

A DISBIOSE DA MICROBIOTA SUBGENGIVAL E O PARTO PREMATURO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

THE DYSBIOSIS OF SUBGINGIVAL MICROBIOTA AND PRETERM BIRTH: A SYSTEMATIC REVIEW

DOI: 10.16891/2317-434X.v13.e3.a2025.id2405

Recebido em: 15.10.2024 | Aceito em: 21.09.2025

Maurício Pereira Macedo^a, Tania Mara Lopes Ortiz Monteiro^a, Fernanda Ferreira Lopes^{a*}

Universidade Federal do Maranhão – UFMA, São Luís – MA, Brasil^b

***E-mail: fernanda.ferreira@ufma.br**

RESUMO

O mecanismo de associação entre periodontite e aumento do risco de desfechos adversos gestacionais ainda é uma lacuna no conhecimento científico. O objetivo desta revisão sistemática foi sistematizar o conhecimento sobre a associação entre o nível de disbiose da microbiota subgengival e prematuridade. Este é um estudo do tipo transversal, caso-controle ou coorte foram elegíveis nesta revisão sistemática, pesquisada no PubMed / MEDLINE, Web of Science, SCOPUS, Scielo, Lilacs, publicado até abril de 2020. Esta pesquisa foi conduzida utilizando os descritores: "Periodontitis", "Periodontal Disease", "Oral Dysbiosis", "Oral Microbiome", "Prematurity" e "Preterm". Os desfechos foram parto prematuro ou ruptura prematura de membranas. A escala Newcastle - Ottawa foi utilizada por dois revisores independentes para avaliar a qualidade dos estudos. Como resultados, 266 estudos foram relevantes nesta revisão sistemática. Foram selecionados 59 artigos para leitura do texto completo. Os critérios de inclusão foram atendidos por dezessete estudos: nove estudos caso-controle, três estudos transversais e cinco estudo de coorte. Os achados mostraram que o aumento do risco de parto prematuro pode estar associado ao grau de disbiose periodontal, tendo como principal ação os periodontopatógenos do complexo verde, desde que estejam agrupados com os complexos vermelho e laranja. Esta revisão sistemática indica que pode haver uma associação entre disbiose na microbiota subgengival e desfechos de prematuridade, em que se destaca a contribuição não-exclusiva dos patógenos-chave tradicionais da periodontite.

Palavras-chave: Nascimento Prematuro; Disbiose; Periodontite.

ABSTRACT

The mechanism of association between periodontitis and increased risk of adverse pregnancy outcomes is still a gap in scientific knowledge. The objective of this systematic review was to systematize knowledge about the association between the level of dysbiosis of the subgingival microbiota and prematurity. This is a cross-sectional, case-control or cohort study were eligible in this systematic review, searched in PubMed / MEDLINE, Web of Science, SCOPUS, Scielo, Lilacs, published until April 2020. This search was conducted using the descriptors: "Periodontitis", "Periodontal Disease", "Oral Dysbiosis", "Oral Microbiome", "Prematurity" and "Preterm". The outcomes were premature birth or premature rupture of membranes. The Newcastle - Ottawa scale was used by two independent reviewers to assess the quality of the studies. As a result, 266 studies were relevant in this systematic review. 59 articles were selected to read the full text. The inclusion criteria were met by seventeen studies: nine case-control studies, three cross-sectional studies and five cohort studies. The findings showed that the increased risk of premature birth may be associated with the degree of periodontal dysbiosis, with the main action being the green complex periodontopathogens, as long as they are grouped with the red and orange complexes. This systematic review indicates that there may be an association between dysbiosis in the subgingival microbiota and prematurity outcomes, highlighting the non-exclusive contribution of traditional key pathogens of periodontitis.

Keywords: Premature Birth; Dysbiosis; Periodontitis.

INTRODUÇÃO

A microbiota constitui em uma comunidade de espécies de bactérias existentes no organismo humano que estabelecem o equilíbrio e a saúde, sendo que a cavidade bucal abriga a segunda maior em complexidade, com mais de 700 espécies que residem em diferentes sítios (GIANNELLA *et al.*, 2023).

Já foram encontradas associações entre várias doenças sistêmicas e disbiose do microbioma oral (EBERSOLE *et al.*, 2017), incluindo possíveis alterações que podem prejudicar a normalidade da gravidez (COPPENHAGEN-GLAZER *et al.*, 2015; POZO *et al.*, 2020), pois a prevalência de bactérias orais, como *Campylobacter rectus*, *Fusobacterium nucleatum* e *Porphyromonas gingivalis* podem contribuir para o desenvolvimento de eventos obstétricos adversos (COBB *et al.*, 2017).

Revisões sistemáticas de estudos observacionais (KONOPKA & PARADOWSKA-STOLARZ, 2012; SHANTHI *et al.*, 2012) e metanálises de estudos intervencionais (KIM *et al.*, 2012; POLYZOS *et al.*, 2010) não foram suficientes para elucidar o mecanismo de associação entre periodontite e aumento do risco de desfechos adversos gestacionais (FISCHER *et al.*, 2019; JANG *et al.*, 2021).

Assim, o objetivo da presente revisão sistemática é sintetizar o conhecimento sobre o nível de disbiose da microbiota subgengival que se associa com a prematuridade, incluindo a atuação de patógenos-chave tradicionais e os recentemente identificados por terem envolvimento com a etiologia de periodontite.

MATERIAL E MÉTODOS

Desenho de estudo

A presente revisão sistemática foi desenvolvida e registrada no Prospero com número de registro CRD42020181725 e foi conduzida seguindo as recomendações PRISMA (MOHER *et al.*, 2009).

Questão de Pesquisa

A questão centrou-se no seguinte: "Quais aspectos da disbiose na microbiota subgengival de gestantes ou

puérperas com periodontite podem estar associados à prematuridade?"

Critérios de inclusão e exclusão

Foram elegíveis para inclusão estudos transversais, caso-controle e coorte, que avaliaram a relação da disbiose no sítio subgengival de gestantes ou puérperas com os desfechos clínicos da prematuridade, com 18 anos ou mais, sem restrições de tamanho de amostra. Estudos em animais, de revisão e de intervenção foram excluídos.

Estratégia de busca

A busca eletrônica foi realizada por pares considerando todos os artigos, sem restrição quanto ao ano de publicação, nas bases de dados PubMed / MEDLINE, Web of Science, SCOPUS, Scielo, Lilacs. Os descritores e seus sinônimos foram identificados no Medical Subject Headings - MeSH: "Periodontitis", "Periodontal Disease", "Oral Dysbiosis", "Oral Microbiome", "Prematurity" e "Preterm". Foi utilizada a combinação das ferramentas dos operadores booleanos "AND" e "OR".

Triagem e Seleção

Após a exclusão de artigos duplicados, títulos e resumos foram lidos e identificados como possíveis artigos relevantes. Em seguida os artigos foram lidos por completo. (Figura 1). Estes passos foram executados por dois revisores (MPM e TMLM) e em caso de discordância um terceiro revisor (FFL) foi consultado e a decisão feita em consenso.

Extração e Análise de Dados

Para definição de disbiose da microbiota subgengival foi com base na abundância e ocorrência de periodontopatógenos potenciais (OLIVEIRA *et al.*, 2016; PÉREZ-CHAPARRO *et al.*, 2014). A definição de desfechos de prematuridade foi estabelecida como nascimento prematuro ou parto prematuro, que se refere ao parto antes de 37 semanas de bebês nascidos vivos (PERIN *et al.*, 2022; YANG *et al.*, 2019). A ruptura pré-parto das membranas (RPPM), que ocorre antes do início

do trabalho de parto, em que a ruptura ocorre antes do parto e da 37ª semana de gestação (STADELMANN *et al.*, 2015), foi considerada como desfecho secundário.

Todos os artigos elegíveis foram avaliados com a escala Newcastle - Ottawa Quality Assessment (WELLS *et al.*, 2014), com as devidas adaptações para cada tipo de estudo. A qualidade dos estudos foi classificada em uma escala de 0, alto risco de viés, a 10, baixo risco de viés, em estudos transversais e de caso-controle; e, 0 alto risco de viés, a 9, baixo risco de viés para estudos de coorte. Os estudos que apresentaram pontuação acima da média, ≥ 5 , foram considerados com baixo risco de viés não foram

incluídos para extração e análise de dados, cujos revisores realizaram de modo independente.

RESULTADOS

A Figura 1 ilustra que somente dezessete ($n=17$) estudos preencheram os critérios de elegibilidade da revisão após a realização da metodologia proposta (Figura 1). Foi realizada a leitura completa dos artigos selecionados, que eram pesquisas transversais ($n=3$), do tipo caso-controle ($n=9$) e estudos coorte ($n=5$) e a Tabela 1 sintetiza as informações essenciais dos estudos analisados.

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos artigos.

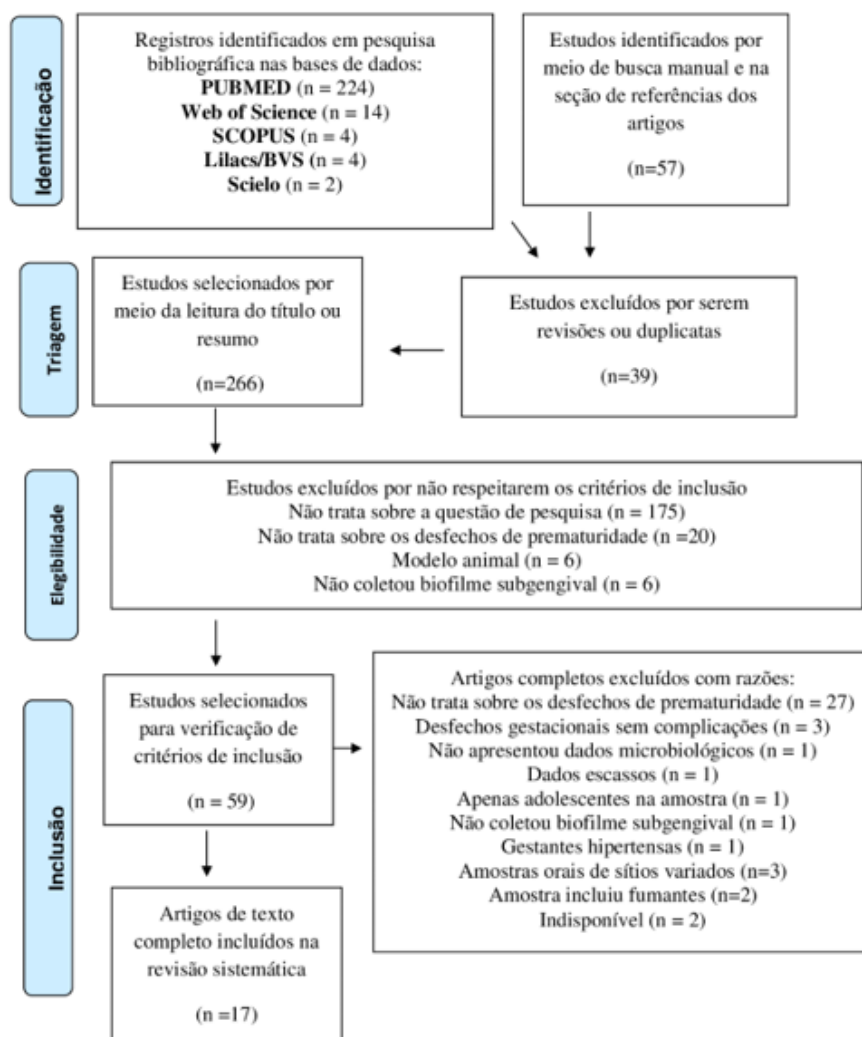


Tabela 1. Resumo das principais informações dos estudos analisados.

Autores	Local de realização	Amostra	Agentes Microbiológicos Investigados	Resultados principais
Han <i>et al.</i> , 2006	Estados Unidos	Mulheres grávidas	genes 16S e 23S rRNA, cepa de <i>Bergeyella</i> (clone AF14)	Deteção da mesma cepa de <i>Bergeyella</i> na biofilme subgengival e no líquido amniótico da paciente, e sua ausência na região vaginal, indicando que a infecção intrauterina teve origem na cavidade oral.
Gauthier <i>et al.</i> , 2011	Canadá.	Mulheres grávidas com gestação única, todas em trabalho de parto pré-termo e com a presença de <i>F. nucleatum</i> no líquido amniótico, detectado por PCR.	Primers específicos para <i>F. nucleatum</i> para detectar o DNA bacteriano nas amostras coletadas das participantes e seus parceiros após o parto.	As sequências do gene 16S rRNA de <i>F. nucleatum</i> obtidas das amostras orais e do líquido amniótico apresentaram 100% de identidade, sugerindo que a origem do <i>F. nucleatum</i> no líquido amniótico foi a cavidade oral da paciente ou de seu parceiro.
Yang <i>et al.</i> , 2019	Estados Unidos	Amostras subgengivais de mulheres grávidas no segundo trimestre da gestação.	<i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Porphyromonas gingivalis</i> <i>Prevotella intermedia</i> <i>Treponema denticola</i> <i>Tannerella forsythia</i>	Foi observada uma alta prevalência de microrganismos patogênicos, o que pode ter implicações para a saúde periodontal e resultados obstétricos, como parto prematuro e baixo peso ao nascer.
Offenbacher <i>et al.</i> (1998)	Estados Unidos	Gestantes PLBW: mulheres que tiveram partos prematuros com baixo peso ao nascer. NBW: mulheres que tiveram partos a termo com peso adequado	<i>Porphyromonas gingivalis</i> <i>Tannerella forsythia</i> <i>Treponema denticola</i> <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	Os patógenos periodontais mencionados anteriormente foram detectados em níveis mais elevados no grupo PLBW em comparação com o grupo NBW.
Dörtbudak <i>et al.</i> , 2005	Suécia	Mulheres grávidas divididas em dois grupos: Grupo Caso (Parto Prematuro) Grupo Controle (Parto a Termo)	As amostras de biofilme subgengival foram analisadas para identificar a presença de bactérias periodontais.	As bactérias do complexo laranja e vermelho foram encontradas em 100% das mulheres com parto prematuro e em 18% das mulheres com parto a termo.
Urbán <i>et al.</i> , 2006	Hungria	Mulheres grávidas com periodontite, que tiveram parto prematuro (caso) e que tiveram parto a termo (controle)	Amostras de biofilme subgengival e líquido amniótico para análise de <i>Porphyromonas gingivalis</i> , <i>Tannerella forsythia</i> , <i>Prevotella intermedia</i> .	A presença dessas bactérias foi associada a um aumento no risco de parto prematuro.
Andonova <i>et al.</i> , 2015	Croácia	Mulheres grávidas, divididas em grupo caso (com sinais de trabalho de parto prematuro e grupo controle (com	swabs gengivais para identificação dos patógenos <i>Porphyromonas gingivalis</i> , <i>Fusobacterium nucleatum</i> , <i>Actinomyces actinomycetemcomitans</i>	Níveis significativamente mais altos de patógenos periodontais anaeróbios em swabs gengivais no grupo com parto prematuro. Os efeitos conjuntos dos clusters bacterianos vermelhos e laranja

		gestação normal, que deram à luz a termo).		foram significativamente mais elevados no grupo de parto prematuro.
Buduneli <i>et al.</i> , 2005	Turquia	Mulheres no pós-parto imediato que tiveram parto pré-termo com baixo peso ao nascer (PTLBW) e mulheres que tiveram parto a termo com peso adequado ao nascer (grupo controle).	<p>Detectar 12 espécies bacterianas periodontopatogênicas de biofilme subgengival: <i>Porphyromonas gingivalis</i> <i>Prevotella intermedia</i> <i>Prevotella nigrescens</i> <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i> <i>Streptococcus intermedius</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Peptostreptococcus micros</i> <i>Campylobacter rectus</i> <i>Eikenella corrodens</i> <i>Selenomonas noxia</i> <i>Tannerella forsythia</i> <i>Treponema denticola</i></p>	Os resultados sugerem que, embora a carga bacteriana total não tenha sido maior no grupo com PTLBW, a presença de <i>P. micros</i> e <i>C. rectus</i> pode estar associada ao aumento do risco de parto pré-termo com baixo peso ao nascer. A composição específica da microbiota subgengival pode desempenhar um papel na modulação do risco de desfechos gestacionais adversos.
Lin <i>et al.</i> , 2007	Estados Unidos	Gestantes com doença periodontal, que tiveram parto pré-termo (grupo caso) e que tiveram parto a termo (grupo controle).	<p>Amostras de fluido crevicular gengival para quantificar os níveis de <i>Porphyromonas gingivalis</i> <i>Tannerella forsythia</i> <i>Prevotella intermedia</i> <i>Prevotella nigrescens</i> <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i></p>	O grupo de parto pré-termo apresentou níveis significativamente mais altos de patógenos periodontais em comparação com o grupo de parto a termo.
Mesa <i>et al.</i> , 2013	Espanha	Mulheres no pós-parto, divididas em dois grupos: mães de recém-nascidos com parto prematuro ou baixo peso ao nascer (caso) e com parto a termo e peso adequado ao nascer (controle).	<p>Contagens totais da microbiota oral incubada em condições anaeróbicas de <i>Streptococcus oralis</i> e <i>Actinomyces naeslundii</i>, and <i>pathogenic opportunist</i> <i>Capnocytophaga sp.</i>, <i>Eikenella corrodens</i></p>	O estudo identificou uma semelhança nos perfis bacterianos subgengivais entre os grupos, com predominância de bactérias anaeróbicas e comensais. Não foram observadas diferenças significativas nesses perfis entre as mães com partos prematuros/baixo peso ao nascer e as com partos a termo/peso adequado.
Stadelmann <i>et al.</i> , 2015	Suíça	56 mulheres grávidas, divididas em dois grupos: mulheres com ruptura prematura das membranas antes do termo (PPROM) e mulheres com gestações não complicadas (controle)	<p>Amostras subgengivais e amostras vaginais para análise microbiológica de <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>, <i>P. gingivalis</i>, <i>Tannerella forsythia</i> and/or <i>Treponema denticola</i>, <i>Prevotella intermedia</i>, <i>Parvimonas micra</i>, <i>Fusobacterium nucleatum</i>, <i>Campylobacter rectus</i>, <i>Eubacterium nodatum</i> <i>Eikenella corrodens</i> e <i>Capnocytophaga</i></p>	Embora o estudo não tenha identificado diferenças significativas na prevalência de bactérias entre os grupos, observou-se uma diminuição nos patógenos periodontais subgengivais do T1 (gestação) para o T2 (pós-parto) no grupo PPROM.
Calixto <i>et al.</i> , 2019	Brasil	Mulheres que deram à luz bebês com baixo peso ao nascer inferior a 2500 g e/ou prematuros (grupo	<p>Amostras de biofilme subgengival em sítios periodontais para detecção de <i>Porphyromonas gingivalis</i> (Pg), <i>Tannerella forsythia</i> (Tf), <i>Treponema denticola</i></p>	Alta frequência de patógenos periodontais na cavidade oral das mães, o estudo não encontrou evidências de associação significativa entre esses



		caso) e mulheres que deram à luz bebês a termo (grupo controle).	(Td), <i>Fusobacterium nucleatum</i> (Fn), <i>Prevotella intermedia</i> (Pi), <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> (Aa)	microrganismos e desfechos adversos na gestação, como parto pré-termo e/ou baixo peso ao nascer
Santa Cruz <i>et al.</i> , 2013	Espanha	Mulheres grávidas, divididas em dois grupos: gestantes com saúde periodontal (caso) e gestantes diagnosticadas com periodontite (controle).	Amostras microbiológicas do biofilme subgengival no grupo com periodontite processadas por cultivo anaeróbico. As espécies bacterianas analisadas incluíram: <i>Eikenella corrodens</i> <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Porphyromonas gingivalis</i> <i>Prevotella intermedia</i> <i>Tannerella forsythia</i> <i>Treponema denticola</i>	A presença e a contagem de <i>Eikenella corrodens</i> e <i>Capnocytophaga</i> spp. mostraram associação significativa com parto pré-termo e baixo peso ao nascer, respectivamente. Indicando que fatores microbiológicos específicos podem desempenhar um papel importante nos desfechos gestacionais adversos.
Cassini <i>et al.</i> , 2013	Itália	Gestantes, divididas em dois grupos: Grupo com parto pré-termo (PTB): gestantes que tiveram parto antes de 37 semanas de gestação. Grupo com parto a termo:	Deteção de seis espécies bacterianas coletadas do biofilme subgengival e no trato genital: <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> <i>Porphyromonas gingivalis</i> <i>Tannerella forsythia</i> <i>Treponema denticola</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella intermedia</i>	As espécies mais representativas no trato genital das gestantes com parto pré-termo foram <i>T. forsythia</i> , <i>T. denticola</i> e <i>P. intermedia</i> , com uma correlação positiva superior a 0,5. A presença de <i>T. denticola</i> na vagina, independentemente da quantidade, foi associada a um aumento no risco de parto pré-termo.
Hassan <i>et al.</i> , 2016	Arábia Saudita	Amostras de biofilme subgengival coletadas de mulheres no segundo trimestre da gestação.	Foram identificadas várias bactérias gram-negativas (ex.: <i>Prevotella oralis</i> , <i>Veillonella parvula</i> , <i>Porphyromonas melaninogenica</i> , <i>Porphyromonas anaerobius</i> , <i>Porphyromonas asaccharolytica</i> , <i>Campylobacter subterminale</i> , <i>Clostridium perfringens</i> , <i>Clostridium bifermentans</i> , <i>Eubacterium lentum</i> , <i>Actinomyces meyeri</i> . europepmc.org) e bactérias gram-positivas (<i>Streptococcus</i> spp., <i>Lactobacillus</i> spp., <i>Actinomyces</i> spp., <i>Fusobacterium</i> spp., <i>Bifidobacterium</i> spp., <i>Bacteroides</i> spp., <i>Propionibacterium</i> spp., <i>Eubacterium</i> spp., <i>Clostridium</i> spp., <i>Peptostreptococcus</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp., <i>Rothia</i> spp., <i>Streptococcus mutans</i> , <i>Streptococcus mitis</i> , <i>Streptococcus oralis</i>)	O sistema Vitek2 mostrou que três bactérias gram-negativas (<i>Prevotella oralis</i> , <i>Veillonella parvula</i> , <i>Porphyromonas melaninogenica</i>) e quatro gram-positivas (<i>Streptococcus mutans</i> , <i>Streptococcus mitis</i> , <i>Streptococcus oralis</i> , <i>Lactobacillus</i> spp.) apresentaram sensibilidade $\geq 95\%$ para prever o parto prematuro. O estudo concluiu que a detecção de determinadas bactérias subgengivais, utilizando técnicas laboratoriais acessíveis, pode ser útil para identificar gestantes com risco de parto prematuro.
Ye <i>et al.</i> , 2020a	Japão	Gestantes, divididas em três grupos: mulheres com trabalho de parto prematuro ameaçado (TPL), parto pré-termo com baixo peso	Amostras de saliva, biofilme subgengival e tecido placentário para detecção de: <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> <i>Porphyromonas gingivalis</i> <i>Tannerella forsythia</i> <i>Treponema denticola</i>	A quantidade de <i>P. gingivalis</i> e <i>T. forsythia</i> no biofilme subgengival e a frequência de detecção de <i>P. intermedia</i> na saliva foram maiores no grupo TPL-PLBW. A presença de <i>F. nucleatum</i> na placenta foi

		ao nascer (PLBW) e grávidas saudáveis.	<i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella intermedia</i>	significativamente associada ao TPL.
Ye <i>et al.</i> , 2020b	Japão	Gestantes, que tiveram trabalho parto pré-termo com baixo peso ao nascer (PLBW) e grávidas saudáveis	Análise de anticorpos IgG contra <i>Porphyromonas gingivalis</i> no soro das gestantes.	Níveis elevados de anticorpos IgG contra <i>P. gingivalis</i> foram significativamente associados à ocorrência de parto de bebê pequeno para a idade gestacional (PIG).

Os estudos transversais revelaram que *Bergeyella spp* parece estar presente no biofilme subgingival de maneira semelhante a outros periodontopatógenos comuns na microbiota oral (HAN *et al.*, 2006). Gauthier *et al.* (2011) detectaram a presença de *F. nucleatum* (Fn), com cepa 100% idêntica, tanto no biofilme subgingival como no líquido amniótico em gestantes com parto prematuro. Enquanto, em uma amostra c gestantes afro-americanas, não houve associação entre o parto prematuro, inflamação gengival e microbiota subgingival (Yang *et al.*, 2019).

O clássico estudo caso-controle de Offenbacher *et al.* (1998) mostrou que *Porphyromonas gingivalis* (Pg), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, (Aa) *Tannerella forsythia* (Tf) e *Treponema denticola* (Td) foram detectados em níveis mais altos em mães com bebês prematuros e de baixo peso (PBPN) comparadas ao controle. Enquanto, os patógenos periodontais dos grupos laranja e vermelho foram encontrados em 16,7% das gestantes a termo, enquanto 83,3% no grupo de prematuros (DÖRTBUDAK *et al.*, 2005). Em 2006, Urbán *et al.* detectaram que a flora anaeróbia foi significativamente maior entre as mães com os desfechos adversos da gravidez, sendo que *Pg* e *Aa* foram significativamente mais comuns entre as mães com parto pré-termo.

Os periodontopatógenos *Pg*, *Fn* e *Aa* foram estatisticamente significativamente mais frequentes em mães com partos prematuros em comparação com partos a termo (ANDONOVA *et al.*, 2015). Apesar dos periodontopatógenos poderem desempenhar um aumento no risco de PBPN, nenhuma bactéria sozinha teria relação com o desfecho prematuridade (BUDUNELI *et al.*, 2005).

No pós-parto, os níveis de *Pg*, *Tf*, *P. intermedia* (*Pi*) e *Prevotella nigrescens* (*Pn*) foram estatisticamente maiores em mães com partos prematuros em relação aos partos a termo (LIN *et al.*, 2007). O perfil bacteriano comensal e anaeróbio foi similar entre os grupos de puérperas com e sem bebês prematuros (MESA *et al.*,

2013). E a inflamação periodontal estava elevada durante gravidez e parece ser mais pronunciada nas mulheres com bebês prematuros, porém os resultados microbiológicos mostraram não haver diferenças entre os grupos (STADELMANN *et al.*, 2015). Enquanto, Calixto *et al.* (2019) observaram alta frequência de todos os periodontopatógenos em puérperas, revelando a ocorrência de taxas similares entre casos e controles, exceto *Tf* e *Aa*.

Santa Cruz *et al.*, 2013 mostraram que a presença de *Eikenella corrodens* foi significativamente relacionada ao desfecho Parto Prematuro (PP) com um Odds Ratio (OR) significativo de 12,400 (IC 95%: 0,940–163,581), indicando que a presença desse microrganismo aumenta o risco de PP em mulheres com periodontite. Em outra coorte, Cassini *et al.*, 2013 verificaram que a presença do periodontopatógeno *T. denticola* na flora vaginal é um fator de risco potencial para parto prematuro e pode ser considerado um fator de risco independente). Somado a isso, 4 bactérias subgingivais (Gram +) tiveram sensibilidade $\geq 95\%$, e 3 apresentaram especificidade $> 95\%$, reforçando que algumas bactérias subgingivais são associados ao PP e que apresentam alto poder preditivo (HASSAN *et al.*, 2016).

Seis periodontopatógenos (*Aa*, *Pg*, *Tf*, *Td*, *Fn* e *Pi*) foram detectados em amostras de placentas, sendo que a quantidade de *F. nucleatum* e a frequência de detecção de *T. denticola* estavam significativamente mais elevadas do grupo de mães com parto prematuros (YE *et al.*, 2020). Em outro estudo Ye, *et al.*, 2020 mostraram que não havia diferença na carga bacteriana de periodontopatógenos entre os grupos a termo e prematuro, apesar da elevada frequência de anticorpos IgG contra patógenos periodontais no grupo parto prematuro, porém sem diferença significativa com o grupo a termo.

DISCUSSÃO

A associação entre a disbiose na microbiota subgengival e os desfechos da prematuridade foi o objeto de pesquisa deste trabalho, uma vez que, as infecções bacterianas têm sido associadas à ocorrência de complicações gestacionais (GIANNELLA *et al.*, 2023). A disbiose periodontal é um processo lento que altera a relação simbiótica entre o hospedeiro e a microbiota, resultante da predominância de bactérias gram-negativas subgengivais sobre bactérias gram-positivas, que ocorre ao longo de um amplo período (SHAIKH *et al.*, 2018).

Revisão sistemática recente aponta que há controvérsias a respeito da associação de periodontopatógenos com complicações na gravidez, pois, apesar de estudos demonstrarem que a inflamação gerada pela doença periodontal afeta a inflamação sistêmica, pesquisas não relataram associação de bactérias anaeróbias e por gram-negativas com aumento do risco de desfechos adversos no parto (JANG *et al.*, 2021). Desse modo, procurou-se realizar o presente estudo no intuito de dar luz ao conhecimento científico o objeto de pesquisa em questão.

Encontrou-se um estudo transversal com gestantes afro-americanas, que apresenta associação entre a microbiota subgengival contendo filo *Bacteroidetes* (no qual são encontradas espécies como *Prevotella intermedia*), inflamação periodontal e parto prematuro (YANG *et al.*, 2019). Porém, há um estudo de coorte, que mostrou que *E. corrodens* está significativamente relacionada ao parto prematuro ($p = 0,022$), com maior diferença na prevalência de Gram - anaeróbicos do que em Gram + (SANTA CRUZ *et al.*, 2013). As doenças periodontais são predominantemente infecções anaeróbias gram -, tendo a composição bacteriana em indivíduos com periodontite crônica composta por periodontopatógenos do complexo vermelho no biofilme subgengival, como *P. gingivalis*, *T. denticola*, *T. forsythia* (TORRES *et al.*, 2019).

Offenbacher *et al.* (1998) detectaram *Bacteroides forsythus* (atualmente denominado *Tanerella forsythia* ou *T. forsythensis*) em níveis mais elevados em mães que tiveram bebês prematuros e de baixo peso (PBP), além de outros periodontopatógenos tradicionais. Enquanto *P. micros* (anaeróbica, Gram +) e *C. rectus* (facultativa anaeróbica, Gram -) foram associados a um aumento no

risco de PBP (BUDUNELI *et al.*, 2005), pois, apesar de serem menos comuns, essas espécies já são sugeridas como patógenos causadores da periodontite (PÉREZ-CHAPARRO *et al.*, 2014).

Em estudo de coorte com baixo risco de viés, foi observado que *Veillonella parvula* (Gram -) estava significativamente associada com maiores chances de PP (odds ratio = 11,2), e as bactérias Gram positivas, *Actinomyces meyeri* e *Clostridium bifermentans* foram significativamente associados com maiores chances de PP (11,2 e 5,1), sendo que, esta última mostrou maior precisão (intervalo de confiança de 95% = 1,5, 17,5). Adicionalmente, 4 bactérias subgengivais (Gram +) tiveram sensibilidade $\geq 95\%$, e 3 apresentaram especificidade $> 95\%$, reforçando que algumas bactérias subgengivais são associados ao PP e que apresentam alto poder preditivo (HASSAN *et al.*, 2016). Estes achados apontam que a possível associação de disbiose periodontal e prematuridade não é um processo exclusivo de bactérias gram negativas reiterando a importância da disbiose periodontal neste processo (SHAIKH *et al.*, 2018).

Embora a situação clínica periodontal não tenha sido associada ao desfecho prematuridade, os achados microbiológicos de uma série de periodontopatógenos em uma coorte de 39 gestantes com periodontite pontuam altas frequências de detecção (*F. nucleatum* (97,4%), *P. intermedia / nigrescens* (94,9%) *P. gingivalis* (76,9%) e *P. micra* (56,4%)) e altas proporções de microbiota (*P. gingivalis* (18,9%), *P. intermedia / nigrescens* (3,9%) ou *F. nucleatum* (5,5%), somente *E. corrodens* teve uma relação significativa com PP (Santa Cruz *et al.*, 2013), reforçando que o início e progressão da periodontite dependem de alterações disbióticas no microbioma periodontal (TONETTI *et al.*, 2018).

Neste contexto, outros estudos incluídos nesta revisão não apresentaram dados tão claros sobre o diagnóstico clínico da condição periodontal (ANDONOVA *et al.*, 2015; HASSAN *et al.*, 2016; YE *et al.*, 2020), mas destacaram a associação significativa entre infecção anaeróbia periodontal e desfecho adverso da gravidez (ANDONOVA *et al.*, 2015), maior prevalência de *Clostridium bifermentans* e associação com parto prematuro (HASSAN *et al.*, 2016), bem como maior quantidade da bactéria *Pg* em sítio subgengival como fator de risco potencial para parto prematuro (YE *et al.*, 2020a).

Por outro lado, há evidências de outras espécies que diminuíram o risco de prematuridade, como *P. nigrescens* e *A. actinomycetemcomitans* em PP, cujos níveis estavam significativamente mais elevados em controles do que em casos (BUDUNELI *et al.*, 2005). Contraditoriamente, *P. gingivalis*, *F. nucleatum* e *A. actinomycetemcomitans* foram estatisticamente significativamente mais frequentes em partos prematuros em comparação com partos a termo (ANDONOVA *et al.*, 2015). Além disso, distúrbios na ecologia da flora oral normal parecem alterar a gengiva em mulheres grávidas (YANG *et al.*, 2019), resultante de modificações no equilíbrio da diversidade de comunidades microbianas comensais e patogênicas (COBB *et al.*, 2017).

É importante se destacar a presença do mesmo *F. nucleatum* no biofilme subgengival e líquido amniótico em gestantes, confirmando a presença de microbiota periodontal na cavidade amniótica (GAUTHIER *et al.*, 2011), sendo evidências que patógenos periodontais e seus produtos podem atingir a placenta e o feto, indicando que a infecção intrauterina teve origem na cavidade oral (HAN *et al.*, 2006). Ademais, podem estar envolvidos no desenvolvimento e progressão da inflamação sistêmica, o que eleva o risco de parto prematuro (GIANNELLA *et al.*, 2023).

A avaliação quanto a riscos bucais, orientações de higiene bucal adequada e tratamentos para a prevenção de translocação de patógenos na periodontite (BALAN *et al.*, 2021), ainda permanece inconclusivo como esses procedimentos podem trazer mudanças nos níveis microbiológicos (ZHANG *et al.*, 2019). Assim, o paradigma recente da progressão da periodontite afirma que esta doença é induzida por uma comunidade disbiótico-sinérgica mais completa, não apenas por alguns periodontopatógenos específicos, como aqueles pertencentes ao complexo vermelho (SHAIKH *et al.*, 2018).

A possível associação entre a Sinergia Polimicrobiana e a Disbiose com os desfechos adversos da prematuridade está ganhando suporte no fato de que alguns periodontopatógenos subgengivais apresentam um risco aumentado de PBPn quando avaliados em conjunto (BUDUNELI *et al.*, 2005; LIN *et al.*, 2007), devido a progressão da doença tornar o complexo vermelho mais prevalente (SHAIKH *et al.*, 2018), destacando os efeitos integrados dos complexos microbianos tradicionais

vermelho e laranja (LIN *et al.*, 2007), porque a flora anaeróbia é mais complexa (URBÁN *et al.*, 2006).

O conceito recente de atopobiose fortalece a tese de que há uma translocação de microrganismos, em que o surgimento de bactérias em locais diferentes da sua localização habitual se associa a múltiplas doenças crônicas, não transmissíveis, e doenças inflamatórias. Nesse sentido, a infecção periodontal pode induzir a atopobiose para a placenta e desencadear inflamação e parto prematuro (GÓMEZ *et al.*, 2020).

Dessa forma, alguns periodontopatógenos apresentam comportamentos variados, ora como fator de risco e ora como fator de proteção relacionado à periodontite; diferenças estatísticas intergrupos entre comensais e anaeróbios não são encontradas, embora *P. micra* e *Capnocytophaga* sp estejam presentes apenas nos casos, e *E. corrodens* apenas nos controles (MESA *et al.*, 2013). Assim, torna-se um desafio escolher quais grupos de bactérias são mais adequados para avaliar a associação com desfechos de prematuridade (CALIXTO *et al.*, 2019).

Nesta revisão sistemática os estudos mostraram várias diferenças nos critérios de diagnóstico clínico da periodontite, (KASSAB *et al.*, 2011), deste modo, ao estudar a disbiose periodontal como fator de exposição, pode-se colaborar para o entendimento do papel da periodontite no desfecho da prematuridade.

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001 e da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Maranhão (FAPEMA) - UNIVERSAL-01284/17.

CONCLUSÃO

A presente revisão sistemática mostrou grande heterogeneidade entre os estudos incluídos. Os mecanismos sinérgicos e disbióticos exatos da microbiota periodontal ainda não estão claros e não há hipótese conclusiva de sua causalidade para o nascimento prematuro. Porém, nossos achados indicam que pode haver uma associação entre disbiose na microbiota subgengival e desfechos de prematuridade, com o papel não exclusivo dos tradicionais patógenos-chave da

periodontite e com a contribuição de bactérias gram+ neste processo.

REFERÊNCIAS

- ANDONOVA, I. *et al.* Can oral anaerobic bacteria cause adverse pregnancy outcomes? **Prilozi (Makedonska akademija na naukite i umetnostite. Oddelenie za medicinski nauki)**, [s. l.], v. 36, n. 1, p. 137–143, 2015.
- BALAN, P. *et al.* Subgingival Microbiota during Healthy Pregnancy and Pregnancy Gingivitis. **JDR Clinical & Translational Research**, [s. l.], v. 6, n. 3, p. 343–351, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1177/2380084420948779>.
- BUDUNELI, N. *et al.* Periodontal infections and pre-term low birth weight: a case-control study. **Journal of Clinical Periodontology**, [s. l.], v. 32, n. 2, p. 174–181, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2005.00670.x>.
- CALIXTO, N. R. *et al.* Detection of periodontal pathogens in mothers of preterm birth and/or low weight. **Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal**, [s. l.], 2019. DOI: <https://doi.org/10.4317/medoral.23135>.
- CASSINI, M. A. *et al.* Periodontal Bacteria in the Genital Tract: Are They Related to Adverse Pregnancy Outcome? **International Journal of Immunopathology and Pharmacology**, [s. l.], v. 26, n. 4, p. 931–939, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1177/039463201302600411>.
- COBB, C. *et al.* The oral microbiome and adverse pregnancy outcomes. **International Journal of Women's Health**, [s. l.], v. Volume 9, p. 551–559, 2017. DOI: <https://doi.org/10.2147/IJWH.S142730>.
- COPPENHAGEN-GLAZER, S. *et al.* Fap2 of *Fusobacterium nucleatum* Is a Galactose-Inhibitible Adhesin Involved in Coaggregation, Cell Adhesion, and Preterm Birth. **Infection and Immunity**, [s. l.], v. 83, n. 3, p. 1104–1113, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1128/IAI.02838-14>.
- DÖRTBUDAK, O. *et al.* Periodontitis, a marker of risk in pregnancy for preterm birth. **Journal of Clinical Periodontology**, [s. l.], v. 32, n. 1, p. 45–52, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2004.00630.x>.
- EBERSOLE, J. L. *et al.* The periodontal war: microbes and immunity. **Periodontology** 2000, [s. l.], v. 75, n. 1, p. 52–115, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1111/prd.12222>.
- FISCHER, L. A. *et al.* Placental colonization with periodontal pathogens: the potential missing link. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, [s. l.], v. 221, n. 5, p. 383–392.e3, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.04.029>.
- GAUTHIER, S. *et al.* The origin of *Fusobacterium nucleatum* involved in intra-amniotic infection and preterm birth. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, [s. l.], v. 24, n. 11, p. 1329–1332, 2011. DOI: <https://doi.org/10.3109/14767058.2010.550977>.
- GIANNELLA, L. *et al.* Microbiome Changes in Pregnancy Disorders. **Antioxidants**, [s. l.], v. 12, n. 2, p. 463, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox12020463>.
- GÓMEZ, L. A. *et al.* Porphyromonas gingivalis Placental Atopobiosis and Inflammatory Responses in Women With Adverse Pregnancy Outcomes. **Frontiers in Microbiology**, [s. l.], v. 11, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.591626>.
- HAN, Y. W. *et al.* Transmission of an Uncultivated *Bergeyella* Strain from the Oral Cavity to Amniotic Fluid in a Case of Preterm Birth. **Journal of Clinical Microbiology**, [s. l.], v. 44, n. 4, p. 1475–1483, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1128/JCM.44.4.1475-1483.2006>.
- HASSAN, K. S. *et al.* Sensitivity and specificity of subgingival bacteria in predicting preterm birth- a pilot cohort study. **International journal of health sciences**, [s. l.], v. 10, n. 4, p. 532–541, 2016.

JANG, H. *et al.* Oral microflora and pregnancy: a systematic review and meta-analysis. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 16870, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-96495-1>.

KASSAB, P. *et al.* Impact of periodontitis definition in epidemiological research. Results from the EPIPAP study in postpartum women. **European Journal of Oral Sciences**, [s. l.], v. 119, n. 2, p. 156–162, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.2011.00816.x>.

KIM, A. J. *et al.* Scaling and Root Planing Treatment for Periodontitis to Reduce Preterm Birth and Low Birth Weight: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Journal of Periodontology**, [s. l.], v. 83, n. 12, p. 1508–1519, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1902/jop.2012.110636>.

KONOPKA, T.; PARADOWSKA-STOLARZ, A. Periodontitis and risk of preterm birth and low birthweight--a meta-analysis. **Ginekologia polska**, [s. l.], v. 83, n. 6, p. 446–453, 2012.

LIN, D. *et al.* Persistently High Levels of Periodontal Pathogens Associated With Preterm Pregnancy Outcome. **Journal of Periodontology**, [s. l.], v. 78, n. 5, p. 833–841, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1902/jop.2007.060201>.

MESA, F. *et al.* Are Periodontal Bacterial Profiles and Placental Inflammatory Infiltrate in Pregnancy Related to Birth Outcomes? **Journal of Periodontology**, [s. l.], v. 84, n. 9, p. 1327–1336, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1902/jop.2012.120462>.

MOHER, D. *et al.* Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. **PLoS Medicine**, [s. l.], v. 6, n. 7, p. e1000097, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>.

OFFENBACHER, S. *et al.* Potential Pathogenic Mechanisms of Periodontitis-Associated Pregnancy Complications. **Annals of Periodontology**, [s. l.], v. 3, n. 1, p. 233–250, 1998. DOI: <https://doi.org/10.1902/annals.1998.3.1.233>.

OLIVEIRA, R. R. D. S. *et al.* Levels of Candidate Periodontal Pathogens in Subgingival Biofilm. **Journal of Dental Research**, [s. l.], v. 95, n. 6, p. 711–718, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1177/0022034516634619>.

PÉREZ-CHAPARRO, P. J. *et al.* Newly Identified Pathogens Associated with Periodontitis. **Journal of Dental Research**, [s. l.], v. 93, n. 9, p. 846–858, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1177/0022034514542468>.

PERIN, J. *et al.* Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–19: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. **The Lancet Child & Adolescent Health**, [s. l.], v. 6, n. 2, p. 106–115, 2022. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00311-4](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00311-4).

POLYZOS, N. P. *et al.* Obstetric outcomes after treatment of periodontal disease during pregnancy: systematic review and meta-analysis. **BMJ**, [s. l.], v. 341, n. dec29 1, p. c7017–c7017, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.c7017>.

POZO, E. *et al.* CORRIGENDUM TO: “Preterm birth and/or low birth weight are associated with periodontal disease and the increased placental immunohistochemical expression of inflammatory markers”. **Histology and histopathology**, [s. l.], v. 35, n. 10, p. 1211, 2020. DOI: <https://doi.org/10.14670/HH-18-282>.

SANTA CRUZ, I. *et al.* Association between periodontal status and pre-term and/or low-birth weight in Spain: clinical and microbiological parameters. **Journal of Periodontal Research**, [s. l.], v. 48, n. 4, p. 443–451, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1111/jre.12024>.

SHAIKH, H. M. *et al.* Polymicrobial synergy and dysbiosis: An overview. **Journal of Indian Society of Periodontology**, [s. l.], v. 22, n. 2, p. 101, 2018. DOI: https://doi.org/10.4103/jisp.jisp_385_17.

SHANTHI, V. *et al.* Association of pregnant women periodontal status to preterm and low-birth weight babies: A systematic and evidence-based review. **Dental research journal**, [s. l.], v. 9, n. 4, p. 368–380, 2012.



STADELMANN, P. F. M. *et al.* Increased periodontal inflammation in women with preterm premature rupture of membranes. **Clinical Oral Investigations**, [s. l.], v. 19, n. 6, p. 1537–1546, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00784-014-1371-6>.

TONETTI, M. S.; GREENWELL, H.; KORNMAN, K. S. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. **Journal of Clinical Periodontology**, [s. l.], v. 45, n. S20, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcpe.12945>.

TORRES, P. J. *et al.* Discovery of a Novel Periodontal Disease-Associated Bacterium. **Microbial Ecology**, [s. l.], v. 77, n. 1, p. 267–276, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00248-018-1200-6>.

URBÁN, E. *et al.* Distribution of anaerobic bacteria among pregnant periodontitis patients who experience preterm delivery. **Anaerobe**, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 52–57, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2005.08.001>.

WELLS, G. A. *et al.* The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomised Studies in Meta-Analyses. *Em: , 2014. Anais [...]. [S. l.: s. n.], 2014. Disponível em: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:79550924>.*

YANG, I. *et al.* Characterizing the Subgingival Microbiome of Pregnant African American Women. **Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing**, [s. l.], v. 48, n. 2, p. 140–152, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jogn.2018.12.003>.

YE, C. *et al.* The periodontopathic bacteria in placenta, saliva and subgingival plaque of threatened preterm labor and preterm low birth weight cases: a longitudinal study in Japanese pregnant women. **Clinical Oral Investigations**, [s. l.], v. 24, n. 12, p. 4261–4270, 2020a. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03287-4>.

YE, C. *et al.* The relationship between the anti-*Porphyromonas gingivalis* immunoglobulin G subclass antibody and small for gestational age delivery: a longitudinal study in pregnant Japanese women.

International Dental Journal, [s. l.], v. 70, n. 4, p. 296–302, 2020b. DOI: <https://doi.org/10.1111/idj.12548>.

ZHANG, X. *et al.* Dental Cleaning, Community Water Fluoridation and Preterm Birth, Massachusetts: 2009–2016. **Maternal and Child Health Journal**, [s. l.], v. 23, n. 4, p. 451–458, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10995-018-2659-y>.