

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 11/05/2026.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Araçatuba - Faculdade de Odontologia



GLEICE TIBAUJE VICENTE RAMIREZ

**Gestantes de alto risco: microbioma bucal e sua relação
com condições sistêmicas e bucais**

Araçatuba - SP
2024

GLEICE TIBAUJE VICENTE RAMIREZ

**Gestantes de alto risco: microbioma bucal e sua relação
com condições sistêmicas e bucais**

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia de Araçatuba da Universidade Estadual Paulista (UNESP), como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Saúde Coletiva em Odontologia.

Orientadora: Prof.^a Assis. Doutora Ana Cláudia Okamoto

Coorientadora: Prof.^a Titular Suzely Adas Saliba Moimaz

Araçatuba - SP
2024

Catálogo na Publicação (CIP)

Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação – FOA / UNESP

R173g

Ramirez, Gleice Tibauje Vicente.

Gestantes de alto risco : microbioma bucal e sua relação com condições sistêmicas e bucais / Gleice Tibauje Vicente Ramirez. - Araçatuba, 2024
118 f. ; tab.

Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Odontologia, Araçatuba

Orientadora: Profa. Ana Cláudia Okamoto

Coorientadora: Profa. Suzely Adas Saliba Moimaz

1. Gravidez de alto risco 2. Doenças periodontais
3. Obesidade 4. *Diabetes mellitus* 5. Saúde bucal
6. Classe social 7. Cárie dentária 8. Bactérias anaeróbias I. T.

Black D5

CDD 617.601

Claudio Hideo Matsumoto CRB-8/5550

Dedico este trabalho à minha incrível mãe, Valentina Vicente. Nada do que eu escrevi aqui faz jus à pessoa maravilhosa que a senhora é e tudo o que tem me proporcionado. A senhora é um pilar em minha vida e me fez chegar até aqui.

Ao meu marido, Jared Willian, que sempre me apoia.

Aos meus irmãos, Gabriel e Greta, e à minha tia,

Rosemary, que estão sempre ao meu lado.

Amo todos vocês

AGRADECIMENTOS

Ao Criador Divino e a Seu Filho, pelo plano de salvação.

À Prof.^a Assistente Doutora Ana Cláudia Okamoto, por, novamente, aceitar o desafio de me orientar. Pelo visto, não aprendeu da primeira vez... Brincadeiras à parte, minha caminhada na pós-graduação ficou mais leve e feliz por tê-la como orientadora. Sem a imensa colaboração da senhora, não conseguiria chegar a lugar algum. Foi uma agradável experiência compartilhar esta trajetória com a senhora, e tenho o prazer de dizer isso. Mais que uma professora, a senhora é uma verdadeira educadora, e lhe desejo todo o sucesso do mundo em sua vida profissional e pessoal.

À Prof.^a Titular Suzely Adas Saliba Moimaz, estimada coorientadora, que, com muita paciência me ensinou, incentivou e me conduziu pelo caminho da pesquisa científica.

À coordenação do Programa de Saúde Coletiva em Odontologia, nas pessoas da Prof.^a Associada Tânia Adas Saliba, coordenadora, e Prof.^a Titular Suzely Adas Saliba Moimaz, vice-coordenadora, pela dedicação à liderança do programa.

Aos professores do Programa de Saúde Coletiva em Odontologia, Prof.^a Titular Nemre Adas Saliba, Prof. Titular Orlando Saliba, Prof.^a Titular Suzely Adas Saliba Moimaz, Prof.^a Titular Cléa Adas Saliba Garbin, Prof.^a Associada Tânia Adas Saliba, Prof. Associado Artênio José Ísper Garbin e Prof. Assistente Doutor Fernando Yamamoto Chiba, com os quais convivi, pelo exemplo de profissionais que são.

Ao Prof. Assistente Doutor Ronald Jefferson Martins, por sempre me aconselhar e ensinar com tanta dedicação, devo a valiosa colaboração de seus conhecimentos compartilhados nesta jornada.

À Prof.^a Assistente Doutora Lia Borges de Mattos Custódio, que tem estado ao meu lado desde a graduação, seu perfeccionismo e dedicação são contagiantes.

Ao servidor técnico-administrativo Robson Varlei Ranieri e ao Prof. Titular Elerson Gaetti Jardim Júnior por todo o auxílio no laboratório e pelo carinho inigualável. Robson, nossos dias no laboratório foram sensacionais, e você foi fundamental para a execução e o término deste trabalho, obrigada.

Ao servidor técnico-administrativo Nilton César, por toda a ajuda, conversas e risadas. Você deixa o departamento mais alegre.

À Prof.^a Associada Ticiane Cestari Fagundes Tozzi e ao servidor técnico-administrativo Jorge Luís Trevelim, por toda ajuda e paciência ao colaborarem com a parte burocrática das minhas atividades.

Aos alunos de pós-graduação do Programa de Saúde Coletiva em Odontologia, por todo apoio e incentivo oferecidos, em especial àqueles com quem tive a oportunidade e a satisfação de trabalhar e conviver diariamente.

À Aretuza Bottós, obrigada por sua amizade e paciência.

Às alunas de graduação que me auxiliaram na coleta de dados: Paula de Matos, Stéfani Rondon e Mirella Luz.

Ao André Luis, por todo companheirismo, risadas e momentos compartilhados.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) - Código de financiamento 001 - pela concessão da bolsa de Doutorado.

À Faculdade de Odontologia de Araçatuba da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, representada pelo Diretor Prof. Titular Alberto Carlos Botazzo Delbem e Vice-diretor Prof. Associado Luciano Tavares Angelo Cintra, e a todo corpo docente, pela exímia estrutura física e intelectual oferecida.

Aos funcionários da seção de pós-graduação, em especial a Elis Andréa Pinto, Cristiane Regina Lui Matos e Lucas Sousa da Rocha, que me socorreram inúmeras vezes, e à Valéria de Queiroz Marcondes Zagatto e Lilian Sayuri Mada Pinheiro, por toda atenção. Aos funcionários da biblioteca, em especial a Ana Cláudia Martins Grieger Manzattie e Denise Haruyo Nakamura Maeda, agradeço pela ajuda. E a todos os servidores técnico-administrativos que trabalham no campus, vocês são partes fundamentais da instituição.

Ao Ambulatório Médico de Especialidade, em especial, suas funcionárias da obstetrícia e a todas as gestantes que participaram deste estudo.

E, parafraseando a Aretuza Bottós, “*a mim, Gleice, por não ter desistido e ter lutado até o fim*”.

Corpo no abismo, coração no paraíso.

-Mo Xiang Tong Xiu

RESUMO GERAL

RAMIREZ, G. T. V. **Gestantes de alto risco: microbioma bucal e sua relação com condições sistêmicas e bucais.** 2024. Tese (Doutorado) - Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Araçatuba, 2024.

As alterações fisiológicas que ocorrem durante a gravidez são importantes para o enfrentamento das demandas metabólicas da gestação e para suprir as necessidades de desenvolvimento do feto. Entretanto, o aumento dos níveis de alguns hormônios, fatores de coagulação e interleucinas, podem gerar mudanças na composição da microbiota materna, inclusive no microbioma bucal. Neste sentido, o objetivo da pesquisa foi verificar a ocorrência de bactérias *Prevotella intermedia*, *Bifidobacterium animalis*, *Eubacterium nodatum*, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* e *Treponema denticola* em biofilmes dentários de gestantes de alto risco. Trata-se de um estudo transversal com 170 gestantes de alto risco. Os dados foram coletados durante a consulta da gestante no Ambulatório Médico de Especialidades para o pré-natal de risco. Durante a consulta, realizou-se uma entrevista para a coleta de dados socioeducacionais, hábitos de saúde e histórico médico. Foi realizado exame clínico por meio do índice de Dentes Cariados, Perdidos e Obturados (CPOD) e do Índice Periodontal Comunitário, além da coleta de biofilme supra e subgingival. Para análise dos dados, utilizou-se frequência absoluta, média, desvio padrão e o teste G de associação ao nível de significância de 5%. A detecção do DNA ocorreu por meio de Reação em Cadeia da Polimerase. A amostra caracterizou-se por uma maioria de gestantes brancas (62,94%), com idade média de 29 anos e no segundo trimestre gestacional; residentes de aluguel (41,18%), com a presença do cônjuge, seja de forma casada (38,24%) ou amasiada (41,76%), com trabalho formal (38,24%) e ensino médio completo (53,33%). A renda familiar média foi de até 2500 reais. Dentre as gestantes, 9,41% continuaram fumando durante a gestação. O histórico médico mostrou que 55,88% das gestantes apresentavam obesidade, 11,18% hipertensão e 8,24% diabetes mellitus. No exame clínico foi verificada a presença de gengivite em 75,88%, cálculo em 50,59% e periodontite em 17,06% das gestantes. O CPOD médio foi de 9,03 dentes afetados pela cárie, sendo o componente restaurado a maior média do índice (6,17). A cárie dentária esteve presente em 54,12% das gestantes. Os periodontopatógenos de maior ocorrência foram *F.nucleatum* em

biofilme supragengival (52,94%) e *P. gingivalis* em biofilme subgengival (14,71%). A escolaridade materna esteve associada à presença de cálculo ($p=0,031$) e a ocorrência de alguns periodontopatógenos. A obesidade teve associação com *B. animalis* em biofilme supragengival ($p=0,028$). O tabagismo esteve relacionado à presença de periodontite e de bactérias periodontopatogênicas em biofilme supra e subgengival. Todas as bactérias avaliadas apresentaram associação com algum grau da doença periodontal. Conclui-se que a maioria das gestantes era obesa e que a doença bucal de maior prevalência foi a gengivite, seguida da cárie dentária. Poucas gestantes mantinham o hábito de fumar, mas este esteve relacionado à periodontite. As condições socioeducacionais maternas estiveram associadas a fatores de saúde, e a ocorrência de periodontopatógenos esteve relacionada à doença periodontal. A presença de bactérias periodontopatogênicas em biofilmes dentários de gestantes de alto risco foi alta, principalmente em biofilme supragengival.

Palavras-chave: gravidez de alto risco; doenças periodontais; obesidade; diabetes mellitus; saúde bucal; classe social; bactérias anaeróbias; cárie dentária.

GENERAL ABSTRACT

RAMIREZ, G. T. V. **High-risk pregnant women: oral microbiome and its relationship with systemic and oral conditions.** 2024. Tese (Doutorado) - Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Araçatuba, 2024.

The physiological changes that occur during pregnancy are important for coping with the metabolic demands of pregnancy and for meeting the developmental needs of the fetus. However, increased levels of some hormones, coagulation factors, and interleukins can generate changes in the composition of the maternal microbiota, including the oral microbiome. In this sense, the objective of the research was to verify the occurrence of *Prevotella intermedia*, *Bifidobacterium animalis*, *Eubacterium nodatum*, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, and *Treponema denticola* bacteria in dental biofilms of high-risk pregnant women. This is a cross-sectional study with 170 high-risk pregnant women. Data were collected during the pregnant woman's consultation at the Medical Specialties Outpatient Clinic for high-risk prenatal care. During the consultation, an interview was conducted to collect socio-educational data, health habits, and medical history. A clinical examination was performed using the Index of Decayed, Missing and Filled Teeth (DMFT) and the Community Periodontal Index, in addition to the collection of supra and subgingival biofilm. The data was analyzed using absolute frequency, mean, standard deviation and the G-test for association at a 5% significance level. DNA was detected using Polymerase Chain Reaction. The sample was characterized by a majority of white pregnant women (62.94%), with an average age of 29 years and in the second trimester of pregnancy; renting accommodation (41.18%), with the presence of a spouse, either married (38.24%) or living with a partner (41.76%), with formal employment (38.24%) and complete high school (53.33%). The average family income was up to 2500 reais. Among the pregnant women, 9.41% continued to smoke during pregnancy. The medical history showed that 55.88% of the pregnant women were obese, 11.18% had hypertension and 8.24% had diabetes mellitus. The clinical examination revealed the presence of gingivitis in 75.88%, calculus in 50.59% and periodontitis in 17.06% of the pregnant women. The mean DMFT was 9.03 teeth affected by caries, with the restored component having the highest mean index (6.17). Dental caries was present in 54.12% of the pregnant women. The most frequent

periodontopathogens were *F. nucleatum* in supragingival biofilm (52.94%) and *P. gingivalis* in subgingival biofilm (14.71%). Maternal schooling was associated with the presence of calculus ($p=0.031$) and the occurrence of some periodontopathogens. Obesity was associated with *B. animalis* in supragingival biofilm ($p=0.028$). Smoking was related to the presence of periodontitis and periodontopathogenic bacteria in supragingival and subgingival biofilm. All the bacteria evaluated were associated with some degree of periodontal disease. It was concluded that the majority of pregnant women were obese and that the most prevalent oral disease was gingivitis, followed by dental caries. Few of the pregnant women smoked, but this was related to periodontitis. Maternal socio-educational conditions were associated with health factors, and the occurrence of periodontopathogens was related to periodontal disease. The presence of periodontopathogenic bacteria in dental biofilms of high-risk pregnant women was high, especially in supragingival biofilm.

Keywords: pregnancy, high-risk; periodontal diseases; obesity; oral health; social class; bacteria, anaerobic; dental caries.

LISTA DE TABELAS

Capítulo 1

Tabela 1 -	Distribuição numérica e percentual de variáveis socioeducacionais de gestantes de alto risco. Brasil, 2024	58
Tabela 2 -	Análise de associação entre as variáveis socioeducacionais e condições prévias à gestação, em gestantes de alto risco. Brasil, 2024	60
Tabela 3 -	Análise de associação entre as variáveis socioeducacionais e condições de saúde bucal, em gestantes de alto risco. Brasil, 2024	61
Tabela 4 -	Análise de associação entre as variáveis de Condições Prévia à Gestação e variáveis bucais, em gestantes de alto risco. Brasil, 2024	62
Tabela 5 -	Análise de associação entre as variáveis condições bucais e presença de <i>P.intermedia</i> em biofilme supragengival e subgengival. Brasil, 2024	63

Capítulo 2

Tabela 1 -	Índice de Dentes Cariados, Perdidos e Obturados em gestantes de alto risco. Brasil, 2024	79
Tabela 2 -	Análise de associação entre a presença de <i>B. animalis</i> e variáveis bucais em gestantes de alto risco. Brasil, 2024	79
Tabela 3 -	Associação entre a presença de <i>B. animalis</i> e obesidade em gestantes de alto risco. Brasil, 2024	80

Capítulo 3

Tabela 1 -	Análise de associação entre as doenças crônicas e condições de saúde bucal. Brasil, 2024.	95
Tabela 2 -	Associação entre doenças crônicas e as bactérias <i>E. nodatum</i> , <i>F. nucleatum</i> , <i>P. gingivalis</i> , <i>T. forsythia</i> e <i>T. denticola</i> em biofilmes supra e subgengival. Brasil, 2024	96
Tabela 3 -	Análise de associação entre aspectos socioeducacionais e a presença de bactérias <i>E. nodatum</i> , <i>F. nucleatum</i> , <i>P. gingivalis</i> , <i>T. forsythia</i> e <i>T. denticola</i> em biofilmes supra e subgengival. Brasil, 2024	97

Tabela 4 -	Associação entre hábitos tabagistas e condição periodontal. Brasil, 2024	98
Tabela 5 -	Associação entre hábitos tabagistas e a presença de bactérias <i>E. nodatum</i> , <i>F. nucleatum</i> , <i>P. gingivalis</i> , <i>T. forsythia</i> e <i>T. denticola</i> em biofilmes supra e subgengival. Brasil, 2024	98
Tabela 6 -	Análise de associação entre condições de saúde bucal e a presença de bactérias <i>E. nodatum</i> , <i>F. nucleatum</i> , <i>P. gingivalis</i> , <i>T. forsythia</i> e <i>T. denticola</i> em biofilmes supra e subgengival. Brasil, 2024	99

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Relação entre gestação, condições sistêmicas e saúde bucal	23
Quadro 2 - Sequência de DNA para amplificação	49

LISTA DE ANEXOS

ANEXO A -	Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisas em Seres Humanos	110
ANEXO B -	Ficha utilizada nas coletadas de dados	113
ANEXO C -	Lista de Referências da Introdução Geral, Revisão de Literatura e Metodologia Expandida	114

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AME	Ambulatório Médico de Especialidade
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CPI	Índice Periodontal Comunitário
CPOD	Índice de dentes Cariados, Perdidos e Obturados
DM	Diabetes Mellitus
DNA	Ácido desoxirribonucleico
FOA	Faculdade de Odontologia de Araçatuba
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
UNESP	Universidade Estadual Paulista

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO GERAL	18
2 OBJETIVOS	22
2.1 Objetivo Geral	22
2.2 Objetivos Específicos	22
3 REVISÃO DE LITERATURA	23
4 METODOLOGIA EXPANDIDA	45
4.1 Desenho do Estudo	45
4.2 Coleta de Dados	45
4.3 Participantes: Critérios de Elegibilidade	47
4.4 Avaliação Microbiológica	48
4.5 Tamanho da Amostra	49
4.6 Análise Estatística	50
4.7 Aspectos Éticos	50
5 CAPÍTULO 1 - CONDIÇÕES SOCIOEDUCACIONAIS DAS GESTANTES DE ALTO RISCO E SUA RELAÇÃO COM OS FATORES DE RISCO, CONDIÇÕES BUCAIS E A OCORRÊNCIA DE PREVOTELLA INTERMEDIA	51
5.1 Resumo	51
5.2 Abstract	52
5.3 Introdução	52
5.4 Material e Métodos	54
5.4.1 Desenho do estudo	54
5.4.2 Coleta de dados	54
5.4.3 Avaliação Microbiológica	55
5.4.4 Variáveis estudadas	56
5.4.5 Análise Estatística	56
5.4.6 Aspectos Éticos	56
5.5 Resultados	57
5.6 Discussão	63
5.7 Conclusão	67
5.8 Referências	68
6 CAPÍTULO 2 - BIFIDOBACTERIUM ANIMALIS: RELAÇÃO COM OBESIDADE E GESTANTES DE ALTO RISCO	72

6.1	Resumo	72
6.2	Abstract	73
6.3	Introdução	73
6.2	Material e Métodos	75
6.2.1	Desenho do Estudo	75
6.2.2	Coleta de Dados	75
6.2.3	Avaliação Microbiológica	77
6.2.4	Variáveis Estudadas	77
6.2.5	Análise Estatística	78
6.2.6	Aspectos Éticos	78
6.3	Resultados	78
6.4	Discussão	80
6.5	Conclusão	83
6.6	Referências	84
7	CAPÍTULO 3 - GESTANTES DE ALTO RISCO: CONDIÇÕES SISTÊMICAS E BUCAIS E BACTÉRIAS DOS COMPLEXOS VERMELHO E LARANJA DE SOCRANSKY	88
7.1	Resumo	88
7.2	Abstract	89
7.3	Introdução	90
7.4	Material e Métodos	91
7.4.1	Desenho do Estudo	91
7.4.2	Participantes: Critérios de Elegibilidade	91
7.4.3	Coleta de Dados	92
7.4.4	Avaliação Microbiológica	93
7.4.5	Variáveis Estudadas	94
7.4.6	Análise Estatística	94
7.4.7	Aspectos Éticos	94
7.5	Resultados	95
7.6	Discussão	99
7.7	Conclusão	104
7.8	Referências	104
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS	109

1 INTRODUÇÃO GERAL*

A gravidez é um evento natural que possibilita a perpetuação da espécie e ocorrência do aumento de variabilidade genética. Esse fenômeno ocorre no útero, é responsável pela geração de um novo ser e representa um período de grandes transformações para a mulher e para toda a família. Durante este período, o corpo da mulher se modifica lentamente, preparando-se para o parto e para a maternidade. Algumas das principais mudanças ocorrem nos sistemas cardiovascular, respiratório, tegumentar, gastrointestinal, além de alterações hormonais e posturais (Brasil, 2004, 2022a; Saadaoui; Singh; Al Khodor, 2021). Como fenômeno fisiológico, a gravidez representa um sério desafio para todos os sistemas do corpo. Tais mudanças são importantes não só para o enfrentamento do aumento das demandas metabólicas da gestação, mas também para suprir as necessidades de desenvolvimento do feto e permitir que mãe e feto sobrevivam às demandas do parto (Bjelica *et al.*, 2018; Brasil, 2022a; Tan; Tan, 2013).

Doenças prévias à gestação, como obesidade, hipertensão e diabetes mellitus, acabam sobrecarregando o organismo, intensificando tais alterações e agravando o quadro de saúde materno. E mulheres que possuem tais condições são estratificadas como gestantes de alto risco, sendo necessários cuidados redobrados durante o pré-natal e o puerpério. Assim, a gestação de risco se caracteriza por mulheres que apresentam morbidades prévias à gestação, doenças infectocontagiosas, alterações gestacionais, referentes à gestação atual, antecedentes obstétricos, referentes a gestações anteriores, problemas ginecológicos e características pessoais, como vulnerabilidade social (Brasil, 2022a).

As modificações anatomofisiológicas, como o ganho de peso, o aumento dos níveis de progesterona, prolactina, estradiol, fibrinogênio, fatores de coagulação e Interleucina-6, enfrentadas durante a gravidez podem gerar mudanças adaptativas na composição da microbiota materna, inclusive no microbioma bucal (Saadaoui; Singh; Al Khodor, 2021). Durante este processo, as principais alterações da microbiota bucal são o aumento da contagem microbiana total cultivável, acompanhado por maiores prevalências de espécies de *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Staphylococcus*, *Bifidobacterium*, *Fusobacterium nucleatum*, *Neisseria*, *Treponema*,

* Lista de Referências no Anexo C

Aggregatibacter actinomycetemcomitans, *Candida*, entre outros microrganismos (Borgo *et al.*, 2014; Zhou; Qi; Yin, 2021).

O aumento desses microrganismos na cavidade bucal, somado a mudanças de hábitos alimentares, acrescidos de hábitos inadequados de higiene bucal, hiperêmese e refluxo gástrico, podem colaborar para o desequilíbrio da microbiota bucal e, conseqüentemente, para o aumento da ocorrência de cárie dentária neste período (Custodio *et al.*, 2021; Moimaz *et al.*, 2017).

Estudos sugerem que a elevação hormonal durante a gestação, também é responsável por agravar as respostas inflamatórias em doenças como gengivite e periodontite. Acredita-se que o desequilíbrio hormonal decorrente da gestação estimula seus receptores presentes nos tecidos periodontais que associada ao acúmulo de biofilme e aumento de bactérias, promove a exacerbação da doença (Balan *et al.*, 2018, 2021; Kato *et al.*, 2022; Mohr *et al.*, 2019; Zhou; Qi; Yin, 2021).

A disbiose da microbiota bucal, em especial do biofilme subgengival, favorece também o aumento de bastonetes anaeróbios Gram-negativos como *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* e *Treponema denticola*, pertencentes ao complexo vermelho de Socransky, e bactérias do complexo laranja, como *Fusobacterium nucleatum*, *Eubacterium nodatum* e *Prevotella intermedia*, bactérias que estão intimamente inter-relacionadas e associadas à doença periodontal. (Sakanaka *et al.*, 2016, 2022; Socransky *et al.*, 1998).

Sendo o biofilme subgengival um reservatório de diversas bactérias patogênicas, quando em desequilíbrio, aumenta os mediadores químicos inflamatórios, como prostaglandinas, interleucinas e fator de necrose tumoral, não apenas na cavidade bucal, mas em todo o organismo (Balan *et al.*, 2018, 2021; Kato *et al.*, 2022; Mohr *et al.*, 2019; Zhou; Qi; Yin, 2021).

Sabe-se que, durante o período gestacional, pode ocorrer a transmigração hematogênica das bactérias bucais maternas por meio do aumento da permeabilidade do endotélio vascular, o que pode promover associações e interações microbianas entre a microbiota de diferentes sítios, como a microbiota intestinal e vaginal (Perez-Muñoz *et al.*, 2017; Zhou; Qi; Yin, 2021). Da mesma maneira, acredita-se que, ao atravessar a barreira placentária, essas bactérias bucais possam aumentar os riscos de pré-eclâmpsia (Canakci *et al.*, 2007; Ruma *et*

al., 2008; Zhou; Qi; Yin, 2021). Adicionalmente, estudos demonstram que a microbiota bucal também pode atuar na regulação da pressão arterial durante a gestação por meio do direcionamento da via nitrato-nitrito-NO (Koch *et al.*, 2017; Willmott *et al.*, 2020).

Além disso, acredita-se que o aumento da carga de bactérias periodontopatogênicas na cavidade bucal, ao aumentar a ativação de respostas inflamatórias sistêmicas, dificulta o controle da glicemia e facilita o surgimento e/ou o agravamento de outras doenças, como diabetes mellitus (Canakci *et al.*, 2007; Ruma *et al.*, 2008; Zhou; Qi; Yin, 2021). Assim, observou-se que pacientes com diabetes mellitus (DM) podem sofrer influência do microbioma bucal, visto que foi constatado que há uma alternância entre microbiomas maternos em pacientes com DM (Xu *et al.*, 2020; Zhou; Qi; Yin, 2021). Esses aspectos mostram que o DM está intimamente relacionado ao sobrepeso e à obesidade, que, por sua vez, podem aumentar os níveis de mediadores inflamatórios sistêmicos, elevando a resistência à insulina e podendo interferir na disbiose bucal (Seraphim *et al.*, 2016; Vavreckova *et al.*, 2022).

Como mencionado anteriormente, a obesidade oferece um grande risco gestacional, pois colabora para a síndrome metabólica e aumenta as chances de macrossomia e asfixia fetal (Garbin *et al.*, 2020; Gomes-Filho *et al.*, 2020). A obesidade também traz prejuízos à mãe por colaborar na exacerbação da inflamação. Em um organismo obeso, há uma diminuição da homeostase tecidual, o que ativa as células imunes e faz com que elas secretem uma quantidade maior de mediadores inflamatórios no corpo, favorecendo a disbiose de vários microbiomas e agravando doenças como hipertensão, DM e periodontite (Garbin *et al.*, 2020; Gomes-Filho *et al.*, 2020; Iwashita *et al.*, 2021; Saxton *et al.*, 2019).

Somado aos fatores mencionados acima, sabe-se que a microbiota bucal também pode contribuir para a prematuridade fetal, principal causa de morbimortalidade perinatal (Brasil, 2022a). Nesse sentido, a literatura mostra que a disbiose oral causada por cárie dentária, gengivite e periodontite está associada ao parto pré-maturo por meio de respostas imunes inflamatórias. E periodontopatógenos, como *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* e *Prevotella*, podem atingir o útero e a placenta por via hematológica, desencadeando respostas imunes inflamatórias e quebrando a tolerância imunológica na interface

materno-fetal, participando dos processos patológicos da prematuridade fetal (Klebanoff; Searle, 2006; Manrique-Corredor *et al.*, 2019; Mohr *et al.*, 2019; Offenbacher *et al.*, 1996).

Em suma, a gravidez é um período importante para a mulher e requer cuidados com a saúde, especialmente a adoção de comportamentos saudáveis, imprescindíveis para uma boa formação e desenvolvimento fetal, bem como para a qualidade de vida do binômio mãe-filho (Brasil, 2022a; Moimaz *et al.*, 2017). Assim, verifica-se cada vez mais, a necessidade de se investigar as influências dos microbiomas no período gestacional, principalmente em gestações de alto risco, que ainda é pouco observada, com a finalidade de compreender melhor essas relações e assegurar um melhor desenvolvimento fetal e saúde materno-infantil. Dessa forma, entende-se que a prevenção e o manejo da saúde bucal durante o pré-natal são fundamentais para a qualidade de vida materna, influenciando de forma positiva os hábitos familiares e colaborando para uma gestação mais saudável (Brasil, 2022a; Garbin *et al.*, 2011).

ANEXO C – Lista de Referências da Introdução Geral, Revisão de Literatura e Metodologia Expandida

ASHIMOTO, A. *et al.* Polymerase chain reaction detection of 8 putative periodontal pathogens in subgingival plaque of gingivitis and advanced periodontitis lesions. **Oral Microbiol. Immunol.**, v. 11, n. 4, p. 266-273, Aug. 1996.

BALAN, P. *et al.* Keystone species in pregnancy gingivitis: a snapshot of oral microbiome during pregnancy and postpartum period. **Front. Microbiol.**, v. 9, p. 2360, 2018.

BALAN, P. *et al.* Subgingival microbiota during healthy pregnancy and pregnancy gingivitis. **JDR Clin. Trans. Res.**, v. 6, n. 3, p. 343-351, Jul. 2021.

BJELICA, A. *et al.* The phenomenon of pregnancy: a psychological view. **Ginekol. Pol.**, v. 89, n. 2, p. 102-106, 2018.

BORGIO, P. V. *et al.* Association between periodontal condition and subgingival microbiota in women during pregnancy: a longitudinal study. **J. Appl. Oral Sci.**, v. 22, n. 6, p. 528-533, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Mulher**: princípios e diretrizes. Brasília: Ministério da Saúde, 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Atenção Básica. Coordenação Geral de Saúde Bucal. **SB Brasil 2010**: Pesquisa Nacional de Saúde Bucal: resultados principais. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Ações Programáticas. **Manual de gestação de alto risco**. Brasília: Ministério da Saúde, 2022a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Saúde da Família. **SB Brasil 2020**: Pesquisa Nacional de Saúde Bucal: projeto técnico. Brasília: Ministério da Saúde, 2022b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Área Técnica de Saúde Bucal. **Projeto SB2000**: condições de saúde bucal da população brasileira no ano 2000: manual do examinador. Brasília: Ministério da Saúde, 2001.

BUDUNELI, N. *et al.* Periodontal infections and pre-term low birth weight: a case-control study. **J. Clin. Periodontol.**, v. 32, n. 2, p. 174-181, Feb. 2005.

CANAKCI, V. *et al.* Periodontal disease increases the risk of severe pre-eclampsia among pregnant women. **J. Clin. Periodontol.**, v. 34, n. 8, p. 639-645, 2007.

CARROUEL, F. *et al.* Periodontal pathogens of the interdental microbiota in a 3 months pregnant population with an intact periodontium. **Front. Microbiol.**, v. 14, p. 1275180, 2023.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Epi Info™ 7**. 2010. Disponível em: https://www.cdc.gov/epiinfo/support/por/pt_downloads.html. Acesso em: 10 jan. 2024.

CHEN, Z. B. *et al.* Relationship between the preterm low birth weight infant and the periodontal pathogen bacteria in maternal saliva. **Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban**, v. 44, n. 1, p. 29-33, Feb. 2012.

CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. **Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012**. Aprova diretrizes e normas regulatórias para pesquisa envolvendo seres humanos. Disponível em: <https://www.gov.br/conselho-nacional-de-saude/pt-br/aceso-a-informacao/legislacao/resolucoes/2012/resolucao-no-466.pdf/view>. Acesso em: 20 ago. 2024.

CUSTODIO, L. B. D. M. *et al.* Dental caries status in high-risk pregnant women: systemic conditions and sociodemographic factors. **Rev. Valore**, v. 6, p. e-6005, 2021.

EICK, S. *et al.* Comparison of real-time polymerase chain reaction and DNA-strip technology in microbiological evaluation of periodontitis treatment. **Diagn. Microbiol. Infect. Dis.**, v. 69, n. 1, p. 12-20, 2011.

ESPINOZA, J. L. *et al.* Supragingival plaque microbiome ecology and functional potential in the context of health and disease. **mBio**, v. 9, n. 6, p. e01631-18, 2018.

FOUAD, A. F. *et al.* PCR-based identification of bacteria associated with endodontic infections. **J. Clin. Microbiol.**, v. 40, n. 9, p. 3223-3231, Sep. 2002.

GARBIN, A. J. I. *et al.* Obesidade gestacional: monitoramento espacial no estado de São Paulo. **Saúde Desenvolv. Hum.**, v. 8, n. 2, p. 73-81, 2020.

GARBIN, C. A. S. *et al.* Saúde coletiva: promoção de saúde bucal na gravidez. **Rev. Odontol. UNESP**, v. 40, p. 161-165, 2011.

GOMES-FILHO, I. S. *et al.* Obesity and periodontitis are not associated in pregnant women. **J. Periodontal Res.**, v. 55, n. 1, p. 77-84, Jan. 2020.

HARSHITHA, R.; ARUNRAJ, D. R. Real-time quantitative PCR: a tool for absolute and relative quantification. **Biochem. Mol. Biol. Educ.**, v. 49, n. 5, p. 800-812, Sep. 2021.

HORTON, A. L. *et al.* Periodontal disease early in pregnancy is associated with maternal systemic inflammation among African American women. **J. Periodontol.**, v. 79, n. 7, p. 1127-1132, Jul. 2008.

HORTON, A. L. *et al.* Periodontal disease, oxidative stress, and risk for preeclampsia. **J. Periodontol.**, v. 81, n. 2, p. 199-204, Feb. 2010.

IWASHITA, M. *et al.* The link between periodontal inflammation and obesity. **Curr. Oral Health Rep.**, v. 8, n. 4, p. 76-83, 2021.

KATO, S. *et al.* Increase in Bifidobacterium is a characteristic of the difference in the salivary microbiota of pregnant and non-pregnant women. **BMC Oral Health**, v. 22, n. 1, p. 260, 2022.

KLEBANOFF, M.; SEARLE, K. The role of inflammation in preterm birth: focus on periodontitis. **BJOG**, v. 113, sup. 3, p. 43-45, 2006.

KOCH, C. D. *et al.* Enterosalivary nitrate metabolism and the microbiome: Intersection of microbial metabolism, nitric oxide and diet in cardiac and pulmonary vascular health. **Free Radic. Biol. Med.**, v. 105, p. 48-67, 2017.

KRUSE, A. B. *et al.* Association between high risk for preterm birth and changes in gingiva parameters during pregnancy: a prospective cohort study. **Clin. Oral Investig.**, v. 22, p. 1263-1271, 2018.

LIMA, D. P. *et al.* Occurrence of socransky red complex in pregnant women with and without periodontal disease. **Oral Health Prev. Dent.**, v. 13, n. 2, p. 169-176, 2015.

LIN, Y. *et al.* Study on maternal periodontal diseases of the relationships between porphyromonas gingivalis, serum pro-inflammatory mediators and preterm low birth weight. **Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi**, v. 27, n. 6, p. 595-598, Dec. 2009.

MANRIQUE-CORREDOR, E. J. *et al.* Maternal periodontitis and preterm birth: systematic review and meta-analysis. **Community Dent. Oral Epidemiol.**, v. 47, n. 3, p. 243-251, 2019.

MOHR, S. *et al.* Systemic inflammation in pregnant women with periodontitis and preterm prelabor rupture of membranes: a prospective case-control study. **Front. Immunol.**, v. 10, p. 2624, 2019.

MOIMAZ, S. A. S. *et al.* Aspectos da saúde geral e bucal de gestantes de alto risco: revisão da literatura. **J. Health Sci. Inst.**, v. 35, n. 3, p. 223-230, 2017.

OFFENBACHER, S. *et al.* Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. **J. Periodontol.**, v. 67, n. 10, p. 1103-1113, 1996.

PEREZ-MUÑOZ, M. E. *et al.* A critical assessment of the "sterile womb" and "in utero colonization" hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. **Microbiome**, v. 5, n. 1, p. 48, Apr. 2017.

PITIPHAT, W. *et al.* Maternal periodontitis and adverse pregnancy outcomes. **Community Dent. Oral Epidemiol.**, v. 36, n. 1, p. 3-11, Feb. 2008.

ROY, D.; SIROIS, S. Molecular differentiation of *Bifidobacterium* species with amplified ribosomal DNA restriction analysis and alignment of short regions of the *ldh* gene. **FEMS Microbiol. Lett.**, v. 191, n. 1, p. 17-24, Oct. 2000.

RUMA, M. *et al.* Maternal periodontal disease, systemic inflammation, and risk for preeclampsia. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 198, n. 4, p. 389.e1-389.e5, 2008.

SAADAOU, M.; SINGH, P.; AL KHODOR, S. Oral microbiome and pregnancy: a bidirectional relationship. **J. Reprod. Immunol.**, v. 145, p. 103293, 2021.

SAKANAKA, A. *et al.* Dual lifestyle of *Porphyromonas gingivalis* in biofilm and gingival cells. **Microb. Pathog.**, v. 94, p. 42-47, May 2016.

SAKANAKA, A. *et al.* *Fusobacterium nucleatum* metabolically integrates commensals and pathogens in oral biofilms. **mSystems**, v. 7, n. 4, p. e0017022, Aug. 2022.

SAXTON, S. N. *et al.* Mechanistic links between obesity, diabetes, and blood pressure: role of perivascular adipose tissue. **Physiol. Rev.**, v. 99, n. 4, p. 1701-1763, Oct. 2019.

SERAPHIM, A. P. C. G. *et al.* Relationship among periodontal disease, insulin resistance, salivary cortisol, and stress levels during pregnancy. **Braz. Dent. J.**, v. 27, n. 2, p. 123-127, 2016.

SOCRANSKY, S. S. *et al.* Microbial complexes in subgingival plaque. **J. Clin. Periodontol.**, v. 25, n. 2, p. 134-144, Feb. 1998.

TAN, E. K.; TAN, E. L. Alterations in physiology and anatomy during pregnancy. **Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.**, v. 27, n. 6, p. 791-802, Dec. 2013.

VAVRECKOVA, M. *et al.* Specific gut bacterial and fungal microbiota pattern in the first half of pregnancy is linked to the development of gestational diabetes mellitus in the cohort including obese women. **Front. Endocrinol.**, v. 13, p. 970825, 2022.

WEN, P. *et al.* A prospective study on maternal periodontal diseases and neonatal adverse outcomes. **Acta Odontol. Scand.**, v. 83, p. 348-355, Jun. 2024.

WILLMOTT, T. *et al.* Does the oral microbiome play a role in hypertensive pregnancies? **Front. Cell. Infect. Microbiol.**, v. 10, p. 389, 2020.

WOO, J. S.; LU, D. Y. Procurement, transportation, and storage of saliva, buccal swab, and oral wash specimens. **Methods Mol. Biol.**, v. 1897, p. 99-105, 2019.

XU, Y. *et al.* Differential intestinal and oral microbiota features associated with gestational diabetes and maternal inflammation. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.**, v. 319, n. 2, p. E247-E253, 2020.

YE, C. *et al.* The periodontopathic bacteria in placenta, saliva and subgingival plaque of threatened preterm labor and preterm low birth weight cases: a longitudinal study

in Japanese pregnant women. **Clin. Oral Investig.**, v. 24, n. 12, p. 4261-4270, Dec. 2020a.

YE, C. *et al.* Unculturable and culturable periodontal-related bacteria are associated with periodontal inflammation during pregnancy and with preterm low birth weight delivery. **Sci. Rep.**, v. 10, n. 1, p. 15807, Sep. 2020b.

ZHOU, Y.; QI, H.; YIN, N. Adaptations and alterations of maternal microbiota: from physiology to pathology. **Med. Microecol.**, v. 9, p. 100045, 2021.