uniformização da caracterização das alterações em cada trimestre, não se percebendo a evolução das alterações da microbiota oral e qual a influência do tratamento sobre o desfecho obstétrico.

Variações confundidoras como a higiene oral, são descritas⁴⁵. Evidencia-se que nem todas as mulheres usariam o fio dental e solução de lavagem oral. Outras variáveis interpessoais são o

tabagismo, consumo de álcool, *stress* no seu dia a dia, toma de anti-inflamatórios e antibióticos e alimentação²³.

Ademais, embora o recurso a modelos murinos^{103,104,105} permita o controlo de diferentes variáveis, deve ser tido em conta que a transposição desses resultados para a fisiologia humana deve ser feita com cautela, dada a diversidade biológica entre espécies, sendo importante destacar que os modelos murinos estudados divergem (*Rattus norvegicus* vs. *Mus musculus*).

Conclui-se que a literatura científica padece de heterogeneidade metodológica, havendo variações das amostras utilizadas, dos critérios de diagnóstico para a doença periodontal e das técnicas de análise levando a que diferentes vieses limitem a força da associação estudada.

CONCLUSÃO

A microbiota oral é composta por uma imensa variedade de microrganismos, presentes em diferentes nichos da cavidade oral, influenciados por fatores intrínsecos e extrínsecos ao hospedeiro. A sua relação com a ocorrência de trabalho de parto pré-termo tem vindo a ser enaltecida ao longo dos últimos anos, sendo defendidos principalmente dois mecanismos.

O primeiro tem por base a translocação bacteriana subsequente à disbiose na microbiota oral materna. Aquando da mastigação ou higiene oral, estes microrganismos alcançam a corrente sanguínea, atravessam a barreira hemato-placentária desencadeando uma resposta inflamatória da unidade feto-placentária. O segundo mecanismo foca-se na disseminação hematogénica de mediadores inflamatórios derivados da doença periodontal. Em ambos os casos, é despoletada uma resposta inflamatória podendo induzir um trabalho de parto.

Ressalta-se que não existe consenso, na literatura analisada, quanto à influência da microbiota oral materna na ocorrência de trabalho de parto pré-termo nem no benefício do tratamento da doença periodontal durante a gestação.

Conclui-se que esta revisão da literatura, baseada em dados da pubmed, science direct e scopus publicados entre 2015 e 2025, indica na sua maioria que a saúde oral é um fator de risco modificável e de baixo custo. Denota-se que são necessários mais estudos, com amostras maiores e com maior variedade de idade gestacional, idade materna, raça, peso, nutrição materna e contexto socioeconómico, para consolidar a relação com evidência científica suficientemente forte.

Assim, a promoção da saúde oral na gravidez deve ser integrada na vigilância pré-natal como uma medida simples, custo-efetiva e potencialmente capaz de reduzir complicações obstétricas associadas ao parto pré-termo.

BIBLIOGRAFIA

1. Gilman-Sachs A, Dambaeva S, Salazar Garcia MD, Hussein Y, Kwak-Kim J, Beaman K. Inflammation induced preterm labor and birth. *J Reprod Immunol*. 2018 Sep; 129:53-58.
2. Consenso Clínico. Prematuridade Tardia. Lisboa: Sociedade Portuguesa de Neonatologia; página eletrónica; disponível em <https://www.spneonatologia.pt/wp-content/uploads/2019/02/Consenso-PTT-final-revista2018.pdf>. Consultado pela última vez a 2026/05/19.
3. Ubom AE, Vatish M, Barnea ER; FIGO Childbirth and Postpartum Hemorrhage Committee. FIGO good practice recommendations for preterm labor and preterm prelabor rupture of membranes: Prep-for-Labor triage to minimize risks and maximize favorable outcomes. *Int J Gynaecol Obstet*. 2023 Oct;163 Suppl 2:40-50.
4. ISPUP. Estudo internacional, que utilizou dados da Geração 21, relaciona nascimentos prematuros com menor IMC na infância. Porto: Instituto de Saúde Pública da Universidade do Porto; 2023; página eletrónica; disponível em <https://ispup.up.pt/estudo-internacional-que-utilizou-dados-da-geracao-21-relaciona-nascimentos-prematuros-com-menores-indices-de-massa-corporal-na-infancia/>. Consultado pela última vez a 2026/05/19.
5. Song IG. Neurodevelopmental outcomes of preterm infants. *Clin Exp Pediatr*. 2023 Jul;66(7):281-287.
6. Bhattacharjee RS, Shah RJ, Raithatha NS, Patel MR. Pre-term labour: A study on evaluation of causes and outcome. *J Family Med Prim Care*. 2024 Feb;13(2):768-773.
7. Melo TFM, Carregaro RL, Araújo WN, Silva END, Toledo AM. Direct costs of prematurity and factors associated with birth and maternal conditions. *Rev Saude Publica*. 2022 Jun 13; 56:49.
8. Amoruso A, Pane M, Azzimonti B. Lactobacillus probiotic cell-free supernatants and vitamin D influence interleukin-6 production and mitigate oral periodontopathogens-induced cytotoxicity in FaDu cells. *Front Microbiol*. 2025 Apr 25;16:1578267.
9. Baker JL, Mark Welch JL, Kauffman KM, McLean JS, He X. The oral microbiome: diversity, biogeography and human health. *Nat Rev Microbiol*. 2024 Feb;22(2):89-104.
10. Saadaoui M, Singh P, Al Khodor S. Oral microbiome and pregnancy: A bidirectional relationship. *J Reprod Immunol*. 2021 Jun;145:103293.
11. How KY, Song KP, Chan KG. Porphyromonas gingivalis: An Overview of Periodontopathic Pathogen below the Gum Line. *Front Microbiol*. 2016 Feb 9;7:53.
12. Chen P, Hong F, Yu X. Prevalence of periodontal disease in pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *J Dent*. 2022 Oct;125:104253.
13. Gallardo Chávez LM, Rodríguez Díaz JM, Juárez Medel CA, Hernández Clemente J, Herrera Santos AU. Prevalence of gingivitis and risk factors among pregnant women from Acapulco, Guerrero: a cross-sectional study. *Rev Cient Odontol (Lima)*. 2022 Mar 30;10(1):e094.
14. Hutchison J, Mahdy H, Jenkins SM, Hutchison J. Normal Labor: Physiology, Evaluation, and Management. 2025 Feb 15.
15. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; [artigo por Pascual ZN, Langaker MD. Physiology, Pregnancy. Atualizado em 2023 Mai 16]; disponível em

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32644730/>. Consultado pela última vez a 2026/05/17.
16. Agarwal R, Agrawal R. Exploring Risk Factors and Perinatal Outcomes of Preterm Birth in a Tertiary Care Hospital: A Comprehensive Analysis. *Cureus*. 2024 Feb5;16(2):e53673.
 17. Elias C, Nogueira PJ, Sousa P. Preterm birth characteristics and outcomes in Portugal, between 2010 and 2018-A cross-sectional sequential study. *Health Sci Rep*. 2023 Feb 22;6(2):e1054.
 18. Ding L, Gao L. Factors of Fetal Origin in the Regulation of Labor Initiation and Preterm Birth. *Matern Fetal Med*. 2023 Oct 13;5(4):238-243.
 19. Chu DM, Seferovic M, Pace RM, Aagaard KM. The microbiome in preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018 Oct;52:103-113.
 20. Di Renzo GC, Tosto V, Giardina I. The biological basis and prevention of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018 Oct;52:13-22.
 21. Jenkins SM, Mikes BA. Preterm Labor. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; página eletrónica; disponível em nih.gov. Consultado pela última vez a 2025/12/4.
 22. Rapone B, Ferrara E, Converti I, Loverro M, Loverro MT, Gnoni A. Exploring the role of *Fusobacterium nucleatum* in preterm birth: A narrative review. *OAMJMS*. 2020;8(F):444-450.
 23. Bartha V, Steinmacher S, Wittlinger R *et al*. Gain a Baby Lose a Tooth-Is There an Association between Periodontitis and Preterm Birth? *J Clin Med*. 2022 Dec 2;11(23):7183.
 24. Marcickiewicz J, Jamka M, Walkowiak J. A Potential Link Between Oral Microbiota and Female Reproductive Health. *Microorganisms*. 2025 Mar 7;13(3):619.
 25. Fischer LA, Demerath E, Bittner-Eddy P, Costalonga M. Placental colonization with periodontal pathogens: the potential missing link. *Am J Obstet Gynecol*. 2019 Nov;221(5):383-392.e3.
 26. Manuck TA, Rice MM, Bailit JL *et al*. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Preterm neonatal morbidity and mortality by gestational age: a contemporary cohort. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Jul;215(1):103.e1-103.e14.
 27. Crump C, Sundquist J, Winkleby MA, Sundquist K. Gestational age at birth and mortality from infancy into mid-adulthood: a national cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019 Jun;3(6):408-417.
 28. Breslin N, Gyamfi-Bannerman C. Current Preterm Birth Prevention Strategies. *Clin Perinatol*. 2020 Dec;47(4):705-717.
 29. Zivaljevic J, Jovandaric MZ, Babic S, Raus M. Complications of Preterm Birth-The Importance of Care for the Outcome: A Narrative Review. *Medicina (Kaunas)*. 2024 Jun 20;60(6):1014.
 30. Samaranayake L, Matsubara VH. Normal Oral Flora and the Oral Ecosystem. *Dent Clin North Am*. 2017 Apr;61(2):199-215.
 31. Kaan AMM, Kahharova D, Zaura E. Acquisition and establishment of the oral microbiota. *Periodontol 2000*. 2021 Jun;86(1):123-141.
 32. Ye C, Kapila Y. Oral microbiome mudanças during pregnancy and adverse pregnancy outcomes: Hormonal and Immunologic changes at play. *Periodontol 2000*. 2021 Oct;87(1):276-281.

33. Dodson B, Suner T, Haar ELV, Han YW. Oral Microbiome and Adverse Pregnancy Outcomes. *Am J Reprod Immunol*. 2025 Jun;93(6):e70107.
34. Freire M, Nelson KE, Edlund A. The Oral Host-Microbial Interactome: An Ecological Chronometer of Health? *Trends Microbiol*. 2021 Jun;29(6):551-561.
35. Rapone B, Ferrara E, Montemurro N *et al*. Oral microbiome and preterm birth: Correlation or coincidence? A narrative review. *Open Access Maced J Med Sci*. 2020;8(F):123-132.
36. Cobb CM, Kelly PJ, Williams KB, Babbar S, Angolkar M, Derman RJ. The oral microbiome and adverse pregnancy outcomes. *Int J Womens Health*. 2017 Aug 8;9:551-559.
37. Li Y, Guo H, Wang X, Lu Y, Yang C, Yang P. Coinfection with *Fusobacterium nucleatum* can enhance the attachment and invasion of *Porphyromonas gingivalis* or *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* to human gingival epithelial cells. *Arch Oral Biol*. 2015 Sep;60(9):1387-93.
38. AlSharief M, Alabdurubalnabi E. Periodontal Pathogens and Adverse Pregnancy Outcomes: A Narrative Review. *Life (Basel)*. 2023 Jul 13;13(7):1559.
39. Zhou Y, Qi H, Yin N. Adaptations and alterations of maternal microbiota: From physiology to pathology. *Medicine in Microecology*. 2021;9:100045.
40. Palanisamy, S. The Impact of Estrogen on Periodontal Tissue Integrity and Inflammation—A Mini Review. *Front. Dent. Med*. 2025;6, 1455755.
41. Massoni RSS, Aranha AMF, Matos FZ *et al*. Correlation of periodontal and microbiological evaluations, with serum levels of estradiol and progesterone, during different trimesters of gestation. *Sci Rep*. 2019;9(1):11762.
42. Ortiz-Sánchez BJ, Legorreta-Herrera M, Rodríguez-Sosa M. Influence of Gestational Hormones on the Bacteria-Induced Cytokine Response in Periodontitis. *Mediators Inflamm*. 2021 Oct 18;2021:5834608.
43. Dornbush S, Aeddula NR. Physiology, Leptin. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Disponível em: nih.gov. Consultado pela última vez a 2026/02/09.
44. Duan X, Hays A, Zhou W, Sileewa N, Upadhyayula S, Wang H, Liang S. *Porphyromonas gingivalis* induces exacerbated periodontal disease during pregnancy. *Microb Pathog*. 2018 Nov;124:145-151.
45. Yang I, Claussen H, Arthur RA *et al*. Subgingival Microbiome in Pregnancy and a Potential Relationship to Early Term Birth. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 May 11;12:873683.
46. Jawed STM, Tul Kubra Jawed K. Understanding the Link Between Hormonal Changes and Gingival Health in Women: A Review. *Cureus*. 2025 Jun 3;17(6):e85270.
47. Vidmar Šimic M, Maver A, Zimani AN, Hočevár K, Peterlin B, Kovanda A, Premru-Sršen T. Oral microbiome and preterm birth. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Aug 7;10:1177990.
48. Jafri Z, Bhardwaj A, Sawai M, Sultan N. Influence of female sex hormones on periodontium: A case series. *J Nat Sci Biol Med*. 2015 Aug;6(Suppl 1):S146-9.
49. Pecci-Lloret MP, Linares-Pérez C, Pecci-Lloret MR, Rodríguez-Lozano FJ, Oñate-Sánchez RE. Oral Manifestations in Pregnant Women: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2024 Jan 25;13(3):707.
50. Balan P, Chong YS, Umashankar S *et al*. Keystone species in pregnancy gingivitis: A snapshot of oral microbiome during pregnancy and postpartum period. *Front Microbiol*. 2018 Oct 8;9:2360.

51. Jang H, Patoine A, Wu TT, Castillo DA, Xiao J. Oral microflora and pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021 Aug 19;11(1):16870.
52. Manrique-Corredor EJ, Orozco-Beltran D, Lopez-Pineda A, Quesada JA, Gil-Guillen VF, Carratala-Munuera C. Maternal periodontitis and preterm birth: Systematic review and meta-analysis. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2019 Jun;47(3):243-251.
53. Balan P, Brandt BW, Chong YS *et al*. Subgingival Microbiota during Healthy Pregnancy and Pregnancy Gingivitis. *JDR Clin Trans Res*. 2021 Jul;6(3):343-351.
54. Ye, C., You, M., Huang, P. *et al*. Clinical study showing a lower abundance of Neisseria in the oral microbiome aligns with low birth weight pregnancy outcomes. *Clin Oral Invest* 2022. 26, 2465–2478 .
55. Xie Z, Chen Z, Ma G. Dynamic changes in the pregnancy microbiome and their role in preterm birth. *Front Cell Infect Microbiol*. 2025 Dec.
56. Ma G, Yang P, Lu T *et al*. Comparative analysis of oral, placental, and gut microbiota characteristics, functional features and microbial networks in healthy pregnant women. *J Reprod Immunol*. 2025 Jun;169:104535.
57. Li A, Thomas RZ, van der Sluis L, Tjakkes GH, Slot DE. Definitions used for a healthy periodontium-A systematic review. *Int J Dent Hyg*. 2020 Nov;18(4):327-343.
58. Caton JG, Armitage G, Berglundh T *et al*. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol*. 2018 Jun;45 Suppl 20:S1-S8.
59. Gasner NS, Schure RS. Periodontal Disease. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32119477/>. Consultado pela última vez a 2026/03/20.
60. G C B, Zhou P, Wu C. *Fusobacterium nucleatum* subsp. *animalis* comes to the spotlight in oral diseases. *Cell Host Microbe*. 2024;32(4):443-444.
61. Renson A, Jones HE, Beghini F *et al*. Sociodemographic variation in the oral microbiome. *Ann Epidemiol*. 2019 Jul;35:73-80.e2.
62. Thomas C, Timofeeva I, Bouchoucha E *et al*. Oral and periodontal assessment at the first trimester of pregnancy: The PERISCOPE longitudinal study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2023 Jun;102(6):669-680.
63. Andonova I, Iliev V, Živković N, Sušić E, Bego I, Kotevska V. Can oral anaerobic bacteria cause adverse pregnancy outcomes? *Pril (Makedon Akad NaukUmet Odd Med Nauki)*. 2015;36(1):137-43.
64. Duran-Pinedo AE, Frias-Lopez J. Beyond microbial community composition: functional activities of the oral microbiome in health and disease. *MicrobesInfect*. 2015 Jul;17(7):505-16.
65. Parry S, Jeffcoat M, Reddy MS *et al*. Evaluation of an advanced oral hygiene regimen on maternity outcomes in a randomized multicenter clinical trial (Oral Hygiene and Maternity Outcomes Multicenter Study). *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2023 Aug;5(8):100995.
66. Martínez-García M, Hernández-Lemus E. Periodontal Inflammation and Systemic Diseases: An Overview. *Front Physiol*. 2021 Oct 27;12:709438.
67. Chopra A, Radhakrishnan R, Sharma M. *Porphyromonas gingivalis* and adverse pregnancy outcomes: a review on its intricate pathogenic mechanisms. *Crit Rev Microbiol*. 2020 Mar;46(2):213-236.

68. Tang L, Chen K. Association Between Periodontitis and Adverse Pregnancy Outcomes: Two-Sample Mendelian Randomisation Study. *Int Dent J*. 2024 Dec;74(6):1397-1404.
69. Daley JO, Jain P. Gingivitis. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557422/>. Consultado pela última vez a 2026/01/09.
70. Page RC, Engel LD, Narayanan AS, Clagett JA. Chronic inflammatory gingival and periodontal disease. *JAMA*. 1978 Aug 11;240(6):545-50.
71. Tettamanti L, Lauritano D, Nardone M *et al*. Pregnancy and periodontal disease: does exist a two-way relationship? *Oral Implantol (Rome)*. 2017 Sep 27;10(2):112-118.
72. Schwendicke F, Karimbux N, Allareddy V, Gluud C. Periodontal treatment for preventing adverse pregnancy outcomes: a meta and trial sequential analysis. *PLoS One*. 2015 Jun 2;10(6):e0129060.
73. Yang I, Knight AK, Dunlop AL, Corwin EJ. Characterizing the Subgingival Microbiome of Pregnant African American Women. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2019 Mar;48(2):140-152. doi: 10.1016/j.jogn.2018.12.003. Epub 2018 Dec 28. Erratum in: *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2020 Jul;49(4):e63.
74. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N *et al*. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*. 2018 Jun;89 Suppl 1:S173-S182.
75. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Jun 22;3:17038.
76. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol*. 2018 Jun;89 Suppl 1:S159-S172.
77. Baddouri, L., Hannig, M. Probiotics as an adjunctive therapy in periodontitis treatment—reality or illusion—a clinical perspective. *npj Biofilms Microbiomes* 10, 148. 2024.
78. Hassan KS, El Tantawi MM, Alagl AS, Alnimr AM, Haseeb YA. Sensitivity and specificity of subgingival bacteria in predicting preterm birth- a pilot cohort study. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2016 Oct;10(4):532-541.
79. Ferrer MD, López-López A, Nicolescu T *et al*. Topic Application of the Probiotic *Streptococcus dentisani* Improves Clinical and Microbiological Parameters Associated With Oral Health. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020 Aug 31;10:465.
80. Lafaurie GI, Gómez LA, Montenegro DA *et al*. Periodontal condition is associated with adverse perinatal outcomes and premature rupture of membranes in low-income pregnant women in Bogota, Colombia: a case-control study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020 Jan;33(1):16-23.
81. Mohr S, Amylidi-Mohr SK, Stadelmann P *et al*. Systemic Inflammation in Pregnant Women With Periodontitis and Preterm Prelabor Rupture of Membranes: A Prospective Case-Control Study. *Front Immunol*. 2019 Nov 7;10:2624.
82. Vanterpool SF, Tomsin K, Reyes L, Zimmermann LJ, Kramer BW, Been JV. Risk of adverse pregnancy outcomes in women with periodontal disease and the effectiveness of interventions in decreasing this risk: protocol for systematic overview of systematic reviews. *Syst Rev*. 2016 Feb 1;5:16.
83. Reyes L, Phillips P, Wolfe B *et al*. *Porphyromonas gingivalis* and adverse pregnancy outcome. *J Oral Microbiol*. 2017 Sep 13;10(1):1374153.

84. Mainas G, Ide M, Rizzo M, Magan-Fernandez A, Mesa F, Nibali L. Managing the Systemic Impact of Periodontitis. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Apr 29;58(5):621.
85. Valentine G, Chu DM, Stewart CJ, Aagaard KM. Relationships Between Perinatal Interventions, Maternal-Infant Microbiomes, and Neonatal Outcomes. *Clin Perinatol*. 2018 Jun;45(2):339-355.
86. Marín MJ, Figuero E, González I *et al*. Comparison of the detection of periodontal pathogens in bacteraemia after tooth brushing by culture and molecular techniques. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2016 May 1;21(3):e276-84.
87. Chan E, Brundler MA, Zhang K. Identification of *Fusobacterium nucleatum* in formalin-fixed, paraffin-embedded placental tissues by 16S rRNA sequencing in a case of extremely preterm birth secondary to amniotic fluid infection. *Pathology*. 2019 Apr;51(3):320-322.
88. Yost S, Duran-Pinedo AE, Teles R, Krishnan K, Frias-Lopez J. Functional signatures of oral dysbiosis during periodontitis progression revealed by microbial metatranscriptome analysis. *Genome Med*. 2015 Apr 27;7(1):27.
89. Belstrøm D, Constancias F, Liu Y *et al*. Metagenomic and metatranscriptomic analysis of saliva reveals disease-associated microbiota in patients with periodontitis and dental caries. *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2017 Oct 2;3:23.
90. Pax K, Buduneli N, Alan M, Meric P, Gurlek O, Dabdoub SM, Kumar PS. Placental TLR recognition of salivary and subgingival microbiota is associated with pregnancy complications. *Microbiome*. 2024 Mar 26;12(1):64.
91. Radaic A, Kapila YL. The oralome and its dysbiosis: New insights into oral microbiome-host interactions. *Comput Struct Biotechnol J*. 2021 Feb 27;19:1335-1360.
92. Vander Haar EL, So J, Gyamfi-Bannerman C, Han YW. *Fusobacterium nucleatum* and adverse pregnancy outcomes: Epidemiological and mechanistic evidence. *Anaerobe*. 2018 Apr;50:55-59.
93. Chen Y, Shi T, Li Y, Huang L, Yin D. *Fusobacterium nucleatum*: The Opportunistic Pathogen of Periodontal and Peri-Implant Diseases. *Front Microbiol*. 2022 Mar 11;13:860149.
94. Liang S, Ren H, Guo H, *et al*. Periodontal infection with *Porphyromonas gingivalis* induces preterm birth and lower birth weight in rats. *Mol Oral Microbiol*. 2018 Aug;33(4):312-321.
95. Valentine GC, Perez K, Tsegaye AT *et al*. Nonsurgical periodontal treatment during pregnancy and rates of preterm birth. *AJOG Glob Rep*. 2023 Jan 26;3(1):100167.
96. Kruse AB, Kuerschner AC, Kunze M *et al*. Association between high risk for preterm birth and changes in gingiva parameters during pregnancy-a prospective cohort study. *Clin Oral Investig*. 2018 Apr;22(3):1263-1271.
97. Krieger M, AbdelRahman YM, Choi D *et al*. Stratification of *Fusobacterium nucleatum* by local health status in the oral cavity defines its subspecies disease association. *Cell Host Microbe*. 2024;32(4):479-488.
98. Jia L, Han N, Du J, Guo L, Luo Z, Liu Y. Pathogenesis of Important Virulence Factors of *Porphyromonas gingivalis* via Toll-Like Receptors. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019 Jul 18;9:262.
99. Penova-Veselinovic B, Keelan JA, Wang CA, Newnham JP, Pennell CE. Changes in inflammatory mediators in gingival crevicular fluid following periodontal disease

- treatment in pregnancy: relationship to adverse pregnancy outcome. *J Reprod Immunol*. 2015 Nov;112:1-10.
100. Merchant AT, Sutherland MW, Liu J, Pitiphat W, Dasanayake A. Periodontal treatment among mothers with mild to moderate periodontal disease and preterm birth: reanalysis of OPT trial data accounting for selective survival. *Int J Epidemiol*. 2018 Oct 1;47(5):1670-1678.
 101. Nordqvist M, Jacobsson B, Brantsæter AL, Myhre R, Nilsson S, Sengpiel V. Timing of probiotic milk consumption during pregnancy and effects on the incidence of preeclampsia and preterm delivery: a prospective observational cohort study in Norway. *BMJ Open*. 2018 Jan 23;8(1):e018021.
 102. Nannan M, Xiaoping L, Ying J. Periodontal disease in pregnancy and adverse pregnancy outcomes: Progress in related mechanisms and management strategies. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Oct 25;9:963956.
 103. Ao M, Miyauchi M, Furusho H *et al*. Dental Infection of *Porphyromonas gingivalis* Induces Preterm Birth in Mice. *PLoS One*. 2015 Aug 31;10(8):e0137249.
 104. Fogacci MF, Barbirato Dda S, Amaral Cda S *et al*. No association between periodontitis, preterm birth, or intrauterine growth restriction: experimental study in Wistar rats. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Jun;214(6):749.e1-749.e11.
 105. Miyoshi H, Konishi H, Teraoka Y, Urabe S, Furusho H, Miyauchi M, Takata T, Kudo Y. Enhanced Expression of Contractile-Associated Proteins and Ion Channels in Preterm Delivery Model Mice With Chronic Odontogenic *Porphyromonas Gingivalis* Infection. *Reprod Sci*. 2016 Jul;23(7):838-46.
 106. Stockham S, Stamford JE, Roberts CT *et al*. Abnormal pregnancy outcomes in mice using an induced periodontitis model and the haematogenous migration of *Fusobacterium nucleatum* sub-species to the murine placenta. *PLoS One*. 2015 Mar 25;10(3):e0120050.

ANEXOS

Tabela 1- Síntese dos estudos clínicos sobre a caracterização da microbiota oral e relação com a ocorrência de trabalho de parto pré-termo

Referência	Tipo de Estudo	Método	População alvo	Conclusão
[23]	Estudo caso-controle	Avaliação 1-4 dias após o parto (um examinador) de PS e NIC (em 6 sítios por dente), BoP (em 4 sítios por dente) e GBI. Colheita de amostras supra e subgengivais, tendo as pacientes dietas semelhantes 2 dias antes da colheita, sem recomendações médicas sobre higiene oral. Recorreu-se à sequenciação 16s rRNA. Periodontite definida como NIC $\geq$ 2mm interdental ou NIC $\geq$ 3 mm na face oral com PS $\geq$ 3 mm	Grávidas alemãs com trabalho de parto pré-termo (33)	Nas grávidas em que houve parto pré-termo a abundância de <i>Atopobium rimae</i> e <i>Bifidobacteria</i> spp. fora superior. Neste grupo, verificou-se ainda que o NIC e a PS eram estatisticamente superiores
[45]	Estudo longitudinal descritivo	Descrição do microbioma subgengival por sequenciação 16S rRNA, de grávidas entre as 8-14 e 24-30 semanas de gestação. Colheita de amostras de 3 locais por dente que tivesse sinais de inflamação, caso não houvesse sinais de inflamação os locais seriam escolhidos aleatoriamente	Grávidas afroamericanas (59)	Há estabilidade na diversidade da microbiota, nos diferentes trimestres. Associação da ocorrência de parto pré-termo com a depleção de <i>Lautropia mirabilis</i> e aumento dos níveis de <i>Prevotella melaninogenica</i>
[47]	Estudo caso-controle	Sequenciação 16S rRNA de amostras da saliva, língua, palato duro e mucosa bucal de grávidas entre as 22-42 semanas de gestação	Grávidas caucasianas (61)	A presença dos gêneros <i>Veillonella</i> , <i>Prevotella</i> e <i>Capnocytophaga</i> na microbiota oral materna associa-se à ocorrência de parto pré-termo, independentemente da presença de doença periodontal
[61]	Estudo transversal	Grávidas avaliadas na 24ª semana de gestação. Colheita de amostra da placa supragengival para avaliação por 16S rRNA	Grávidas dinamarquesas (295)	Gestantes de menor estatuto socioeconômico têm maior prevalência de microrganismos oportunistas
[63]	Estudo caso-controle	Análise da placa subgengival por métodos culturais	Grávidas com sinais de trabalho de parto pré-termo (40)	Mulheres com <i>Porphyromonas gingivalis</i> tiveram um risco 6.65 vezes superior de ter parto pré-termo
[68]	Estudo de randomização mendeliana de duas amostras	Uso de dados da base <i>Genome-Wide Association Study</i> de indivíduos de ascendência europeia	Dados GWAS do UK Biobank, FinnGen, EMBL-EBI	Não suporta a relação entre periodontite e a ocorrência de trabalho de parto pré-termo
[73]	Estudo descritivo comparativo	Análise de amostras salivares para análise dos níveis de IL-1 β , MMP 8. Recolha de amostras de DNA da placa subgengival dos dentes 25, 28 e 30 do quadrante inferior direito para sequenciação 16s rRNA. As grávidas foram avaliadas no terceiro trimestre, tendo sido analisado o MGI (1 examinador)	Grávidas afroamericanas (34)	Diferentes diversidades da microbiota oral não se relacionam com a ocorrência de parto pré-termo
[78]	Estudo cohort piloto	Colheita de amostras da placa subgengival no segundo trimestre para cultura em Agar Brucella Modificado. Avaliação através de IP de Silness e Loe, IG de Loe e Silness,	Grávidas da Arábia Saudita (170)	A ocorrência de parto pré-termo foi significativamente superior na presença de <i>Clostridium bifementans</i> <i>Prevotella asaccharolyticus</i> e <i>Prevotella melaninogenica</i> , na placa

		PS e NIC (1 examinador)		subgingival
[79]	Caso-Controllo retrospectivo	Utilização do score CPI. Periodontite definida como NIC $\geq$ 2mm interdental ou NIC $\geq$ 3 mm na face oral com PS $\geq$ 3 mm (1 examinador)	Grávidas africanas (165)	A presença de periodontite nas gestantes associa-se à ocorrência de trabalho de parto pré-termo
[80]	Estudo caso-controllo	Avaliação do estado periodontal durante a primeira semana após o parto pelo índice CPI (mais que um examinador). Periodontite identificada se PS $\geq$ 4 mm	Grávidas colombianas (73)	A condição periodontal relaciona-se com a ocorrência de trabalho de parto pré-termo
[81]	Estudo caso-controllo prospectivo	Cultura de amostras da placa subgingival, de grávidas avaliadas entre as 20-34 semanas. Avaliação do IG, IP, de PS e NIC, sendo a periodontite definida como pelo menos dois dentes não adjacentes com NIC $\geq$ 3 mm e PS $\geq$ 4 mm	Grávidas seguidas no Hospital de Berna (71)	A rotura prematura de membranas foi superior nas gestantes com inflamação periodontal significativamente mais elevada
[96]	Estudo Cohort prospectivo	Avaliação de IP, IG, BoP, em 6 locais (diferentes examinadores). Avaliação de alterações microbiológicas durante a gestação e 2-4 semanas após o parto. Doença periodontal definida como NIC $\geq$ 3 mm em pelo menos 2 dentes não adjacentes	Grávidas com alto risco de parto pré-termo (40)	A ocorrência de parto pré-termo foi estatisticamente superior em mulheres com maior inflamação gengival, mesmo não tendo periodontite. Nestas os níveis, no biofilme subgingival, de <i>Fusobacterium nucleatum</i> foram superiores.
[102]	Estudo experimental	Uso de PCR e ELISA para análise da microbiota da placa subgingival, saliva e tecido placentário. No exame periodontal, entre a semana 26-28 de gestação, foi avaliado BoP, NIC e PS em 6 locais de cada dente (1 examinador)	Grávidas com ameaça de parto pré-termo (28)	A presença de <i>Fusobacterium nucleatum</i> em tecidos placentários foi estatisticamente superior em gestantes com ameaça de parto pré-termo
[103]	Estudo experimental	Marcação imunohistoquímica de tecido placentário, extração de RNA do tecido com análise cultural, PCR, ELISA e Western-Blot de células do trofoblasto humano	Modelo murino, infetado (52)	A ocorrência de parto pré-termo, foi estatisticamente superior no grupo infetado por <i>Porphyromonas gingivalis</i>
[104]	Estudo experimental	Inclusão de ligadura dentária para indução da periodontite, no período pré-concepcional	Modelo murino (20)	Não houve diferenças estatisticamente significativas entre o grupo com e sem periodontite, relativamente à ocorrência de trabalho de parto pré-termo
[105]	Estudo experimental	Inoculação de <i>Porphyromonas gingivalis</i> na microbiota oral previamente à gestação. Uso de Western-Blot para análise de proteínas no miométrio, imunohistoquímica para deteção de <i>Porphyromonas gingivalis</i> no tecido placentário e membranas fetais e medição dos níveis séricos maternos de TNF- α e IL-1 β	Modelo Murino (6)	No grupo experimental o parto ocorreu em média aos 18,3 dias de gestação, enquanto que, no grupo controlo foi pelos 20.5 dias. Detetou-se um aumento da expressão de IL-1 β e TNF- α
[106]	Estudo experimental	Inoculação de <i>Fusobacterium nucleatum</i> e <i>Porphyromonas gingivalis</i> na microbiota oral, previamente à gestação. Ao	Modelo murino (55)	Detetação de <i>Fusobacterium nucleatum</i> em tecidos placentários

		18º dia de gestação houve interrupção da gestação (à exceção das que tiveram trabalho de parto prematuro antes desse dia) para avaliação de tecidos placentários, hepáticos e esplênicos e de amostras sanguíneas		
--	--	---	--	--

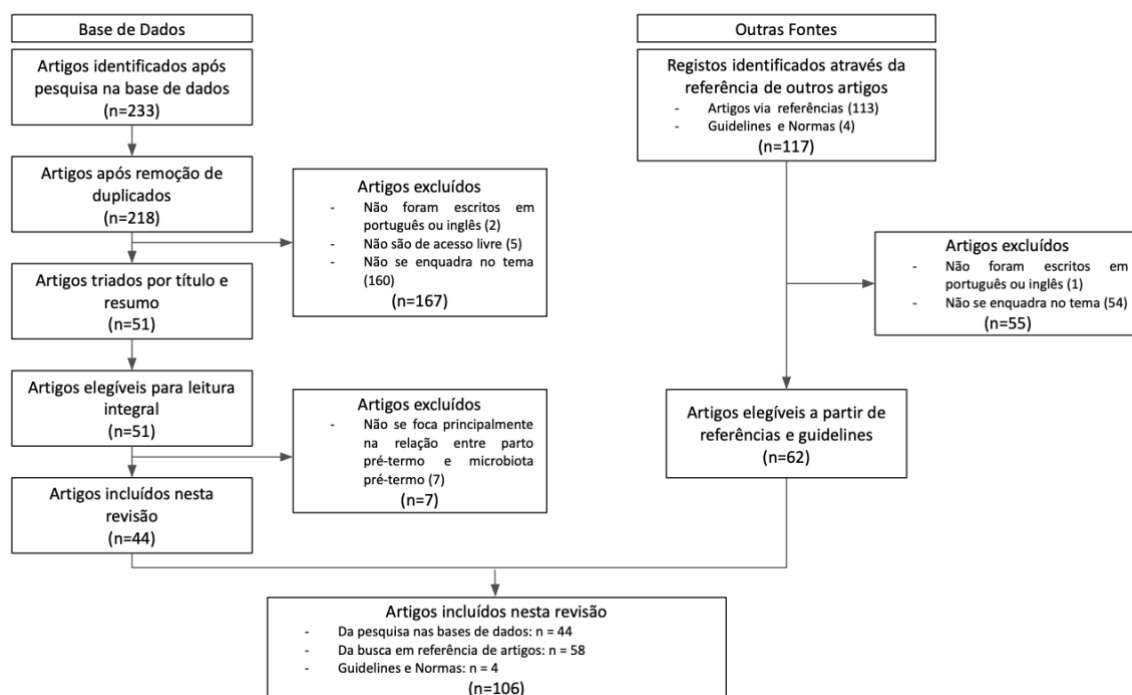


Figura 1 - Fluxograma da seleção dos estudos incluídos nesta revisão (adaptado do modelo PRISMA 2020)

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

