

Governo do Distrito Federal
Secretaria de Estado de Saúde
Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde - FEPECS
Escola Superior em Ciências da Saúde - ESCS
Programa de Pós-Graduação em Ciências para a Saúde
Mestrado Profissional em Ciências para a Saúde

**REVISÕES SISTEMÁTICAS SOBRE OS
EFEITOS DA TERAPIA PERIODONTAL NÃO-
CIRÚRGICA SOBRE BIOMARCADORES
INFLAMATÓRIOS E DESFECHOS GESTACIONAIS
ADVERSOS**

Aluno: Helbert Eustáquio Cardoso da Silva

Orientadora: Prof.(a). Dr.(a). Nilce Santos de Melo

Co-orientadora: Prof.(a). Dr.(a). Cristine Miron Stefani

Brasília – DF

2016

REVISÕES SISTEMÁTICAS SOBRE OS EFEITOS DA TERAPIA PERIODONTAL NÃO- CIRÚRGICA SOBRE BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS E DESFECHOS GESTACIONAIS ADVERSOS

Dissertação de Mestrado apresentado ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências para a Saúde da Escola Superior em Ciências da Saúde, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Ciências para a Saúde.

**Linha de Pesquisa: Qualidade na
Assistência à Saúde da mulher.**

Autor: Helbert Eustáquio Cardoso da Silva
Orientadora: Prof.^a Dr.^a. Nilce Santos de Melo
Co-orientadora: Prof.^a Dr.^a. Cristine Miron Stefani

**Brasília
2016**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) Biblioteca
Central/FEPECS

586r Silva, Helbert Eustáquio Cardoso da

Revisões Sistemáticas sobre os Efeitos da Terapia Periodontal Não-Cirúrgica sobre Biomarcadores Inflamatórios e Desfechos Gestacionais Adversos / Helbert Eustáquio Cardoso da Silva. – Brasília, DF, 2016.

114 f.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Escola Superior em Ciências da Saúde, Fundação e Ensino em Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências para a Saúde, 2016.

Orientação: Prof^a. D^{ra}. Nilce Santos de Melo. Coorientação: Prof^a. Dra. Cristine Miron Stefani.

1. Doença Periodontal. 2. Cuidado Pré Concepcional. 3. Parto Prematuro. 4. Baixo Peso ao Nascer. 5. Biomarcadores Inflamatórios. I. Melo, Nilce Santos de, orient. II. Stefani, Cristine Miron, coorient. III. Título.

CDU- 616.31+618



GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL
 Secretaria de Estado de Saúde
 Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde
 Escola Superior em Ciências da Saúde
 Programa de Pós-Graduação em Ciências para a Saúde
 Mestrado Profissional em Ciências para a Saúde




TERMO DE APROVAÇÃO


HELBERT EUSTÁQUIO CARDOSO DA SILVA

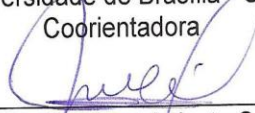
“Relação do tratamento da Doença Periodontal Pré-gestacional e o uso de marcadores inflamatórios periodontais na prevenção do parto prematuro, baixo peso ao nascer e pré-eclâpsia”

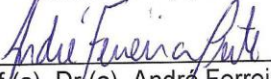
Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências para Saúde, pelo programa de Pós – Graduação *Stricto Sensu* em Ciências para a saúde da Escola Superior em Ciências da Saúde, da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde.

Aprovada em: 07 de abril de 2016.


 Prof.(a). Dr.(a). Nilce Santos de Melo
 Universidade de Brasília - UnB
Orientador (a)


 Prof.(a). Dr.(a). Cristine Miron Sthefani
 Universidade de Brasília - UnB
 Coorientadora


 Prof.(a). Dr.(a). Levy Aniceto Santana
 Programa de Pós – Graduação *Stricto Sensu* em Ciências para a saúde da
 Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde.
 Examinador (a) Interno


 Prof.(a). Dr.(a). André Ferreira Leite
 Universidade de Brasília - UnB
 Examinador (a) Externo

Brasília, 2016.

Dedico a Deus, pelo discernimento e persistência; a minha família, pelo apoio e paciência; aos meus amigos, pela compreensão; e ao meu companheiro pela presença e olhar terno com as minhas dificuldades.

AGRADECIMENTOS

Início os meus agradecimentos a Deus que me fez perceber que, a cada passo nesse calvário, haveria alento nos olhares das pessoas especiais que estiveram ao meu lado nessa estrada.

Aos meus pais, Josino e Maria de Lourdes, meu sublime agradecimento, pelo dom da vida, pelos ensinamentos aprendidos juntos nessa jornada e pela paciência com as minhas dificuldades.

Aos meus irmãos, Thiago Henrique e Alexandre Augusto, pelo exemplo de seres humanos e de grandiosidade nos princípios e valores que me fazem ver o quão pequeno sou diante daquilo que deveria ser e o que realmente sou.

Ao meu companheiro, Roberto Cerutti Novaes, que desde o início sempre me incentivou a ser uma pessoa melhor e me acompanha como um grande incentivador das minhas lutas e batalhas pelo crescimento.

Às minhas orientadoras, Dra Nilce Santos de Melo e, em especial, a Dra Cristine Miron Stefani, pela disponibilidade, companheirismo e dedicação em guiar pelos árduos caminhos do aprendizado baseado em evidência e das descobertas em benefício à coletividade por meio da evidência científica.

Aos meus amigos do Mestrado, que juntos dividimos alegrias, dificuldades e sorrisos durante esses dois anos de estudos.

Aos professores do Mestrado que, com paciência e motivação, trouxeram o desafio de trabalhar com algo muito maior que o cotidiano, dando a oportunidade de crescermos como seres humanos e melhorando como profissionais.

A Dra Glauca Nize dos Santos que, esteve presente nos momentos de grande provação, mostrando-se uma amiga de grande valor, ouvindo as minhas dificuldades, incentivando a mudanças e estimulando para que o objetivo fosse atingido. Sua presença sempre foi razão de elevada estima e sua disponibilidade em ajudar e me ensinar demonstra a cumplicidade e solidariedade que lhe é característica. Obrigado pelo apoio!!!

Aos colegas de trabalho na Unidade de Odontologia do Hospital Regional de Sobradinho, na pessoa da Dra Rafaela Gallerani, que sempre me incentivaram e participaram intensamente da minha luta contra as adversidades em estudar com palavras de apoio e atitudes de intensa consideração.

Finalmente, agradeço à Secretaria de Saúde – SES pelo incentivo a capacitação e valorização dos seus servidores, como forma de levar um atendimento de melhor qualidade aos usuários do Sistema Único de Saúde – SUS e, dessa forma, atingir a excelência na qualidade das ações e serviços prestados à comunidade.

Obrigado a todos!!!!

“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê”.

(Arthur Schopenhauer)

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- BPN – Baixo Peso ao Nascer
- PBP – Profundidade de Bolsa Periodontal
- CAL – *Clinical Attachment Loss* (perda de inserção clínica)
- DP – Doença Periodontal
- et al.* – *et alii* (e outros)
- EUA – Estados Unidos da América
- FSG – Fluido do Sulco Gengival
- IC – Intervalo de Confiança
- IL-1 β – Interleucina um-beta
- IL-6 – Interleucina seis
- IL-8 – Interleucina oito
- IL-10 – Interleucina dez
- IL-12p70 – Interleucina doze
- IL-17 – Interleucina dezessete
- IG – Índice Gengival
- IP – Índice de Placa
- IPTB – *Indicated Preterm Delivery* (parto prematuro indicado)
- LBW – *Low Birth Weight* (baixo peso ao nascer)
- LILACS – Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
- M-H – *Mantel-Haenszel Model* (modelo Mantel-Haenszel)
- MeSH – *Medical Subject Headings* (sistema de metadados médicos)
- MCP-1 – *Monocyte Chemoattractant Protein-1*
- OMS – Organização Mundial de Saúde
- OR – *odds ratio*
- ORa – *odds ratio adjusted*
- PD – *Periodontal Disease* (doença periodontal)
- PCR – Proteína C-reativa
- PESA – *Periodontal Epithelial Surface Area* (Área de superfície epitelial periodontal)
- PISA – *Periodontal Inflamed Surface Area* (Área de Superfície Periodontal inflamada)
- PIC – Perda de Inserção Clínica
- PGE2 – Prostaglandina E2
- PP – Parto Pré-termo
- PBPN – Prematuro com Baixo Peso ao Nascer

PPD – *Probing Pocket Depth* (profundidade de bolsa peridontal)
PS – Profundidade de Sondagem
PRISMA – *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*
PTB – *Preterm Birth* (nascimento prematuro)
PTLBW – *Preterm Low Birth Weight* (nascimento prematuro de baixo peso)
RANTES – *Regulated upon Activation, Normal T-cell Expressed, and Secreted*
RNBP – Recém-nascido de Baixo Peso
RR – *Risk Relative* (risco relativo)
RS – Revisão Sistemática
Scielo – *Scientific Eletronic Library Online* (Biblioteca eletrônica científica)
SINASC - Sistema Nacional de Nascidos Vivos
SS – Sangramento à Sondagem
SPT – *Supportive Periodontal Treatment* (tratamento periodontal de suporte)
SPTB – *Spontaneous Preterm Delivery* (parto prematuro espontâneo)
TNF- α – Fator de Necrose Tumoral Alfa

RESUMO

Introdução: Estudos realizados com o intuito de tratar a doença periodontal durante a gravidez, visando a redução de desfechos gestacionais adversos, apresentaram resultados conflitantes, sendo difícil estabelecer alguma evidência científica sobre o assunto. A possível relação entre Doença Periodontal (DP) e desfechos adversos na gestação foi levantada há tempos. A ocorrência do parto normal está ligada a um processo de indução inflamatória que constitui um gatilho de trabalho de parto. A DP, da mesma forma, induz a liberação de vários mediadores químicos inflamatórios, inclusive a PGE2 e citocinas inflamatórias, e essas podem agir como estímulos externos à distância por estresse inflamatório. Assim, a medição de biomarcadores inflamatórios, local ou sistêmica, pode ser utilizada para determinar o estado da inflamação periodontal, e o resultado da terapia periodontal não-cirúrgica em gestantes, no intuito de corroborar a plausibilidade biológica desse quadro.

Objetivos: Realizar duas revisões sistemáticas sobre o tema, sendo a primeira delas com meta-análise, para determinar o efeito da terapia periodontal não-cirúrgica no período pré-concepcional ou durante a gestação sobre desfechos gestacionais adversos, especificamente parto prematuro, baixo peso ao nascer e pré-eclâmpsia; e, a segunda, para analisar os efeitos da terapia periodontal não-cirúrgica durante a gestação sobre biomarcadores inflamatórios e desfechos gestacionais adversos. **Metodologia:** As revisões sistemáticas foram realizadas de acordo com o protocolo descrito pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), no período de julho de 2015 a março de 2016. Foram avaliados ensaios clínicos randomizados e não-randomizados com gestantes portadoras de periodontite crônica, tratadas antes ou após a concepção, comparadas com gestantes sem tratamento, além da avaliação dos biomarcadores inflamatórios antes e após o tratamento periodontal não-cirúrgico, relativa aos resultados adversos da gravidez. O efeito da terapia periodontal foi avaliado em gestantes considerando-se os seguintes desfechos adversos: prematuridade (nascimento < 37

semanas ou < 35 semanas), baixo peso ao nascer (< 2.500g) e pré-eclâmpsia. **Resultados:** Em cada revisão realizada, foram encontrados quatro estudos que preencheram os critérios de inclusão, nos quais mulheres que receberam terapia periodontal não-cirúrgica (raspagem e alisamento radicular) durante a gestação foram comparadas com mulheres que não receberam tratamento ou receberam profilaxia e orientação de higiene oral. No primeiro estudo, a meta-análise não mostrou redução nos partos prematuros < 37 semanas (1.11; IC95%: 0,89 - 1,37; p = 0,36), partos prematuros < 35 semanas (0.93; IC95%: 0,77-1,13; p = 0,46), baixo peso ao nascer (1.03; IC95%: 0,74 - 1.43; p = 0,87) e pré-eclâmpsia (1.25; IC95%: 0,58 - 2,70; p = 0,56) entre os grupos teste e controle. Não foram encontrados ensaios clínicos com análise do efeito do tratamento periodontal pré-concepcional. Na segunda revisão sistemática, a terapia periodontal não-cirúrgica durante a gravidez reduziu os níveis de biomarcadores inflamatórios periodontais no fluido crevicular gengival (FSG) e alguns do soro do sangue, mas foi ineficaz na redução dos biomarcadores no sangue do cordão umbilical, não demonstrando relação clara com os desfechos gestacionais.

Conclusão: O tratamento periodontal durante a gestação não reduz a ocorrência de desfechos gestacionais adversos, embora melhore os parâmetros clínicos periodontais, diminua os níveis de biomarcadores inflamatórios periodontais presentes no fluido do sulco gengival e reduza os níveis de CPR e IL-6rs no soro. O efeito do tratamento periodontal pré-concepcional sobre desfechos gestacionais adversos permanece sem resposta na literatura. Possivelmente o tratamento periodontal durante a gestação seja tardio para controlar os efeitos das inflamações local e sistêmica desencadeadas por microorganismos patogênicos.

Palavras-chave: Doença periodontal, Cuidado pré-concepcional, Parto prematuro, Baixo peso ao nascer, Pré-eclâmpsia, biomarcadores inflamatórios, revisão sistemática.

ABSTRACT

Introduction: Studies performed with the intention of treat periodontal disease during pregnancy, aiming at reducing adverse pregnancy outcomes showed conflicting results, and some hypotheses were in search of explanations. Possibly periodontal treatment during pregnancy is delayed to control the effects of local and systemic inflammation triggered by pathogenic microorganisms, or perhaps lacking the clinical or laboratory evidence of the effectiveness of periodontal therapy on inflammation installed. In these cases, measurement of inflammatory biomarkers, locally or systemically, may be used to determine the state of periodontal inflammation, and the result of non-surgical periodontal therapy. **Objectives:** To conduct two systematic reviews, the first of them with meta-analysis to determine the effect of periodontal therapy nonsurgical in the preconception period or during pregnancy on adverse pregnancy outcomes, particularly premature birth, low birth weight and preeclampsia; and the second to analyze the effects of non-surgical periodontal therapy during pregnancy on inflammatory biomarkers and adverse pregnancy outcomes. **Methods:** Systematic reviews were performed according to the protocol described by Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), from July 2015 to March 2016. We evaluated randomized controlled trials and non-randomized pregnant women with periodontitis chronic, treated before or after conception, compared with pregnant women without treatment, besides the evaluation of inflammatory biomarkers before and after periodontal treatment nonsurgical relating to adverse pregnancy outcomes. The effect of periodontal therapy was evaluated in pregnant women considering the following adverse outcomes: prematurity (birth < 37 weeks or < 35 weeks), low birth weight (< 2,500g) and preeclampsia. **Results:** In each review conducted we found four studies that met the inclusion criteria, in which women who received nonsurgical periodontal therapy (scaling and root planing) during pregnancy were compared with women who received no treatment or received prophylaxis and oral hygiene care. In the first study, the meta-analysis showed no

reduction in preterm birth < 37 weeks (1.11; 95% CI: 0.89 - 1.37; p = 0.36), preterm birth < 35 weeks (0.93; 95% CI: 0.77 - 1.13; p = 0.46), low birth weight (1.3; 95% CI: 0.74 - 1.43; p = 0.87) and preeclampsia (1.25; 95% CI: 0.58 - 2.70; p = 0.56) between the test and control groups. There were no clinical trials examining the effect of preconception periodontal treatment. In the second systematic review, non-surgical periodontal therapy during pregnancy reduced levels of periodontal inflammatory biomarkers in gingival crevicular fluid (GCF) and some blood serum, but was ineffective in reducing the biomarkers in blood umbilical cord, showing no clear relationship with the pregnancy outcomes. **Conclusion:** Non-surgical periodontal therapy during pregnancy does not reduce the occurrence of adverse pregnancy outcomes, although better periodontal clinical parameters; decrease periodontal of inflammatory biomarkers levels present in gingival crevicular fluid and reduce CPR and IL-6 RS levels in serum. The effect of preconception periodontal treatment on adverse pregnancy outcomes remains unanswered in the literature. Possibly periodontal treatment during pregnancy is delayed to control the effects of local and systemic inflammation triggered by pathogenic microorganisms.

Key words: periodontal disease, preconception care, Preterm delivery, low birth weight, preeclampsia, inflammatory biomarkers, systematic review.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
2. REFERENCIAL TEÓRICO	23
2.1. ASSOCIAÇÃO ENTRE A DOENÇA PERIODONTAL E O PARTO PREMATURO, BAIXO PESO AO NASCER E PRÉ-ECLÂMPsia.....	23
2.2. EFEITO DO TRATAMENTO PERIODONTAL SOBRE O PARTO PREMATURO, BAIXO PESO AO NASCER E PRÉ-ECLÂMPsia.....	30
2.3. ASSOCIAÇÃO ENTRE O TRATAMENTO DA DOENÇA PERIODONTAL ANTES DA CONCEPÇÃO E OS EFEITOS ADVERSOS DA GRAVIDEZ.....	34
2.4. NÍVEIS DE BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS PERIODONTAIS PÓS-TERAPIA PERIODONTAL NÃO-CIRÚRGICA, E SUA INFLUÊNCIA NOS DESFECHOS GESTACIONAIS ADVERSOS.	37
3. OBJETIVOS	41
4. METODOLOGIA	42
5. ARTIGOS E PRODUTOS	45
5.1. ARTIGO DE REVISÃO 1	45
“PERIODONTAL THERAPY PRECONCEPTION OR DURING PREGNANCY ON ADVERSE GESTATIONAL OUTCOMES: SYSTEMATIC REVIEW.”	45
5.2. ARTIGO DE REVISÃO 2.....	72
“EFFECT OF INTRA-PREGNANCY NON-SURGICAL PERIODONTAL THERAPY ON INFLAMMATORY BIOMARKERS AND GESTATIONAL ADVERSE OUTCOMES: A SYSTEMATIC REVIEW.”	72
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	101
REFERÊNCIAS	103
ANEXOS	111
FOLHA DE SUBMISSÃO DO ARTIGO	114

1. INTRODUÇÃO

As infecções periodontais são genericamente classificadas em gengivite, caracterizada como uma reação inflamatória localizada nos tecidos supra-alveolares, sem a ocorrência de perda óssea; e periodontite, que se diferencia pela presença de destruição do tecido conjuntivo e do tecido ósseo alveolar. Sua etiologia está relacionada à ação de bactérias que iniciam o processo inflamatório gengival, podendo invadir tecidos, ocasionando o acesso de mediadores inflamatórios ao organismo (LINDHE, 2010; MEALEY & KLOKKEVOLD, 2011).

A teoria da infecção focal, proposta pelo médico britânico Willian Hunter em 1900, postula que os patógenos bucais seriam responsáveis por uma variedade de complicações sistêmicas não facilmente reconhecidas como de natureza infecciosa, sugerindo uma ligação entre o efeito das infecções orais e as condições sistêmicas. Embora tenha sido desacreditada em 1940, e apesar de sugerir a relação de causa-efeito sem demonstrar o mecanismo dessa interação, a teoria da infecção focal estimulou muitos estudos nas áreas de microbiologia e imunologia, buscando a possível relação entre as doenças periodontais e condições sistêmicas variadas, dando origem ao ramo da periodontia chamado Medicina Periodontal (MEALEY & KLOKKEVOLD, 2011).

Assim, há vinte anos surgiram as primeiras análises ligando a Doença Periodontal (DP) ao parto prematuro e aos bebês de baixo peso, propondo que a liberação de mediadores inflamatórios poderia representar a causa provável dessa associação (OFFENBACHER *et al.*, 1996; PAGE, 1998).

A prevalência mundial de partos prematuros é de aproximadamente 9,6% de todos os partos, sendo cerca de 12,9 milhões de nascimentos (BECK *et al.*, 2010), apresentando desigualdades pelos continentes. Os Estados Unidos da América (EUA) possuem taxa de 12% a 13%, no continente europeu varia de 5% a 9% e no continente africano uma média de 18%. Em países industrializados, a taxa de Parto Prematuro (PP) permanece estável há 10 anos, sendo que nos EUA a prevalência aumentou de 9,5%, em 1981, para 12,7%, em 2005. Mulheres de origens negra, afroamericana e afro-caribenha são associadas, na literatura, a um maior risco de PP (RAKOTO-ALSON *et al.*, 2010). Nos EUA, entre mulheres brancas, a taxa de prematuridade varia de 5% a 9%, enquanto mulheres negras apresentam taxa de 16% a 18 % (MARTIN *et al.*, 2007).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define o PP como o nascimento antes de 37 semanas completas, e Recém-Nascido de Baixo Peso (RNBP) aquele com menos de 2.500 gramas (WHO, 2010). A prematuridade apresenta-se como uma das maiores causas da mortalidade infantil, sendo também um fator de morbidade neurológica (CASTRO *et al.*, 2012). Estima-se que anualmente nasçam cerca de 15 milhões de recém-nascidos prematuros no mundo, representando mais de um em cada 10 nascimentos (WHO, 2012).

No relatório da OMS, o Brasil aparece como o décimo país do mundo com maior número absoluto de partos prematuros, com prevalência de prematuridade de 9,2% (WHO 2012). No Brasil, dados oficiais coletados a partir do Sistema Nacional de Nascidos Vivos (SINASC), entre 2000 e 2010, mostram um discreto aumento da prevalência de prematuridade de 6,8% para 7,2%, em média (SILVEIRA *et al.*, 2008), com variação entre 5,6% e 8,2% nas regiões Norte e Sudeste, respectivamente (BRASIL, 2012). As regiões com maiores prevalências são o

Sudeste e o Sul, com as menores taxas no Norte e Nordeste. Esses achados paradoxais não estão de acordo com o nível de desenvolvimento das distintas regiões, nem com o comportamento de outros indicadores de saúde materno infantil (UNICEF 2016). Os dados brasileiros estão, portanto, no mesmo patamar de países industrializados.

O estudo do peso do bebê ao nascer evidencia a atuação de fatores de natureza distinta, sendo sua distribuição diferente e específica para as diferentes populações, em detrimento das condições de vida, podendo ser classificado como um bom indicador de qualidade de vida. (LIMA *et al.*, 2013). Há indícios de uma associação entre o baixo peso ao nascer e a morbi/mortalidade neonatal e infantil (PAULA, 2010; FERRAZ & NEVES, 2011). O peso ao nascer é empregado como um parâmetro de maturidade, como um importante determinante da sobrevivência e do desenvolvimento infantil e um dos fatores associados à maior probabilidade de morte no período neonatal (SOARES & MENEZES, 2010; BORBA *et al.*, 2014).

Em relação às taxas das síndromes hipertensivas da gravidez, nos países desenvolvidos, ocorrem entre 2% e 8% das gestações, podendo, no Brasil, chegar a 30%, representando a terceira causa de morte materna no mundo e a principal causa de morte materna no Brasil. Esses altos índices de mortalidade são decorrem de uma grande quantidade de complicações, como a progressão da hipertensão, a pré-eclâmpsia superposta, eclâmpsia, descolamento prematuro de placenta normoinserida, síndrome HELLP, tromboembolismo, edema pulmonar, hemorragia cerebral, encefalopatia, insuficiência renal e hepática (SOUZA *et al.*, 2010).

Muitos dos fatores de risco para a DP são comumente encontrados na ocorrência do PP entre eles, aspectos socioeconômicos como renda, escolaridade, condição nutricional, tabagismo, etilismo, idade e aspectos biológicos sistêmicos,

como diabetes e hipertensão. (ZADEH-MODARRES *et al.*, 2007; PYSCOIA *et al.*, 2012; MACEDO *et al.*, 2014). Com o crescimento do feto na unidade uterina, cresce a necessidade de nutrientes, levados pelo cordão umbilical, e diminui o espaço interno. À medida que a gravidez progride, ocorre um aumento no nível de prostaglandina E₂ (PGE₂) e citocinas inflamatórias, tais como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e Interleucina um-beta (IL-1 β) até o limite crítico que promove a indução da ruptura da membrana da bolsa amniótica, contração uterina, dilatação cervical e o parto. Por esse motivo, a ocorrência do parto normal está ligada a um processo de indução inflamatória que constitui um gatilho de trabalho de parto. Da mesma forma, a DP, induz a liberação de vários mediadores químicos inflamatórios, inclusive a PGE₂ e citocinas inflamatórias, e essas podem agir como estímulos externos a distância por estresse inflamatório (MADIANOS *et al.*, 2013).

Vários estudos epidemiológicos encontraram uma associação entre doença periodontal e risco da ocorrência de resultados adversos da gravidez (OFFENBACHER *et al.*, 2001; JEFFCOAT *et al.*, 2001; LÓPEZ *et al.*, 2002; CARTA *et al.*, 2004; MOLITERNO *et al.*, 2005). Entretanto, estudos realizados com o intuito de tratar a DP durante a gravidez, visando à redução de desfechos gestacionais adversos, não apresentaram resultados consistentes. Ensaio clínico randomizado e estudos observacionais não demonstraram consistente redução do risco de PP, Baixo Peso ao Nascer (BPN) ou pré-eclâmpsia após tratamento periodontal durante a gravidez, com dúvidas acerca da efetividade e o momento mais adequado para o tratamento.

O tratamento periodontal durante a gestação pode ser tardio para diminuir os efeitos da inflamação local e sistêmica provocados por microorganismos orais. O tratamento periodontal por raspagem e alisamento radicular pode levar a uma

bacteremia, provocando inflamação sistêmica com complicações na gravidez. Além disso, o baixo número de sessões do tratamento periodontal devido a fatores de segurança pode diminuir a eficácia quanto à prevenção e à progressão da doença periodontal (XIONG *et al.*, 2011).

A hipótese em estudo é que o tratamento da DP durante a gestação pode ser tardio para reduzir o processo inflamatório local e sistêmico que está relacionado com os desfechos gestacionais adversos. Uma vez a cascata inflamatória ativada durante a gravidez por via hepática, os tratamentos realizados nesse período seriam ineficazes na redução de desfechos gestacionais adversos (GOLDENBERG *et al.*, 2006). Dessa forma, poder-se-ia supor que o tratamento iniciado antes, ou o mais cedo possível, seria benéfico para mulheres portadoras de periodontite que desejam engravidar (BOGGERS *et al.*, 2006).

Assim, como hipótese decorrente da suposição que o tratamento durante a gravidez é tardio, o melhor momento para iniciar o tratamento periodontal seria na fase pré-gestacional. Se comprovada a eficiência em reduzir as taxas dos desfechos gestacionais adversos, o tratamento periodontal pré-gestacional poderia ser aplicado em países de baixa e média renda, onde as desigualdades sociais limitam ou restringem o acesso a serviços de saúde odontológica. Basicamente, o tratamento consiste em raspagem e alisamento radicular que, quando realizado antes da gestação, se torna mais aceitável e menos estressante para a futura gestante (XIONG *et al.*, 2011).

Nesse contexto, o tratamento periodontal antes da concepção poderia ser mais eficaz devido a possibilidade de ser mais intensivo, com maior número de sessões e com uso concomitante de coadjuvantes, como antissépticos e antibióticos, em comparação com o tratamento durante a gravidez.

Ainda, o tratamento antes da concepção poderia fornecer mais evidências científicas para avaliar a relação causal entre a doença periodontal e desfechos adversos da gravidez. Caso constatado efeito benéfico do tratamento periodontal antes da concepção, mudanças de protocolos clínicos poderiam reduzir os índices de prematuridade em todo o mundo, sendo indicado no caso de planejamento da priméria gravidez e no espaço interpartais (XIONG *et al.*, 2011).

Paralelamente, ampliar o conhecimento atual sobre a relação entre a doença periodontal e os desfechos gestacionais adversos é fundamental. Outra hipótese em estudo consiste na verificação da efetividade da terapia periodontal não-cirúrgica no controle da periodontite, o que usualmente não é realizada nos estudos clínicos. Essa verificação poderia ser clínica, por meio de sessões de terapia periodontal de suporte (JEFFCOAT *et al.*, 2011), ou laboratorial, com medição de biomarcadores inflamatórios.

Uma vez que há aumento dos níveis dos biomarcadores inflamatórios periodontais em pacientes portadores de periodontite, eles poderiam atuar como indutores externos do trabalho de parto (MADIANOS *et al.*, 2013; IDE & PAPAPANOU 2013). A terapia periodontal reduz marcadores inflamatórios em não gestantes (OROZCO *et al.*, 2006; THUNELL *et al.*, 2010). Nessa lógica, a redução de biomarcadores locais ou sistêmicos após a terapia periodontal não-cirúrgica poderia estar relacionada à redução da ocorrência dos desfechos gestacionais adversos (SHARMA *et al.*, 2009; FIORINI *et al.*, 2013).

Traçando uma linha temporal na gestação, tem-se o gradual aumento de citocinas inflamatórias, cujo ápice será a indução do parto a termo. O aumento gradual dessas citocinas é fisiologicamente esperado, mas, em gestantes portadoras de periodontite, considerada um estado de constante inflamação e liberação de

citocinas, esse incremento gradual poderia ser precipitado. Dessa forma, o tratamento, na forma de uma única intervenção isolada, não seria capaz de impedir que os índices atinjam os níveis críticos que disparam o processo do parto. Ou seja, para diminuir os riscos de desfechos adversos, os níveis de citocinas inflamatórias deveriam ser efetivamente reduzidas pelo tratamento periodontal, no período pré-concepção.

Diante desse referencial teórico, foram elaboradas duas questões focadas a partir das quais foram desenvolvidas duas revisões sistemáticas:

1. A terapia periodontal não cirúrgica antes da concepção, ou durante a gestação, influencia a ocorrência do parto prematuro, baixo peso ao nascer e pré-eclâmpsia em mulheres com periodontite crônica?
2. Em mulheres grávidas com periodontite crônica, a terapia periodontal não cirúrgica altera o nível de biomarcadores inflamatórios ou a ocorrência de parto prematuro, baixo peso ao nascer e pré-eclâmpsia?

2. REFERENCIAL TEÓRICO

Infecções podem ser apontadas como uma das prováveis causas de PP, BPN e pré-eclâmpsia, relacionando-se com 30% a 50% dos casos. A infecção bacteriana da membrana placentária pode gerar uma condição fortemente associada à ruptura prematura de membranas e PP. Todavia, muitos casos de infecção da membrana placentária, diagnosticados histologicamente, não são relacionados com infecção ativa do trato geniturinário e os resultados da cultura são negativos, os quais indicam que a infecção local não é a única causa. Dessa forma, suspeita-se que infecções distantes do complexo placentário ou do trato genito-urinário poderiam apresentar risco para o PP, BPN e pré-eclâmpsia, como um resultado de produtos bacterianos translocados, como endotoxinas de forma indireta ou a ação de mediadores inflamatórios produzidos pela gestante (ou ambos) (MCGAW *et al.*, 2002).

Várias pesquisas foram realizadas visando estabelecer a relação da DP com o PP, BPN e pré-eclâmpsia, tendo como foco tanto a associação entre a DP e o PP/BPN como também o efeito do tratamento da DP sobre o PP/BPN (LÖE & SILNESS *et al.*, 1963; COHEN *et al.*, 1971; BANOCZY *et al.*, 1978).

2.1. ASSOCIAÇÃO ENTRE A DOENÇA PERIODONTAL E O PARTO PREMATURO, BAIXO PESO AO NASCER E PRÉ-ECLÂMPSIA.

Gibbs *et al.* (1992) apresentaram a existência de ligação entre a infecção periodontal sub-clínica e o parto pré-termo. Segundo os autores, a evidência da infecção sub-clínica como causa de parto pré-termo é fundamentada pelo elevado nível de proteína C-reativa no soro da mãe e de ácidos orgânicos no fluido amniótico anormais em algumas pacientes.

Offenbacher *et al.* (1996) avaliaram 124 mulheres grávidas no pós-parto quanto à associação entre a DP e o parto pré-termo, com o controle de outros fatores de risco. A DP representou um fator de risco previamente não reconhecido e significativo para o parto pré-termo.

Davenport *et al.* (2002) avaliaram 236 mulheres com parto pré-termo, constituindo o grupo teste e 507 mulheres de uma amostra aleatória, compondo o grupo controle. Os fatores de risco para a DP e para prematuros de BPN foram apurados por questionário e pelo registro da maternidade. Os autores observaram que o risco para o parto pré-termo diminuiu com o aumento da profundidade da bolsa. Não foi encontrada qualquer evidência da associação entre prematuros de BPN e a doença periodontal, não dando suporte para uma ação específica no intuito de melhorar a saúde periodontal de mulheres grávidas, como forma de aperfeiçoar os resultados na gravidez. Esse resultado mostra que não há consenso sobre o tema.

Mokeem *et al.* (2004) verificaram a prevalência da DP e do PP entre gestantes sauditas em um hospital universitário da cidade de Riyadh. De um total de 415 gestantes entrevistadas, no período de dezembro de 2002 a janeiro de 2003, foram selecionadas 90 puérperas na proporção de 1:2, sendo divididas em grupo teste com 30 mulheres e grupo controle com 60 mulheres. Foi aplicado um questionário para a coleta de dados periodontais e sobre o PP de baixo peso, sendo

utilizados também os registros maternos do hospital. A prevalência total do parto pré-termo encontrada foi de 11,3% (47/415) sendo elevada a prevalência da doença periodontal. Segundo os autores, o risco de parto pré-termo permaneceu alto com o aumento da doença periodontal, a respeito do controle de outros fatores de risco, como idade, fumo e classe social, havendo uma relação entre a DP e o PP de baixo peso.

Lunardelli e Peres (2005) estudaram a relação entre a DP e a gravidez, crianças de baixo peso ou nascidas prematuramente. Os autores observaram que não existia relação estatística significativa entre a DP e o nascimento de baixo peso. Já a associação entre a DP e a prematuridade foi observada, embora pudesse estar confundida com variáveis relativas à saúde materna.

Skulbdol et al. (2006) compararam a presença de bactéria subgengival e a situação periodontal em mulheres escandinavas, quanto ao nascimento prematuro e na gravidez normal. As mulheres foram divididas em dois grupos, um de controle (com idade gestacional entre 38 e 41 semanas) e outro de teste (com idade gestacional abaixo de 35 semanas). Foram verificadas medidas periodontais com índice de placa (IP), profundidade da bolsa periodontal (PBP), sangramento a sondagem (SS), distância interproximal da junção cimento-esmalte e a crista óssea, além da análise da placa subgengival, em ambos os grupos. Os autores não encontraram relação entre o nascimento prematuro e a periodontite.

Macedo et al. (2014) avaliaram a DP e sua associação com o PP a partir das duas definições mais comumente utilizadas e a relação dos comportamentos de saúde bucal durante a gravidez. O estudo avaliou mulheres na faixa etária de 18 a 40 anos, em um total de 294 sujeitos de pesquisa (grupo teste = 74 mulheres e grupo controle = 222 mulheres). Os dados demográficos, sócioeconômicos e

comportamentais foram coletados nas primeiras 48 horas após o parto. A DP foi avaliada de acordo com as duas definições utilizadas: quatro ou mais dentes com sítios com profundidade de sondagem ≥ 4 mm e nível de inserção clínico de ≥ 3 mm (definição 1); ou pelo menos um sítio com profundidade de sondagem e nível de inserção clínico de ≥ 4 mm (definição 2). A DP, segundo a definição 1, não foi associada ao parto pré-termo, entretanto, foi encontrada relação entre a definição 2 e a ocorrência do parto pré-termo. O aumento do apetite, baixa frequência de escovação dentária diária foram relacionados com o nascimento prematuro, independente da definição utilizada.

Martinez et al. (2012) realizaram um estudo prospectivo de caso-controle para avaliar a associação da periodontite materna, segundo as recentes definições publicadas nos EUA e na Europa e o PP. Quatrocentas e vinte mulheres participaram da pesquisa, dividida em dois grupos: um grupo teste com 84 mulheres com o parto entre 22 a 34 semanas e um grupo controle com 345 mulheres com parto ≥ 37 semanas. O exame periodontal foi realizado entre 24-72 horas após o parto, sendo a presença de periodontite identificada de acordo com as definições utilizadas no estudo. Todas as mulheres apresentavam periodontite pela definição europeia, entretanto, no caso da definição americana, o grupo teste teve mais casos de periodontite severa que o grupo controle. Após o ajuste das variáveis de confusão, a associação entre o PP e a periodontite persistiu com maior significância entre mulheres com periodontite severa, se comparada com mulheres sem periodontite. Os autores concluíram que o PP está associado à periodontite quando as definições americanas são usadas. Entretanto, a definição europeia revelou-se imprópria para a população estudada devido à generalidade do conceito da patologia periodontal.

Mesa et al. (2013), em estudo de caso-controle, relacionaram a associação entre desfechos gestacionais adversos com parâmetros clínicos periodontais, perfil bacteriano periodontal e infiltrado inflamatório nas vilosidades coriônicas placentárias. Foram avaliadas 244 mulheres, sendo 91 sujeitos de pesquisa no grupo teste e 153 no grupo controle. Os parâmetros sóciodemográficos e ginecológicos foram compilados por entrevista. Os parâmetros periodontais foram reunidos 24 horas depois do parto normal e de 48 a 72 horas após o parto cesariano, por meio de exame periodontal. Os valores periodontais foram piores no grupo teste, embora não houvesse diferença significativa entre os perfis bacterianos, anaeróbicos e comensais, entre os dois grupos. Os autores concluíram que a DP e o diagnóstico de periodontite eram mais frequentes entre mães com PP e BPN, se comparado com mães de gravidez normal. Fatores placentários locais, como a natureza do infiltrado inflamatório e a ciclooxygenase-2 ligeiramente alta em mulheres com esses resultados adversos na gravidez, poderiam estar relacionados com o estado pró-inflamatório sub-clínico que contribuiria para causar do PP.

Madianos et al. (2013) avaliaram as evidências das potenciais vias biológicas da possível associação entre a DP, e complicações gestacionais, por meio da análise de estudos experimentais e *in vitro* em humanos. O autor observou que os microrganismos e subprodutos periodontais podem atingir a placenta e se espalhar pela circulação fetal e líquido amniótico. Sua presença na unidade feto-placentária pode estimular uma resposta imune feto-inflamatória, caracterizada pela produção de anticorpos IgM contra os microrganismos e a secreção de níveis elevados de mediadores inflamatórios, que, por sua vez, pode causar aborto ou PP. Além disso, pode causar mudanças na estrutura placentária, levando a pré-eclâmpsia, ao prejuízo no transporte de nutrientes, causando BPN e danos no

tecido, o fato esse que aumenta o risco de mortalidade/morbidade perinatal. O autor conclui que outros ensaios ainda são necessários para traduzir completamente os resultados de estudos com base em trabalhos clínicos e práticos, sendo que uma terapia personalizada pode ser uma resposta mais efetiva para as atuais intervenções padronizadas.

Abati et al. (2013) realizaram um estudo de caso-controle onde foi avaliada a relação entre a saúde periodontal e os desfechos gestacionais em uma grande coorte italiana de mulheres no pós-parto. Um total de 750 mulheres foram avaliadas dentro de 5, dias após o parto, em três clínicas obstétricas. Todas as mulheres receberam exame oral e dentário completo. Após o ajuste para tabagismo, não foi encontrada relação entre o risco aumentado de efeitos adversos da gravidez associado nem ao país de nascimento, nem à idade ou ao local de residência ou nível de educação ou periodontite. Os autores não conseguiram demonstrar a associação entre a periodontite e desfechos gestacionais adversos como parto prematuro, baixo peso ao nascer, pré-eclâmpsia, restrição de crescimento intrauterino e ruptura prematura de membranas.

Mathew et al. (2014) realizaram um estudo de caso-controle com o objetivo de determinar a associação entre DP durante a gestação e BPN em um grande hospital no sul da Índia. Um total de 160 gestantes foram avaliadas, sendo 80 sujeitos de pesquisa do grupo teste e 80 do grupo controle. A presença de DP foi determinada por um examinador, sendo a profundidade de sondagem definida como maior ou igual a 4 mm e perda de inserção clínica (PIC) definida como maior ou igual a 2 mm. A DP foi associada com BPN (OR: 4,94; IC95%; 1,03-23,65, P = 0,045). Fatores de risco convencionais, tais como altura materna (P = 0,029), o ensino secundário (<8 anos de estudo) (p = 0,001), nível sócio-econômico (P =

0,046), tipo de família (conjunto) ($P = 0,008$), número de visitas pré-natais ($P = 0,028$) e idade gestacional ao nascimento (<37 semanas) ($p = 0,045$) apresentaram associação significativa com o BPN. Os autores concluíram que parece existir uma associação significativa entre PD materna e BPN. Um exame periodontal simples e de rotina, no início da gravidez e higiene oral adequada e cuidados durante a gravidez são maneiras potenciais de reduzir o risco de BPN. Nesse cenário, deve-se considerar a inclusão da de terapia periodontal como parte de cuidados preventivos no pré-natal.

Jacob e Nath (2014) realizaram um estudo de caso-controle com o objetivo de determinar se a periodontite entre as mães, na população rural da Índia, era um fator de risco para os bebês de baixo peso. A amostra consistiu de 340 sujeitos de pesquisa divididas em 170 no grupo teste e 170 no grupo controle. O grupo teste foi selecionado a partir do parto de filho único de BPN no dia do exame, e a próxima gestante com o parto de um bebê com peso normal era classificada como do grupo controle. Todos os dados foram coletados no prazo de 48 horas após o parto. Os resultados mostraram que as gestantes com bebês de baixo peso no grupo teste tiveram uma condição periodontal significativamente pior do que as gestantes do grupo controle, com um OR de 2,94 ($P = 0,01$). A DP se mostrou como um fator de risco significativo (ORa 2,85; 95%IC, 1,62 - 5,5). Outros fatores mostraram associações significativas com o BPN, como a pré-eclampsia (ORa, 4,49; IC 95%, 1,4 - 14,7), trabalho de PP (ORa, 5,5; IC 95%, 3,2 - 9,9), e tipo de parto vaginal (ORa, 2,74; IC 95%, 1,4 - 5,2). Periodontite representa um fator de risco forte e clinicamente significativo para o BPN. Terapia periodontal deve fazer parte da assistência preventiva pré-natal entre as mulheres rurais na Índia.

Ide e Papapanou (2013), em revisão sistemática com 189 estudos, sintetizaram as evidências epidemiológicas da associação entre a DP materna e a gravidez. Observaram que, embora associações significativas surgissem a partir de estudos de caso-controle e transversais com o uso de definições exatas de casos de periodontite, essas foram substancialmente atenuadas nos estudos que avaliaram a periodontite como uma variável contínua. Os autores destacaram alto grau de variabilidade nas populações estudadas, no recrutamento e na avaliação, bem como diferenças na forma como os dados foram registrados e manipulados e concluíram que a periodontite materna estava moderadamente associada aos desfechos gestacionais, sendo influenciada pela definição dos casos de periodontite.

2.2. EFEITO DO TRATAMENTO PERIODONTAL SOBRE O PARTO PREMATURO, BAIXO PESO AO NASCER E PRÉ-ECLÂMPSIA.

López et al. (2002) avaliaram se a manutenção da saúde periodontal nas mulheres grávidas após 28 semanas de gestação reduzia o risco de PBPN. Das 639 mulheres grávidas, 406 apresentavam gengivite e receberam tratamento antes de 28 semanas de gestação e 233 puérperas que tinham periodontite foram tratadas depois do parto. A incidência total de partos prematuros foi de 4,7% (30/639). Já a incidência de prematuros de BPN foi de 2,5% (10/406) em mulheres com saúde periodontal e de 8,6% (20/233) em mulheres com doença periodontal. O estudo considera que a DP está associada à ocorrência de nascimentos prematuros e BPN independentemente de outros fatores de risco.

Oliveira et al. (2011) avaliaram o efeito da terapia periodontal não-cirúrgica na ocorrência de resultados adversos na gravidez. Duzentas e quarenta e seis sujeitos de pesquisa foram aleatoriamente divididas em dois grupos: grupo teste com intervenção na periodontite de 122 sujeitos de pesquisa e o grupo controle de 124 sujeitos de pesquisa que não receberam tratamento durante a gestação. Nenhuma diferença para o parto normal ou BPN e prematuro de baixo peso foi observada. Os autores concluíram que a terapia periodontal, não-cirúrgica, durante o segundo trimestre de gravidez não reduz o risco de PP, BPN ou prematuro com baixo peso ao nascer (PBPN).

Weidlich et al. (2013) realizaram um ensaio clínico controlado, para avaliar o efeito do tratamento periodontal não-cirúrgico abrangente e do controle de placa rigoroso durante a gravidez na redução das taxas de PP e do BPN. Trezentas e três sujeitos de pesquisa foram aleatoriamente escolhidas para receber tratamento periodontal ou durante a gravidez, em um total de 147 (grupo teste) ou após o parto no número de 156 (grupo controle). O grupo controle recebeu uma única sessão de raspagem supragengival e instrução de higiene oral. Já o grupo teste recebeu tratamento periodontal com várias sessões de raspagem e alisamento radicular com sessões de manutenção. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos na ocorrência de PP, BPN e PBPN.

No ensaio clínico randomizado realizado por Michalowicz et al. (2006), foi analisado o efeito do tratamento periodontal não-cirúrgico sobre o nascimento prematuro. Um grupo de 823 mulheres foi dividido em grupo teste (413 sujeitos de pesquisa entre 13 a 21 semanas de gestação), submetido à raspagem e alisamento radicular, polimento dentário mensal e orientação de higiene oral; e um grupo controle (410 sujeitos de pesquisa), submetido à raspagem e alisamento radicular

após a gestação. O PP ocorreu em 12% dos sujeitos de pesquisa no grupo teste e em 12,8% no grupo controle. Embora o tratamento periodontal tenha melhorado as medidas periodontais ($P < 0,001$), não houve alteração significativa quanto ao risco do PP entre os grupos testes e controle, respectivamente. ($P = 0,70$ vs. $0,93$; IC95%, $0,63 - 1,37$). Não houve diferenças significativas entre os grupos teste e controle quanto ao peso ao nascer ($3239g$ vs. $3258g$, $P = 0,64$) ou na taxa de partos de bebês pequenos para a idade gestacional ($12,7\%$ vs. $12,3\%$; OR: $1,04$; IC 95%, $0,68 - 1,58$). Tratamento de periodontite em mulheres grávidas melhora a DP e é seguro, mas não altera significativamente as taxas de nascimento prematuro, BPN, ou restrição de crescimento fetal.

Chambrone et al. (2011), em sua revisão sistemática, avaliaram se o tratamento periodontal materno influenciava na redução do PP e/ou BPN. Treze ensaios foram selecionados, mas somente cinco deles foram classificados de baixo viés. Oito ensaios mostraram que o tratamento periodontal materno pode reduzir a incidência de PP ou BPN, embora tenham sido encontrados resultados contrastantes. Os autores concluíram que o tratamento da DP materna não diminui o risco do PP e/ou BPN, sendo que a influência de outros aspectos deve ser estudada em ensaios futuros.

Em outra revisão sistemática, realizada por Fogacci et al (2011) avaliou-se o efeito da terapia periodontal no nascimento prematuro e BPN. Somente ensaios clínicos controlados sobre o efeito da terapia periodontal no PP e BPN foram incluídos, em um total de 14. Em todas as revisões o efeito da terapia periodontal no PP e BPN não foi estatisticamente significativo, não suportando a hipótese de que a terapia periodontal reduza os índices de PP e o BPN.

Michalowicz et al. (2013) realizaram revisão sistemática da literatura para verificar se a terapia periodontal reduzia as taxas de prematuridade e BPN. Foram selecionados 177 ensaios clínicos no período de janeiro de 2011 a julho de 2012. Os ensaios publicados incluíam terapia periodontal do tipo não-cirúrgico e apenas dois usaram antimicrobianos como parte da terapia, havendo variações quanto ao tamanho da amostra, história médica, taxas de nascimento prematuro e na resposta à terapia periodontal. Estudos de maior qualidade, com baixo risco de polarização e resultados mais consistentes indicaram que o tratamento periodontal não altera as taxas de prematuridade. Dessa forma, os autores concluíram que a terapia periodontal não-cirúrgica, consistindo de raspagem e alisamento radicular, não melhora os resultados da prematuridade em gestantes com periodontite.

Dasanayake et al. (2013) realizaram uma revisão sistemática de ensaios clínicos controlados para avaliar a eficácia da raspagem e alisamento radicular na redução do PP e no BPN. Sessenta e cinco ensaios foram avaliados, sendo que 53 foram eliminados por não satisfazerem os critérios de inclusão. Nos 12 ensaios analisados, foram encontradas reduções estatisticamente significativas nos partos prematuros como resultado da raspagem e alisamento radicular, somente no caso de mulheres de alto risco. Os autores concluíram que, para a população em geral, não existe evidência suficiente para garantir a necessidade de tratamento periodontal na redução do PP, todavia, o tratamento periodontal pode ser benéfico para as populações em que a incidência de PP é alta.

Em revisão sistemática realizada por Schwendicke et al. (2015) com avaliação de 6283 mulheres grávidas de treze ensaios clínicos randomizados, observou-se que, no geral, o tratamento periodontal não teve efeito significativo sobre o nascimento prematuro (OR: 0,79; IC95%; 0,57 - 1,10) ou BPN (OR: 0,69;

IC95%; 0,43 - 1,13). Para populações com ocorrência moderada (< 20%) de PP ou de BPN, o tratamento periodontal não foi eficaz para qualquer um dos resultados. Para populações com alta ocorrência (> 20%) de parto PP peso ao nascer, o tratamento periodontal parecia reduzir o risco de parto pré-termo (OR: 0,42; IC 95%, 0,24-0,73) e BPN (OR: 0,32; IC 95%, 0,15-0,67), mas sem diferença estatística significativa. Os autores concluíram que o tratamento periodontal para as mulheres grávidas poderia potencialmente reduzir os riscos de resultados perinatais, principalmente em mães com riscos elevados.

2.3. ASSOCIAÇÃO ENTRE O TRATAMENTO DA DOENÇA PERIODONTAL ANTES DA CONCEPÇÃO E OS EFEITOS ADVERSOS DA GRAVIDEZ.

Offenbacher et al. (2009) testaram os efeitos do tratamento da doença periodontal materna sobre a incidência de parto prematuro. As participantes foram divididas em um grupo teste, que consiste em raspagem e alisamento radicular no início do segundo trimestre, ou um grupo controle com tratamento periodontal após o parto.

A taxa de parto prematuro para o grupo teste foi de 13,1% e 11,5% para o grupo controle (P = 0,316). Não houve diferenças significativas na comparação entre as mulheres no grupo teste com os do grupo controle, no que diz respeito à taxa de evento adverso ou os principais resultados obstétricos e neonatais. Os autores relataram que o maior benefício foi observado em pacientes com menor severidade da doença periodontal no início do estudo e sem gestações prematuras anteriores, sugerindo que a prevenção ou outras formas de intervenção, incluindo o tratamento

da DP antes da gestação, poderiam ser mais eficazes do que o tratamento realizado durante a gestação.

Ryu et al. (2010), em um estudo de caso-controle, avaliaram se as condições periodontais ou comportamentos de saúde bucal são fatores de risco para o PP. Os autores encontraram relação significativa entre fatores de comportamento relacionados à saúde bucal antes da gravidez, sendo que a experiência de raspagem radicular nos últimos 12 meses foi a única variável que mostrou uma diferença significativa entre os grupos teste 15/59 (25.4%) e controle 48/113 (42.5%) com um $p = 0,031$. Mesmo na análise de regressão logística múltipla, apenas a diferença na experiência de raspagem radicular antes da gravidez foi significativa entre os casos PTB e os controles ($p = 0,039$), mas as condições periodontais clínicas não mostraram associação com o PTB. Pode-se presumir que a promoção da saúde bucal antes da gravidez, como o controle da condição periodontal e os cuidados preventivos da saúde oral, é mais importante do que o atendimento durante a gravidez.

Michalowicz et al. (2006) avaliaram se o tratamento periodontal não-cirúrgico em mulheres grávidas reduzia o risco de PP e destacaram que o tratamento periodontal tardio na gravidez poderia afetar os resultados do parto. Os autores sugeriram que a oferta de tratamento periodontal mais cedo ou antes na gravidez poderia reduzir as taxas de prematuridade.

Herrera et al. (2009) avaliaram a eficácia do tratamento periodontal no resultado da gravidez em mulheres com pré-eclâmpsia leve. Os autores concluíram que o tratamento periodontal durante a gravidez foi seguro para as mulheres grávidas que sofriam de pré-eclâmpsia leve. Entretanto, a disfunção endotelial presente na patogênese da pré-eclâmpsia apresentou melhora com o tratamento

periodontal em pacientes com periodontite, sendo que o tratamento periodontal não modificou o curso da pré-eclâmpisa. Dessa forma, os autores sugeriram que é relevante determinar o efeito do tratamento periodontal precoce em mulheres grávidas normotensas, com alto risco de pré-eclampsia.

Newnham et al. (2009) investigaram se o tratamento periodontal durante a gestação poderia prevenir o PP, restrição de crescimento fetal e pré-eclâmpsia. Os autores observaram que não havia evidências suficientes que suportassem a hipótese de que o tratamento da DP na gestação impedisse o PP, restrição de crescimento fetal, ou pré-eclâmpsia, sendo sugerido que estudos investigassem os possíveis benefícios do tratamento periodontal no período pré-gestacional.

Um protocolo clínico registrado, ainda sem resultados disponíveis, propôs-se a estudar os efeitos do tratamento periodontal não-cirúrgico antes ou após a concepção sobre desfechos gestacionais adversos. A análise deu-se a partir de uma amostra sugerida de 470 mulheres (235 mulheres para cada grupo do estudo), que planejassem engravidar no prazo de um ano, o tratamento periodontal pré ou pós-concepcional, e acompanhamento até o pós-parto, com a avaliação do resultado primário (doença periodontal) determinado pela medida da PIC e PS e SS entre 32 e 36 semanas e desfechos secundários (média do peso ao nascer, média de idade gestacional), além da mensuração dos mediadores inflamatórios, tanto na saliva como no sangue materno durante a gravidez, e no cordão umbilical em ambos os grupos (JIANG *et al.*, 2013).

2.4. NÍVEIS DE BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS PERIODONTAIS PÓS-TERAPIA PERIODONTAL NÃO-CIRÚRGICA, E SUA INFLUÊNCIA NOS DESFECHOS GESTACIONAIS ADVERSOS.

Yalcin et al. (2002) avaliaram a influência das concentrações da PGE₂ em tecidos gengivais na gestação e analisaram a relação com parâmetros clínicos. Vinte e duas mulheres foram avaliadas no primeiro, segundo e terceiro semestres de gravidez quanto aos parâmetros clínicos periodontais (IP, IG e profundidade de sondagem) e os níveis de PGE₂ no fluido do sulco gengival (FSG). A terapia periodontal inicial consistia em raspagem e alisamento radicular, instrução de higiene oral e coleta do FSG no início de cada trimestre de gestação. A terapia periodontal resultou na melhora dos parâmetros clínicos periodontais estudados ($p \leq 0.05$). A redução dos níveis de PGE₂ no FSG era estatisticamente significativa nos segundos e terceiros semestres, seguidos da terapia periodontal ($p \leq 0.001$). A associação entre os níveis de PGE₂ no FSG e os parâmetros clínicos periodontais não teve significância estatística ($p > 0.05$). Os autores concluíram que a PGE₂ no FSG poderia ser usada como biomarcador da inflamação gengival, com o intuito de determinar os efeitos da terapia periodontal não-cirúrgica na gravidez, sendo útil na melhoria da qualidade gengival durante a gestação.

Fiorini et al. (2013) avaliaram o efeito da terapia periodontal durante a gravidez nos níveis do FSG e no soro de seis citocinas associadas à DP e ao PP. Uma sub-amostra de 60 sujeitos de pesquisa foram distribuídas aleatoriamente em grupo teste, que recebeu terapia periodontal não-cirúrgica antes de 24 semanas de gestação ($n = 30$) e grupo controle, que recebeu remoção de cálculo supragengival ($n = 30$). Os níveis de IL-1- β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70 e TNF- α foram analisados e

coletados no início do estudo (26-28 semanas de gestação) e 30 dias após o parto. No grupo de teste, houve redução significativa da inflamação periodontal após a terapia periodontal, com sangramento na sondagem diminuindo de 49,62% para 11,66% de sítios ($P < 0,001$). Terapia periodontal reduziu significativamente os níveis de IL-1 β e IL-8 no FSG ($p < 0,001$), embora nenhum efeito significativo tenha sido observado sobre citocinas do soro. Após o parto, os níveis de IL-1 β no FSG do grupo de teste foram significativamente menores do que aqueles no grupo controle ($p < 0,001$), embora sem diferenças significativas entre os grupos teste e controle sobre os níveis de citocinas no soro. Os autores concluíram que, embora a terapia periodontal durante a gravidez tenha reduzido com sucesso a inflamação periodontal e os níveis de citocinas no FSG, não têm um impacto significativo sobre biomarcadores séricos.

Kaur et al. (2014) avaliaram o impacto da terapia periodontal na resposta inflamatória mensurada nos níveis de citocina pró-inflamatória do FSG e do soro e da área periodontal inflamada. Em uma amostra de 120 sujeitos de pesquisa com idade entre 16 e 35 anos, terapia não-cirúrgica foi aplicada no início do estudo. Os exames bucais foram realizados no início do estudo e novamente após 4 e 8 semanas. As amostras de sangue e do FSG foram coletadas no início do estudo e na oitava semana após o tratamento periodontal não-cirúrgico, para permitir a quantificação de locais mediadores inflamatórios presentes no GCF. Houve uma redução estatisticamente significativa em todas as variáveis clínicas (IP, PS, PIC, IP, PESA/PISA, $p < 0,0001$) e diminuição dos níveis de TNF- α ($p = 0,0076$) e IL-1 β ($p = 0,0098$) no FSG durante o período do estudo. A taxa de nascimentos prematuros (< 37 semanas de gestação) foi de 6,7% ($P = 0,113$) e de BPN ($< 2.500g$) foi de 10,2% ($P = 1,00$). Os autores concluíram que a terapia periodontal de baixa morbidade e de

baixo custo poderia ser benéfica para a melhora geral da saúde bucal e sistêmica materna, reduzindo desfechos gestacionais adversos em populações de alto risco.

Sharma et al. (2009) avaliaram os níveis de PCR no plasma em gestantes com e sem doença periodontal, o efeito da terapia periodontal sobre a incidência de PP e compararam a incidência de PP em mulheres grávidas com e sem doença periodontal. Uma amostra de 90 sujeitos de pesquisa com idade entre 18-35 anos entre 12-28 semanas de gestação, foi recrutada e dividida em três grupos iguais (grupo controle, grupo de estudo, grupo teste). As amostras de sangue foram colhidas para uma estimativa dos níveis de proteína C reativa de todos os grupos entre 12-20 semanas de gestação. O grupo teste realizou controle de placa, raspagem e alisamento radicular e uso diário de clorexidina 0,2% até 28 semanas de gestação. Os níveis de PCR no grupo teste foram superiores em comparação com o grupo controle ($P \leq 0,001$). O valor médio dos níveis de PCR antes do tratamento foi maior do que o valor médio pós-tratamento ($P \leq 0,001$). A incidência de PP (≤ 37 semanas) foi de 31,7% no grupo de doença periodontal (grupo de estudo) em comparação com 8,3% no grupo controle ($P \leq 0,001$). A incidência de PP no grupo teste foi de 15,0%, comparado com 31,7% no grupo não-tratamento (grupo de estudo). Os autores concluíram que a DP em mulheres grávidas estava associada com o aumento dos níveis da PCR no início da gravidez. A incidência de PP foi maior em mulheres grávidas com DP em comparação com controles saudáveis. A terapia periodontal durante a gravidez reduziu os níveis de PCR no plasma e houve diminuição na incidência de PP após a terapia periodontal.

Tarannum e Faizuddin (2012) realizaram um estudo para estimar os níveis de PGE2 no FSG e explorar a associação entre os níveis de PGE2 no FSG e o baixo peso do PP. Vinte e duas gestantes foram selecionadas para o estudo. As

amostras de FSG foram coletadas antes do parto e novamente em 1 mês após o parto. A média do nível de PGE₂ no FSG foi de 5,8 ng/ml antes do parto e 5,5 ng/ml após o parto, não sendo estatisticamente significativa. Houve correlação negativa entre os níveis de PGE₂ e idade gestacional ao nascimento. Os autores concluíram que houve fracas evidências da associação entre os níveis de PGE₂ no FSG e o resultado nascimento, sendo prematuro concluir que níveis de PGE₂ no FSG poderiam ser usados como preditor do risco de desfechos gestacionais adversos.

3. OBJETIVOS

Realizar duas revisões sistemáticas, a primeira delas com meta-análise para determinar o efeito da terapia periodontal não-cirúrgica no período pré-concepcional ou durante a gestação, sobre desfechos gestacionais adversos, especificamente parto prematuro, baixo peso ao nascer e pré-eclâmpsia; e, a segunda, para analisar os efeitos da terapia periodontal não-cirúrgica durante a gestação sobre biomarcadores inflamatórios e desfechos gestacionais adversos.

4. METODOLOGIA

A revisão sistemática (RS) é um sumário de evidências provenientes de estudos primários conduzidos para responder uma questão específica de pesquisa. Utiliza um processo de revisão de literatura abrangente, imparcial e reprodutível, que localiza, avalia e sintetiza o conjunto de evidências dos estudos científicos para obter uma visão geral e confiável da estimativa do efeito da intervenção. (HIGGINS *et al.*, 2016).

Já a meta-análise é uma análise estatística que combina os resultados de dois ou mais estudos independentes, gerando uma única estimativa de efeito. A meta-análise estima com mais poder e precisão o “verdadeiro” tamanho do efeito da intervenção, muitas vezes não demonstrado em estudos únicos, com metodologia inadequada e tamanho de amostra insuficiente (COOK *et al.*, 1997).

Ensaio clínico randomizado é um tipo de delineamento de estudo utilizado na realização de RS, devido ao fato de ser considerado o padrão de excelência ou padrão ouro para pesquisas em seres humanos (PEREIRA, 2008), entre todos os métodos de investigação clínica utilizados, pois é capaz de produzir evidências científicas diretas e com menor probabilidade de erro para esclarecer uma relação causa-efeito entre dois eventos, embora outros delineamentos de pesquisa possam ser utilizados em RS.

Dessa forma, foram realizados dois artigos de revisão sistemática, sendo um com a realização de meta-análise, com o intuito de defesa do tema proposto pela dissertação de mestrado.

As orientações do PRISMA foram seguidas para realização de revisões sistemáticas e meta-análise de estudos randomizados, conforme descrito em:

<http://www.prisma-statement.org/statement.htm>.⁷ com registro no PROSPERO (www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/).

Uma pesquisa ampla foi realizada nas seguintes bases de dados: Cochrane Library, LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe), PUBMED (Literatura Internacional em Ciências da Saúde), SCOPUS, Web of Science e na literatura cinzenta através do PROQUEST, Google Scholar e Open Grey. Os descritores do Medical Subject Headings (MeSH) foram empregados para desenvolver a estratégia de pesquisa. A busca eletrônica foi padronizada para identificar os artigos relevantes por meio da combinação de todos os descritores sendo utilizado gerenciador de referências ENDNOTE® X7.01 (Bld 7212, Thomson Reuters).

A estratégia PICO (População, Intervenção, Comparação e Desfecho) foi utilizada para definir os critérios de inclusão e exclusão nesta revisão. Foram estabelecidos critérios de inclusão e exclusão de acordo com os objetivos de cada artigo, de forma a encontrar os trabalhos mais relevantes sobre os temas percorridos. Os desfechos primários considerados foram ocorrência do parto prematuro (≤ 37 semanas), baixo peso ao nascer (≤ 2500 gramas), pré-eclâmpsia, e biomarcadores inflamatórios periodontais.

Foram removidas referências duplicadas por meio do ENDNOTE 7.0, seguida de uma segunda remoção manual. A seleção de artigos foi realizada em duas fases. Na fase I, dois revisores (Helbert Eustáquio Cardoso da Silva e Cristine Miron Stefani) avaliaram, de forma independente, títulos e resumos de todos os artigos, de acordo com os critérios de elegibilidade. Da mesma forma foram avaliados os estudos provenientes da literatura cinzenta. Na fase II, os dois revisores (Helbert Eustáquio Cardoso da Silva e Cristine Miron Stefani) realizaram, de forma independente, leitura na íntegra, excluindo os artigos que não atendiam os

critérios de inclusão adotados. Essas etapas foram realizadas de forma independente pelos dois revisores. Na ocorrência de discordância, o artigo foi discutido pelos dois revisores e, na ausência de consenso, analisado por um terceiro revisor (Nilce Santos de Melo) de modo que se atingisse uma decisão final. Buscas manuais de listas de referências de artigos relevantes e de teses e dissertações também foram realizadas.

A verificação da qualidade dos dois artigos foi realizada por meio do instrumento de avaliação de risco de viés da Cochrane para ensaios clínicos randomizados (*The Cochrane Collaboration's Tool for Assessing Risk of Bias in Randomised Trials*) e não randomizados (*Cochrane Risk of Bias Assessment Tool for Non-Randomized Studies of Interventions - ACROBAT-NRSI*). Os dados foram extraídos dos artigos selecionados e as respostas classificadas pelos parâmetros "yes", "no" ou "unclear", onde "Yes" corresponde a baixo risco de viés, "no" indica alto risco de viés e "unclear" significa risco de viés desconhecido ou não claro. O instrumento avaliação é composto por seis itens (*sequence generation, allocation concealment, blinding of participants, personnel and outcomes, incomplete outcome data, selective outcome reporting, other sources of bias*), sendo o julgamento de cada item realizado pelos revisores.

5. ARTIGOS E PRODUTOS

5.1. ARTIGO DE REVISÃO 1

“PERIODONTAL THERAPY PRECONCEPTION OR DURING PREGNANCY ON ADVERSE GESTATIONAL OUTCOMES: SYSTEMATIC REVIEW.”

Foi submetido ao periódico “Ciência & Saúde Coletiva”, classificado no programa QUALIS em enfermagem B1, em 28 de março de 2016.

Periodontal therapy preconception or during pregnancy on adverse gestational outcomes: systematic review.

RESUMO

Objetivo: O objetivo da revisão sistemática e meta-análise foi determinar o efeito da terapia periodontal durante o período de pré-concepção ou gravidez na redução do risco de parto prematuro, baixo peso ao nascer e pré-eclâmpsia. **Métodos:** As bases de dados pesquisadas foram Cochrane, LILACS, PUBMED, SCOPUS, Web of Science, PROQUEST e Google Scholar (em setembro de 2015). Foram utilizados ensaios clínicos randomizados de grande porte, em que as mulheres grávidas com periodontite crônica foram tratadas antes ou após a concepção e comparadas a mulheres grávidas não tratadas ou aquelas que apenas receberam profilaxia. Quatro estudos foram incluídos na revisão, que teve um total de 3084 mulheres. **Resultados:** A meta-análise não mostrou redução no nascimento prematuro <37 semanas (1,11; IC 95%: 0,89-1,37; p = 0,36), parto prematuro <35 semanas (0,93; 95% CI: 0,77-1 13; p = IC 95%; 0,46), baixo peso ao nascer (1,3: 0,74-1,43; p = 0,87) e pré-eclâmpsia (25,1; 95% CI: 0,58-2,70; p = 0,56). Não foram encontrados ensaios clínicos que avaliaram os efeitos do tratamento periodontal pré-gestacional. **Conclusões:** Concluiu-se que a terapia periodontal durante a gravidez não reduz a ocorrência de resultados adversos da gravidez, e que o efeito da terapia periodontal pré-gestacional sobre os resultados adversos da gravidez continua sem resposta na literatura.

Palavras-chave: Doença Periodontal, Cuidado Pré-gestacional, Complicações na Gravidez. Revisão sistemática.

ABSTRACT

Objective: The purpose of this systematic review and meta-analyses was to determine the effect of periodontal therapy during preconception period or pregnancy on reducing the risk of premature birth, low birth weight and preeclampsia. **Methods:** The databases searched were Cochrane, LILACS, PUBMED, SCOPUS, Web of Science, PROQUEST and Google Scholar (from inception to September, 2015). Large randomized controlled trials, in which pregnant women with chronic periodontitis were treated before or after conception and compared to non-treated pregnant women or those only receiving prophylaxis. Four studies were include in the review which had a total of 3084 women. **Results:** The meta-analysis showed no reduction in preterm birth <37 weeks(1.11; 95% CI: 0.89 to 1.37; p = 0.36), preterm birth <35 weeks (0.93; 95% CI: 0.77 to 1 13; p = 0.46), low birth weight (1.3; 95% CI: 0.74-1.43; p = 0.87) and preeclampsia (25.1; 95% CI: 0.58 to 2.70; p = 0.56) between treated and control groups. Clinical trials evaluating the effect of preconception non-surgical periodontal therapy were not found. **Conclusions:** It was concluded that periodontal therapy during pregnancy did not reduce the occurrence of adverse pregnancy outcomes, and that the effect of preconception periodontal therapy on adverse pregnancy outcomes remains unanswered in the literature.

Key words: Periodontal disease, Preconception care, Pregnancy Complications, Systematic review

INTRODUCTION

The periodontal infections have been reported in literature as a probable risk factor for preterm birth and/or low birth weight and preeclampsia^{1,2}. Periodontitis destroys the periodontal supporting tissues, allowing the access of bacteria and periodontal pocket inflammatory mediators to the organism, what may lead to systemic complications.^{3,4} Its prevalence in the general population is of 30% and among pregnant women it ranges from 5% to 20%⁵.

Studies that intended to treat periodontal diseases during pregnancy, aiming to decrease of adverse pregnancy outcomes, showed conflicting results. Randomized clinical trials and observational studies don't consistently demonstrate reduction in the risk of preterm birth, low birth weight and preeclampsia after non-surgical periodontal therapy during pregnancy, so doubts about the effectiveness and the most adequate timing for the treatment persist.

The non-surgical periodontal therapy during pregnancy might be considered too late to reduce the effects of local and systemic inflammation by oral microorganisms. The non-surgical periodontal therapy by scaling and root planing could lead to a bacteremia, what could provoke a systemic inflammation and possible pregnancy complications. Moreover, the reduced number of the non-surgical periodontal therapy sessions, aiming the pregnant woman's safety, could compromise its efficacy.⁶

Nevertheless, the non-surgical periodontal therapy during preconception period could be more effective due to the possibility of being more intensive, with a greater number of sessions and concurrent use of adjuncts such as antiseptic and antibiotics, when compared to treatment during pregnancy. It also could provide new evidence to determine the relation between periodontal disease and adverse pregnancy outcomes. If the beneficial effect of non-surgical periodontal therapy during preconception period were verified, clinical protocol

changes could reduce the preterm birth rates; therefore, it would be indicated in case of first pregnancy planning and intervals between pregnancies.⁶

The present study aims to analyze the effects of non-surgical periodontal therapy before conception and during pregnancy regarding preterm birth, low birth weight and preeclampsia by means of a systematic review of the literature and meta-analysis. The focus question was “Does the non-surgical periodontal therapy before conception and during pregnancy influence the occurrence of preterm birth, low birth weight and preeclampsia in women with chronic periodontitis?”

METHODS

PRISMA's guidelines were followed in order to do the meta-analysis of the randomized studies, as described in: <http://www.prisma-statement.org/statement.htm>,⁷, registered in PROSPERO (www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/) under the registration CRD42015026221.

Search Strategy

On September 1st, 2015, a broad research of articles in English, Portuguese and Spanish took place in the following databases: Cochrane Database of Systematic Reviews, LILACS (Latin American and Caribbean Literature), PUBMED (International Literature in Health Science), SCOPUS, Web of Science and grey literature through PROQUEST and Google Scholar. On Google Scholar, the first six hundred references organized by relevance were analyzed. The Medical Subject Headings (MeSH) descriptors were applied to develop the research strategy. When words with different spelling appeared, synonyms that were in the MeSH were used. Manual searches for reference lists of relevant articles, thesis and dissertations were also made.

The electronic search was standardized to identify the relevant articles by combining all descriptors. On LILACS, the same descriptors used in English, Spanish and Portuguese were applied. Besides manual removal, the reference manager software ENDNOTE® X7.01 (Bld 7212, Thomson Reuters) was also used to remove duplicates. The Appendix I presents the search strategy used (not shown).

Inclusion and Exclusion Criteria

The PICO research strategy (Population, Intervention, Comparison and Outcomes) was used to define the inclusion and exclusion criteria of the present review. Only large clinical randomized control trials were included. In order to be included, the study must have been done with women with chronic periodontitis who intended to get or were already pregnant. The intervention was composed of non-surgical periodontal therapy (scaling and root planing without the use of adjuncts such as oral antiseptic and/or local or systemic antibiotics, or surgical therapy) undergone before conception or during pregnancy. As inclusion criterion, the large clinical randomized control trials selected were the ones in which there were women with chronic periodontitis confirmed during clinical examination, treated before conception or during pregnancy (treated group), compared to non-treated pregnant women (control group). In order to be included, the control group could not have received any type of periodontal therapy, except for professional prophylaxis and oral hygiene instruction. Preterm birth (<37 weeks and <35 weeks), low birth weight (≤ 2500 grams) and preeclampsia were the primary outcomes considered.

The excluded articles comprehended literature reviews; letters and editorials; conference annals and abstracts; in vitro studies; studies with animal models; qualitative studies; cross-sectional studies; case-control studies; cohort studies; systematic reviews and meta-analysis; different outcomes (birth weight greater than 2500 grams; gestational age

greater than 37 weeks, death, perinatal, miscarriage); studies with women who were younger than 18 or older than 35 years old; studies with women with aggressive periodontitis, acute periodontitis diseases; studies comparing non-surgical periodontal therapy to other periodontal therapies (antibiotic therapy, surgical periodontal therapy, etc.) or with concomitant use of adjuncts (antiseptics, antibiotics); studies with samples smaller than 100 participants; studies with women with co-morbidities (gestational diabetes, heart diseases, HIV, obesity). Figure 1 presents the flowchart of the evaluation of the eligible articles.

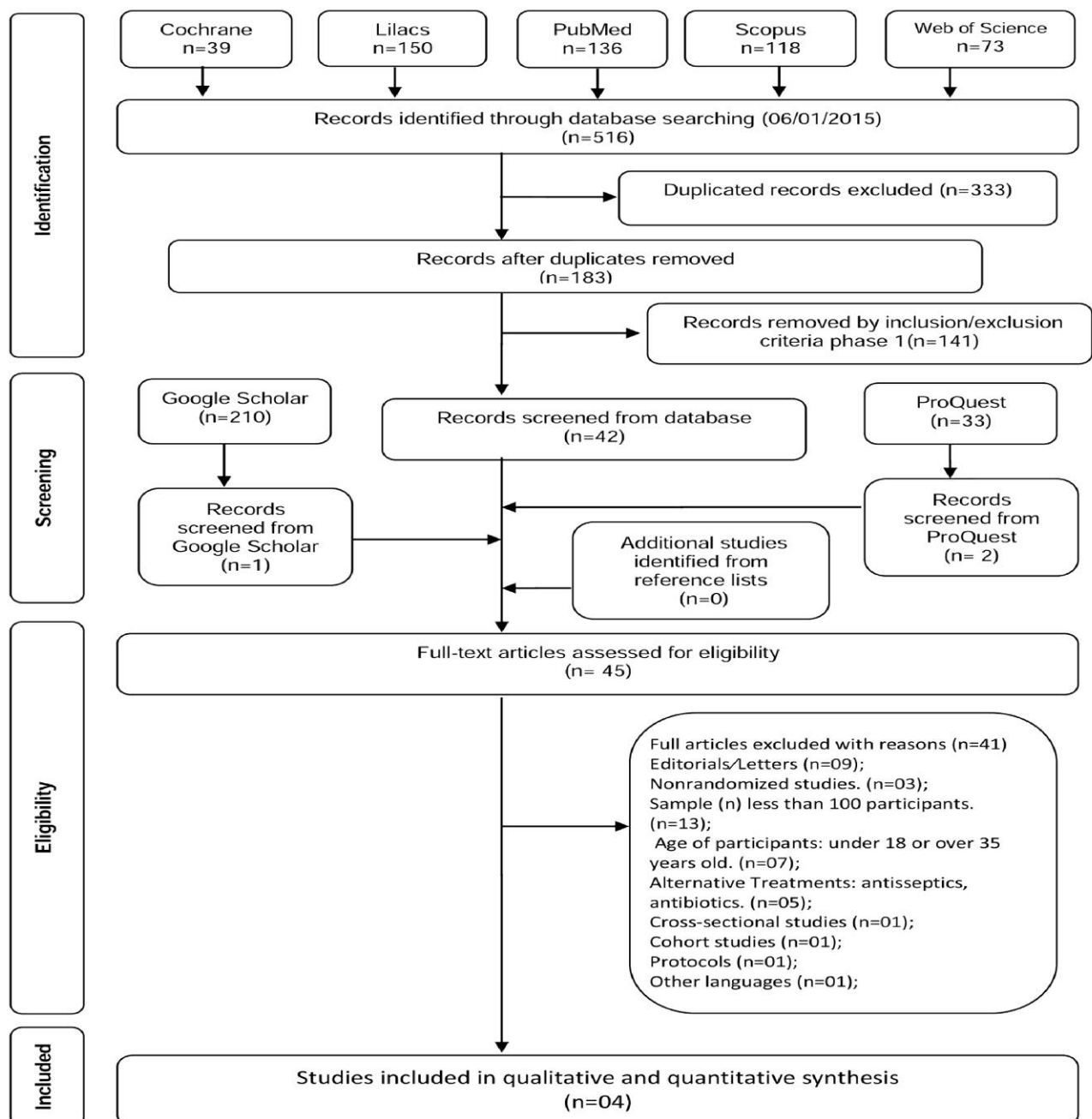


Figure 1. Flow Diagram of literature search and selection criteria adapted from PRISMA⁷

Data extraction

The articles selection was done in two stages. On stage 1, two reviewers (HECS and CMS) evaluated titles and abstracts from all articles according to the inclusion criteria. On stage 2, both reviewers (HECS and CMS) read the full texts and excluded the articles that did not fulfill the inclusion criteria used. Both reviewers (HECS and CMS) carried out those stages independently in July 2015. In cases in which there were disagreements, both reviewers discussed the articles and, if consensus was not reached, a third reviewer (NSM) analyzed the articles in order to reach a final decision.

Quality Examination

The studies quality examination was done using The Cochrane Collaboration's Tool for Assessing Risk of Bias in Randomized Trials. The data were extracted from the selected articles and the answers were classified using the parameters "yes", "no" or "unclear". "Yes" corresponds to low bias risk, "no" indicates high bias risk and "unclear" means unknown or unclear bias risk. Quality assessment was performed independently by two reviewers (HECS and CMS).

Primary outcomes

The intervention effects were compared to the following primary outcomes: preterm birth (<37 weeks <35 weeks), low birth weight (<2.500g) and preeclampsia (140-160mm / Hg a 90-110 mm / Hg). The results were expressed as incidence of primary outcomes.

Statistics Analysis

For the Meta-analysis, the risk ratios of incidences were calculated for each one of the outcomes (preterm birth <37 weeks, preterm birth <35 weeks, low birth weight and

preeclampsia), at 95% significance level. The results were compared using an analysis of randomized effect. Heterogeneity and weight of the studies were calculated. Meta-analysis was performed by the 5.3.5 version of the Review Manager software (Nordic Cochrane Center, Copenhagen, Denmark).

RESULTS

The electronic search in the five databases found 516 references. Firstly, duplicate references were removed using the ENDNOTE 7.0 software, followed by a manual removal, which eliminated 333 studies. According to the eligibility criteria, titles and abstracts from the 183 remaining studies were read. Studies from the grey literature were also evaluated, what resulted in the selection of 45 articles.

Secondly, full text reading of the articles was done according to the eligibility criteria, eliminating 41 references. The Appendix II presents the deleted articles and reasons for exclusion (not shown). Four articles were selected for quantitative and qualitative analysis. The reference list review did not add other articles.

Characteristics of the studies, population and interventions

The four selected articles compared the pregnancy outcomes between women who received non-surgical periodontal therapy during pregnancy and women who did not. Clinical trials with preconceptional non-surgical periodontal therapy were not found in the literature. Three of the studies were conducted in the United States and one in Brazil and together they all contemplated 3084 patients (1540 in the treated group and 1544 in the control group).

All analyzed articles were published in English. Table 1 summarizes the details of studies regarding population, interventions, outcomes and conclusions.

Table 1- Extracted data from selected studies

Author	Year	Country	Age in years Mean (SD) and/or Range	Case definitions (PD and PTB/ LBW)	Groups - n and treatments	SPT (frequence / procedures)	Outcome Incidence of PTB/ LBW - P value	Conclusions
Jeffcoat et al	2011	USA	Total (test and control): 23.7	PD: at least three sites with CAL \geq 4 mm. PTB: <35 weeks	n = 322 women Test: (160) scaling and root planing plus oral hygiene instructions. Control (162) oral hygiene instruction.	No SPT	PTB: P < 0.13 Test successful periodontal treatment: 4/49 (8.16%) Test unsuccessful periodontal treatment: P < 0.00001 (OR 6.01, 95% CI 2.57–14.03)	Successful routine periodontal treatment (scaling and root planing plus oral hygiene instruction) is associated with a decreased incidence of spontaneous preterm birth in the population studied in this trial.
Macones et al	2010	USA	Test: 24.1 \pm 5.2 Control: 24.4 \pm 5.7	PD: attachment loss 3 mm on 3 teeth. Moderate-severe PD: CAL of 5 mm on 3 teeth. PTB: <35 weeks.	n = 756 women Test: (376) scaling and root planing plus tooth polishing Control: (380) tooth polishing	No SPT	SPTD \leq 37 weeks: P = 0.88 SPTD \leq 35 weeks: P = 0.59 IPTD \leq 35 weeks: P = 0.05 RR: 3.01 (95% CI 0.98–9.27) IPTD \leq 37 weeks: P = 0.06 RR: 2.01 (95% CI 0.95–4.24)	The results of this study do not support the use of screening and treating periodontal disease in pregnancy that is aimed at reducing preterm birth. Of concern, active treatment of periodontitis in pregnancy may even increase risk for some subtypes of preterm birth.
Offenbacher et al	2009	USA	Test 25.3 \pm 5.5 Control: 25.4 \pm 5.5	PD: at least three periodontal sites with CAL \geq 3 mm PTB: < 37 weeks	Test (882) supragingival and subgingival scaling and root planing, tooth polishing and oral hygiene instructions. Control (878) same treatment after delivery.	No SPT	PTB < 37 week P = 0.148 PTB < 35 week P = 0.727 LBW P = 0.965 Preeclampsia P = 0.548	Periodontal therapy as provided in this protocol did not reduce the incidence of preterm delivery at less than 37, 35, or 32 weeks of gestational age, weight for gestational age, or neonatal morbidity.
Oliveira et al	2011	Brazil	Test: 29.96 \pm 4.38 Control: 26.58 \pm 3.96	PD: presence of four or more teeth with one or more sites with PPD \geq 4 mm and CAL \geq 3 mm. PTB: <37	Total: (246) gestational period between 12 and 20 weeks Test: (122) oral hygiene instructions, dental	Periodontal maintenance visits every 3 weeks until parturition	PTB: P = 0.722 LBW: P = 0.198 PTLBW: P = 0.733	Findings from the present study demonstrated that nonsurgical periodontal treatment during the second semester of gestation did not significantly reduce the risk

P = 0.500 complete weeks of prophylaxis, and
 gestation. mechanical debridement.
 LBW: <2,500 g of birth Control (124) no
 weight treatment
 PTLBW: < 37 complete
 weeks of gestation and
 < 2,500 g of birth weight

for the occurrence of PTB, LBW,
 and PTLBW.

Legend: PD, Periodontal Disease; PTB, Preterm Birth; LBW, Low Birth Weight; CAL, Clinical attachment loss; PPD, Probing Pocket Depth; SPTB, Spontaneous preterm delivery; IPTB, Indicated preterm delivery; PTLBW, Preterm Low Birth Weight; RR, Risk relative; SPT, Supportive Periodontal Treatment.

Table 2 presents the bias risk and the analysis of vies risk to each one of the randomized clinical trials. One of the studies⁸ did not describe the randomizing method properly. None of the four studies made clear the description of the allocation concealment method⁸⁻¹¹. Three studies⁹⁻¹¹ described the blinding method of the participants, researchers and outcome evaluators. One study¹¹ did not clearly present the reasons for the sample loss. All studies⁸⁻¹¹ satisfyingly report the pre-determined primary outcomes. Three studies⁹⁻¹¹ were considered low bias risk and one study⁸ presented high bias risk.

Table 2 Risk of bias of included studies.

	A	B	C	D	E	F	Risk of Bias
Oliveira , 2011 ⁸	U	U	U	Y	Y	N	High
Jeffcoat, 2011 ⁹	Y	U	Y	Y	Y	Y	Low
Offenbacher, 2009 ¹⁰	Y	U	Y	Y	Y	U	Low
Macones, 2011 ¹¹	Y	U	Y	U	Y	U	Low

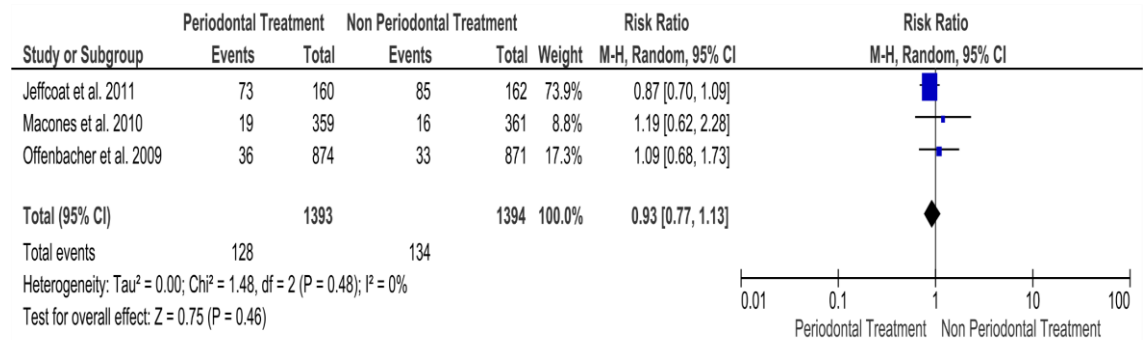
Studies of evaluation criteria: A, adequate sequence generation; B, concealment of allocation; C, blinding (patient); D, incomplete outcome data addressed; E, free of selective reporting; F, Other sources of bias. Y – Yes; N – No; U – Unclear.

Primary outcome

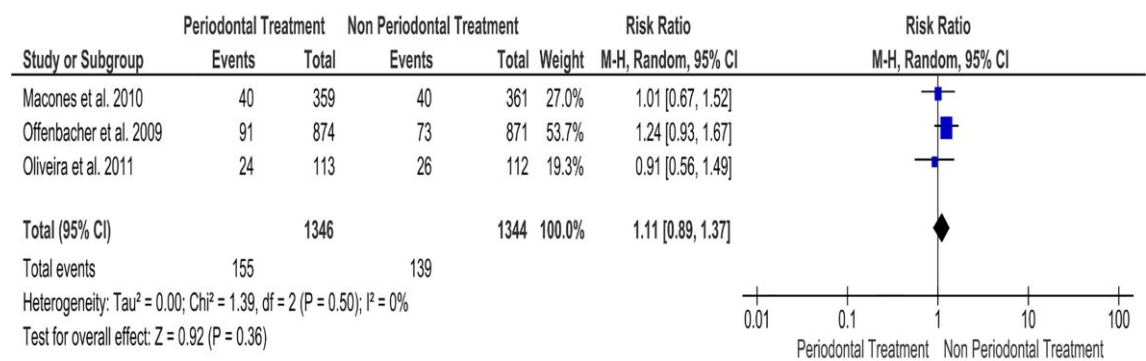
All four eligible studies reported preterm birth as a primary outcome. Overall, 317 preterm births were reported in women who received non-surgical periodontal therapy – among which 141 women presented < 35-week preterm delivery and 176 women presented < 37-week preterm delivery – and 289 in women who did not receive non-surgical periodontal therapy – among which 140 presented < 35-week preterm delivery and 149 women presented < 37-week preterm delivery. Table 3 presents the meta-analysis of each primary outcome.

Tabela 3 - Meta-analysis of primary outcomes.

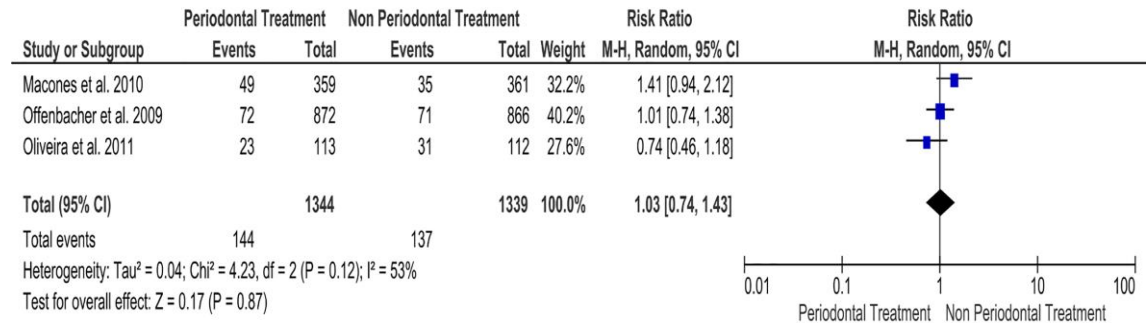
Meta-analysis plot for preterm birth <35 weeks of gestation.



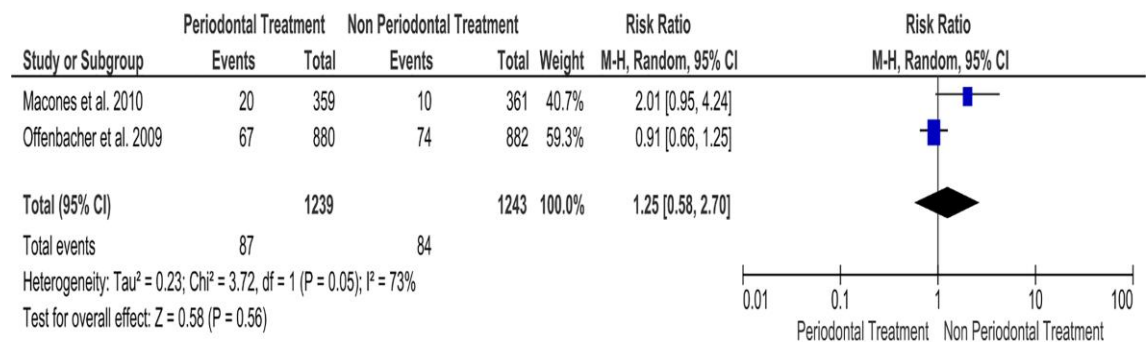
Meta-analysis plot for preterm birth <37 weeks of gestation



Meta-analysis plot for low birth weight.



Meta-analysis plot for preeclampsia



Legend: M-H: Mantel-Haenszel model; 95% CI: 95% confidence interval.

Preterm birth < 35 weeks

The meta-analysis of three studies⁹⁻¹¹ showed that the periodontal disease treatment during pregnancy had no significant effect on the global rate of before-35-week preterm birth, RR = 0.93, 95%CI: 0.77-1.13; p = 0.46; I²: 0% . Three studies did not show heterogeneity to < 35-week-preterm birth (p=0.48).

Preterm birth < 37 weeks

The meta-analysis of three studies⁸⁻¹¹ did not show a relation between the periodontal disease treatment during pregnancy and the before-37-week preterm birth, RR = 1.11, 95%CI: 0.89-1.37; p = 0.36; I²: 0%. Studies did not show heterogeneity to < 37-week-preterm birth (p=0.50).

Low birth weight

The meta-analysis of three studies⁹⁻¹¹ did not show a relation between the periodontal disease treatment during pregnancy and the low birth weight either, RR = 1.03, 95%CI: 0.74-1.43; p = 0.87; I²: 53%. Heterogeneity was not confirmed to low birth weight by the χ^2 test, which pointed a p-value of 0.12.

Preeclampsia

As for the preeclampsia meta-analysis, two studies were considered. One of them considered the results related to preeclampsia as secondary outcome¹⁰ and the other pointed preeclampsia up as the major cause for the premature birth. Both studies considered preeclampsia had occurred to women who had preterm births.¹¹ These studies meta-analysis^{10,11} did not show a relation between the periodontal disease treatment during pregnancy and the incidence of preeclampsia, RR = 0.56, 95%CI: 0.58-2.70; p = 1.25; I²:

73%. Heterogeneity was confirmed to preeclampsia by the χ^2 test, which pointed a p-value of 0.05.

The Main Contributions of Selected Articles

This meta-analysis demonstrated that the non-surgical periodontal therapy by scaling and root planing during pregnancy was not able to reduce the occurrence of preterm births either before 35 weeks ($p = 0.46$) or before 37 weeks ($p = 0.36$). Therefore, the treatment had no significant effect over low birth weight ($p = 0.87$), or over the incidence of preeclampsia ($p = 1.25$). These results are in accordance to other systematic reviews and meta-analysis published previously¹²⁻¹⁵.

From observational studies, the possible relation between periodontitis and the adverse pregnancy outcomes was initially proposed. Increased preterm birth rate, low birth weight and preeclampsia were positively associated to the mother's periodontal disease, especially in low income populations¹⁶⁻¹⁹.

However, observational studies don't provide clear causal relationship. Therefore, since the early 2000, several randomized clinical trials were conducted aiming to establish the relation between non-surgical periodontal therapy and the occurrence of adverse pregnancy outcomes^{8-11, 20-27}. This way of analyzing the risk factor is based on the inverse causality in which, in the context of chance analysis (probability), it would be desirable that the treatment of the likely risk factor decreased the enhanced probability of the outcome occurrence. Likewise, the present analysis intended to verify if the treatment during preconception could reduce the risk; nevertheless, studies were not found, what leaves a gap in the available evidence material.

In the present study, only large clinical trials (experimental group with no less than 100 participants) were considered in order to avoid type II statistical error, which is frequent in clinical trials with small samples⁶. Randomized clinical trials with small samples^{28, 29}

found positive relation between non-surgical periodontal therapy during pregnancy and the reduction of preterm birth and low birth weight rates. The same cannot be said for clinical trials that were stricter in the sample size definition and characterization of the studied population^{24,26}.

An important matter that made comparisons between articles more difficult was the case definitions of periodontitis and preterm birth. Lopez et al³⁰ argued that the randomized clinical trials presented divergences related to the definitions used for periodontal disease and preterm birth, many of which are not adequate to periodontal disease diagnosis and do not differ spontaneous preterm delivery from medically indicated preterm delivery (termination of pregnancy for medical reasons). Such conceptual matters must not be forgotten, nonetheless, they cannot obscure the results from qualified considerable larger trials. In fact, in this systematic review only one study¹¹ presented distinction between spontaneous preterm delivery and medically indicated preterm delivery.

All studies included in this review present important methodological limitations. One study⁹ did not present balanced groups after randomization. None of the studies⁸⁻¹¹ presented confusion factor control or analysis. One study¹¹, due to resource limitation, was interrupted before reaching the sample size statistically defined and performed partial periodontal examination. Three studies⁹⁻¹¹ used the clinical attachment loss level as the only clinical parameter for the periodontal disease diagnosis.

Another constantly neglected aspect is related to the verification of the effectiveness of the non-surgical periodontal therapy in the periodontal disease control. From all four studies included in this review, only one compared pregnancy outcomes between patients whose non-surgical periodontal therapy was successful and those in which the treatment did not interrupt the disease progression⁹. Such study analyzed if the success in the non-surgical periodontal therapy was associated with the reduction of preterm birth occurrence. The results showed relation between the success of the non-surgical periodontal therapy and the birth after the

37th week (OR 6.02; 95% CI 2.57–14.03), even though the women who were refractory to the non-surgical periodontal therapy presented greater probability to preterm birth⁹. The authors emphasize, however, that the results could not be generalized due to the characteristics of the studied population (African Americans who reported never having been to the dentist for prophylaxis and with high risk of preterm birth). Nonetheless, the promising results suggest the replication of such methodology with other populations.

The present systematic review, opposite to others published on the matter, intended to identify if the non-surgical periodontal therapy before conception could alter the occurrence of adverse pregnancy outcomes. The hypothesis is that the periodontal disease treatment during pregnancy can be untimely to reduce the local and systemic inflammatory process, which is related to adverse pregnancy outcomes. Once the inflammatory cascade is activated during pregnancy, the non-surgical periodontal therapy done during this period would be ineffective in reducing adverse pregnancy outcomes³¹. Therefore, it is possible to assume that the treatment initiated before or as early as possible would benefit women who have periodontitis and intend to get pregnant³².

Since this is a very recent theme, to answer the question, a choice was made to do a broad research in the main health related databases, including PubMed, Cochrane, SCOPUS, and Web of Science. Searches in Portuguese and Spanish in the LILACS base and the grey literature were also included, so there would be a comprehension of the greatest number of articles in which the association of non-surgical periodontal therapy during pregnancy and its influence in pregnancy outcomes was analyzed. Clinical trials with such design were not found, not in small nor in large scale, except for a registered clinical protocol without available results. From a suggested sample of 470 women (235 to each study group) who planned to get pregnant within a year, the authors describe the follow upon the non-surgical periodontal therapy during preconception period until after birth. This is when there is an evaluation of the primary results (periodontal disease) determined by the measure of clinical

attachment loss and probing depth and bleeding on probing between 32 and 36 weeks. Then, there will be performed the evaluation of the gestational outcomes (average birth weight, average gestational age) and the measurement of inflammatory mediators in the saliva and in the maternal blood during pregnancy and in the umbilical cord in both groups as secondary outcomes³³.

In this context, several authors of randomized clinical trials on non-surgical periodontal therapy during pregnancy suggested the periodontal therapy during preconception period as a potentially promising way to reduce the risk of adverse pregnancy outcomes²⁴⁻²⁷. In case the effect of the non-surgical periodontal therapy before conception on adverse pregnancy outcomes was confirmed, a decrease on preterm birth and child morbi-mortality in the world could be reached by means of a simple and accessible intervention strategy, the non-surgical periodontal therapy. This type of strategy has the potential of being implemented in all countries, particularly in the ones with low and average income, where social inequity narrows the access to dental health services. Basically, the treatment consists of scaling and root planning that, when done before the conception, becomes more acceptable and less stressful to the woman who will get pregnant⁶.

In conclusion, the non-surgical periodontal therapy during pregnancy does not reduce the occurrence of preterm birth, low birth weight nor preeclampsia. Clinical trials describing the effect of non-surgical periodontal therapy before conception on adverse pregnancy outcomes are not available on literature yet.

REFERENCES

1. Offenbacher S, Katz V, Fertik G, et al. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low weight. *J Periodontol* 1996; 67(10 Suppl): 1103-113.
2. Xiong X, Buekens P, Vastardis S, Yu SM. Periodontal disease and pregnancy outcomes: state-of-the-science. *Obstet Gynecol Surv* 2007; 62(9): 605–615.

3. Lindhe J. ed. Tratado de Periodontia Clinica e Implantodontia Oral. 5ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010.
4. Carranza FA, Newman MG, Takei H, Klokkevold PR. eds. Periodontia Clinica. 11ª edição. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2011.
5. Laine MA. Effect of pregnancy on periodontal and dental health. *Acta Odontol Scand* 2002; 60(5): 257-264.
6. Xiong X, Buekens P, Goldenberg R, Offenbacher S, Qian X. Optimal timing of periodontal disease treatment for prevention of adverse pregnancy outcomes: Before or during pregnancy? *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205(2): 111–116.
7. Liberatti A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic review and meta-analysis of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 2009; 339: b2700.
8. Oliveira AM, de Oliveira PA, Cota LO, Magalhães CS, Moreira AN, Costa FO. Periodontal therapy and risk for adverse pregnancy outcomes. *Clin Oral Investig* 2011; 15(5): 609-615.
9. Jeffcoat M, Parry S, Sammel M, Clothier B, Catlin A, Macones G. Periodontal infection and preterm birth: successful periodontal therapy reduces the risk of preterm birth. *BJOG* 2011; 118(2): 250-256.
10. Offenbacher S, Beck JD, Jared HL, et al. Effects of periodontal therapy on rate of preterm delivery: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2009; 114(3): 551-559.
11. Macones GA, Parry S, Nelson DB, et al. Treatment of localized periodontal disease in pregnancy does not reduce the occurrence of preterm birth: results from the Periodontal Infections and Prematurity Study (PIPS). *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202(2): 147.e1-8.
12. Uppal A, Uppal S, Pinto P, et al. The effectiveness of periodontal disease treatment during pregnancy in reducing the risk of experiencing preterm birth and low birth weight: a meta-analysis. *J Am Dent Assoc* 2010; 141(12): 1423–1434.
13. Fogacci MF, Vettore MV, Leao TT. The effect of periodontal therapy on preterm low birth weight. A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2011; 117(1): 153–165.
14. Chambrone L, Pannuti CM, Guglielmetti MR, Chambrone LA. Evidence grade associating periodontitis with preterm birth and/or low birth weight. II. A systematic review of randomized trials evaluating the effects of periodontal treatment. *J Clin Periodontol* 2011; 38(10): 902–914.

15. Polyzos NP, Polyzos LP, Zavos A, et al. Obstetric outcomes after treatment of periodontal disease during pregnancy: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010; 341: c7017.
16. Mitchell-Lewis D, Engebretson SP, Chen J, Lamster IB, Papapanou PN. Periodontal infections and pre-term birth: early findings from a cohort of young minority women in New York. *Eur J Oral Sci* 2001; 109(1): 34–39.
17. Jeffcoat MK, Hauth JC, Geurs NC, et al. Periodontal disease and preterm birth: results of pilot intervention. *J Periodontol* 2003; 74(8): 1214-1218.
18. Lopez NJ, Da Silva I, Ipinza J, Gutierrez J. Periodontal therapy reduces the rate of preterm low birth weight in women with pregnancy associated gingivitis. *J Periodontol* 2005; 76(Suppl 11): 2144-2153.
19. Sadatmansouri S, Sedighpoor N, Aghaloo M. Effects of periodontal treatment phase I on birth term and birth weight. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 2006; 24(1): 23-26.
20. Pirie M, Linden G, Irwin C. Intrapregnancy non-surgical periodontal treatment and pregnancy outcome: a randomized controlled trial. *J Periodontol* 2013; 84(10): 1391-1400.
21. López NJ, Smith PC, Gutierrez J. Periodontal therapy may reduce the risk of preterm low birth weight in women with periodontal disease: a randomized controlled trial. *J Periodontol* 2002; 73(8): 911-924.
22. Bujold E, Morency AR, Chandad F. Effects of periodontal therapy on rate of preterm delivery: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010; 115(2 Pt 1): 386.
23. Weidlich P, Moreira CHC, Fiorini T, et al. Periodontal treatment outcomes during pregnancy and postpartum. *Clinical Oral Investig* 2013; 17(1): 37-44.
24. Michalowicz BS, Hodges JS, Diangelis AJ, et al. Treatment of periodontal disease and the risk of preterm birth. *N Engl J Med* 2006; 355(18): 1885–1894.
25. Herrera, JA, Velez-Medina S, Molano R, et al. Periodontal intervention effects on pregnancy outcomes in women with preeclampsia. *Colombia medica* 2009; 40: 177-184.
26. Newnham, JP, Newnham IA, Ball CM, et al. Treatment of periodontal disease during pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2009; 114(6): 1239-1248.
27. Polyzos NP, Polyzos IP, Mauri D, et al. Effect of periodontal disease treatment during pregnancy on preterm birth incidence: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200(3): 225–232.

28. Reddy BVR, Tanneeru S, Chava VK. The effect of phase-I periodontal therapy on pregnancy outcome in chronic periodontitis patients. *J Obstet Gynaecol* 2014; 34(1): 29-32.
29. Sant'ana ACP, Campos MR, Passanezi SC, Rezende MLR, Greggi SLA, Passanezi E. Periodontal treatment during pregnancy decreases the rate of adverse pregnancy outcome: a controlled clinical trial. *J Appl Oral Sci* 2011; 19(2): 130-136.
30. López NJ, Uribe S, Martinez B. Effect of periodontal treatment on preterm birth rate: a systematic review of meta-analyses. *Periodontol 2000* 2015; 67(1): 87-130.
31. Goldenberg RL, Culhane JF. Preterm birth and periodontal disease. *N Engl J Med* 2006; 355(18): 1925-1927.
32. Boggess KA, Edelstein BL. Oral health in women during preconception and pregnancy: implications for birth outcomes and infant. *Oral Health. Matern Child Health J* 2006; 10(5Suppl): S169-S174.
33. Jiang H, Xiong X, Su Y, et al. A randomized controlled trial of pre-conception treatment for periodontal disease to improve periodontal status during pregnancy and birth outcomes. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2013; 13: 228.

Appendix I. Database Search.

Database	Search	references
COCHRANE (Jun, 01, 2015)	("pregnant women" OR "pregnant woman" OR "pregnancy" OR "pregnancies" OR "gravity" OR "gravities" OR "conception" OR "gestation")AND("chronic periodontitis" OR "adult periodontitis" OR "periodontitis" OR "periodontal disease")AND ("periodontal therapy" OR "periodontal treatment" OR "Scaling and root planing" OR "Periodontal intervention" OR "dental scaling" OR "Root Planing" OR "Subgingival Curettage" OR "Root Scaling" OR "Subgingival Scaling" OR "Supragingival Scaling" OR "periodontal therapeutics" OR ("periodontal" AND "therapeutics"))AND ("premature birth" OR ("premature" AND "birth") OR ("preterm" AND "birth") OR "preterm birth" OR "prematurity" OR ("infant" AND "low" AND "birth" AND "weight") OR "low birth weight infant" OR ("low" AND "birth" AND "weight") OR "low birth weight" OR "preterm delivery" OR "Pre Eclampsia" OR "Preeclampsia" OR "Pregnancy Toxemias" OR "Pregnancy Toxemia")	39
LILACS* (Jun, 01, 2015)	(tw:("pregnant women" OR "pregnant woman" OR "pregnancy" OR "pregnancies" OR "gravity" OR "gravities" OR "conception" OR "gestation")) AND (tw:("chronic periodontitis" OR "adult periodontitis" OR "periodontitis" OR "periodontal disease")) AND (tw:("periodontal therapy" OR "periodontal treatment" OR "Scaling and root planing" OR "Periodontal intervention" OR "dental scaling" OR "Root Planing" OR "Subgingival Curettage" OR "Root Scaling" OR "Subgingival Scaling" OR "Supragingival Scaling" OR "periodontal therapeutics" OR ("periodontal" AND "therapeutics"))) AND (tw:("premature birth" OR ("premature" AND "birth") OR ("preterm" AND "birth") OR "preterm birth" OR "prematurity" OR ("infant" AND "low" AND "birth" AND "weight") OR "low birth weight infant" OR ("low" AND "birth" AND "weight") OR "low birth weight" OR "preterm delivery" OR "Pre Eclampsia" OR "Preeclampsia" OR "Pregnancy Toxemias" OR "Pregnancy Toxemia")) AND (instance:"regional")	150
LILACS** (Jun, 01, 2015)	(tw:("mujeresembarazadas" OR "mujerembarazada" OR " Embarazo" OR " Concepción" OR " gestación")) AND (tw:("Periodontitis Crónica" OR " periodontitis adulta" OR " periodontitis" OR "EnfermedadesPeriodontales")) AND (tw:("terapia periodontal" OR "tratamiento periodontal" OR "Raspado y alisado radicular" OR "intervención periodontal" OR "escalamiento dental" OR "Aplanamiento de laRaíz" OR "curetajesubgingival" OR "Raspado de laRaíz" OR "Raspado Subgingival" OR "Raspado Supragingival" OR "terapias periodontales" OR ("periodontal" AND "terapéutica"))) AND (tw:("Nacimiento Prematuro" OR ("Prematuro" AND "Nacimiento") OR " Prematuridad" OR ("RecienNacido Prematuro") OR ("Neonato Prematuro") OR ("ReciénNacido" AND "bajo" AND "peso") OR "ReciénNacido de Bajo Peso" OR ("bajo" AND "nacimiento" AND "peso") OR "nacimiento de bajo peso" OR "parto prematuro" OR "Preeclampsia" OR "Gestosis" OR "ToxemiasdelEmbarazo")) AND (instance:"regional")	150

<p>Pubmed (Jun, 01, 2015)</p>	<p>#1 - ("pregnant women"[MeSH Terms] OR "pregnant women"[All Fields] OR "pregnant woman" OR "pregnancy" OR "pregnancies" OR "gravidity" OR "gravidities" OR "conception" OR "gestation")</p> <p>#2 - ("chronic periodontitis"[MeSH Terms] OR "chronic periodontitis"[All Fields] OR "adult periodontitis"[All Fields] OR "periodontitis" OR "periodontal disease")</p> <p>#3 - ("periodontal therapy" OR "periodontal treatment" OR "Scaling and root planing" OR "Periodontal intervention" OR "dental scaling" OR "Root Planing" OR "Subgingival Curettage" OR "Root Scaling" OR "Subgingival Scaling" OR "Supragingival Scaling" OR "periodontal therapeutics" OR (periodontal[All Fields] AND ("therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields])))</p> <p>#4 - ("premature birth"[MeSH Terms] OR ("premature"[All Fields] AND "birth"[All Fields]) OR "premature birth"[All Fields] OR ("preterm"[All Fields] AND "birth"[All Fields]) OR "preterm birth"[All Fields] OR "Obstetric Labor, Premature"[MeSH Terms] OR "Infant, Premature"[MeSH Terms] OR "prematurity" OR "infant, low birth weight"[MeSH Terms] OR ("infant"[All Fields] AND "low"[All Fields] AND "birth"[All Fields] AND "weight"[All Fields]) OR "low birth weight infant"[All Fields] OR ("low"[All Fields] AND "birth"[All Fields] AND "weight"[All Fields]) OR "low birth weight"[All Fields] OR "preterm delivery" OR "Pre-Eclampsia" OR "Pre Eclampsia" OR "Preeclampsia" OR "pre-eclampsia"[MeSH Terms] OR "Pregnancy Toxemias" OR "Pregnancy Toxemia")</p> <p>#5 - (#1 AND #2 AND #3 AND #4)</p>	<p>136</p>
<p>Scopus (Jun, 01, 2015)</p>	<p>#1 History Search Terms TITLE-ABS-KEY ("pregnant women" OR "pregnant woman" OR "pregnancy" OR "pregnancies" OR "gravidity" OR "gravidities" OR "conception" OR "gestation")</p> <p>#2 History Search Terms TITLE-ABS-KEY ("chronic periodontitis" OR "adult periodontitis" OR "periodontitis" OR "periodontal disease")</p> <p>#3 History Search Terms (TITLE-ABS-KEY ("periodontal therapy" OR "periodontal treatment" OR "Scaling and root planing" OR "Periodontal intervention" OR "dental scaling" OR "Root Planing" OR "Subgingival Curettage" OR "Root Scaling" OR "Subgingival Scaling" OR "Supragingival Scaling") OR TITLE-ABS-KEY ("periodontal therapeutics" OR ("periodontal" AND "therapeutics")))</p> <p>#4 History Search Terms (TITLE-ABS-KEY ("premature birth" OR ("premature" AND "birth") OR ("preterm" AND "birth") OR "preterm birth" OR "prematurity") OR TITLE-ABS-KEY (("infant" AND "low" AND "birth" AND "weight") OR "low birth weight infant" OR ("low" AND "birth" AND "weight") OR "low birth weight" OR "preterm delivery") OR TITLE-ABS-KEY ("Pre Eclampsia" OR "Preeclampsia" OR</p>	<p>118</p>

	<p>"Pregnancy Toxemias" OR "Pregnancy Toxemia"))</p> <p>#5 History Search Terms (TITLE-ABS-KEY ("pregnant women" OR "pregnantwoman" OR "pregnancy" OR "pregnancies" OR "gravidity" OR "gravidities" OR "conception" OR "gestation")) AND (TITLE-ABS-KEY ("chronic periodontitis" OR "adult periodontitis" OR "periodontitis" OR "periodontal disease")) AND ((TITLE-ABS-KEY ("periodontal therapy" OR "periodontal treatment" OR "Scaling and root planing" OR "Periodontal intervention" OR "dental scaling" OR "Root Planing" OR "Subgingival Curettage" OR "Root Scaling" OR "Subgingival Scaling" OR "Supragingival Scaling") OR TITLE-ABS-KEY ("periodontal therapeutics" OR ("periodontal" AND "therapeutics")))) AND ((TITLE-ABS-KEY ("prematurebirth" OR ("premature" AND "birth") OR ("preterm" AND "birth") OR "preterm birth" OR "prematurity") OR TITLE-ABS-KEY (("infant" AND "low" AND "birth" AND "weight") OR "low birth weight infant" OR ("low" AND "birth" AND "weight") OR "low birth weight" OR "preterm delivery") OR TITLE-ABS-KEY ("Pre Eclampsia" OR "Preeclampsia" OR "Pregnancy Toxemias" OR "Pregnancy Toxemia"))))</p>	
<p>Web of Science (Jun, 01, 2015)</p>	<p>#1 Topic: ("pregnant women" OR "pregnant woman" OR "pregnancy" OR "pregnancies" OR "gravidity" OR "gravidities" OR "conception" OR "gestation")</p> <p>#2 Topic: ("chronic periodontitis" OR "adult periodontitis" OR "periodontitis" OR "periodontal disease")</p> <p>#3 Topic: ("periodontal therapy" OR "periodontal treatment" OR "Scaling and root planing" OR "Periodontal intervention" OR "dental scaling" OR "Root Planing" OR "Subgingival Curettage" OR "Root Scaling" OR "Subgingival Scaling" OR "Supragingival Scaling" OR "periodontal therapeutics" OR ("periodontal" AND "therapeutics"))</p> <p>#4 Topic: ("premature birth" OR ("premature" AND "birth") OR ("preterm" AND "birth") OR "preterm birth" OR "prematurity" OR ("infant" AND "low" AND "birth" AND "weight") OR "low birth weight infant" OR ("low" AND "birth" AND "weight") OR "low birth weight" OR "preterm delivery" OR "Pre Eclampsia" OR "Preeclampsia" OR "Pregnancy Toxemias" OR "Pregnancy Toxemia")</p> <p>#5 Topic: #4 AND #3 AND #2 AND #1</p>	73
<p>Google Scholar (Jun, 01, 2015)</p>	<p>WITH ALL WORDS - pregnant pregnancy gravidity conception gestation</p> <p>WITH THE EXACT PHRASE - periodontal disease</p>	210
<p>ProQuest (Jun, 01, 2015)</p>	<p>("pregnant women" OR "pregnant woman" OR "pregnancy" OR "pregnancies" OR "gravidity" OR "gravidities" OR "conception" OR "gestation") AND ("chronic periodontitis" OR "adult periodontitis" OR "periodontitis" OR "periodontal disease") AND ("periodontal therapy" OR "periodontal treatment" OR "Scaling and root planing" OR</p>	33

	<p>"Periodontal intervention" OR "dental scaling" OR "Root Planing" OR "Subgingival Curettage" OR "Root Scaling" OR "Subgingival Scaling" OR "Supragingival Scaling" OR "periodontal therapeutics" OR ("periodontal" AND "therapeutics")) AND ("premature birth" OR ("premature" AND "birth") OR ("preterm" AND "birth") OR "preterm birth" OR "prematurity" OR ("infant" AND "low" AND "birth" AND "weight") OR "low birth weight infant" OR ("low" AND "birth" AND "weight") OR "low birth weight" OR "preterm delivery" OR "Pre Eclampsia" OR "Preeclampsia" OR "Pregnancy Toxemias" OR "Pregnancy Toxemia")</p>	
--	---	--

Legend: * Search in English; ** Search in Spanish.

Appendix II. Deleted articles and Reasons for Exclusion. (n=41).

Author, year	reasons for exclusions
Journal of the National Medical Association., 2010	1
Barnes., 2007	1
Bujold., Morency and Chandad., 2010	1
Carvajal. and Claudio Vera., 2007	1
Cruz et al., 2010	2
Deppe et al., 2010	3
Gazolla et al 2007	2
Gomes-Filho et al., 2010	3
Herrera et al., 2009	3
Hujoel et al., 2006	6
Jeffcoat et al., 2003	5
Jeffcoat, M. K., 2014	7
Jiang et al., 2013	8
Khairnar et al., 2015	3
López et al., 2002	5
López and Lopez et al., 2007	1
Michalowicz et al., 2006	4
Michalowicz et al., 2008	4
Michalowicz et al., 2009	4
Michalowicz et al., 2009	4
Mitchell-Lewis et al., 2001	4
Newnham et al., 2009	4
Niederman., 2010	1
Novak et al., 2008	4
Novák et al., 2009	3
Nunn., 2009	1
Offenbacher, S., (2006)	3

Oliveira et al., 2007	2
Penova-Veselinovic et al., 2015	3
Pirie, Linden and Irwin 2013	3
Pirie., 2009	1
Radnai et al., 2009	3
Radnai et al., 2008	9
Reddy., 2014	3
Sadatmansouri, Sedighpoor and Aghaloo et al., 2006	3
Sant'Ana., 2011	3
Sharma, Ramesh and Thomas., 2009	3
Tarannum and Faizuddin 2007	5
Walling., 2010	1
Weidlich., 2009	5
Weidlich et al., 2013	5

Legend: 1- Review, letters, personal opinions, book chapters, panel and conference abstracts (n=09), 2- Nonrandomized studies. (n=03), 3 Sample (n) less than 100 research participants. (n=13), 4 - Age of participants: not under 18 or over 35 years old. (n=07), 5 - Alternative Treatments: antiseptics, antibiotics. (n=05), 6 - Cross-sectional studies (n=01), 7- Cohort studies (n=01), 8 - Protocols (n=01), 9 - Slavic languages (n=01).

REFERENCES

1. Preterm births not reduced by periodontal treatment. *Journal of the National Medical Association* 2010; 102: 259-60.
2. Barnes, CM. Treatment of periodontal disease and the risk of preterm birth. *Pract Proced Aesthet Dent* 2007; 19: 118.
3. Bujold E, Morency AR, Chandad F. Effects of periodontal therapy on rate of preterm delivery: A randomized controlled trial. *Obstetrics and Gynecology* 2010; 115(2 Pt 1): 386.
4. Carvajal CJ, Claudio Vera PG. Tratamiento de la enfermedad periodontal y el riesgo de parto prematuro. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2007; 72: 68-9.
5. Cruz, SS, Costa MCN, Gomes-Filho IS, Barreto ML, Santos CAST, Martins ÂG, et al. Periodontal therapy for pregnant women and cases of low birth weight: An intervention study. *Pediatrics International* 2010; 52: 57-64.
6. Deppe H, Hohlweg-Majert B, Hölzle F, Schneider KTM, Wagenpfeil S. Pilot study for periodontal treatment and pregnancy outcome: A clinical prospective study. *Quintessence Int.* 2010; 41: 101-10.
7. Gazolla, CM, Ribeiro A, Moyses MR, Oliveira LAM, Pereira LJ, Sallum AW. Evaluation of the incidence of preterm low birth weight in patients undergoing periodontal therapy. *Journal of Periodontology* 2007; 78: 842-48.
8. Gomes-Filho IS, Cruz SS, Costa MC, Passos JS, Cerqueira EM, Sampaio FP, et al. Periodontal therapy and low birth weight: preliminary results from an alternative methodologic strategy. *Journal of Periodontology* 2010; 81: 1725-33.
9. Herrera, JA, Velez-Medina S, Molano RM, Medina V, Botero JE, Parra B, et al. Periodontal intervention effects on pregnancy outcomes in women with preeclampsia. *Colombia medica* 2009; 40: 177-184.
10. Hujoel, PP, Lydon-Rochelle M, Robertson MPB, Del Aguila MA. Cessation of periodontal care during pregnancy: effect on infant birth weight. *European Journal of Oral Sciences* 2006; 114: 2-7.
11. Jeffcoat MK, Hauth JC, Geurs NC, Reddy MS, Cliver SP, Hodgkins PM, et al. Periodontal disease and preterm birth: results of a pilot intervention study. *Journal of Periodontology* 2003; 74: 1214-218.

12. Jeffcoat MK, Jeffcoat RL, Tanna N, Parry SH. Association of a common genetic factor, PTGER3, with outcome of periodontal therapy and preterm birth. *Journal of Periodontology* 2014; 85: 446-54.
13. Jiang H, Xiong X, Su Y, Zhang YM, Wu HQ, Jiang ZJ, et al. A randomized controlled trial of pre-conception treatment for periodontal disease to improve periodontal status during pregnancy and birth outcomes. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2013; 13: 228.
14. Khairnar M, Pawar B, Marawar P, Khairnar D. Estimation of changes in C-reactive protein level and pregnancy outcome after nonsurgical supportive periodontal therapy in women affected with periodontitis in a rural set up of India. *Contemporary Clinical Dentistry* 2015; 6(Suppl 1): S5-S11.
15. López NJ, Smith PC, Gutierrez J. Periodontal therapy may reduce the risk of preterm low birth weight in women with periodontal disease: a randomized controlled trial. *Journal of Periodontology* 2002; 73: 911-24.
16. López, R. and R. Lopez. Periodontal treatment in pregnant women improves periodontal disease but does not alter rates of preterm birth. *Evid Based Dent* 2007; 8: 38.
17. Michalowicz BS, DiAngelis AJ, Novak MJ, Buchanan W, Papapanou PN, Mitchell DA, et al. Examining the safety of dental treatment in pregnant women. *J Am Dent Assoc* 2008; 139: 685-95.
18. Michalowicz BS, Hodges JS, DiAngelis AJ, Lupo VR, Novak MJ, Ferguson et al. Treatment of periodontal disease and the risk of preterm birth. *N Engl J Med* 2006; 355: 1885-894.
19. Michalowicz BS, Hodges JS, Novak MJ, Buchanan W, DiAngelis AJ, Papapanou PN, et al. Change in periodontitis during pregnancy and the risk of pre-term birth and low birthweight. *J Clin Periodontol* 2009; 36: 308-14.
20. Michalowicz BS, Novak MJ, Hodges JS, DiAngelis A, Buchanan W, Papapanou PN, et al. Serum inflammatory mediators in pregnancy: changes after periodontal treatment and association with pregnancy outcomes. *Journal of Periodontology* 2009; 80: 1731-741.
21. Mitchell-Lewis D, Engebretson SP, Chen J, Lamster IB, Papapanou PN. Pre-term low birth weight may be associated with increased levels of *Bacteroides forsythus* in subgingival plaque. *Journal of Evidence-Based Dental Practice* 2001; 1: 109-10.
22. Newnham JP, Newnham IA, Ball CM, Wright M, Pennell CE, Swain J, et al. Treatment of periodontal disease during pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstetrics and Gynecology* 2009; 114: 1239-248.
23. Niederman R. Periodontal treatment did not prevent complications of pregnancy. *Evid Based Dent* 2010; 11: 18-9.
24. Novak MJ, Novak KF, Hodges JS, Kirakodu S, Govindaswami M, Diangelis A, et al.. Periodontal bacterial profiles in pregnant women: response to treatment and associations with birth outcomes in the obstetrics and periodontal therapy (OPT) study. *Journal of Periodontology* 2008; 79: 1870-879.
25. Novák T, Radnai M, Gorzó I, Urbán E, Orvos H, Eller J, et al. Prevention of Preterm Delivery with Periodontal Treatment. *Fetal Diagnosis and Therapy* 2009; 25: 230-33.
26. Nunn ME. Essential Dental Treatment (EDT) in Pregnant Women during the Second Trimester Is Not Associated with an Increased Risk of Serious Adverse Pregnancy Outcomes or Medical Events. *Journal of Evidence-Based Dental Practice* 2009; 9: 91-2.
27. Offenbacher S, Lin D, Strauss R, McKaig R, Irving J, Barros SP, et al. Effects of periodontal therapy during pregnancy on periodontal status, biologic parameters, and pregnancy outcomes: a pilot study. *Journal of Periodontology* 2006; 77: 2011-024.
28. Oliveira, AMSD. Efeitos do tratamento periodontal não-cirúrgico na condição clínica periodontal e na ocorrência de parto pré-termo e/ou baixo peso ao nascimento. *Belo horizonte, s.n, 2007* 109 p.
29. 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. *Journal of Reproductive Immunology*. 2015; 27; 112: 1-10.
30. Pirie M, Linden G, Irwin C. Intrapregnancy non-surgical periodontal treatment and pregnancy outcome: a randomized controlled trial. *J Periodontol* 2013; 84: 1391-400.
31. Pirie, M. K. (2009). Periodontal disease and preterm, low birthweight - a biological link? U518427 Ph.D., Queen's University Belfast (United Kingdom).
32. Radnai M, Pál A, Novák T, Urbán E, Eller J, Gorzó I. Benefits of periodontal therapy when preterm birth threatens. *Journal of dental research* 2009; 88: 280-84.
33. Radnai, M, Pál A, Novak T, Urban E, Eller J, Heffter N, et al. The possible effect of basic periodontal treatment on the outcome of pregnancy. *Fogorv Sz* 2008; 101: 179-85.
34. Reddy BVR, Tanneeru S, Chava VK. The effect of phase-I periodontal therapy on pregnancy outcome in chronic periodontitis patients. *Journal of obstetrics and gynaecology* 2014; 34: 29-32.
35. Sadatmansouri S, Sedighpoor N, Aghaloo M. "Effects of periodontal treatment phase I on birth term and birth weight." *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 2006; 24: 23-6.
36. Sant'ana ACP, Campos MR, Passanezi SC, Rezende MLR, Gregghi SLA, Passanezi E. Periodontal treatment during pregnancy decreases the rate of adverse pregnancy outcome: a controlled clinical trial. *Journal of Applied Oral Science* 2011; 19: 130-36.

37. Sharma A, Ramesh A, Thomas B. Evaluation of plasma C-reactive protein levels in pregnant women with and without periodontal disease: A comparative study. *Journal of Indian Society of Periodontology* 2009; 13: 145-49.
38. Tarannum F, Faizuddin M. Effect of periodontal therapy on pregnancy outcome in women affected by periodontitis. *Journal of Periodontology* 2007; 78: 2095-103.
39. Walling AD. Does treating periodontal disease during pregnancy reduce preterm birth? *American Family Physician* 2010; 82: 693.
40. Weidlich P. Doenças periodontais e desfechos gestacionais adversos. Porto Alegre. [Tese de Doutorado em Odontologia] Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2009.
41. Weidlich P, Moreira CHC, Fiorini T, Musskopf ML, da Rocha JM, Oppermann MLR, et al. Periodontal treatment outcomes during pregnancy and postpartum. *Clinical Oral Investig.* 2013; 17: 37-44.

5.2. ARTIGO DE REVISÃO 2

“EFFECT OF INTRA-PREGNANCY NON-SURGICAL PERIODONTAL THERAPY ON INFLAMMATORY BIOMARKERS AND GESTATIONAL ADVERSE OUTCOMES: A SYSTEMATIC REVIEW.”

Será submetido ao periódico “Journal of Reproductive Immunology”, classificada no programa QUALIS em Medicina III B1.

Effect of intra-pregnancy nonsurgical periodontal therapy on inflammatory biomarkers and adverse pregnancy outcomes: a systematic review.

ABSTRACT

The aim of this systematic review was to analyze the effects of intra-pregnancy nonsurgical periodontal therapy on periodontal inflammatory biomarkers and adverse pregnancy outcomes (APO). On January 14th, 2016, we searched PubMed, Cochrane, SCOPUS, Web of Science, LILACS, ProQuest, Open Grey and Google Scholar databases. Randomized and Non-Randomized Clinical Trials in which pregnant women with chronic periodontitis underwent nonsurgical periodontal therapy, compared with an untreated group, tested for inflammatory biomarkers and followed till delivery were included. Primary outcomes were preterm birth (PTB), low birth weight (LBW) and preeclampsia. We found 514 references in the databases, 326 after duplicates removal, 28 met criteria for full text reading and 4 met eligibility criteria qualitative synthesis. Intra-pregnancy nonsurgical periodontal therapy improved periodontal clinical parameters (periodontal pocket depth, clinical attachment level and bleeding on probing) and reduced inflammatory biomarkers (IL-1 β , IL-10, IL-12p70, IL-17, IL-6) level from gingival crevicular fluid (GCF) and from blood serum (IL-6rs and CRP), however it did not influence inflammatory biomarkers level from cord blood nor consistently reduced PTB, LBW and preeclampsia occurrence. In conclusion, intra-pregnancy nonsurgical periodontal therapy decreased periodontal inflammatory biomarkers levels from GCF and some from serum blood, with no influence on inflammatory biomarkers level from cord blood, and it did not consistently reduce adverse gestational adverse outcomes occurrence.

KEYWORDS:

Nonsurgical Periodontal Therapy

Preterm Birth

Low Birth Weight

Preeclampsia

Biomarkers

Systematic Review

1. INTRODUCTION

Periodontitis is a chronic destructive inflammatory disease affecting the tooth-supporting tissues, caused by dental plaque, a biofilm with gram-negative anaerobic microorganism's predominance (Pihlstrom et al. 2005; Kunnen et al., 2010). Although initiated by oral microorganisms, the severity of periodontal breakdown is mediated by the inflammatory response of the host (Offenbacher et al., 2008; Kunnen et al., 2010; Ide and Papapanou et al., 2013).

Frequent episodes of bacteremia or dissemination of bacterial endotoxins from the periodontal focus induce systemic activation of the inflammatory response (Geerts et al., 2002; Loos et al., 2005), and intense pro-inflammatory cytokine production (Scannapieco et al., 2004). Therefore, anti-infective periodontal therapies that reduce exposure to subgingival pathogenic microorganisms are also an anti-inflammatory intervention (Demmer et al., 2013).

The transit of periodontal pathogens, pro-inflammatory cytokines and prostaglandins from the oral cavity to the fetal-placental unit suggests a plausible hypothesis for the association between periodontal disease and complications of pregnancy, as premature births, low birth weight and preeclampsia. This possibility resulted in a series of epidemiological and interventional studies, conducted in the last 20 years, to investigate the association between periodontal disease and adverse pregnancy outcomes (APO), with conflicting results (Gazolla et al., 2007; Michalowicz et al., 2009; Deppe et al., 2010; Gomes-Filho et al., 2010; Pirie et al., 2013; Reddy et al., 2014). Systematic reviews and meta-analyses (Ide and Papapanou et al., 2013; Madianos et al., 2013) suggested this diversity is, in part, due to methodological inconsistencies which also difficult comparisons between studies. Alternative explanations include variations in the populations assessed, the presence of a range of potential confounding factors, variations in the definition of periodontitis across studies, relative obstetric risk and other factors which are known to vary the prevalence of APO, irrespective of oral status.

Measurement of inflammatory markers in gingival crevicular fluid (GCF) may be used to determine the state of periodontal inflammation, which may be enhanced by periodontal therapy, reducing inflammatory biomarkers levels of cytokines such as IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL -17, TNF- α , chemokines (MCP-1, RANTES) and prostaglandins in the affected sites (Penova-Veselinovic et al., 2015). This reduction of inflammatory inflammatory biomarkers levels is also associated with significant

improvements in the clinical parameters of the disease, such as probing depths, percentage of bleeding on probing and plaque (Fiorini et al., 2013).

During pregnancy progress, amniotic fluid levels of prostaglandin E2 (PGE2) and inflammatory cytokines, such as TNF- α and IL-1 β rise until a critical level, thus inducing rupture of the amniotic sac membranes, uterine contraction, cervical dilation and delivery. Besides normal delivery is controlled by inflammatory signaling, this triggering mechanism can be modified by external stimuli, such infection and inflammatory stressors. In fact, obstetric studies associated increased levels of local and systemic markers of inflammation with APO (Madianos et al., 2013).

A systematic review was conducted to evaluate association between periodontal inflammatory biomarkers from GCF, as IL-1 β , PGE2, and TNF- α and APO, suggesting that a positive association between GCF inflammatory biomarkers level and APO might exist (Stadelmann et al., 2013). Therefore, intra-pregnancy nonsurgical periodontal therapy (IPPT), reducing periodontal inflammatory biomarkers level should possibly interfere with APO. Some interventional studies on the effects of IPPT on APO also tested periodontal inflammatory biomarkers as diagnostic markers to predict pregnancy outcomes (Offenbacher et al., 2006; Michalowicz et al., 2009; Pirie et al., 2013; Khairnar et al., 2015; Penova-Veselinovic et al., 2015). However, there is no systematic review available on the potential association between biomarkers and APO after IPPT.

The primary aim of this systematic review is to analyze the effects of IPPT on periodontal inflammatory biomarkers and gestational adverse outcomes by means of a systematic review of the literature. The focused question was “In pregnant women with chronic periodontitis, does nonsurgical periodontal therapy change inflammatory biomarkers level or the occurrence of premature births, low birth weight or maternal preeclampsia?”

2. METHODS

The protocol of this study was registered on the International Prospective Register of Systematic Reviews - PROSPERO (www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/) under the number CRD42015027750. This systematic review was conducted according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (<http://www.prisma-statement.org/>).

2.1 Search Strategy

On January 14th, 2016, a broad search of articles without language or time limits was performed in the following databases: PubMed, Cochrane Library, SCOPUS, Web of Science, LILACS (Latin American and Caribbean Literature), and grey literature through ProQuest, Open Grey and Google Scholar. The Medical Subject Headings (MeSH) terms were used to develop the search strategy and to acquire the main strategy on PubMed. When words with different spelling appeared, synonyms that were in the MeSH terms were used. This strategy was adapted for the others databases. On LILACS, the same descriptors in Spanish and Portuguese were used. The search strategy used is presented on Appendix 1 (supplemental data). Manual searches of reference lists for relevant articles, thesis and dissertations were also performed.

Immediately after the literature search, the references were exported to a reference manager software (ENDNOTE® X7.01, Bld 7212, Thomson Reuters) and the duplicated references were removed.

2.2 Screening and review process

The PICO (Population, Intervention, Comparison and Outcomes) research strategy was used to define the inclusion and exclusion criteria. As inclusion criteria, randomized and non-randomized clinical trials selected were the ones in which pregnant women diagnosed with chronic periodontitis by clinical examination, underwent nonsurgical periodontal therapy (treated group) compared with those untreated (untreated group), tested for inflammatory biomarkers and followed till delivery. Preterm birth (<37 weeks), low birth weight (≤ 2500 grams) and preeclampsia (140-160mm / Hg to 90-110 mm / Hg) were the primary outcomes considered.

The exclusion criteria comprehended: 1- Reviews, editorials, letters, conferences, summaries, books and opinions; 2- *In vitro* studies and studies in animal models; 3 - Qualitative studies; 4 - Cross-sectional, case-control and cohort studies; 5 - Studies in which case definition of low birth weight babies included babies with weight > 2,500 g or preterm births included delivery > 37 weeks; 6 - Studies considering any periodontal condition other than chronic periodontitis; 7- Studies testing alternative/comparative periodontal treatment (antibiotics, surgery); 8 - Studies with no considered primary outcomes (preterm birth, low birth weight or preeclampsia) or in which inflammatory biomarkers were not tested; 9 - Studies

including pregnant women with co-morbidities (diabetes or gestational diabetes, heart disease, HIV, obesity, genitourinary infection); 10 - Studies including pregnant women with extensive dental treatment needs (presence of severe dental caries, endodontic compromised teeth and extraction needs during pregnancy).

The articles selection was performed in two phases. On phase 1, two independent reviewers (HECS and CMS) evaluated titles and abstracts from all articles, according to the eligibility criteria. On phase 2, both reviewers (HECS and CMS) independently read the full texts articles and selected them according the inclusion and exclusion criteria. In case of disagreements, both reviewers discussed and, if consensus was not reached, a third reviewer (NSM) analyzed the articles in order to reach a final decision.

2.3 Tabulation of findings

Data extraction was also performed by two independent reviewers (HECS and CMS) and posteriorly compared. Extracted data comprised author, year, country, sample, age in years (mean \pm SD and/or range); case definitions of periodontal disease (PD) and premature birth (PTB) / low birth weight (LBW); groups (n and treatments); inflammatory biomarkers tested and source; primary outcomes (incidence of PTB/ LBW, expressed as number of cases / total deliveries per group, percent and P value between groups); inflammatory biomarkers level differences between groups (P value); and main conclusions of each paper.

2.4 Risk of Bias Assessment

The studies risk of bias was assessed through The Cochrane Collaboration's Tool for Assessing Risk of Bias in Randomized Trials and Cochrane Risk of Bias Assessment Tool for Non- Randomized Studies of Interventions (ACROBAT-NRSI) (Sterne et al., 2014). Quality assessment was performed independently by two reviewers (HECS and CMS) and compared. Data were extracted from the selected articles and the answers were classified using the parameters "yes", "no" or "unclear". "Yes" corresponded to low risk of bias, "no" high risk of bias and "unclear" unknown or unclear risk of bias.

3.2 Studies Characteristics

Included studies were conducted in Australia (Penova-Veselinovic et al., 2015), India (Khairnar et al., 2015), Ireland (Pirie et al., 2013), and United States (Offenbacher et al., 2006). All included articles were published in English.

The four selected articles were randomized clinical trials that evaluated several periodontal inflammatory biomarkers from different sources: 1- IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-17A, MCP-1 and TNF- α , PGE2, d-8-iso, PGF2a, IL-1 β , and IL-6 from GCF (Offenbacher et al., 2006; Penova-Veselinovic et al., 2015); 2- C-reactive protein (CRP) (Khairnar et al., 2015; Offenbacher et al., 2006) and sICAM-1, sGP-130, IL-6sr, d-8-iso, PGF2a (Offenbacher et al., 2006) from blood serum; and 3- IL-1 β , IL-6, and IL-8 from umbilical cord serum (Pirie et al., 2013).

All papers evaluated PTB (Khairnar et al., 2015; Offenbacher et al., 2006; Penova-Veselinovic et al. 2015; Pirie et al., 2013), two papers assessed LBW (Khairnar et al., 2015; Pirie et al., 2013) and only one paper assessed the preeclampsia (Offenbacher et al., 2006) as APO. Table 1 summarizes details of studies regarding population, interventions, outcomes and conclusions.

Table 1
Summary of descriptive characteristics of included articles (n=4).

Author, year, country	Age in years Mean \pm SD and/or Range	Case definitions (PD and PTB / LBW)	Groups (n*) and treatments	Source Biomarkers	Outcome Incidence of PTB/ LBW/preeclampsia n (%) and P value Inflammatory markers between groups – P value	Main Conclusions
Offenbacher et al., 2006, United States	>18 years old treated 26.8 \pm 5.5 untreated 25.7 \pm 5.4 P>0.05	Periodontal Disease (PD) ^a : two or more sites measuring \geq 5 mm probing depths plus periodontal attachment loss of 1 to 2 mm at one or more sites with PDs \geq 5 mm Preterm Birth (PTB) ^b : delivery < 37 weeks.	Treated (n=40) periodontal scaling and root planing and polishing. Oral health instructions. Untreated (n=34) supragingival debridement. Periodontal treatment and oral health instructions after delivery.	Gingival Crevicular Fluid (GCF) ^d Prostaglandin E2 (PGE2) ^h , d-8-isoprostane [iso] ^o (d-8-iso) PGF _{2a} , Interleukine (IL) ^j IL-1 β and IL-6 at first and last dental examinations. Serum soluble intracellular adhesion molecule 1 (sICAM-1) ^m , sGP-130, IL-6sr, d-8-iso, PGF _{2a} , and C-Reactive Protein (CRP) ^e at first obstetric visit and at delivery.	PT: Treated: 9/35 (25,7%) Untreated: 14/32 (43.8%) P=0.026 Preeclampsia ^p Treated: 1/40 (2.5%) Untreated: 2/34 (5.9%) GCF IL-1 β - P=0.01 (lower on treated group) PGE2, [iso] PGE _{2a} , and IL-6 - P>0.05 Serum IL-6sr - P=0.03 (lower on treated group) IL-6, sICAM-1, d-8-iso PGE _{2a} , soluble glycoprotein-130 (sGP-130) ⁿ and CRP - P>0.05	This pilot study provides further evidence supporting the potential benefits of periodontal treatment on pregnancy outcomes. Treatment was safe, improved periodontal health, and prevented periodontal disease progression. Preliminary data show a 3.8-fold reduction in the rate of preterm delivery, a decrease in periodontal pathogen load, and a decrease in both GCF IL-1 β and serum markers of IL-6 response.

Pirie et al., 2013, Ireland	>18 years old treated: 30.5±4.5 untreated: 30.5±5.5	PD: Probing Pocket Depth (PPD) ^f ≥4 mm at ≥ 4 sites and CAL ≥2 mm at ≥4 sites. PTB delivery <37 weeks Low Birth Weight (LBW) ^c <2,500 g	Treated (n=49) non- surgical periodontal therapy. Untreated (n=50) oral hygiene instruction and supragingival cleaning of all teeth at baseline.	Serum cord IL-1β IL-6, and IL-8 at delivery.	PTB Treated: 4/49 (8.2%) Untreated: 1/50 (2%) P>0.05 LBW Treated: 3/49 (6.2%) Untreated: 1/50 (2%) P>0.05 (IL)-1β IL-6 and IL-8 between groups P>0,05	Intrapregnancy non-surgical periodontal treatment, completed at 20 to 24 weeks, did not reduce the risk of preterm, low-birth- weight delivery in this population.
Khainar et al., 2015, India	17 to 35 years old (mean and SD not available)	PD: >2 mm Clinical Attachment Level (CAL) ^g at >50% examined sites PTB: delivery <37 weeks. LBW:<2500 g.	Treated (n=50) scaling and root planing with 0.2% chlorhexidine rinse once a day Untreated (n=50) same treatment after delivery	Serum CRP at baseline and after delivery	PTB Treated: 16/50 (32%) Untreated: 36/50 (72%) P<0.05 LBW Treated: 18/50 (36%) Untreated: 26/50 (52%) P<0.05 CRP Treated: reduction (P<0.05) Untreated: no reduction (P>0.05)	Nonsurgical supportive periodontal therapy can significantly reduce the risk of PTB and LBW deliveries. Nonsurgical supportive periodontal therapy can reduce raised serum CRP levels in pregnant females affected with periodontitis.
Penova- Vaselinovic et al., 2015, Australia	>16 years old treated 31.9±5.4 untreated 31.7±5.0 P=0.651	PD: ≥3.5 mm PPD at 25% of sites. PTB: delivery <37week	Treated (n=40) non- surgical debridement of the sub- and supra- gingival plaque and removal of calculus and overhanging restoration adjustments. Untreated (n=39) same treatment after delivery.	GCF IL-1β IL-6, IL-8, IL-10, IL- 12p70, IL-17A, Monocyte Chemoattractant Protein 1 (MCP-1) ⁱ and Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF-α) ^j at 20 and 28 weeks of gestation	PTB Treated: 5/40 (12.5%) Untreated: 4/39 (10.3%) P=0.754 GCF IL-1β IL-10, IL-12p70, IL- 17 and IL-6 - P<0.05 (lower on treated group) MCP-1, IL-8 and TNF-α: P<0.05 (increased on treated group)	PD treatment in pregnancy reduces the levels of some inflammatory mediators in the GCF and improves dental parameters, with no overt effects on pregnancy outcome.

^a Periodontal Disease (PD).^b Preterm Birth (PTB).^c Low Birth Weight (LBW).

^d Gingival Crevicular Fluid (GCF).

^e C-Reactive Protein (CRP).

^f Probing Pocket Depth (PPD).

^g Clinical Attachment Level (CAL).

^h Prostaglandin E2 (PGE2).

ⁱ Interleukine (IL).

^j Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α).

^l Monocyte Chemoattractant Protein 1 (MCP-1).

^m soluble intracellular adhesion molecule 1 (sICAM-1).

ⁿ soluble glycoprotein-130 (sGP-130).

^o d-8-isoprostane [iso] (d-8-iso)

n*: considered at last clinical examination, after computed dropouts.

3.3 Risk of Bias within Studies

None of the studies fulfilled all methodological quality criteria. One study (Pirie, 2013) was considered at low risk of bias, while one (Khairnar et al., 2015) was considered at high risk of bias. The other two (Penova-Veselinovic et al., 2015; Offenbacher et al., 2006) were considered at moderated risk of bias. Three studies (Khairnar et al., 2015; Penova-Veselinovic et al., 2015; Offenbacher et al., 2006) did not describe the randomizing method properly, nor the allocation concealment.

None study described the blinding method of the subjects, researchers and outcome evaluators. One study (Khairnar et al., 2015) did not clearly report the pre-determined main outcome and was not considered free of other problems that could put it at high risk of bias. More information about the risk of bias can be find in Table 2 and Figure 2 (summarized assessment), and Appendix 3 (detailed assessment).

Table 2
Risk of bias assessment.

Author, year	Risk of Bias
Khairnar et al., 2015	High
Offenbacher et al., 2006	Moderate
Penova-Veselinovic et al., 2015	Moderate
Pirie et al., 2013	Low

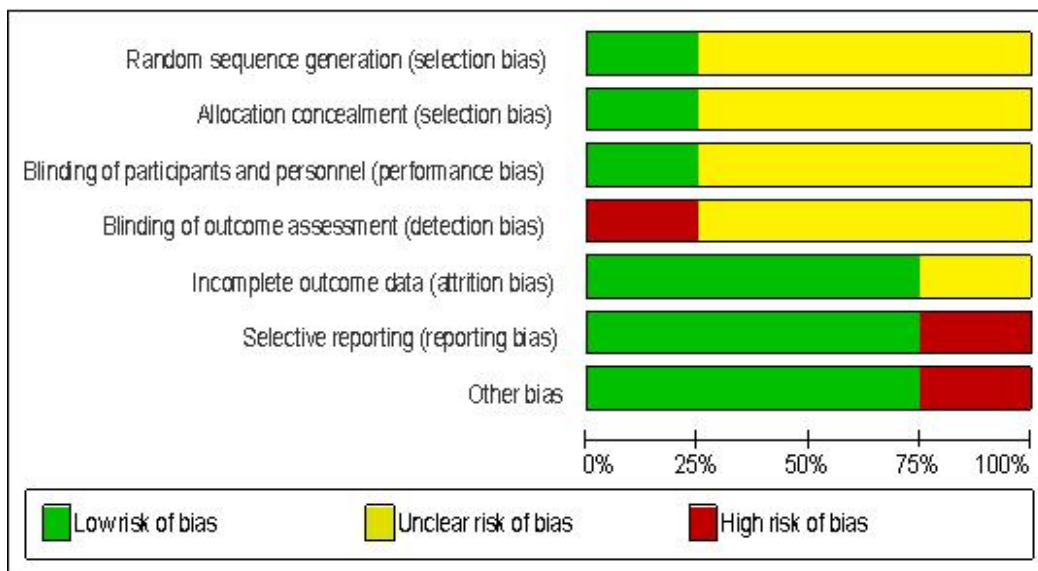


Fig. 2. Risk of bias graph, authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all four included studies¹.

3.4 Results of Individual Studies

Offenbacher et al. (2006) reported pregnant women with periodontitis who received nonsurgical periodontal therapy showed significant lower GCF levels of IL-1 β ($p=0.01$) and serum levels of IL-6sr ($p=0.03$) in postpartum. Within untreated pregnant women, many mediators showed increased serum levels during gestation, including IL-6, sICAM1, d-8-iso, sGP130, IL-6sr and CRP. There was less PTB occurrence among treated women ($p=0.026$), and no difference regarding preeclampsia between groups.

Pirie et al. (2013) did not find significant differences between treated and untreated groups for IL-8, IL-1 β and IL-6 from cord blood, although all clinical parameters recorded, periodontal pocket depth (PPD), clinical attachment level (CAL) and bleeding on probing (BOP), showed statistically significant improvement after nonsurgical periodontal therapy. IPPT increased the occurrence of PTB and LBW (statistically non-significant).

Khairnar et al. (2015) showed significant reduction of CRP levels in blood serum of women from treated group ($p<0.05$), compared to the baseline value, while the same was not observed for women from untreated group. IPPT reduced PTB and LBW ($p<0.05$).

Penova-Veselinovic et al. (2015) observed that women from treated group showed significantly lower levels of IL-1 β , IL-10, IL-12p70 and IL-6 in GCF compared with women from untreated group. However, levels of MCP-1 and TNF- α increased only in the treated group. The reduction in GCF cytokine levels were also significant when the values before and after periodontal treatment within the treated group were compared. There was no difference between PTB among treated and untreated pregnant women.

3.5 Synthesis of Results

The four included studies contemplated 349 patients (174 in the treated group and 175 in the untreated group). All studies reported preterm birth as a primary outcome. From 174 pregnant women with periodontal disease who received nonsurgical periodontal therapy, 30 (17,2%) presented preterm delivery and from 175 pregnant women with untreated periodontal disease, 54 (30,8%) presented preterm delivery.

Two studies (Khairnar et al., 2015; Pirie et al., 2013) reported LBW as a primary outcome. These papers assessed 199 births, of which 18 (9.04%) in treated group and 27 (13.5%) in untreated group resulted in LBW babies. Only Offenbacher et al. (2006) evaluated the occurrence of preeclampsia within treated (1 case in 40) and untreated (2 cases in 34) groups, with no statistical difference. None of included papers showed clear association between periodontal inflammatory biomarkers response after IPPT and adverse pregnancy outcomes.

4. DISCUSSION

This systematic review evaluated the effect of IPPT on periodontal inflammatory biomarkers and APO. Included studies showed IPPT reduced inflammatory biomarkers level from GCF and also some from blood serum and improved periodontal clinical parameters (PPD, CAL and BOP).

Intra-pregnancy nonsurgical periodontal therapy, once reducing periodontal pathogens and consequently the inflammatory response, could theoretically decrease APO risk. However, besides IPPT reduced inflammatory biomarkers from GCF (Offenbacher et al., 2006; Penova-Veselinovic et al., 2015), it did not remarkably reduce inflammatory biomarkers level from blood serum (Offenbacher et al., 2006) and did not influence biomarkers level from cord blood (Pirie et al., 2013). Therefore, apparently it was ineffective in stopping inflammatory cascade triggered by periodontitis and intensified by pregnancy.

In this systematic review, two studies (Offenbacher et al., 2006 and Khairnar et al., 2015) showed statistical significance for decrease of premature births rate after IPPT, these papers also showed reduction for CRP (Khairnar et al., 2015) and IL-6sr (Offenbacher et al., 2006) from serum blood after IPPT. Pregnancy alters hormonal and immunological responses, leading to increased local periodontal inflammatory response for the same microbiological challenge, once the dental plaque increases in volume during pregnancy, without significant composition changes. Higher level of IL-6 at GCF during pregnancy is accompanied by systemic activation of IL-6. Even if serum increase of IL-6 is not significant, effects on pregnancy might be expressive, once the whole IL-6 cascade activation is observed (sICAM1, sgp130 e IL-6sr) (Offenbacher et al., 2006).

A cohort prospective study (Pitiphat et al., 2006) showed periodontitis increases the level of CRP in pregnancy. CRP in serum could be one of the plausible inflammatory biomarkers in the association between periodontitis and APO.

Periodontitis acts as a reservoir of bacterial lipopolysaccharides (LPS), which induces the production of CRP (Khainar et al., 2015). CRP is synthesized in the liver from hepatic action of inducers such as IL-6 and IL-8 (Steel et al., 1991), and the maternal systemic stress during pregnancy leads to activation of hepatic route. Elevated CRP levels could increase the inflammatory response by activation of the complement system, release of inflammatory cytokines, resulting in premature rupture of the fetal-placental membrane (Cermak et al., 1993; Sharma et al., 2009). Thus, the hypothesis that nonsurgical periodontal therapy might reduce the bacterial load and associated bacteremia, therefore reducing the inflammatory stress during pregnancy and IL-6 cascade, contributes to reduction in CRP levels and, consequently, the incidence of APO (Offenbacher et al., 2006; Khainar et al., 2015). In this review, two studies tested CRP from serum, with opposite results. Khainar et al. (2015) observed reduction of CRP level after IPPT, and Offenbacher et al. (2006) found no difference. Both studies observed less PTB after IPPT.

One study (Penova-Veselinovic et al., 2015) showed no statistical difference for APO between groups after IPPT, and the last one (Pirie et al., 2013) showed a tendency for premature birth risk after intra-pregnancy periodontal therapy. These two studies showed no relation between inflammatory biomarkers response after IPPT and gestational outcomes.

High cytokine levels were found in GCF of non-pregnant women with periodontitis, suggesting that inflammatory products could potentially be used as inflammatory biomarkers for periodontal diseases diagnostic (Fiorini et al., 2012; Fiorini et al., 2013). During pregnancy, the increased periodontal disease clinical signs of inflammation coincide with higher levels of inflammatory biomarkers on GCF (Offenbacher et al., 2006).

In non-pregnant women, nonsurgical periodontal therapy decreased the GCF levels of most cytokines evaluated, including IL-1 β , IL-6, IL-8 (Thunell et al., 2010). Similarly, intra-pregnancy nonsurgical periodontal therapy successfully reduced IL-1 β , IL-10, IL-12p70 and IL-6 levels on GCF (Penova-Veselinovic et al., 2015). Two other studies, however, observed significant reduction of IL-1 β level from GCF after IPPT, with no influence on other important biomarkers level, as IL-6, IL-10, IL-12p70, TNF- α (Fiorini et al., 2013), CRP and PGE2 (Offenbacher et al., 2006).

Penova-Veselinovic et al. (2015) also observed increased levels of three cytokines (MCP-1, TNF- α and IL-8) after IPPT. This increase may be attributed to differences in individual responses to inflammatory periodontal disease and its

treatment (Fokkema et al., 2003), or may reflect an increase related to gestational age (Penova-Veselinovic et al., 2015).

Pirie et al. (2013) found no significant difference between cytokines level in umbilical cord serum obtained at birth for untreated and treated groups, demonstrating that IPPT did not reduce systemic cytokines level nor the risk of APO. In opposite, it was the only included article in which the rate of PTB was higher for treated group, suggesting the possibility that the bacteremia induced by periodontal therapy, with subsequent bacterial transport to the fetal-placental unit, increased the risk of APO. IL-8 was present in all cord blood serum samples analyzed with IL-6 and IL-1 β between 70% and 80%. This suggests periodontal therapy during pregnancy had no impact on the levels of these cytokines in umbilical cord serum (Pirie et al., 2013). Similar results were described previously by Goepfert et al. (2004), who found similar levels of IL-6 in umbilical cord serum from women with and without severe periodontal disease with previous experience of preterm birth <32 weeks or delivery at term without complications (>37 weeks).

The lack of consistent results for IPPT on systemic inflammatory biomarkers reduction may be a consequence of the moment of periodontal treatment. It is possible that to diagnose and subsequently treat maternal periodontitis during pregnancy is already too late to halt inflammatory cascade and improve pregnancy outcomes (Goldenberg et al., 2006).

Another possible explanation for conflictive results of IPPT on periodontal inflammatory biomarkers and APO among studies is sample characteristics. Studies in which treatment during pregnancy were effective were conducted among Indian (Khainar et al., 2015) or African-American (Offenbacher et al., 2006) populations at high risk of preterm delivery, as described before in other studies (López et al., 2002; López et al., 2005; Jeffcoat et al., 2011), and therefore not generalizable to Caucasian populations, as pointed by Pirie et al. (2013). Samples studied by Khainar et al. (2015) and Offenbacher et al. (2006) were non-white, from low-mixed ethnicity, with low socioeconomic status, and both studies found reduction of PTB after IPPT. The other two included studies, one (Penova-Veselinovic et al., 2015) used population with low socioeconomic status from mixed ethnicity and the other (Pirie et al., 2013), was conducted with a less mixed population although unbalanced for socioeconomic status, and both found no positive effect of IPPT on APO occurrence, on contrary, it was negative. Apparently, some populations/ethnicities should be more prone to benefit from IPPT to reduce occurrence of APO.

Some limitations of this study include great variation in the case definition of periodontitis (some definitions used barely could be classified as periodontitis); scarce data for preeclampsia and LBW as primary outcome; absence of large RCT testing inflammatory biomarkers before and after IPPT; the great heterogeneity of the inflammatory biomarkers considered in available studies, as well as diversity of source (serum, blood, cord and GCF). Due to these limitations, further studies are necessary to confirm these results.

5. CONCLUSION

Intra-pregnancy nonsurgical periodontal therapy improved periodontal clinical parameters, decreased periodontal inflammatory biomarkers levels from GCF and some from serum blood, however it did not influence inflammatory biomarkers level from cord blood nor consistently reduced preterm birth, low birth weight nor preeclampsia occurrence.

Conflict of interest

There are no known conflicts of interest.

REFERENCES

1. Cermak J, Key NS, Bach RR, Balla J, Jacob HS, Vercellotti GM. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood* 1993; 82:513-520.
2. Demmer RT, Trinquart L, Zuk A, Fu BC, Blomkvist J, Michalowicz BS et al. The influence of Anti-infective Periodontal Treatment on C-Reactive Protein: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE* 2013; 8:e77441.
3. Deppe H, Hohlweg-Majert B, Hölzle F, Schneider KTM, Wagenpfeil S. Pilot study for periodontal treatment and pregnancy outcome: A clinical prospective study. *Quintessence Int.* 2010; 41:101-10.
4. Fiorini T, Susin C, da Rocha JM, Weidlich P, Vianna P, Moreira CHC et al. Effect of nonsurgical periodontal therapy on serum and gingival crevicular fluid cytokine levels during pregnancy and postpartum. *J Periodont Res* 2013; 48:126–133.
5. Fiorini T, Vianna P, Weidlich P, Musskopf ML, Moreira CH, Chies JA et al. Relationship between cytokine levels in serum and gingival crevicular fluid (GCF) in pregnant women. *Cytokine* 2012; 58:34–39.

6. Fogacci MF, Vettore MV, Leão AT. The effect of periodontal therapy on preterm low birth weight a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2011; 117:153–65.
7. Fokkema SJ, Loos BG, de Slegte C, Burger W, Piscaer M, I Jzerman Yet al. Increased release of IL-12p70 by monocytes after periodontal therapy. *J. Clin. Periodontol.* 2003; 30:1091–1096.
8. Gazolla, CM, Ribeiro A, Moyses MR, Oliveira LAM, Pereira LJ, Sallum AW. Evaluation of the incidence of preterm low birth weight in patients undergoing periodontal therapy. *J Periodontol* 2007; 78: 842-848.
9. Geerts SO, Nys M, De MP, Charpentier J, Albert A, Legrand et al. Systemic release of endotoxins induced by gentle mastication: association with periodontitis severity. *J Periodontol* 2002; 73:73-78.
10. Goepfert AR, Jeffcoat MK, Andrews WW, Faye-Petersen O, Cliver SP, Goldenberg RL et al. Periodontal disease and upper genital tract inflammation in early spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 2004; 104:777-783.
11. Goldenberg RL, Culhane JF. Preterm birth and periodontal disease. *N Engl J Med* 2006; 355:1925-1927.
12. Gomes-Filho IS, Cruz SS, Costa MC, Passos JS, Cerqueira EM, Sampaio FP et al. Periodontal therapy and low birth weight: preliminary results from an alternative methodologic strategy. *J Periodontol* 2010; 81:1725-1733.
13. Higgins JPT, Green S, eds. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available at: www.cochrane-handbook.org. Accessed 01/04/2016.
14. Ide M, Papapanou PN. Epidemiology of association between maternal periodontal disease and adverse pregnancy outcomes – systematic review. *J Clin Periodontol.* 2013; 40(Suppl. 14):S181-S194.
15. Jeffcoat M, Parry S, Sammel M, Clothier B, Catlin A, Macones G. Periodontal infection and preterm birth: Successful periodontal therapy reduces the risk of preterm birth. *BJOG* 2011; 118:250-256.
16. Khairnar MS, Pawar BR, Marawar PP, Khairnar DM. Estimation of changes in C-reactive protein level and pregnancy outcome after nonsurgical supportive periodontal therapy in women affected with periodontitis in a rural set up of India. *Contemp Clin Dent.* 2015; 6(Suppl 1): S5-S11.
17. Kim AJ, Lo AJ, Pullin DA, Thornton-Johnson DS, Karimbux NY. 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. *J Periodontol* 2012; 83:1508-1519.
18. Kunnen A, van Doormaal JJ, Abbas F, Aarnoudse JG, van Pampus MG, Faas MM. Periodontal disease and pre-eclampsia: a systematic review. *J Clin. Periodontol* 2010; 37:1075-1087.
 19. López NJ, Smith PC, Gutierrez J. Periodontal therapy may reduce the risk of preterm low birth weight in women with periodontal disease: A randomized controlled trial. *J Periodontol* 2002; 73:911-924.
 20. López NJ, Da Silva I, Ipinza J, Gutiérrez J. Periodontal therapy reduces the rate of preterm low birth weight in women with pregnancy-associated gingivitis. *J Periodontol* 2005; 71:948-954.
 21. Loos BG. Systemic markers of inflammation in periodontitis. *J Periodontol* 2005; 76:2106-2115.
 22. López NJ, Uribe S, Martinez B. Effect of periodontal treatment on preterm birth rate: a systematic review of meta-analyses. *Periodontology 2000* 2015; 67:87–130.
 23. Madianos PN, Bobetsis YA, Offenbacher S. Adverse pregnancy outcomes (APO's) and periodontal disease: pathogenic mechanisms. *J Clin Periodontol.* 2013; 40(Suppl.14):S170-S180.
 24. Michalowicz BS, Hodges JS, Novak MJ, Buchanan W, DiAngelis AJ, Papapanou PN et al. Change in periodontitis during pregnancy and the risk of pre-term birth and low birthweight. *J Clin Periodontol* 2009; 36:308-314.
 25. Offenbacher S, Barros SP, Beck JD. Rethinking periodontal inflammation. *J Periodontol.* 2008; 79(8 Suppl):1577-1584
 26. Offenbacher S, Lin D, Strauss R, McKaig R, Irving J, Barros SP et al. Effects of periodontal therapy during pregnancy on periodontal status, biologic parameters, and pregnancy outcomes: a pilot study. *J Periodontol* 2006; 77:2011-2024.
 27. 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; 27;112:1-10.
 28. Pirie M, Linden G, Irwin C. Intrapregnancy nonsurgical periodontal treatment and pregnancy outcome: a randomized controlled trial. *J Periodontol* 2013; 84:1391-1400.

29. Pitiphat W, Joshipura KJ, Rich-Edwards JW, Williams PL, Douglass CW, Gillman MW. Periodontitis and plasma C-reactive protein during pregnancy. *J Periodontol* 2006; 77:821-825.
30. Reddy BVR, Tanneeru S, Chava VK. The effect of phase-I periodontal therapy on pregnancy outcome in chronic periodontitis patients. *J Obstet Gynaecol* 2014; 34: 29-32.
31. Rosa MI, Pires PDS, Medeiros LR, Edelweiss MI, Martínez-Mesa J. Periodontal disease treatment and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Cad Saúde Pública* 2012; 28:1823-1833.
32. Scannapieco FA. Periodontal inflammation: from gingivitis to systemic disease? *Compend Contin Educ Den.* 2004; 25:16-25.
33. Shah M, Muley A, Muley P. Effect of nonsurgical periodontal therapy during gestation period on adverse pregnancy outcome: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2013; 26:1691–1695.
34. Sharma A, Ramesh A, Thomas B. Evaluation of plasma C-reactive protein levels in pregnant women with and without periodontal disease: A comparative study. *J Indian Soc Periodontol* 2009; 13:145-149.
35. Stadelmann P, Alessandri R, Eick S, Salvi GE, Surbek D, Sculean A. The potential association between gingival crevicular fluid inflammatory mediators and adverse pregnancy outcomes: a systematic review. *Clin Oral Invest* 2013; 17:1453-1463.
36. Steel DM, Whitehead AS. Heterogeneous modulation of acute-phase-reactant mRNA levels by interleukin-1 beta and interleukin-6 in the human hepatoma cell line PLC/PRF/5. *Biochem J* 1991; 277:477-482.
37. Sterne JAC, Higgins JPT, Reeves BC on behalf of the development group for ACROBAT-NRSI. A Cochrane Risk of Bias Assessment Tool: for Non-Randomized Studies of Interventions (ACROBAT-NRSI), Version 1.0.0, 24 September 2014. Available from <http://www.riskofbias.info> [accessed 01/10/2016].
38. Thunell DH, Tymkiw KD, Johnson GK, Joly S, Burnell KK, Cavanaugh JE et al. 2010. A multiplex immunoassay demonstrates reductions in gingival crevicular fluid cytokines following initial periodontal therapy. *J. Periodontal Res.* 2010; 45:148–152.

Appendix 1. Database search strategy.

Database	Search (January the 14 th , 2016)	References
PubMed	<p>#1 - ("pregnant women"[MeSH Terms] OR "pregnant women"[All Fields] OR "pregnant woman"[All Fields] OR ("pregnancy"[MeSH Terms] OR "pregnancy"[All Fields]) OR ("pregnancy"[MeSH Terms] OR "pregnancy"[All Fields] OR "pregnancies"[All Fields]) OR ("gravity"[MeSH Terms] OR "gravity"[All Fields]) OR ("gravity"[MeSH Terms] OR "gravity"[All Fields] OR "gravities"[All Fields]) OR ("gravity"[MeSH Terms] OR "gravity"[All Fields] OR "pregnant"[All Fields] OR pregnants[All Fields] OR ("pregnancy"[MeSH Terms] OR "pregnancy"[All Fields] OR "gestation"[All Fields]) OR ("female"[MeSH Terms] OR "female"[All Fields] OR "females"[All Fields]))</p> <p>#2 - ("chronic periodontitis"[MeSH Terms] OR "chronic periodontitis"[All Fields] OR "adult periodontitis"[All Fields] OR ("periodontitis"[MeSH Terms] OR "periodontitis"[All Fields]) OR "periodontal disease"[All Fields] OR "periodontal therapy"[All Fields] OR "periodontal treatment"[All Fields] OR "scaling and root planing"[All Fields] OR "periodontal intervention"[All Fields] OR "dental scaling"[All Fields] OR "root planing"[All Fields] OR "subgingival curettage"[All Fields] OR "root scaling"[All Fields] OR "subgingival scaling"[All Fields] OR "supragingival Scaling"[All Fields] OR "periodontal therapeutics"[All Fields] OR (periodontal[All Fields] AND ("therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields] OR "attachment loss, periodontal"[All Fields] OR "loss, periodontal attachment"[All Fields] OR "periodontal debridement"[All Fields] OR ("periodontal debridement"[MeSH Terms] OR ("periodontal"[All Fields] AND "debridement"[All Fields])) OR "nonsurgical periodontal debridement"[All Fields] OR ("nonsurgical"[All Fields] AND "periodontal"[All Fields] AND "debridement"[All Fields])) OR "nonsurgical periodontal therapy"[All Fields]))</p> <p>#3 - ("inflammatory markers"[All Fields] OR "inflammatory mediators"[All Fields] OR "serum markers"[All Fields] OR "cytokine"[All Fields] OR "cytokines"[MeSH Terms] OR "cytokines"[All Fields] OR "crevicular fluid, gingival"[All Fields] OR ("gingival crevicular fluid"[MeSH Terms] OR ("gingival"[All Fields] AND "crevicular"[All Fields] AND "fluid"[All Fields]) OR "gingival crevicular fluid"[All Fields] OR ("crevicular"[All Fields] AND "fluids"[All Fields] AND "gingival"[All Fields])) OR ("gingival crevicular fluid"[MeSH Terms] OR ("gingival"[All Fields] AND "crevicular"[All Fields] AND "fluid"[All Fields]) OR "gingival crevicular fluid"[All Fields] OR ("fluid"[All Fields] AND "gingival"[All Fields] AND "crevicular"[All Fields])) OR ("gingival crevicular fluid"[MeSH Terms] OR ("gingival"[All Fields] AND "crevicular"[All Fields] AND "fluid"[All Fields]) OR "gingival crevicular fluid"[All</p>	134

	<p>Fields] OR ("fluids"[All Fields] AND "gingival"[All Fields] AND "crevicular"[All Fields])) OR "gingival crevicular fluids"[All Fields] OR "interleukin 1beta"[All Fields] OR "interleukin-1 beta"[All Fields] OR "interleukin 1 beta"[All Fields] OR "IL-1 beta"[All Fields] OR "tumor necrosis factor alpha"[All Fields] OR "TNFalpha"[All Fields] OR "TNF-alpha"[All Fields] OR "tumor necrosis factor"[All Fields] OR "markers, biological"[All Fields] OR "biomarkers"[All Fields] OR "marker biological"[All Fields] OR "biological marker"[All Fields] OR "biologic marker"[All Fields] OR "biomarkers"[MeSH Terms] OR "biological markers"[All Fields] OR ("marker"[All Fields] AND "biologic"[All Fields])) OR "biologic markers"[All Fields] OR ("markers"[All Fields] AND "biologic"[All Fields]) OR "C reactive protein"[All Fields] OR "protein, C-reactive"[All Fields] OR "mediators, inflammation"[All Fields] OR "mediators of inflammation"[All Fields])</p> <p>#4 - (premature[All Fields] OR "premature birth"[MeSH Terms] OR "premature birth"[All Fields] OR preterm[All Fields] OR "preterm birth"[All Fields] OR "obstetric labor, premature"[MeSH Terms] OR "infant, premature"[MeSH Terms] OR ("infant, premature"[MeSH Terms] OR ("infant"[All Fields] AND "premature"[All Fields]) OR "premature infant"[All Fields] OR "prematurity"[All Fields]) OR "infant, low birth weight"[MeSH Terms] OR "low birth weight infant"[All Fields] OR "low birth weight"[All Fields] OR "preterm delivery"[All Fields] OR ("pre-eclampsia"[MeSH Terms] OR "pre-eclampsia"[All Fields] OR ("pre"[All Fields] AND "eclampsia"[All Fields]) OR "pre eclampsia"[All Fields]) OR "pre eclampsia"[All Fields] OR ("pre-eclampsia"[MeSH Terms] OR "pre-eclampsia"[All Fields] OR "preeclampsia"[All Fields]) OR "pre-eclampsia"[MeSH Terms] OR "pregnancy toxemias"[All Fields] OR "pregnancy toxemia"[All Fields] OR "complication, pregnancy"[All Fields] OR "pregnancy complication"[All Fields] OR "complications, pregnancy"[All Fields] OR "outcomes, pregnancy"[All Fields] OR "pregnancy outcomes"[All Fields] OR ("pregnancy outcome"[MeSH Terms] OR ("pregnancy"[All Fields] AND "outcome"[All Fields]) OR "pregnancy outcome"[All Fields] OR ("outcome"[All Fields] AND "pregnancy"[All Fields])))</p> <p>#5 - (#1 AND #2 AND #3 AND #4)</p>	
Cochrane	<p>"pregnant women" OR "pregnant woman" OR pregnancy OR pregnancies OR gravidity OR gravidities OR pregnant OR pregnant OR gestation OR females in Title, Abstract, Keywords and "chronic periodontitis" OR "adult periodontitis" OR periodontitis OR "periodontal disease" OR "periodontal therapy" OR "periodontal treatment" OR "scaling and root planing" OR "periodontal intervention" OR "dental scaling" OR "root planing" OR "subgingival curettage" OR "root scaling" OR "subgingival scaling" OR "supragingival scaling" OR "periodontal therapeutics" OR "loss, periodontal attachment" OR "attachment loss, periodontal" OR "periodontal debridement" OR "nonsurgical periodontal</p>	6

	<p>debridement" OR "nonsurgical periodontal therapy" in Title, Abstract, Keywords and "inflammatory markers" OR "inflammatory mediators" OR "serum markers" OR cytokines OR cytokine OR "crevicular fluid, gingival" OR "crevicular fluids, gingival" OR "fluid, gingival crevicular" OR "fluids, gingival crevicular" OR "gingival crevicular fluids" OR "interleukin 1beta" OR "interleukin-1 beta" OR "interleukin 1 beta" OR "IL-1 beta" OR "tumor necrosis factor alpha" OR "TNFalpha" OR "TNF-alpha" OR "tumor necrosis factor" OR "markers, biological" OR "biomarkers" OR "marker biological" OR "biological marker" OR "biologic marker" OR "marker, biologic" OR "biological markers" OR "biologic markers" OR "markers, biologic" OR "C reactive protein" OR "protein, C-reactive" OR "mediators, inflammation" OR "mediators of inflammation" in Title, Abstract, Keywords and premature OR "premature birth" OR preterm OR "preterm birth" OR "obstetric labor, premature" OR "infant, premature" OR prematurity OR "infant, low birth weight" OR "low birth weight infant" OR "low birth weight" OR "preterm delivery" OR pre-eclampsia OR "pre eclampsia" OR preeclampsia OR "pre-eclampsia" OR "pregnancy toxemias" OR "pregnancy toxemia" OR "complication, pregnancy" OR "Pregnancy complication" OR "complications, pregnancy" OR "outcomes, pregnancy" OR "pregnancy outcomes" OR "outcome, pregnancy" in Trials'</p>	
Scopus	<p>(TITLE-ABS-KEY ("pregnant women" OR "pregnant woman" OR pregnancy OR pregnancies OR gravidity OR gravidities OR pregnant OR pregnants OR gestation OR females)) AND (TITLE-ABS-KEY ("chronic periodontitis" OR "adult periodontitis" OR periodontitis OR "periodontal disease" OR "periodontal therapy" OR "periodontal treatment" OR "scaling and root planing" OR "periodontal intervention" OR "dental scaling" OR "root planing" OR "subgingival curettage" OR "root scaling" OR "subgingival scaling" OR "supragingival scaling" OR "periodontal therapeutics" OR "periodontal attachment loss" OR "periodontal debridement" OR "nonsurgical periodontal debridement" OR "nonsurgical periodontal therapy")) AND (TITLE-ABS-KEY ("inflammatory markers" OR "inflammatory mediators" OR "serum markers" OR cytokines OR cytokine OR "crevicular fluid, gingival" OR "crevicular fluids, gingival" OR "fluid, gingival crevicular" OR "fluids, gingival crevicular" OR "gingival crevicular fluids" OR "interleukin 1beta" OR "interleukin-1 beta" OR "interleukin 1 beta" OR "IL-1 beta" OR "tumor necrosis factor alpha" OR "TNFalpha" OR "TNF-alpha" OR "tumor necrosis factor" OR "markers, biological" OR "biomarkers" OR "marker biological" OR "biological marker" OR "biologic marker" OR "marker, biologic" OR "biological markers" OR "biologic markers" OR "markers, biologic" OR "C reactive protein" OR "protein, C-reactive" OR "mediators, inflammation" OR "mediators of inflammation")) AND (TITLE-ABS-KEY (premature OR "premature birth" OR preterm OR "preterm birth" OR "obstetric labor, premature"</p>	187

	OR "infant, premature" OR prematurity OR "infant, low birth weight" OR "low birth weight infant" OR "low birth weight" OR "preterm delivery" OR pre-eclampsia OR "pre eclampsia" OR preeclampsia OR "pre-eclampsia" OR "pregnancy toxemias" OR "pregnancy toxemia" OR "complication, pregnancy" OR "Pregnancy complication" OR "complications, pregnancy" OR "outcomes, pregnancy" OR "pregnancy outcomes" OR "outcome, pregnancy"))	
Web of Science	Tópico: ("pregnant women" OR "pregnant woman" OR pregnancy OR pregnancies OR gravidity OR gravidities OR pregnant OR pregnants OR gestation OR females) AND Tópico: ("chronic periodontitis" OR "adult periodontitis" OR periodontitis OR "periodontal disease" OR "periodontal therapy" OR "periodontal treatment" OR "scaling and root planing" OR "periodontal intervention" OR "dental scaling" OR "root planing" OR "subgingival curettage" OR "root scaling" OR "subgingival scaling" OR "supragingival scaling" OR "periodontal therapeutics" OR "periodontal attachment loss" OR "periodontal debridement" OR "nonsurgical periodontal debridement" OR "nonsurgical periodontal therapy") AND Tópico: ("inflammatory markers" OR "inflammatory mediators" OR "serum markers" OR cytokines OR cytokine OR "crevicular fluid, gingival" OR "crevicular fluids, gingival" OR "fluid, gingival crevicular" OR "fluids, gingival crevicular" OR "gingival crevicular fluids" OR "interleukin 1beta" OR "interleukin-1 beta" OR "interleukin 1 beta" OR "IL-1 beta" OR "tumor necrosis factor alpha" OR "TNFalpha" OR "TNF-alpha" OR "tumor necrosis factor" OR "markers, biological" OR "biomarkers" OR "marker biological" OR "biological marker" OR "biologic marker" OR "marker, biologic" OR "biological markers" OR "biologic markers" OR "markers, biologic" OR "C reactive protein" OR "protein, C-reactive" OR "mediators, inflammation" OR "mediators of inflammation") AND Tópico: (premature OR "premature birth" OR preterm OR "preterm birth" OR "obstetric labor, premature" OR "infant, premature" OR prematurity OR "infant, low birth weight" OR "low birth weight infant" OR "low birth weight" OR "preterm delivery" OR pre-eclampsia OR "pre eclampsia" OR preeclampsia OR "pre-eclampsia" OR "pregnancy toxemias" OR "pregnancy toxemia" OR "complication, pregnancy" OR "Pregnancy complication" OR "complications, pregnancy" OR "outcomes, pregnancy" OR "pregnancy outcomes" OR "outcome, pregnancy")	108
Lilacs (Portuguese and Spanish)	(tw:("mulheres grávidas" OR "mulheres/gestantes" OR gestação OR gravidez OR gestante OR gestantes OR "mujeres embarazadas" OR embarazo)) AND (tw:("raspagem radicular" OR "raspagem subgengival" OR "periodontite crônica" OR periodontite OR "doenças periodontais" OR "raspagem corono-radicular" OR "raspagem/alisamento" OR "raspagem dentária" OR "terapia periodontal não cirúrgica" OR " terapia periodontal no quirurgica" OR "raspado dental" OR "raspado subgingival"	79

	OR "periodontitis crónica" OR periodontitis OR "enfermedades periodontales")) AND (tw:("parto prematuro" OR "trabalho de parto prematuro" OR "parto pré-termo" OR "parto prematuro" OR "baixo peso ao nascer" OR "recém-nascido de baixo peso" OR "pré-eclâmpsia" OR "toxemia" OR "mediadores da inflamação" OR "resultado da gravidez" OR "fator de necrose tumoral alfa" OR interleucina OR "trabajo de parto prematuro" OR "trabajo de parto pre término" OR "parto prematuro" OR "recién nacido de bajo peso" OR "preeclampsia" OR "toxemia" OR "mediadores de inflamación" OR "resultado del embarazo" OR "factor de necrosis tumoral alfa" OR interleucina)) AND (instance:"regional") AND (db:("LILACS"))	
ProQuest	all("pregnant women" OR "pregnant woman" OR pregnancy OR pregnancies OR gravidity OR gravidities OR pregnant OR pregnant OR gestation OR females) AND all("chronic periodontitis" OR "adult periodontitis" OR periodontitis OR "periodontal disease" OR "periodontal therapy" OR "periodontal treatment" OR "scaling and root planing" OR "periodontal intervention" OR "dental scaling" OR "root planing" OR "subgingival curettage" OR "root scaling" OR "subgingival scaling" OR "supragingival scaling" OR "periodontal therapeutics" OR "periodontal attachment loss" OR "periodontal debridement" OR "nonsurgical periodontal debridement" OR "nonsurgical periodontal therapy") AND all("inflammatory markers" OR "inflammatory mediators" OR "serum markers" OR cytokines OR cytokines OR "crevicular fluid, gingival" OR "crevicular fluids, gingival" OR "fluid, gingival crevicular" OR "fluids, gingival crevicular" OR "gingival crevicular fluids" OR "interleukin 1beta" OR "interleukin-1 beta" OR "interleukin 1 beta" OR "IL-1 beta" OR "tumor necrosis factor alpha" OR "TNFalpha" OR "TNF-alpha" OR "tumor necrosis factor" OR "markers, biological" OR "biomarkers" OR "marker biological " OR "biological marker" OR "biologic marker" OR "marker, biologic" OR "biological markers" OR "biologic markers" OR "markers, biologic" OR "C reactive protein" OR "protein, C-reactive" OR "mediators, inflammation" OR "mediators of inflammation") AND all(premature OR "premature birth" OR preterm OR "preterm birth" OR "obstetric labor, premature" OR "infant, premature" OR prematurity OR "infant, low birth weight" OR "low birth weight infant" OR "low birth weight" OR "preterm delivery" OR pre-eclampsia OR "pre eclampsia" OR preeclampsia OR "pre-eclampsia" OR "pregnancy toxemias" OR "pregnancy toxemia" OR "complication, pregnancy" OR "Pregnancy complication" OR "complications, pregnancy" OR "outcomes, pregnancy" OR "pregnancy outcomes" OR "outcome, pregnancy")	10
Open Grey	("pregnant women" OR "pregnant woman" OR pregnancy OR pregnancies OR gravidity OR gravidities OR pregnant OR pregnant OR gestation OR females) AND ("chronic periodontitis" OR "adult periodontitis" OR periodontitis OR	0

	<p>"periodontal disease" OR "periodontal therapy" OR "periodontal treatment" OR "scaling and root planing" OR "periodontal intervention" OR "dental scaling" OR "root planing" OR "subgingival curettage" OR "root scaling" OR "subgingival scaling" OR "supragingival Scaling" OR "periodontal therapeutics" OR "periodontal attachment loss" OR "periodontal debridement" OR "nonsurgical periodontal debridement" OR "nonsurgical periodontal therapy") AND ("inflammatory markers" OR "inflammatory mediators" OR "serum markers" OR cytokine OR cytokines OR "crevicular fluid, gingival" OR "crevicular fluids, gingival" OR "fluid, gingival crevicular" OR "fluids, gingival crevicular" OR "gingival crevicular fluids" OR "interleukin 1beta" OR "interleukin-1 beta" OR "interleukin 1 beta" OR "IL-1 beta" OR "tumor necrosis factor alpha" OR "TNFalpha" OR "TNF-alpha" OR "tumor necrosis factor" OR "markers, biological" OR "biomarkers" OR "marker biological" OR "biological marker" OR "biologic marker" OR "marker, biologic" OR "biological markers" OR "biologic markers" OR "markers, biologic" OR "C reactive protein" OR "protein, C-reactive" OR "mediators, inflammation" OR "mediators of inflammation") AND (premature OR "premature birth" OR "premature birth" OR preterm OR "preterm birth" OR "obstetric labor, premature" OR "infant, premature" OR prematurity OR "infant, low birth weight" OR "low birth weight infant" OR "low birth weight" OR "preterm delivery" OR pre-eclampsia OR "pre eclampsia" OR preeclampsia OR "pre-eclampsia" OR "pregnancy toxemias" OR "pregnancy toxemia" OR "complication, pregnancy" OR "pregnancy complication" OR "complications, pregnancy" OR "outcomes, pregnancy" OR "pregnancy outcomes" OR "outcome, pregnancy")</p>	
<p>Google Scholar</p>	<p>With all words ("chronic periodontitis" OR "periodontal disease" OR "nonsurgical periodontal therapy" OR "periodontal treatment") AND ("inflammatory markers" OR "serum markers" OR "cytokine" OR "IL-1 beta" OR "TNF-alpha") AND ("preterm birth" OR "low birth weight" OR Pre-Eclampsia)</p> <p>With the exact term ("pregnant woman")</p>	<p>60</p>

Appendix 2 - Excluded articles and reasons for exclusion (n=24).

Author, year	Reasons for exclusions
Carvajal and Claudio Vera (1), 2007	1
Costa et al. (2), 2006	1
Dudenhausem et al. (3), 2014	1
Fiorini et al. (4), 2013	8
Hart et al. (5), 2012	1
Hefti et al. (6), 2006	1
Herrera et al. (7), 2009	8
Jaramillo et al. (8), 2012	8
Kawar and Alrayyes (9), 2011	1
Koirala (10), 2011	1
López et al. (11), 2001	1
Michalowicz et al. (12), 2009	8
Offenbacher et al. (13), 1998	1
Reddy et al. (14). 2014	8
Sant'ana et al. (15), 2011	8
Sharma et al. (16), 2009	4
Siristatidis et al. (17), 2006	1
Tarannum and Faizuddin (18), 2007	8
Tarannum et al. (19), 2011	4
Tarannum and Faizuddin (20), 2012	4
Tian et al. (21). 2015	8
Urzúa and Carranza (22), 2003	1
Weidlich (23), 2009	8
Yalcin et al. (24), 2002	4

1- Reviews, Editorials, Letters, Conferences, Summaries, Books, Opinions; 2- In vitro studies and Studies in animal models; 3 Qualitative studies; 4 - Cross-sectional, Case-control and Cohort studies; 5 - Studies in which case definition of low birth weight babies included babies with weight > 2,500 g or preterm births included delivery > 37 weeks; 6 - Studies considering any periodontal condition other than chronic periodontitis; 7- Studies in which comparative/alternative periodontal treatments were tested (antibiotics, surgeries); 8 - Studies which no primary outcome (preterm birth, low birth weight or pre-eclampsia) or in which biomarkers were not tested; 9 - Studies

in which sample included patients with co-morbidities: diabetes or gestational diabetes, heart disease, HIV, obesity, genitourinary infection; 10 - Studies in which sample included patients with extensive dental treatment needs (presence of severe dental caries, endodontic compromised teeth and extraction needs during pregnancy).

REFERENCES

1. Carvajal CJ, Claudio Vera PG. Tratamiento de la enfermedad periodontal y el riesgo de parto prematuro. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2007; 72(1):68-9.
2. Costa MCN. Associação entre o baixo peso ao nascer e doença Periodontal. *Rev Saúde Pública* 2006; 40(2):353.
3. Dudenhausen, JW. Primary prevention of preterm birth. *J Perinat Med* 2014; 42(4):431-34.
4. Fiorini T, Susin C, da Rocha JM, Weidlich P, Vianna P, Moreira CHC et al. Effect of nonsurgical periodontal therapy on serum and gingival crevicular fluid cytokine levels during pregnancy and postpartum. *J Periodont Res* 2013; 48:126-33.
5. Hart, R. Periodontal disease: Could this be a further factor leading to subfertility and is there a case for a prepregnancy dental check-up? *Women's Health* 2012; 8(3):229-230.
6. Hefti AF. Periodontal therapy and preterm birth. *Int J Dent Hyg* 2006; 4Suppl1:39-42.
7. Herrera JA, Velez-Medina S, Molano RM, Medina V, Botero JE, Parra B, et al. Periodontal intervention effects on pregnancy outcomes in women with preeclampsia. *Colombia medica* 2009; 40(2):177-184.
8. Jaramillo A, Arce R, Contreras A, Herrera JA. Efecto del tratamiento periodontal sobre la microbiota subgingival en pacientes con preeclampsia. *Biomédica* 2012; 32:233-8.
9. Kavar N, Alrayyes S. Periodontitis in pregnancy: The risk of preterm labor and low birth weight. *Dis Mon* 2011; 57:192-202.
10. Koirala S. Oral Health and General Health Connections - An Emerging Challenge. *J Nepal Med Assoc* 2011; 51(183):I-II.
11. López NJ. Las enfermedades periodontales y su asociación con parto prematuro y bajo peso al nacer. *Mag Int Coll Dent* 8/9(1): 26-30.
12. Michalowicz BS, Novak MJ, Hodges JS, DiAngelis A, Buchanan W, Papapanou PN et al. Serum Inflammatory Mediators in Pregnancy: Changes After Periodontal Treatment and Association With Pregnancy Outcomes. *J Periodontol* 2009; 80(11):1731-1741.
13. Offenbacher S, Lief S, & Beck J. D. Periodontitis-associated pregnancy complications. *Prenatal and Neonatal Medicine* 1998; 3(1):82-85.
14. Reddy BVR, Tanneeru S, Chava VK. The effect of phase-I periodontal therapy on pregnancy outcome in chronic periodontitis patients. *J Obstet Gynaecol* 2014; 34(1):29-32.
15. Sant'ana ACP, Campos MR, Passanezi SC, Rezende MLR, Gregghi SLA, Passanezi E. Periodontal treatment during pregnancy decreases the rate of adverse pregnancy outcome: a controlled clinical trial. *J Appl Oral Sci* 2011; 19(2):130-6.
16. Sharma A, Ramesh A, Thomas B. Evaluation of plasma C-reactive protein levels in pregnant women with and without periodontal disease: A comparative study. *J Indian Soc Periodontol* 2009; 13(3):145-149.
17. Siristatidis C, Nisiotakis C, Zokaris N, Chrelas C, Iakovidou H, Salamalekis E. Hormonal alterations in gum disease leading to preterm labor. *Arch Gynecol Obstet* 2006; 274(1):13-18.
18. Tarannum F, Faizuddin M. Effect of periodontal therapy on pregnancy outcome in women affected by periodontitis. *J Periodontol* 2007; 78(11):2095-2103.
19. Tarannum F, Faizuddin M, Madaiah H. Gingival crevicular fluid prostaglandin E2 level as a predictor of preterm low birth weight: a pilot investigation. *J Oral Sci* 2011; 53(3):293-300.
20. Tarannum F, Faizuddin M. Association between gingival crevicular fluid prostaglandin E2 level and preterm low birth weight. *Indian J Dent Res* 2012; 23(1):120.
21. Tian YG, Qiu LH, Chen XB, Deng N, Hao CB. Effect of nonsurgical periodontal treatment on C – Reactive protein level in pregnant women with periodontitis. *J Dalian Med Univ* 2015; 37(2):142-144.
22. Urzúa L, Carranza N. Evidencia de la asociación de la enfermedad periodontal como factor de riesgo para partos prematuros y bebés de bajo peso. *Rev. Fundac. Juan Jose Carraro* 2003; 8(17):15-17.
23. Weidlich P. Doenças periodontais e desfechos gestacionais adversos. Porto Alegre. [Tese de Doutorado em Odontologia] Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2009.
24. Yalcin F, Basegmez C, Isik G, Berber L, Eskinazi E, Soydinc M, et al. The effects of periodontal therapy on intracrevicular prostaglandin E2 concentrations and clinical parameters in pregnancy. *J Periodontol* 2002; 73(2):173-77.

Appendix 3 - Risk of bias assessed by The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias¹.

	Khairnar et al., 2015	Offenbacher et al., 2006	Penova-Veselinovic et al., 2015	Pirie et al., 2013
Was the allocation sequence adequately generated?				
Was allocation adequately concealed?				
Was knowledge of the allocated interventions adequately prevented during the study?				
Were incomplete outcome data adequately addressed?				
Are reports of the study free of suggestion of selective outcome reporting?				
Was the study apparently free of other problems that could put it at a risk of bias?				

1 - Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.

Y – Yes; N – No; U – Unclear

REFERENCES

- Khairnar MS, Pawar BR, Marawar PP, Khairnar DM. Estimation of changes in C-reactive protein level and pregnancy outcome after nonsurgical supportive periodontal therapy in women affected with periodontitis in a rural set up of India. *Contemp Clin Dent*. 2015; 6(Suppl 1): S5-S11.
- Offenbacher S, Lin D, Strauss R, McKaig R, Irving J, Barros SP et al. Effects of periodontal therapy during pregnancy on periodontal status, biologic parameters, and pregnancy outcomes: a pilot study. *J Periodontol* 2006; 77:2011-2024.
- 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; 27;112:1-10.
- Pirie M, Linden G, Irwin C. Intrapregnancy nonsurgical periodontal treatment and pregnancy outcome: a randomized controlled trial. *J Periodontol* 2013; 84:1391-1400.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

No que se refere ao impacto do tratamento periodontal no período pré-gestacional sobre a redução da ocorrência de parto prematuro, baixo peso ao nascer e pré-eclâmpsia, este estudo não encontrou ensaios clínicos publicados, mas permanece uma modalidade potencialmente promissora na redução de risco de desfechos gestacionais adversos, consistindo em novo campo de pesquisa da medicina periodontal.

No tocante ao impacto do tratamento periodontal no período gestacional, esta revisão encontrou que a maioria dos estudos incluídos (OFFENBACHER *et al.*, 2009; MACONES *et al.*, 2010; OLIVEIRA *et al.*, 2011; PIRIE *et al.*, 2013; PENOVA-VESELINOVIC *et al.*, 2015) não encontrou relação entre a terapia periodontal não-cirúrgica durante a gestação com a redução das taxas de parto prematuro, baixo peso ao nascer e pré-eclâmpsia, embora melhora dos parâmetros clínicos periodontais avaliados tenha sido observada.

Os estudos que encontraram efeito positivo (OFFENBACHER *et al.*, 2006; JEFFCOAT *et al.*, 2011; KHAINAR *et al.*, 2015) apresentaram limitações importantes: as populações dos estudos representavam grupos de alto risco, já que as gestantes incluídas eram de etnias propensas a parto prematuro e apresentavam nível socioeconômico desfavorável; em função das definições arbitrárias de periodontite crônica utilizadas, gestantes portadoras de gengivite, e não periodontite, podem ter sido incluídas; as amostras empregadas possuíam tamanho reduzido, com provável viés de seleção e de atrito; não houve reavaliação do efeito da terapia periodontal durante a gestação.

Quanto ao nível dos biomarcadores inflamatórios periodontais após a terapia periodontal não-cirúrgica em relação à ocorrência dos desfechos gestacionais adversos, a revisão sistemática realizada demonstrou que a terapia periodontal reduz marcadores inflamatórios no fluido do sulco gengival, com pequena influência no soro e sem alteração no sangue do cordão umbilical; e sem relação clara com os desfechos gestacionais (OFFENBACHER *et al.*, 2006; KHAINAR *et al.*, 2015; PENOVA-VESELINOVIC *et al.*, 2015).

Assim, ainda que a terapia periodontal não-cirúrgica durante a gestação tenha melhorado as condições clínicas e reduzido os níveis de biomarcadores do fluido do sulco gengival e alguns do soro, não houve relação clara com a redução da ocorrência de parto prematuro, baixo peso ao nascer e pré-eclampsia.

Cabe salientar a necessidade de novas pesquisas com grandes estudos multicêntricos, amostras representativas da população estudada, reavaliação da terapia periodontal antes do parto para assegurar sua efetividade, para permitir generalização e confirmar os potenciais efeitos da redução de biomarcadores locais ou sistêmicos após a terapia periodontal não-cirúrgica nos efeitos gestacionais adversos.

REFERÊNCIAS

- ABATI, S. et al. Lack of association between maternal periodontal status and adverse pregnancy outcomes: a multicentric epidemiologic study. **J Matern Fetal Neonatal Med**, v. 26, n. 4, p. 369-372, mar. 2013.
- BANOCZY, J. et al. Investigation on the correlation of pregnancy, caries and gingivitis. **Zahn Mund Kieferheilkd Zentralbl**, v. 66, n. 6, p. 573-581, 1978.
- BECK, S. et al. The worldwide incidence of preterm birth: A systematic review of maternal mortality and morbidity. **Bull World Health Organ**, v. 88, n. 1, p. 31-38, jan. 2010.
- BOGGESS, K. A; EDELSTEIN, B. L. Oral health in women during preconception and pregnancy: implications for birth outcomes and infant oral health. **Matern Child Health J**, 2006; v. 10, n. (5Suppl), p. S169-174, set. 2006.
- BORBA, G.G. et al. Fatores associados à morbimortalidade neonatal: um estudo de revisão. *Saúde (Santa Maria)*, v. 40, n. 1, p.9-16, 2014.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde. 2.ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/atencao_saude_recem_nascido_profissionais_v1.pdf. Acesso em: 5/01/2016.
- CARTA, G. et al. Periodontal disease and poor obstetrical outcome. **Clin Exp Obstet Gynecol**, v. 31, n. 1, p. 47-49, 2004.

CASTRO, M. P. et al. Sobrevida e morbidade em prematuros com menos de 32 semanas de gestação na região central do Brasil. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet**, v. 34, n. 5, p. 235-242, maio. 2012.

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

COHEN, D. W. et al. A longitudinal investigation of the periodontal changes during pregnancy and fifteen months post-partum (Part II). **J Periodontol**, v. 42, n. 10, p. 653-657, out. 1971.

COOK, D. J.; MULROW, C. D.; HAYNES, R. B. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. **Annals Internal Medicine**, Philadelphia, v. 126, n. 5, p. 376-80, mar. 1997.

DASANAYAKE, A. P. Scaling and root planing is effective in reducing preterm birth only in high-risk groups. **J Evid Based Dent Pract**, v. 13, n. 2, p. 42-44, jun. 2013.

DAVENPORT, E. S. et al. Maternal periodontal disease and preterm low birthweight: case-control study. **J. Dent. Res**, v. 81, n. 5, p. 313-318, maio. 2002.

FERRAZ, T. R.; NEVES, E. T. Fatores de risco para baixo peso ao nascer em maternidades públicas: um estudo transversal. **Rev. Gaúcha Enferm.** v. 32, n. 1, p. 86-92, Mar. 2011.

FIORINI, T. et al. Effect of nonsurgical periodontal therapy on serum and gingival crevicular fluid cytokine levels during pregnancy and postpartum. **J Periodont Res**, v. 48, n. 1, p. 126-133, fev. 2013.

FOGACCI, M. F.; VETTORE, M. V.; LEÃO, A. T. The effect of periodontal therapy on preterm low birth weight: a meta-analysis. **Obstet Gynecol**, v. 117, n. 1, p. 153-65, jan, 2011.

GIBBS, R. S. et al. A review of premature birth and subclinical infection. **Am J Obstet Gynecol**, v. 166, n. 5, p. 1515-1528, maio.1992.

GOLDENBERG, R. L.; CULHANE, J. F. Preterm birth and periodontal disease. **N Engl J Med**, v. 355, n. 18, p. 1925-1927, Nov. 2006.

HERRERA, J. A., S. et al. Periodontal intervention effects on pregnancy outcomes in women with preeclampsia. **Colombia medica**, v. 40, n. 2, p. 177-84, abr/jun. 2009.

HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S. (Ed.). **Cochrane handbook for systematic reviews of interventions**. Version 5.0.2. The Cochrane Collaboration, 2009. Disponível em: <<http://www.cochrane.org/resources/handbook/>>. Acesso em: 17 jan. 2016.

IDE, M.; PAPAPANOU P. N. Epidemiology of association between maternal periodontal disease and adverse pregnancy outcomes - systematic review. **J Clin Periodontol**, v. 40 n. Suppl 14, p. S181-194, abr. 2013.

JACOB, P. S.; NATH, S. Periodontitis among poor rural Indian mothers increases the risk of low birth weight babies: a hospital-based case control study. **J Periodontal Implant Sci**, v. 44, n. 2, p. 85-93, abr. 2014.

JEFFCOAT, M. K. et al. Periodontal infection and preterm birth: results of a prospective study. **J Am Dent Assoc**, v. 132, n.7, p. 875-80, jul. 2001.

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

JIANG, H. et al. A randomized controlled trial of pre-conception treatment for periodontal disease to improve periodontal status during pregnancy and birth outcomes. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 13, p. 228, dez. 2013.

KAUR, M. et al. Effect of intensive oral hygiene regimen during pregnancy on periodontal health, cytokine levels, and pregnancy outcomes: A Pilot Study. **J Periodontol**, v. 85, n.12, p. 1684-1692, dez. 2014.

LIMA, Marina Clarissa Barros de Melo et al . A desigualdade espacial do Baixo Peso ao Nascer no Brasil. **Ciênc. saúde colet**, v. 18, n. 8, p. 2443-2452, Ago. 2013 .

LINDHE, J. **Tratado de Periodontia Clínica e Implantodontia Oral**. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010.

LÖE, H.; SILNESS, J. Periodontal disease in pregnancy I. Prevalence and severity. **Acta Odontol Scand**, v. 21, n. p. 533-551, dez. 1963.

LÓPEZ, N. J.; SMITH, P. C.; GUTIERREZ, J. Higher risk of preterm birth and low birth weight in women with periodontal disease. **J Dent Res**, v. 81, n. 1, p. 58-63, jan. 2002.

LUNARDELLI, A. N.; PERES, M. A. Is there any association between periodontal disease, prematurity, and low birth weight? A population-based study. **J Clin Periodontol**, v. 32, n. 9, 938-946, set. 2005.

MACEDO, J. F. et al. Periodontal disease and oral health-related behavior as factors associated with preterm birth: a case-control study in south-eastern Brazil. **J Periodontal Res**. v. 49, n. 4, p. 458-64, ago. 2014.

MADIANOS, P. N.; BOBETSIS, Y. A.; OFFENBACHER, S. Adverse pregnancy outcomes (APOs) and periodontal disease: pathogenic mechanisms. **J Clin Periodontol**. v. 40, n. (Suppl. 14), p. S170–S80, abr. 2013.

MACONES, G. A. et al. Treatment of localized periodontal disease in pregnancy does not reduce the occurrence of preterm birth: results from the Periodontal Infections and Prematurity Study (PIPS). **Am J Obstet Gynecol**, v. 202, n. 2, p. 147-148, fev. 2010.

MARTIN, J. A. et al. Births: Final data for 2005. **Natl Vital Stat Rep**, v. 56, n. 6, p. 1-103, dez. 2007.

MARTINEZ DE TEJADA, B. et al. Association between early preterm birth and periodontitis according to USA and European consensus definitions. **J Matern Fetal Neonatal Med**, v. 25, n. 11, p. 2160-2166, nov. 2012.

MATHEW, R. J. et al. Maternal periodontal disease as a significant risk factor for low birth weight in pregnant women attending a secondary care hospital in South India: A Case-control study. **Indian J Dent Res**, v. 25, n. 6, p. 742-747, nov/dez. 2014.

MCGAW, T. Periodontal disease and preterm delivery of low-birth-weight infants. **J Can Dent Assoc**, v. 68, n. 3, p. 165-169, mar. 2002.

MEALEY, B. L.; KLOKKEVOLD P. R. Impacto da infecção periodontal sobre a saúde sistêmica. In: NEWMAN, M. G.; TAKEI, H. H.; KLOKKEVOLD P. R.; CARRANZA, F. A. Ed(s). **Carranza Periodontia Clinica**. 11.ed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2011. p.1328.

MESA, F. et al. Are periodontal bacterial profiles and placental inflammatory infiltrate in pregnancy related to birth outcomes? **J Periodontol**, v. 84, n. 9, p. 1327-336, nov. 2013.

MICHALOWICZ, B. S. et al. The effects of periodontal treatment on pregnancy outcomes. **J Clin Periodontol**, v. 40, n. Suppl 14, p. S195-208, abr. 2013.

_____. Treatment of periodontal disease and the risk of preterm birth. **N Engl J Med**, v. 355, n. 18, p. 1885-1894, nov. 2006.

MOKEEM, S. A.; MOLLA, G. N.; AL-JEWAIR, T. S. The prevalence and relationship between periodontal and preterm low-birth-weight infants at King Khalid University Hospital in Riyadh, Saudi Arabia. **J Contemp Dent Pract**, v. 5, n. 2, p. 40-56, maio. 2004.

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

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

OFFENBACHER, S. et al. Maternal periodontitis and prematurity. Part I: obstetric outcome of prematurity and growth restriction. **Ann Periodontol**, v. 6, n. 1, p. 164-174, dez. 2001.

_____. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low weight. **J Periodontol**, v. 67, n. (10 Suppl), p. 1103-1113, out. 1996.

_____. Effects of periodontal therapy on rate of preterm delivery: a randomized controlled trial. **Obstet Gynecol**, v. 114, n.3, p. 551-559, set. 2009.

OLIVEIRA, A. M. et al. Periodontal therapy and risk for adverse pregnancy outcomes. **Clin Oral Investig**, v. 15, n. 5 p. 609-615, out. 2011.

OROZCO, A. et al. Interleukin-1beta, interleukin-12 and interleukin-18 levels in gingival fluid and serum of patients with gingivitis and periodontitis. **Oral Microbiol. Immunol**, v. 21, n. 4, p. 256–260, ago. 2006.

PAGE, R. C. The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: inversion of a paradigm. **Ann Periodontol**, v. 3, n. 1, p. 108-120, jul. 1998.

PAULA, C. G. et al. Baixo peso ao nascer: fatores socioeconômicos, assistência pré-natal e nutricional – uma revisão. **Rev. Augustus**, v. 14, n. 29, Fev. 2010.

PENOVA-VESELINOVIC, B. et al. Changes in inflammatory mediators in gingival crevicular fluid following periodontal disease treatment in pregnancy: relationship to adverse pregnancy outcome. **J Reprod Immunol**, v. 112, p.1-10, nov. 2015.

PEREIRA, M. G. **Epidemiologia: teoria e prática**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008.

PIRIE, M.; LINDEN, G.; IRWIN, C. Intrapregnancy nonsurgical periodontal treatment and pregnancy outcome: a randomized controlled trial. **J Periodontol**, v. 84, n. 10, p. 1391-1400, out. 2013.

PISCOYA, M. D. et al. Maternal periodontitis as a risk factor for prematurity. **Pediatr int**, v. 54, n. 1, p. 68-75, fev. 2012.

RAKOTO-ALSON, S.; TENENBAUM, H.; DAVIDEAU, J. L. Periodontal diseases, preterm births, and low birth weight: Findings from a homogeneous cohort of women in Madagascar. **J Periodontol**, v. 81, n. 2, p. 205-213, fev 2010.

RYU, J. et al. Health behaviors, periodontal conditions, and periodontal pathogens in spontaneous preterm birth: A case-control study in Korea. **J. Periodontol**, v. 81, n. 6, p. 855-863, jun. 2010.

SCHWENDICKE, F. et al Periodontal Treatment for Preventing Adverse Pregnancy Outcomes: A Meta- and Trial Sequential Analysis. **PLoS ONE**, v. 10 n. 6, p. e0129060, jun. 2015.

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

SILVEIRA, M. F. et al. Increase in preterm births in Brazil: review of population-based studies. **Rev saude publica**, v. 42, n. 5, p. 957-964, out. 2008.

SKULDBOL, T. et al. Is pre-term labour associated with periodontitis in a Danish maternity ward? **J Clin Periodontol**, v. 33, n. p. 177–183, 2006.

SOARES, E. S.; MENEZES, G. M. S. Fatores associados à mortalidade neonatal precoce: análise de situação no nível local. **Epidemiol Serv Saúde**. v. 19, n. 1, p. 51-60, 2010.

SOUZA, A. R. et al. Tratamento antihipertensivo na gravidez. **Acta Med Port**, v. 23, n. 1, p. 77-84, 2010.

TARANNUM, F.; FAIZUDDIN, M. Association between gingival crevicular fluid prostaglandin E2 level and preterm low birth weight. **Indian J Dent Res**, v. 23, n. 1, p. 120, jan/fev. 2012.

THUNELL, D. H. et al. A multiplex immunoassay demonstrates reductions in gingival crevicular fluid cytokines following initial periodontal therapy. **J. Periodontal Res**, v. 45, n. 1, p. 148–152, fev. 2010.

UNICEF BRASIL. Pesquisa para estimar a prevalência de nascimentos pré-termo no Brasil e explorar possíveis causas. Disponível em: http://www.unicef.org/brazil/pt/br_prematuridade_possiveis_causas.pdf Acesso em: 15/03/16.

XIONG, X. et al. Optimal timing of periodontal disease treatment for prevention of adverse pregnancy outcomes: Before or during pregnancy? **Am J Obstet Gynecol**, v. 205, n. 2, p. 111.e1-6, ago. 2011.

YALCIN, F. et al. The effects of periodontal therapy on intracrevicular prostaglandin E2 concentrations and clinical parameters in pregnancy. **J Periodontol**, v. 73, n. 2, p. 173-177, fev. 2002.

WEIDLICH, P. et al. Effect of nonsurgical periodontal therapy and strict plaque control on preterm/low birth weight: a randomized controlled clinical trial. **Clin Oral Investig**, v. 17, n. 1, p. 37-44, jan. 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. International statistical classification of diseases and related health problems. 10.ed. Geneva, Switserzerland: WHO 2010. Disponível em: http://www.who.int/classifications/icd/ICD10Volume2_en_2010.pdf. Acesso em 15/02/2016.

_____. **Born too Soon. The Global Action Report on Preterm Birth**. Geneva, Switserzerland: 2012. 126p.

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

ANEXOS

Prisma Checklist

Sessão/Tópico	#	Checklist item	Página relatada
TÍTULO			
Título	1	Identificar o relatório como uma revisão sistemática, meta - análise, ou ambos.	
Resumo			
Resumo estruturado	2	Fornecer um resumo estruturado, incluindo, quando aplicável: fundo; objetivos; fontes de dados; estudar os critérios de elegibilidade, participantes e intervenções; de avaliação e estudo de síntese métodos; resultados; limitações; conclusões e implicações das conclusões principais; número de registro revisão sistemática.	
INTRODUÇÃO			
Análise racional	3	Descrever a justificativa para a revisão no contexto do que já é conhecido.	
Objetivos	4	Fornecer uma declaração explícita de questões a serem abordadas com referência aos participantes, intervenções, às comparações, aos resultados, e ao desenho do estudo (PICOS).	
MÉTODOS			
Protocolo e registro	5	Indicar se existe um protocolo de avaliação, se e onde ele pode ser acessado (por exemplo, endereço da Web), e, se possível, fornecer informações de registro, incluindo o número de registro.	
Os critérios de elegibilidade	6	Especificar as características do estudo (por exemplo, PICOS, tempo de follow - up) e relatar características (por exemplo, anos considerados, a linguagem, <i>status</i> de publicação) utilizados como critérios de elegibilidade, dando justificativa.	
Fontes de informação	7	Descrever todas as fontes de informação (por exemplo, bancos de dados com datas de cobertura, o contato com os autores do estudo para identificar estudos adicionais)	
Pesquisa	8	Apresentar estratégia de busca eletrônica completa de pelo menos um banco de dados, incluindo os limites utilizados, de	

		modo que ele poderia ser repetido.	
Seleção dos estudos	9	Apresentar o estado do processo de seleção de estudos (ou seja, a triagem, a elegibilidade, incluído na revisão sistemática, e, se for o caso, incluídos na meta - análise).	
Processo de coleta de dados	10	Especificar o método de extração de dados a partir de relatórios (por exemplo, formas pilotados, independentemente, em duplicado) e todos os processos para obtenção e confirmação de dados de investigadores descrevem.	
Os itens de dados	11	Listar e definir todas as variáveis para as quais os dados foram procurados (por exemplo, PICOS, fontes de financiamento) e todos os pressupostos e simplificações feitas.	
Risco de viés em estudos individuais	12	Descrever os métodos utilizados para a avaliação do risco de viés dos estudos individuais (incluindo especificação de saber se isso foi feito em nível de estudo ou resultado), e como essa informação deve ser usada em qualquer síntese de dados.	
Medidas de resumo	13	Indicar as principais medidas de resumo (por exemplo, taxa de risco, a diferença de meios).	
Síntese dos resultados	14	Descrever os métodos de manipulação de dados e combinar resultados de estudos, se feita, incluindo medidas de consistência (por exemplo, I^2) para cada meta-análise.	
Risco de viés entre os estudos	15	Especificar qualquer avaliação de risco de viés que pode afetar a evidência cumulativa (por exemplo, viés de publicação, divulgação seletiva dentro dos estudos).	
Análises adicionais	16	Descrever os métodos de análises adicionais (por exemplo, sensibilidade ou análises de subgrupos, metarregressão), se feito, indicando que foram pré-determinado.	
RESULTADOS			
Seleção dos estudos	17	Apresentar números dos estudos selecionados, avaliados para elegibilidade, e incluídos na revisão, com razões de exclusão em cada fase, de preferência com um diagrama de fluxo.	
Características do estudo	18	Para cada estudo, especificar características presentes para o qual os dados foram extraídos (por exemplo, o	

		tamanho do estudo, PICOS, período de acompanhamento) e fornecer as citações.	
Risco de viés nos estudos	19	Esclarecer dados atuais sobre risco de viés de cada estudo e, se disponível, qualquer avaliação do nível de resultado (ver item 12).	
Os resultados de estudos individuais	20	Relacionar para todos os resultados considerados (benefícios ou prejuízos), presente, para cada estudo: (a) um resumo simples de informações para cada grupo de intervenção; (b) estimativas de efeito e intervalos de confiança, de preferência com um terreno florestal.	
Síntese dos resultados	21	Apresentar os resultados de cada meta-análise feita, incluindo intervalos de confiança e medidas de consistência.	
Risco de viés entre os estudos	22	Apresentar os resultados de qualquer avaliação de risco de viés entre os estudos (ver item 15).	
Análise adicional	23	Dê resultados de análises adicionais, se for feito (por exemplo, a sensibilidade ou análises de subgrupos, meta-regressão [ver item 16]).	
DISCUSSÃO			
Resumo da evidência	24	Sumarizar as principais conclusões, incluindo a força da evidência para cada resultado principal; considerar sua relevância para grupos-chave (por exemplo, os profissionais de saúde, usuários e decisores políticos).	
Limitações	25	Discutir as limitações do estudo e o nível dos resultados (por exemplo, risco de viés) e o nível de avaliação (por exemplo, recuperação incompleta de investigação identificado, relatando viés).	
Conclusões	26	Fornecer uma interpretação geral dos resultados no contexto de outras provas e as implicações para futuras pesquisas.	
FINANCIAMENTO			
Financiamento	27	Descrever as fontes de financiamento para a revisão sistemática e outro tipo de apoio (por exemplo, fornecimento de dados); registrar o papel dos financiadores para a revisão sistemática.	

FOLHA DE SUBMISSÃO DO ARTIGO.

28/03/2016

ScholarOne Manuscripts



Ciência & Saúde Coletiva

Submission Confirmation

Print

Thank you for your submission

Submitted to

Ciência & Saúde Coletiva

Manuscript ID

CSC-2016-0854

Title

Periodontal therapy preconception or during pregnancy on adverse gestational outcomes: systematic review.

Authors

Stefani, Cristine
 CARDOSO DA SILVA, HELBERT
 Melo, Nilce
 Lima, Adriano
 Rösing, Cassiano

Date Submitted

28-Mar-2016

Author Dashboard

© Thomson Reuters | © ScholarOne, Inc., 2015. All Rights Reserved.

ScholarOne Manuscripts and ScholarOne are registered trademarks of ScholarOne, Inc.

ScholarOne Manuscripts Patents #7,257,767 and #7,263,655.

@ScholarOneNews |
 System Requirements |
 Privacy Statement |
 Terms of Use