



BACTEREMIA COMO VIA DESENCADADORA DE PARTO PREMATURO EM GESTANTES PORTADORAS DE DOENÇA PERIODONTAL

BACTEREMIA AS A TRIGGERING WAY FOR PREMATURE BIRTH IN PREGNANT WOMEN WITH PERIODONTAL DISEASE

LA BACTEREMIA COMO DESENCADENANTE DEL NACIMIENTO PREMATURO EN MUJERES EMBARAZADAS CON ENFERMEDAD PERIODONTAL

Victor Hugo Barbosa de Oliveira¹, Antônio Afonso Sommer¹

e4114343

<https://doi.org/10.47820/recima21.v4i11.4343>

PUBLICADO: 11/2023

RESUMO

Um possível fator etiológico do parto prematuro (PP) é a doença periodontal (DP), infecção sustentada prevalentemente por bactérias Gram-negativas anaeróbias. Sob condições favoráveis, esses microrganismos, suas toxinas e os consequentes mediadores inflamatórios poderiam ganhar a corrente sanguínea e chegar ao útero grávido. O objetivo deste trabalho foi revisar de forma integrativa a literatura, com especial interesse nos mecanismos da bacteremia decorrente da DP e seu potencial indutor de PP. A seleção dos artigos científicos foi direcionada para as bases de dados PubMed, SciELO e Google Acadêmico, para responder à pergunta: A bacteremia decorrente de doença periodontal pode efetivamente determinar parto prematuro? Os últimos dezesseis anos, lapso de importantes descobertas sobre as relações da DP com a gestação, foram definidos como critério temporal. A análise conjunta das publicações eleitas reforça a suspeição de DP como causa de PP, sugerindo que a gestação reúne condições favoráveis à bacteremia suscitada por DP e que as bactérias anaeróbias podem resistir ao ambiente oxigenado do sangue e infectarem outros órgãos suscetíveis, como o sistema reprodutor feminino da gestante. Não foi possível, entretanto, subtrair da revisão explicações sobre o mecanismo de mudança de sítio das bactérias, considerando a inospitalidade do meio de traslado. Há espaço na literatura para estudos específicos que expliquem a viabilidade de bactérias anaeróbias na circulação sanguínea e seu alojamento uterino, e são necessários para responder se a bacteremia originada de DP se constitui em via desencadeadora de PP.

PALAVRAS CHAVE: Bacteremia. Doença periodontal. Gestantes. Parto prematuro.

ABSTRACT

A possible etiological factor of premature birth (PP) is periodontal disease (PD), an infection sustained predominantly by anaerobic Gram-negative bacteria. Under favorable conditions, these microorganisms, their toxins and the resulting inflammatory mediators could enter the bloodstream and reach the pregnant uterus. The objective of this work was to review the literature in an integrative manner, with special interest in the mechanisms of bacteremia resulting from PD and its PP-inducing potential. The selection of scientific articles was directed to the PubMed, SciELO and Google Scholar databases, to answer the question: Can bacteremia resulting from periodontal disease effectively determine premature birth? The last sixteen years, a period of important discoveries about the relationship between PD and pregnancy, were defined as a temporal criterion. The joint analysis of the selected publications reinforces the suspicion of PD as a cause of PP, suggesting that pregnancy has favorable conditions for bacteremia caused by PD and that anaerobic bacteria can resist the oxygenated environment of the blood and infect other susceptible organs, such as the reproductive system female of the pregnant woman. It was not possible, however, to remove from the review explanations about the mechanism of change of location of the bacteria, considering the inhospitality of the transport medium. There is space in the literature for specific studies that explain the viability of anaerobic bacteria in the bloodstream and their uterine accommodation, and they are necessary to answer whether bacteremia caused by PD constitutes a triggering pathway for PP.

KEYWORDS: Bacteremia. Periodontal disease. Pregnant women. Premature birth.

¹ UNIPAM - Centro Universitário de Patos de Minas.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

BACTEREMIA COMO VIA DESENCADEADORA DE PARTO PREMATURO
EM GESTANTES PORTADORAS DE DOENÇA PERIODONTAL
Victor Hugo Barbosa de Oliveira, Antônio Afonso Sommer

RESUMEN

Un posible factor etiológico del parto prematuro (PP) es la enfermedad periodontal (EP), una infección sostenida predominantemente por bacterias anaeróbicas Gram-negativas. En condiciones favorables, estos microorganismos, sus toxinas y los mediadores inflamatorios resultantes podrían entrar en el torrente sanguíneo y llegar al útero de la gestante. El objetivo de este trabajo fue revisar la literatura de manera integradora, con especial interés en los mecanismos de bacteriemia resultante de la EP y su potencial inductor de PP. La selección de artículos científicos fue dirigida a las bases de datos PubMed, SciELO y Google Scholar, para responder a la pregunta: ¿Puede la bacteriemia resultante de la enfermedad periodontal determinar efectivamente el parto prematuro? Se definieron como criterio temporal los últimos dieciséis años, un período de importantes descubrimientos sobre la relación entre la EP y el embarazo. El análisis conjunto de las publicaciones seleccionadas refuerza la sospecha de la EP como causa de PP, sugiriendo que el embarazo presenta condiciones favorables para la bacteriemia por EP y que las bacterias anaerobias pueden resistir el ambiente oxigenado de la sangre e infectar otros órganos susceptibles, como el sistema reproductivo femenino de la mujer embarazada. Sin embargo, no fue posible eliminar de la revisión las explicaciones sobre el mecanismo de cambio de ubicación de las bacterias, considerando la inhospitalidad del medio de transporte. Hay espacio en la literatura para estudios específicos que expliquen la viabilidad de las bacterias anaeróbicas en el torrente sanguíneo y su acomodación uterina, y son necesarios para responder si la bacteriemia causada por la EP constituye una vía desencadenante de la PP.

PALABRAS CLAVE: Bacteriemia. Enfermedad periodontal. Mujeres embarazadas. Nacimiento prematuro.

INTRODUÇÃO

Má higienização, dieta e saúde corporal inadequadas agridem os tecidos corporais, inclusive bucais, e, somados à alta concentração de hormônios sexuais femininos circulantes sistemicamente durante a gestação, criam um ambiente propício para o desenvolvimento de doenças (Catão *et al.*, 2015). E uma grande parcela de mulheres nunca recebeu orientações em relação à higiene oral como sendo ditame fundamental para preservar a saúde geral da mãe e do bebê (Dias, K; Dias, J., 2023).

A gravidez é uma condição fisiológica, mas que compreende aspectos psicológicos, físicos e bioquímicos que sobrecarregam o corpo da mulher. Os altos níveis hormonais circulantes sistemicamente no sangue resultam de elevada taxa de produção, tanto pelo sistema nervoso central, via eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, quanto diretamente pelo sistema reprodutor feminino, representados pelos hormônios produzidos nos centros germinativos ovarianos e na placenta, como a progesterona. Ambas as fontes somam índices elevados, causadores de alterações corporais que suscetibilizam o organismo a processos patológicos (Teshome; Yitayeh, 2016).

Entre as doenças de alta prevalência nos grupos de gestantes pelo mundo, encontra-se a doença periodontal (DP) (Dias, K; Dias, J., 2023). A DP é uma patologia de caráter inflamatório e crônico, em que a condição de má higiene persistente da mãe gera bolsas periodontais, arcabouços de citocinas como prostaglandinas e TNF- α , toxinas bacterianas e produtos lesivos ao periodonto de sustentação (Pinto, 2016).

Bactérias, sobretudo anaeróbicas Gram-negativas, com seus padrões de alta virulência, atingem os tecidos periodontais desencadeando um processo infeccioso e inflamatório que resulta em destruição da crista óssea, sustentáculo para a rede capilar periodontal. A toxicidade bacteriana não se limita à cavidade bucal, pode atingir a corrente sanguínea e se disseminar pelo corpo,



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

BACTEREMIA COMO VIA DESENCADEADORA DE PARTO PREMATURO
EM GESTANTES PORTADORAS DE DOENÇA PERIODONTAL
Victor Hugo Barbosa de Oliveira, Antônio Afonso Sommer

proporcionando grave risco às gestantes e podendo culminar em parto pré-termo ou parto prematuro (PP) (Moimaz *et al.*, 2017).

A microbiota oral compreende um grande complexo de bactérias comensais e outros microrganismos, como fungos, que vivem em equilíbrio nos tecidos bucais (Jang *et al.*, 2021). Entretanto, diante de elevados níveis hormonais associados à pobre condição de higiene bucal que muitas gestantes apresentam, além de prováveis episódios de imunossupressão, se estabelece um ambiente propício para o grupo das bactérias periodonto-patogênicas, dentre elas as designadas por complexo vermelho e classificadas como Gram-negativas anaeróbias, cujas representantes expoentes são *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia* e, invariavelmente, *Porphyromonas gingivalis* (Saadaoui; Singh; Al Khodor, 2021). Tais bactérias se desenvolvem a partir da placa bacteriana e, suprimindo outros grupos por competição, se propagam além dos sulcos gengivais e atingem os tecidos periodontais, onde perpetuam e originam as bolsas da DP. Isso ocorre graças aos fatores de virulência bacterianos, como os lipopolissacarídeos (LPS) de membrana e outras toxinas, que geram um processo inflamatório danoso aos tecidos periodontais. Advêm necrose dos tecidos moles e reabsorção do osso alveolar, cabendo à progesterona, graças a seus efeitos vasodilatadores no tecido periodontal, um papel crucial para que as bactérias e seus produtos ganhem a circulação (Nasser *et al.*, 2021).

Uma vez circulantes, as bactérias originadas da DP podem alcançar outros órgãos e estabelecerem novas colônias infectantes, como no sistema nervoso central (Lewis; Iver; Anaya-Bergman, 2009; Dominy *et al.*, 2019; Vitkov *et al.*, 2021), no sistema cardiovascular (Fiorillo *et al.*, 2019; VITKOV *et al.*, 2021), nas articulações (FIORILLO *et al.*, 2019; VITKOV *et al.*, 2021), nos pulmões (Fernandes, 2019; Vitkov *et al.*, 2021), no pâncreas (Fiorillo, 2019) e no útero (Mendes *et al.*, 2010; Pereira *et al.*, 2016; Pinto, 2016; Teshome; Yitayeh, 2016; Oliveira, 2018; Siqueira; Damaso, 2018; Delgado; Santos; Alves, 2019; Fiorillo, 2019; Jang *et al.*, 2021; Vitkov *et al.*, 2021; Araújo *et al.*, 2022; Jin, 2022; Rodrigues; Guedes, 2022; Dias, K; Dias, J., 2023).

O que ocorre com bactérias Gram-negativas anaeróbias expostas ao ambiente oxigenado do sangue para que sobrevivam e alcancem o sistema reprodutor feminino da gestante, com potencial para lá desencadear um processo infeccioso metastático capaz de determinar PP é a exata dúvida que motivou este estudo.

MÉTODO

Este é um estudo de natureza bibliográfica, descritivo-explicativo e com análises integrativas e qualitativas de caráter básico. A busca das referências teve como fontes as bases de dados das áreas das ciências biológicas PubMed, Google Acadêmico e SciELO, e empregou os seguintes descritores em saúde (DeCS): “Bacteremia”, “Doença Periodontal”, “Gestantes” e “Parto Prematuro”. Os termos foram combinados com o operador booleano “E”, bem como foram empregados seus correspondentes em inglês e em espanhol.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

BACTEREMIA COMO VIA DESENCADEADORA DE PARTO PREMATURO
EM GESTANTES PORTADORAS DE DOENÇA PERIODONTAL
Victor Hugo Barbosa de Oliveira, Antônio Afonso Sommer

Aplicou-se como critérios de inclusão artigos que abordassem a via bacteriana como causadora de parto prematuro, publicados entre 2006 e meados de 2023, nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola. Estudos de coorte retrospectivos e prospectivos, que relatassem a bacteremia advinda da doença periodontal como via causadora de parto prematuro foram especialmente admitidos, bem como os que abordassem mecanismos de evasão das bactérias Gram-negativas periodonto-patogênicas do complexo vermelho, sobretudo a resistência ao oxigênio, e as reações do sistema imune a este tipo específico de infecção. Foram incluídos neste estudo revisões sistemáticas, meta-análises e estudos clínicos randomizados. Alguns livros acadêmicos também foram admitidos para a exploração de conceitos básicos sobre o tema. Em relação aos critérios de exclusão, estabeleceu-se pela não utilização de artigos que se apresentassem duplicados, trabalhos de conclusão de curso e resumos de anais. Os critérios de exclusão visaram ainda artigos que relacionassem o parto prematuro com causas diversas, de origem não periodonto-patogênica e os que tratassem a relação entre bacteremia anaeróbia e parto prematuro muito superficialmente. Adotou-se o fluxograma PRISMA 2020 para a organização e seleção dos trabalhos.

A estratégia PICO foi empregada para a definição da pergunta norteadora, sendo “P” as gestantes com doença periodontal, “I” a relação entre gestação e parto prematuro, “C” a comparação entre bacteremia e outras hipóteses para o nascimento precoce de bebês de gestantes com doença periodontal e “O” a existência ou não de evidências científicas que suportem a tese da bacteremia. Assim, a pergunta ficou estabelecida como: A bacteremia decorrente de doença periodontal pode efetivamente determinar parto prematuro?

RESULTADOS E DISCUSSÃO

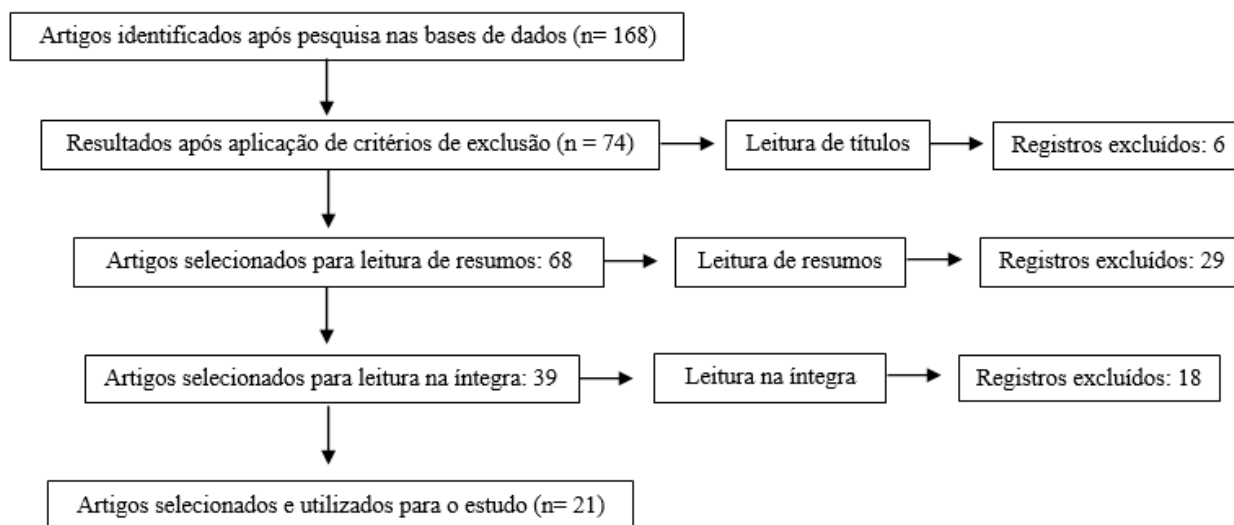
Após a aplicação dos critérios seletivos de inclusão e exclusão e da leitura dos títulos, seguida da leitura dos resumos e, finalmente, dos textos completos, 21 trabalhos foram selecionados para nutrir a discussão. O fluxograma exibido na figura 1 demonstra as etapas de seleção.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

BACTEREMIA COMO VIA DESENCADEADORA DE PARTO PREMATURO
EM GESTANTES PORTADORAS DE DOENÇA PERIODONTAL
Victor Hugo Barbosa de Oliveira, Antônio Afonso Sommer

Figura 1: Fluxograma do processo de busca na literatura



Fonte: Autoria própria, 2023

Os artigos destacados para a discussão foram tabelados (Tabela 1), levando em consideração o nome do autor e ano de publicação, tipo de artigo, título e objetivo do estudo.

Tabela 1 – Artigos utilizados para revisão de literatura

Nº	Autor e ano	Tipo de artigo	Título	Objetivo
1	Lewis; Iver; Anaya-Bergman, 2009.	Pesquisa de campo	<i>Adaptation of Porphyromonas gingivalis to microaerophilic conditions involves increased consumption of formate and reduced utilization of lactate</i>	Fornecer evidências que sustentem a hipótese de que a <i>P. gingivalis</i> está envolvida na causa da doença Alzheimer. Além disso explora a possibilidade de tratamento da doença por meio do uso de inibidores de pequenas moléculas que visam atividade bacteriana.
2	Mendes <i>et al.</i> , 2010	Revisão de literatura	A influência da doença periodontal sobre nascimentos de crianças prematuras e de baixo peso	Revisar na literatura os mecanismos envolvidos na interrelação entre o nascimento prematuro e ao nascimento de crianças de baixo peso e a doença periodontal
3	Henry <i>et al.</i> , 2012	Revisão de literatura	<i>Oxidative stress resistance in Porphyromonas gingivalis</i>	Destacar o estresse oxidativo no que se refere a <i>P. gingivalis</i> e a miríade de métodos que este organismo tem empregado para promover sua sobrevivência contínua na bolsa periodontal.
4	Mysak <i>et al.</i> , 2014	Revisão de literatura	Porphyromonas gingivalis: Major Periodontopathic Pathogen Overview	Fornecer uma visão geral de um dos principais patógenos periodontais – <i>Porphyromonas gingivalis</i>
5	Pinto, 2016	Revisão de literatura	Doença periodontal e o parto pré-termo	Esclarecer os fatores condicionantes do desenvolvimento da periodontite e sua relação com o



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

BACTEREMIA COMO VIA DESENCADEADORA DE PARTO PREMATURO
EM GESTANTES PORTADORAS DE DOENÇA PERIODONTAL
Victor Hugo Barbosa de Oliveira, Antônio Afonso Sommer

				parto pré-termo.
6	Teshome & Yitayeh, 2016	Revisão de literatura	<i>Relationship between periodontal disease and preterm low birth weight: systematic review</i>	Resumir as evidências sobre o impacto da doença periodontal sobre o baixo peso ao nascer prematuro
7	Oliveira, 2018	Pesquisa de campo	Doença periodontal materna e parto prematuro: estudo longitudinal de base populacional	Avaliar a relação entre doença periodontal durante a gestação e parto prematuro através de um estudo longitudinal prospectivo de Coorte de Nascidos vivos de 2015 de Pelotas, RS
8	Siqueira e Damaso, 2018	Pesquisa de campo	Investigação da presença de <i>Porphyromonas gingivalis</i> em amostras de líquido amniótico de gestantes com doença periodontal	Avaliar a presença dessa bactéria em amostras de líquido amniótico e saliva materna e comparar com a presença ou não da doença periodontal
9	Delgado; Santos; Alves, 2019	Revisão de literatura	A relação da doença periodontal com o parto prematuro	Evidenciar a possível relação entre a doença periodontal e o parto prematuro
10	Dominy <i>et al.</i> , 2019	Pesquisa de campo	<i>Porphyromonas gingivalis</i> in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors	Evidenciar através de ensaios científicos utilizando bactérias em meio a presença de O ₂ , a capacidade de evasão desses microorganismos em ambientes com presença de oxigênio.
11	Fernandes, 2019.	Pesquisa de campo	Corioamnionite histológica como moduladora de comorbidades em recém-nascidos prematuros	Investigar e analisar o papel da CAH como moduladora do aparecimento de lesões pulmonares (DBP) e cerebrais (HIPV e LPV) em um grupo de RNPT em dois hospitais públicos do Distrito Federal (DF).
12	Fiorillo <i>et al.</i> , 2019	Revisão de literatura	<i>Porphyromonas gingivalis</i> , <i>Periodontal and Systemic Implications: A Systematic Review</i>	Avaliar a literatura dos últimos 10 anos sobre <i>P. Gingivalis</i> e todas as implicações sistêmicas comprovadas
13	Horie, 2021	Revisão de literatura	Periodontite gestacional	Correlacionar a ocorrência da periodontite na mulher durante o período gestacional e evidenciar a importância da integração do dentista no pré-natal, para prevenção da manifestação de doenças periodontais, bem como tratamentos adequados
14	Jang <i>et al.</i> , 2021	Revisão de literatura	<i>Oral microflora and pregnancy: a systematic review and meta-analysis</i>	Revisar de forma abrangente a literatura sobre microorganismos orais e gravidez
15	Vitkov <i>et al.</i> , 2021	Revisão de literatura	<i>Connection between Periodontitis-Induced Low-Grade Endotoxemia and Systemic Diseases: Neutrophils as Protagonists and Targets</i>	Discutir os principais elos entre a periodontite, as doenças sistêmicas e a resposta imune



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

BACTEREMIA COMO VIA DESENCADEADORA DE PARTO PREMATURO
EM GESTANTES PORTADORAS DE DOENÇA PERIODONTAL
Victor Hugo Barbosa de Oliveira, Antônio Afonso Sommer

16	Zheng <i>et al.</i> , 2021	Revisão de literatura	<i>Porphyromonas gingivalis</i> survival skills: Immune evasion	Revisar estudos dedicados à compreensão das estratégias utilizadas por <i>P. Gingivalis</i> para escapar da imunidade do hospedeiro
17	Araújo <i>et al.</i> , 2022	Revisão de literatura	Relação entre a doença periodontal e partos prematuros e bebês de baixo peso	Analisar criticamente os trabalhos referentes ao papel das doenças periodontais como possível fator de risco para o parto prematuro de bebês de baixo peso
18	Jin, 2022	Pesquisa de campo	<i>Correlation of HMGB1, PON-1, MCP-1, and Periodontal P. gingivalis with Amniotic Fluid Fecal Dye</i>	O objetivo básico do estudo foi explorar a correlação de HMGB1, PON-1, MCP-1 e <i>P. gingivalis</i> com líquido amniótico corado com mecônio
19	Rodrigues e Guedes, 2022	Revisão de literatura	Correlação de partos prematuros com doenças periodontais	Correlacionar a doença periodontal com parto pré-termo
20	Sharaf; Hijazi, 2022	Revisão de literatura	<i>Modulatory Mechanisms of Pathogenicity in Porphyromonas gingivalis and Other Periodontal Pathobionts</i>	Resumir o conhecimento disponível dos mecanismos genéticos, transcricionais e pós-traducionais que medeiam a transição comensal-patógeno das bactérias periodontais
21	Dias; Dias, 2023	Revisão de literatura	Associação entre doença periodontal e parto prematuro: revisão integrativa	Resumir as evidências sobre o impacto da doença periodontal em prematuros de baixo peso ao nascer

Fonte: Autoria própria, 2023

No estudo realizado por Jang (2021), os autores sugeriram que durante a gravidez as mulheres correm maior risco de doenças orais, devido às alterações nas concentrações de hormônios, como estrogênio, progesterona, relaxina e gonadotrofina, e ao aumento do pH da cavidade oral decorrente dos vômitos e do desejo por alimentos com alto teor de açúcar. Admite-se, portanto, que a gravidez é um estado fisiológico especial, indutor de alterações na microbiota bucal, pelas razões endócrinas e nutricionais citadas, geradoras de colônias potencialmente patogênicas para a mãe e para o bebê. A revisão aponta, em favor deste entendimento: a tendência de inflamação gengival em grávidas com maior detecção de *Porphyromonas gingivalis* e *Prevotella intermedia*; a relação positiva entre pré-eclâmpsia e problemas no parto com diagnósticos de DP associada a níveis mais elevados de *Porphyromonas gingivalis* e *Eikenella corrodens*; e a elevação de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* e *Porphyromonas gingivalis* durante a fase inicial da gravidez, predispondo as mulheres a um maior risco de DP.

Já em 1988, foi realizado um estudo na Inglaterra sobre a saúde oral em mulheres de 16 a 44 anos de idade, em que se demonstrou que 21% apresentavam DP moderada e 1% a 4% apresentavam DP grave. Sugeriu-se, na conclusão deste trabalho, que 18,2% de todos os casos de prematuridade estariam associados com DP, sendo esse desfecho sustentado em trabalho recente (Delgado; Santos; Alves, 2019). Um pouco antes disso, destaca-se o trabalho de Teshome e Yitayeh



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

BACTEREMIA COMO VIA DESENCADEADORA DE PARTO PREMATURO
EM GESTANTES PORTADORAS DE DOENÇA PERIODONTAL
Victor Hugo Barbosa de Oliveira, Antônio Afonso Sommer

(2016), uma revisão sistemática com estudos caso-controle em que se identificou a associação da DP com baixo peso ao nascer e PP.

O PP possui diversos fatores etiológicos listados na literatura, desde mecanismos fisiológicos de mudanças no corpo da gestante a hábitos deletérios. E um dos fatores mais estudados nessa via patológica é a DP. O período de gestação é um processo fisiológico no ciclo de vida feminino que se caracteriza por diversas alterações físicas e emocionais, com influência extensiva ao desenvolvimento do feto. Neste sentido, torna-se de extrema relevância que a gestante seja avaliada e acompanhada de forma correta por profissionais capacitados (Horie, 2021). Os quadros como má-higiene, vômitos e queda do pH bucal geram um ambiente favorável para as doenças cárie, infecção da mucosa e DP. A DP desenvolve a bolsa periodontal, que constitui uma via de entrada para as bactérias atingirem os tecidos periodontais (Jang, 2021).

Os primeiros microrganismos a penetrarem nos tecidos são bactérias Gram-positivas aeróbias, que são resistentes ao ambiente rico em oxigênio dos tecidos. Uma vez no tecido conjuntivo, essas bactérias produzem hialuronidase, que degrada o ácido hialurônico, importante para adesão celular. Isso permite que as bactérias Gram-negativas do complexo vermelho possam mais facilmente penetrar o tecido já povoado por bactérias aeróbias. A instalação das bactérias Gram-negativas anaeróbias, portanto, é facilitada pela invasão inicial dos primeiros grupos de bactérias aeróbias, que consomem o O₂, diminuem o pH tecidual e afrouxam o tecido, tornando o ambiente favorável para as bactérias do complexo vermelho. Uma vez instaladas, estas bactérias adicionalmente produzem colagenases, proteinases e toxinas que consomem as fibras colágenas e proteínas teciduais, favorecendo sua colonização e viabilizando sua disseminação pela circulação sanguínea (Mysak, 2014).

As bactérias anaeróbias em geral, por seus mecanismos de evasão do sistema imune, estão muito presentes em infecções crônicas onde o pH e o O₂ dos tecidos se mantêm baixos. A partir daí, conseguem emitir toxinas e citocinas inflamatórias que circulam pela corrente sanguínea exibindo potencial para causar distúrbios sistêmicos como: diabetes, doenças cardiovasculares, artríticas, e neurológicas, inclusive Doença de Alzheimer. Igualmente, promovem alterações na gravidez, atravessando a placenta e induzindo o trabalho de PP após invasão da cavidade amniótica (Fiorillo, 2019).

A relação entre DP e PP se apoia principalmente nessa hipótese, de que as toxinas bacterianas e os mediadores inflamatórios oriundos da cavidade bucal chegam à placenta por via sanguínea e desencadeiam uma série de eventos determinantes de nascimento de crianças de baixo peso e até de óbito (Pereira *et al.*, 2016). Naturalmente que essa via periodontite-sangue-placenta (PSP) também exerce efeito sobre o PP. Porém, não apenas toxinas e citocinas podem se valer da via PSP, também se mostrando relevante a bacteremia seguida de colonização uterina. Para tanto, as bactérias anaeróbias habitantes das bolsas periodontais teriam que sobreviver à concentração de oxigênio (O₂) no sangue. Outros tecidos orgânicos afetados por bactérias da DP que se disseminaram pelo sangue estão descritos na literatura, com destaque para o trabalho de Dominy *et*



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

BACTEREMIA COMO VIA DESENCADEADORA DE PARTO PREMATURO
EM GESTANTES PORTADORAS DE DOENÇA PERIODONTAL
Victor Hugo Barbosa de Oliveira, Antônio Afonso Sommer

al., (2019), que apresenta evidências de colonização bacteriana originada em DP no cérebro de portadores da Doença de Alzheimer. Portanto, as bactérias não são afetadas e permeiam o sistema circulatório se evadindo das defesas do hospedeiro até chegarem aos tecidos alvo (Zheng *et al.*, 2021). Esses microrganismos causam desregulação do sistema complemento, além de degradar peptídeos antibacterianos e destruírem as funções defensivas dos neutrófilos e macrófagos, conquistando sua evasão. Em gestantes, o mecanismo é o mesmo, porém essas bactérias podem ainda mais facilmente ganhar a corrente sanguínea, graças aos efeitos da progesterona sintetizada em larga escala na gravidez, que afeta as fibras colágenas e vasos do periodonto em sobreposição aos mediadores locais, aumentando o contato entre as bactérias e os tecidos altamente irrigados e inflamados e favorecendo sobremaneira a bacteremia (Teshome; Yitayeh, 2016).

A exemplo de infecções em outros tecidos, na DP de gestantes essas bactérias anaeróbias estritas (Carvalho; Cabral, 2007) que, em tese, não sobreviveriam na presença de O₂, ganham a circulação sanguínea e se mostram presentes no líquido amniótico (Jin *et al.*, 2022), causando infecção e conseqüente inflamação, invadindo as células, líquidos e tecidos periferais e mobilizando células imunológicas, como Linfócitos T e B. É natural supor que os patógenos saíram de seus sítios iniciais de infecção (periodonto infeccionado) e chegaram ao feto resistindo à corrente circulatória rica em O₂ e atravessando a barreira hemato-placentária, que configura uma eficiente estrutura de proteção interposta entre os ambientes do corpo da mãe e do feto. Geralmente a barreira placentária acaba por barrar substâncias e produtos que são tóxicos para o feto, porém, como está demonstrado na literatura, as bactérias do complexo vermelho conseguem driblar essa estrutura e causar corioamnionite (Jin *et al.*, 2022).

De acordo com Siqueira e Damaso (2018), a presença de bactérias no líquido amniótico só ocorre devido à proximidade do biofilme subgingival aos tecidos marginais gengivais com inflamação, onde o epitélio apresenta úlceras e o tecido subjacente é vascularizado em grande proporção, facilitando, desta forma, a passagem de espécies bacterianas para a circulação sanguínea.

Ao chegar na unidade feto-placentária, as bactérias penetram a barreira hemato-placentária e geram infecção, ativam os mediadores inflamatórios dos tecidos do útero, tais como TNF- α e IL-1 β , recrutam fagócitos, como neutrófilos e macrófagos, além de leucócitos que reagem à invasão bacteriana no córion (Jin *et al.*, 2022). Essa reação em cadeia amplifica a síntese de citocinas e hormônios locais, como as prostaglandinas, que estimulam a contração uterina e criam um ambiente hostil para o feto, dessa maneira contribuindo para o nascimento prematuro de bebês (Dias, K; Dias, J., 2023). Em circunstâncias normais, os hormônios maternos e as citocinas de ação local regulam o início do trabalho de parto, alterações no colo do útero, bem como as contrações e expulsão do feto no tempo certo. Todavia, este mecanismo pode ser perturbado por infecções maternas, levando a ruptura prematura das membranas placentárias e conseqüente antecipação do nascimento do bebê. Gestantes que possuem excesso de concentração de citocinas tendem a romper precocemente as membranas uterinas ou ainda apresentar alteração no crescimento fetal intrauterino, podendo resultar em PP (Rodrigues; Guedes, 2022).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

BACTEREMIA COMO VIA DESENCADEADORA DE PARTO PREMATURO
EM GESTANTES PORTADORAS DE DOENÇA PERIODONTAL
Victor Hugo Barbosa de Oliveira, Antônio Afonso Sommer

Mendes *et al.* (2010) relatam em sua pesquisa que muitos autores admitem que mães portadoras de DP apresentam probabilidade aproximadamente sete vezes maior de entrarem em trabalho de parto prematuramente. Em contrapartida, ponderam os autores, outros estudos sugerem que a relação entre a DP e o PP não demonstra taxas significativas. Por este motivo, ressaltam a importância de trabalhos com amostra significativa para resultados mais precisos ou conclusivos.

Oliveira (2018) está entre os que admitem a relação entre DP e PP, indicando que a bacteremia pode gerar colonização na cavidade uterina por patógenos oriundos do periodonto, contaminando o líquido amniótico e ativando daí as vias de sinalização inflamatória aceleradoras do parto.

Mais especificamente, uma vez no líquido amniótico, os microrganismos ativam seus fatores de virulência, como os lipopolissacarídeos (LPS) de membrana, causando danos aos tecidos e reações imunológicas acompanhadas de liberação de citocinas inflamatórias pelos neutrófilos e macrófagos (IL-1, IL-6 e TNF- α) e também de prostaglandinas (PGE2). Estes autacoides, além de contraírem os músculos endometriais e contribuir diretamente para o trabalho de parto, sob elevada concentração na corrente sanguínea agem sobre a neuro-hipófise, induzindo essa glândula a liberar ocitocina, um potente hormônio capaz de causar contrações uterinas (Pinto, 2016). Quando a ocitocina circulante chega aos seus receptores presentes na musculatura lisa, ocorrem contrações involuntárias no útero e o feto tende a ser expelido antes de completar seu desenvolvimento nas 38 semanas, configurando um PP (Pinto, 2016). Os sinais de infecção na gestante, como febre média de 37,8°C, episódios de taquicardia materna (> 100 batimentos/min), taquicardia fetal (160>batimentos/min), leucocitose materna (> 15.000/mm³), líquido amniótico com odor fétido e proteína C reativa (PCR) elevada, não são necessariamente acompanhados de sintomas clínicos claros (Fernandes, 2019), ocultando alguns casos que poderiam reforçar a associação da DP com PP. Em favor dessa suposição, o já citado estudo de Jin *et al.*, (2022) coletou dados de casos clínicos de recém-nascidos com coloração fecal de líquido amniótico e recém-nascidos normais no Hospital Afiliado da Universidade de Yanbian. O estudo tinha o objetivo de analisar a histologia do córion e tecidos placentários. Foi realizado com 73 indivíduos e comprovou que as bactérias oriundas do periodonto estavam presentes no líquido amniótico e tecidos periplacentários, causando corioamnionite (quadro em que microrganismos penetram a placenta e causam reações inflamatórias no córion).

Um estudo recentemente publicado por Vitkov *et al.*, (2021) mostrou uma intrigante via de sinalização entre a periodontite e doenças sistêmicas. A pesquisa aborda o mecanismo de resposta aumentada das populações de células mieloides a infecções subsequentes, no que se enquadra a DP. Este fenômeno envolve alterações na epigenética e na transcrição celular e foi denominado "imunidade treinada". Atua via modulação de células-tronco e progenitoras hematopoiéticas. O principal fator de modulação é a transmissão sustentada e persistente de baixo nível de LPS da bolsa periodontal para o sangue periférico. Como efeito, o fenótipo dos neutrófilos muda e os torna hiper-responsivos e propensos à formação aumentada de armadilhas extracelulares de neutrófilos (NET).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

BACTEREMIA COMO VIA DESENCADEADORA DE PARTO PREMATURO
EM GESTANTES PORTADORAS DE DOENÇA PERIODONTAL
Victor Hugo Barbosa de Oliveira, Antônio Afonso Sommer

Os neutrófilos hiper-responsivos chegam aos tecidos do epitélio da bolsa e liberam seus grânulos citotóxicos, destruindo as células que compõem o envoltório da bolsa e provocando úlceras, abrindo mais as portas para a invasão e ação de agentes agressores e consequentes mecanismos patogênicos nos tecidos e no sistema circulatório, facilitando o desenvolvimento de doenças sistêmicas. Em contrapartida, o estudo de Sharaf e Hijazi (2022) aponta que, devido à presença de LPS em sua composição estrutural, pelo menos o *Porphyromonas gingivalis* apresenta propriedades “evasivas-imunes” determinantes de menor capacidade de iniciação de neutrófilos quando em contato com esse componente bacteriano. Em oposição à tese da imunidade treinada, que enaltece a responsividade dos neutrófilos, este último estudo indica uma possibilidade redutora da ativação dessas células. Também foi destacado por Sharaf e Hijazi (2022) que os patógenos responsáveis pelo processo patológico no corpo da mulher são bactérias do complexo vermelho Gram-negativas anaeróbias, ou seja, não suportam ambientes com grande concentração de oxigênio (O₂). Pesquisas se somam e outras são necessárias para esclarecer melhor as vias de evasão e ativação entre neutrófilos e *Porphyromonas gingivalis*, como legítima representante das infecções periodontais, sobretudo quanto à resistência dessas bactérias no inóspito ambiente oxigenado sanguíneo.

A busca de explicação para a sobrevivência de bactérias Gram-negativas na corrente sanguínea precisa considerar o trabalho de Lewis, Iyer e Anaya-Bergman (2009), que testou e confirmou a capacidade adaptativa do *Porphyromonas gingivalis*, bactéria classificada como anaeróbia restrita, a ambientes de microaerofilia. Em seu estudo, os autores sustentam que o microrganismo poderia se ajustar e suportar concentrações de até 6% de O₂, índice muito aquém do presente na circulação sanguínea. Diante disso, parece não ser unicamente a adaptação a ambientes oxigenados o que explicaria a infecção metastática.

Uma outra possibilidade pode ser extraída do trabalho de Henry *et al.*, (2013), segundo o qual o *Porphyromonas gingivalis* fagocitado consegue neutralizar espécies reativas de oxigênio (EROS) produzidas pelos macrófagos. Contribuem para isso, segundo o estudo: (i) o gingipain, denominação para um grupo de proteases tóxicas do *Porphyromonas gingivalis*; (ii) a agregação de um revestimento superficial de hemina, como camada protetora e isolante do O₂; e (iii) a capacidade de acumular manganês, um metal de transição que se combina naturalmente com o O₂, de modo similar ao processo realizado pela *Neisseria gonorrhoeae*, para a qual a homeostasia do manganês é o principal mecanismo contra estresse oxidativo. A presença de manganês, segundo os autores, pode capacitar o microrganismo a suportar concentrações de O₂ superiores aos 6% estipulados por Lewis, Iyer e Anaya-Bergman (2009).

Os precursores circulantes dos macrófagos são os monócitos, que detêm capacidade fagocítica e letal a microrganismos, mas em intensidade bem inferior aos macrófagos. Essa letalidade diminuída, que se deve em parte por os monócitos conterem menos vesículas lisossômicas em seu citoplasma, poderia favorecer a infecção intracelular destas células pelo *Porphyromonas gingivalis*, que teria sua ação neutralizadora das EROS facilitada. A hipótese que se apresenta, portanto, é de



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

BACTEREMIA COMO VIA DESENCADEADORA DE PARTO PREMATURO
EM GESTANTES PORTADORAS DE DOENÇA PERIODONTAL
Victor Hugo Barbosa de Oliveira, Antônio Afonso Sommer

que os monócitos infectados poderiam assumir o papel de monócitos carreadores e transportarem as bactérias anaeróbias, protegendo-as da exposição ao O₂, para locais distantes.

Uma outra hipótese, aventada há mais tempo, é a de Araújo *et al.*, (2006), que sustentam haver evidências de que a disseminação de bactérias bucais pelo líquido amniótico pode ser ocasionada não somente através do sistema sanguíneo por bacteremias transitórias, mas também por introdução vaginal de bactérias bucais durante a prática de sexo oral.

Em síntese, os trabalhos selecionados para amparar esta discussão permitem estabelecer conexão entre DP e PP, pois demonstram que as características bactérias anaeróbias presentes nas bolsas periodontais também constituem residência no ambiente fetal, que seus mecanismos de evasão as habilitam à superação de vias orgânicas inibitórias da colonização e que as suas toxinas despertam reações defensivas contra essa infecção imigrante e capazes de estimular contrações uterinas aceleradoras da expulsão do feto. Não foi possível, entretanto, subtrair da revisão explicações sobre o mecanismo de mudança de sítio das bactérias, constatada a inospitalidade do meio de traslado considerado.

CONCLUSÃO

A bacteremia com origem na doença periodontal deve ser interpretada como importante processo patológico capaz de determinar precipitação do parto. A necessidade de elucidação desse processo, sobretudo dos mecanismos bacterianos despendidos para a infecção metastática no sistema reprodutor feminino, é notória. Os trabalhos que atendem ao chamado pelos descritores escolhidos neste estudo não trazem as respostas esperadas, mas reforçam as mesmas dúvidas, justificando pesquisas que confrontem as bactérias anaeróbias com sangue oxigenado e que testem diferentes mecanismos de evasão permissores da migração da cavidade bucal para o ambiente fetal, oferecendo, assim, explicações bem fundamentadas para a pergunta formulada para esta revisão e que persiste sem resposta definitiva.

REFERÊNCIAS

ARAÚJO, F. R. G. *et al.* Relação entre a doença periodontal e partos prematuros e bebês de baixo peso. **Revista Periodontia**, v. 16, n. 3, set. 2006.

CARVALHO, C.; CABRAL, C. T. Papel da *Porphyromonas Gingivalis* na Doença Periodontal. **Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial**. v. 48, n. 3, p. 167–171, jul. 2007. Disponível em: <https://www.elsevier.es/en-revista-revista-portuguesaestomatologiamedicina-dentaria-330-articulo-papel-da-porphyromonas-gingivalis-na-S164628900770136X>. Acesso em: fev.2023.

CATÃO, C. D. de S. *et al.* Evaluation of the knowledge of pregnant women about the relationship between oral diseases and pregnancy complications. **Revista de Odontologia da Unesp**, v. 44, n. 1, p. 59-65, 2015. <https://doi.org/10.1590/1807-2577.1078> Acesso em: fev. 2023.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

BACTEREMIA COMO VIA DESENCADEADORA DE PARTO PREMATURO
EM GESTANTES PORTADORAS DE DOENÇA PERIODONTAL
Victor Hugo Barbosa de Oliveira, Antônio Afonso Sommer

DELGADO, J. A.; OLIVEIRA SANTOS, P.; ALVES, M. I. M. A relação da doença periodontal com o parto prematuro. **RvAcBO**, v. 8, n. 1, 20-24, 2019. Disponível em: <file:///C:/Users/Victor/Downloads/399-625-1-PB.pdf>. Acesso em: ago. 2023

DIAS, K. S. P. A.; DIAS, J. V. S. P. A. Associação entre doença periodontal e parto prematuro: revisão integrativa. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 3, p. e14212340616, 3 mar. 2023. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/40616>. Acesso em: fev. 2023.

DOMINY, S. S. *et al.* *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. **Sci Adv**, v. 5, jan. 2019. Disponível em: <https://portugues.medscape.com>. Acesso em: out, 2023.

FERNANDES, G. M. **Corioamnionite Histológica como Moduladora de comorbidades em recém-nascidos prematuros**. 2019. 58f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) - Universidade de Brasília, Brasília, 2019. Disponível em: file:///C:/Users/Victor/Downloads/2019_GeraldoMagelaFernandes.pdf. Acesso em: abr.2023.

FIORILLO, L. *et al.* *Porphyromonas gingivalis*, Periodontal and Systemic Implications: A Systematic Review. **Dentistry Journal**, v. 7, n. 4, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/dj7040114>. Acesso em: 03 out. 2023.

HENRY, L. G. *et al.* Oxidative stress resistance in *Porphyromonas gingivalis*. **Future Microbiol.** v. 7, n. 4, p. 497-512, 2013.

HORIE, G. M. **Periodontite gestacional**. 2021. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialista em Periodontia) – Faculdade de Sete Lagoas, Sete Lagoas, 2021.

JANG, H. *et al.* Oral microflora and pregnancy: a systematic review and meta-analysis. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 16, 19 ago. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34413437>. Acesso em: mar. 2023.

JIN, Zhen-Ai *et al.* Correlation of HMGB1, PON-1, MCP-1, and Periodontal P. gingivalis with Amniotic Fluid Fecal Dye. **Journal of Healthcare Engineering**, v. 22, p. 1-10 fev. 2022. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/jhe/2022/3143102/>. Acesso em: mar 2023.

LEWIS, J. P.; IYER, D.; ANAYA-BERGMAN, C. Adaptation of *Porphyromonas gingivalis* to microaerophilic conditions involves increased consumption of formate and reduced utilization of lactate. **Microbiology**, v. 155, p. 3758-3774, 2009.

MENDES, Y. B. E. *et al.* A influência da doença periodontal sobre nascimentos de crianças prematuras e de baixo peso. **Journal of Health Sciences**, v. 12, n. 1, p. 19-24, 2010. Disponível em: <https://journalhealthscience.pgsskroton.com.br/article/view/1375>. Acesso em: 06 out. 2023.

MOIMAZ, S. A. *et al.* Aspectos da saúde geral e bucal de gestantes de alto risco: revisão de literatura. **J. Health Sci. Inst**, 2017, v. 35, n.3, p. 223-230. http://efaidnbmnnnibpcajpcgclefindmkaj/https://repositorio.unip.br/wpcontent/uploads/2020/12/V35_n3_2017_p223a230.pdf. Acesso em: fev. 2023.

MYSAK, J. *et al.* *Porphyromonas gingivalis*: Major Periodontopathic Pathogen Overview. **Journal of Immunology Research**, v. 2014, p. 1-8, 2014. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/jir/2014/476068/#abstract>. Acesso em: mar. 2023.

NASSER, B. L. R *et al.* Inter-relação bidirecional entre gestação e doença periodontal: revisão de literatura. **Research, Society and Development**, v. 10, n.14, e193101421754, 2021. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/21754/19491>. Acesso em: fev. 2023.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

BACTEREMIA COMO VIA DESENCADADORA DE PARTO PREMATURO
 EM GESTANTES PORTADORAS DE DOENÇA PERIODONTAL
 Víctor Hugo Barbosa de Oliveira, Antônio Afonso Sommer

OLIVEIRA, L. J. C. **Doença periodontal materna e parto prematuro**: estudo longitudinal de base populacional. 2018. Tese (Doutorado em Odontologia) – Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2018.

PEREIRA, G. J. C *et al.* Doença periodontal materna e ocorrência de parto pré-termo e bebês de baixo peso: revisão de literatura. **Rev. Ciênc. Saúde**, v.18, n. 1, p. 12-21, jan./jun, 2016. Disponível em: <https://periodicoseletronicos.ufma.br/index.php/rcisaude/article/view/6513/4173> Acesso em: abr. 2023.

PINTO, M. M. F. **Doença periodontal e o parto pré-termo**. Almada, Portugal: Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, 2016. Disponível em: http://efaidnbmnnpbpcqjclclefindmkaj/https://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/14688/1/Pinto_Margarida_Matias_Ferreira.pdf. Acesso em: fev. 2023.

RODRIGUES, A. M.; GUEDES, C. do C. F. V. Correlação de partos prematuros com doenças periodontais. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 14, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i14.36847>. Acesso em 05 out. 2023.

SAADAOU, M.; SINGH, P.; AL KHODOR, S. Oral microbiome and pregnancy: A bidirectional relationship. **Journal of Reproductive Immunology**, v. 145, p. 103293, jun. 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165037821000231?via%3Dihub>. Acesso em: abr. 2023.

SHARAF, S.; HIJAZI, K. Modulatory Mechanisms of Pathogenicity in *Porphyromonas gingivalis* and Other Periodontal Pathobionts. **Microorganisms**, v. 11, n. 1, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/microorganisms11010015>. Acesso em: 03 out. 2023.

SIQUEIRA, I. C.; DAMASO, N. L. de A. **Investigação da presença *Porphyromonas gingivalis* em amostras de líquido amniótico de gestantes com doença periodontal**. 2018. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Odontologia) – Universidade de Uberaba, Uberaba, 2018.

TESHOME, A.; YITAYEH, A. Relationship between periodontal disease and preterm low birth weight: systematic review. **Pan African Medical Journal**, v. 24, 2016. Disponível em: <https://www.panafrican-med-journal.com/content/article/24/215/pdf/215.pdf>. Acesso em: maio. 2023.

VITKOV, I. *et al.* Connection between Periodontitis-Induced Low-Grade Endotoxemia and Systemic Diseases: Neutrophils as Protagonists and Targets. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 9, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms22094647>. Acesso em: 03 out. 2023.

ZHENG, S *et al.* *Porphyromonas gingivalis* survival skills: Immune evasion. **Journal of Periodontal Research**, dez, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34254681/>. Acesso em: ago. 2023.