

ASSOCIAÇÃO ENTRE DOENÇA PERIODONTAL MATERNA E BAIXO PESO AO NASCER

ASSOCIATION BETWEEN MATERNAL PERIODONTAL DISEASE AND LOW BIRTH WEIGHT

Caio Brandão e Vasconcelos¹, Luciane Maria Oliveira Brito², Tamara Santiago Mascarenhas³, Ana Emília Figueiredo de Oliveira⁴, Fernanda Ferreira Lopes⁴, Leonardo Victor Galvão Moreira⁵, Maria Bethânia da Costa Chein²

Resumo

Introdução: A saúde periodontal deficiente durante a gestação pode representar fator de risco em potencial para o desenvolvimento de baixo peso ao nascer. **Objetivo:** Avaliar os fatores de risco para os recém-nascidos de baixo peso, correlacionando-os com a condição periodontal materna. **Métodos:** Estudo observacional do tipo caso-controle, realizado em São Luís (MA). Investigou-se 226 puérperas atendidas no período de um ano em três maternidades públicas da cidade, restando 58 pacientes após aplicados os critérios de exclusão. O grupo caso foi composto por oito (13,8%) puérperas que tiveram recém-nascido baixo peso, enquanto que o grupo controle incluiu 50 (86,2%) puérperas cujos filhos nasceram com peso normal. O método utilizado para o diagnóstico periodontal foi o PSR® (Periodontal Screening & Recording). **Resultados:** A média de peso dos recém-nascido baixo peso foi de 1 596,9 g, enquanto que nos recém-nascidos do grupo controle a média foi de 3 320,7g. Para o PSR = 2 a média de peso foi igual a 3 295g, para o PSR = 3 foi de 3 235g e para o PSR = 4 a média de peso foi 2 975g. Para determinar a associação entre as variáveis foi aplicado o teste qui-quadrado não tendo sido encontrada diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ($p > 0,05$). **Conclusão:** Não foi possível afirmar que o grau de acometimento periodontal materno foi responsável pela diminuição da média de peso ou que este se constitui um fator de risco para o baixo peso ao nascer.

Palavras-chave: Periodonto. Recém-nascido de Baixo Peso. Saúde Materno-Infantil.

Abstract

Introduction: The poor periodontal health during pregnancy may be a potential risk factor for the development of low birth weight. **Objective:** To evaluate the risk factors for newborns with low birth weight, correlating them with maternal periodontal condition. **Methods:** An observational case-control study in São Luís, Maranhão, Brazil. The sample consisted of 226 patients that have recently given birth assisted during one year in three public hospitals. 58 patients were chosen after application of the exclusion criteria. The group was comprised of eight (13.8%) patients who had low birth weight infants whereas the control group included 50 (86.2%) patients whose children were born with normal weight. The method used to periodontal diagnose was the PSR® (Periodontal Screening & Recording). **Results:** The average weight of low birth weight infants was 1 596.9 g while in newborns of the control group the average was 3 320.7 g. For the PSR = 2, the average weight was equal to 3 295 g, for the PSR = 3 was 3 235 g, and for the PSR = 4 the average weight was 2 975 g. To determine the association between variables we used the chi-square test. It was not found statistically significant differences between the two groups ($p > 0.05$). **Conclusion:** It was not possible to say that the degree of maternal periodontal disease was responsible for a decrease in the average weight or that this constitutes a risk factor for low birth weight.

Keywords: Periodontal. Newborn with low birth weight. Maternal and Child Health.

Introdução

Estudos têm elucidado o desenvolvimento do processo de inflamação dos tecidos periodontais que, conseqüentemente, desencadeia a doença periodontal^{1,2}. As doenças periodontais são altamente prevalentes, podendo afetar até 90% da população mundial³.

A gengivite, sua forma menos severa, é causada pelo biofilme (placa bacteriana) que se acumula sobre a superfície dentária adjacente à gengiva, não afetando as estruturas de suporte subjacentes aos dentes e sendo, portanto, reversível. No entanto, a periodontite, forma mais severa da doença, resulta na perda de tecido conjuntivo e do suporte ósseo, sendo a maior causa da perda dentária em adultos^{1,3}. Embora a má higiene

oral seja o principal fator de risco para o desenvolvimento e agravamento da doença periodontal, a gravidade desta condição será determinada por outros fatores além da presença de biofilme na superfície dentária, especialmente a existência de uma microflora bacteriana específica e a resposta imune do hospedeiro¹. Ademais, fatores genéticos, ambientais e doenças sistêmicas são considerados de risco para o periodonto³.

Manifestações periodontais também têm sido associadas com a gestação, embora essa relação não tenha sido completamente estabelecida. Prevenção e tratamento são destinados a controlar o biofilme e outros fatores de risco, evitando a progressão da doença e restaurando o tecido de suporte perdido³.

Em todos os grupos populacionais, peso ao nas-

¹. Médico do Programa de valorização da Atenção Básica - PROVAB. Pós-graduando em Saúde da Família pela Universidade Aberta do SUS - UnA-SUS.

². Docente do Departamento de Medicina. Universidade Federal do Maranhão - UFMA.

³. Graduanda do curso de Medicina. Universidade Federal do Maranhão - UFMA.

⁴. Docente do Departamento de Odontologia. Universidade Federal do Maranhão - UFMA.

⁵. Graduando do curso de Odontologia. Universidade Federal do Maranhão - UFMA.

Contato: Luciane Maria Oliveira Brito. E-mail: lucianebrito@ufma.br

cer é o principal determinante das chances que um recém-nascido tem de sobreviver, crescer e desenvolver-se de forma saudável⁴. O baixo peso ao nascer (BPN), definido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como peso ao nascer menor que 2.500 g é resultado de um complexo multifatorial, sendo eleito como um importante indicador de saúde de uma população^{4,5}. Em se tratando das infecções, os mecanismos biológicos envolvem a ativação da imunidade celular induzida por bactérias, o que leva à produção de citocinas, tais como as interleucinas (IL-1 e IL-6) e do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e à síntese e subsequente liberação de prostaglandinas, especialmente a prostaglandina E2 (PGE2). Durante a gravidez normal, os níveis intra-amnióticos destes mediadores podem subir fisiologicamente até que um limiar é atingido, ponto no qual a dilatação do colo do útero e o parto são induzidos. A produção anormal destes mediadores no cenário da infecção pode provocar parto prematuro e baixo peso do recém-nascido^{5,6}.

A periodontite, embora uma doença local, pode acarretar alterações inflamatórias em níveis sistêmicos, considerando a presença de bolsas periodontais, que permitem que bactérias e seus compostos possam atingir outras partes do organismo, dentre essa a *Porphyromona gingivalis* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Esta exposição à bactérias Gram-negativas e seus produtos pode gerar uma resposta imuno-inflamatória com potenciais danos para diferentes órgãos e sistemas^{7,9}. Assim, as infecções periodontais têm sido associadas com diferentes condições sistêmicas, incluindo doenças da gestação como pré-eclâmpsia, parto prematuro e baixo peso ao nascer^{7,10}.

Estudos realizados por Offenbacher *et al.*,¹¹ Khader *et al.*,¹² e Marin *et al.*,¹³ do tipo caso-controle na última década têm discutido a relação entre doença periodontal e RNBP. Dentre os achados, os autores concordam que a doença periodontal demonstrou ser um importante fator de risco para o BPN, embora os mecanismos responsáveis por tais circunstâncias não estejam completamente elucidados.

Em se tratando dos efeitos benéficos da terapia periodontal na prevenção do RNBP, Vergnes e Sixou¹⁴ e Polyzos *et al.*,¹⁵ concordam que o tratamento periodontal e cuidados de saúde bucal na gestante podem trazer benefícios no sentido de evitar a exposição do organismo a microrganismos patogênicos, mediadores da inflamação e à resposta imune, os quais podem vir a prejudicar a saúde do bebê, aumentando o risco de BPN.

Diante do exposto e, considerando que não há consenso na literatura sobre a possível influência das doenças periodontais sobre o BPN, desenvolveu-se o presente estudo, com o objetivo de avaliar fatores de risco para os RNBP, correlacionando-os com a condição periodontal materna em três Maternidades de referência do município de São Luís (MA).

Métodos

Estudo observacional do tipo transversal, analítico, realizado no município de São Luís (MA). Investigou-se 226 puérperas, na faixa etária de 13 a 40 anos, de parto vaginal, atendidas em três maternidades públicas do município de São Luís (MA) que oferecem atendimento pelo SUS.

Após a apresentação e explicação do desenvolvimento da pesquisa e leitura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), devidamente assinado pelas 226 puérperas entrevistadas, estas responderam uma Ficha-Protocolo contendo: identificação pessoal; fatores sociodemográficos; história obstétrica (pré-natal anterior, partos, espaço interpartal, infecção, anemia, anomalia fetal, descolamento prematuro de placenta, placenta prévia, pré-eclâmpsia, desnutrição); cuidados com a saúde durante o pré-natal como tratamento odontológico, escovação e uso de fio-dental; condições anteriores à gestação como peso corpóreo, estatura, doenças maternas e hábitos de vida (uso de drogas, tabagismo, uso excessivo de café). Nos casos em que foi necessário, o pesquisador consultou o prontuário a fim de obter dados que as puérperas não souberam responder.

Os critérios de exclusão foram: mulheres com alterações sistêmicas que necessitassem de profilaxia antibiótica; aquelas submetidas a tratamento periodontal durante a gestação; mulheres com gravidez múltiplas; período de internação pós-parto superior a três dias; histórico de morbidade pré-natal (hipertensão, cardiopatia, nefropatia, hepatopatia ou outra doença de base); espaço interpartal curto (menor que dois anos); aquelas cujos bebês nasceram com alguma anomalia; complicação durante a gravidez; as que fizeram consumo de álcool, tabaco ou drogas e as sem registro de peso do recém-nascido. Estes critérios de exclusão se basearam em fatores sabidamente responsáveis pelo RNBP ou por alterarem a flora bacteriana da cavidade oral.

A amostra foi constituída de 58 mulheres, sendo que 8 (13,8%) tiveram RNBP, formando o grupo caso, e 50 (86,2%) tiveram filhos nascidos com peso igual ou superior a 2500g o grupo controle. A medida do peso dos recém-nascidos foi coletada do cartão do recém-nascido ou da declaração de nascidos vivos.

A avaliação odontológica foi realizada por meio do exame bucal e avaliação periodontal simplificada (PSR). Os exames intrabucais foram realizados por dois avaliadores com a puérpera no leito e utilizando foco de luz portátil, de acordo com os critérios preconizados pela OMS.

O método utilizado para o diagnóstico periodontal foi o PSR[®] (*Periodontal Screening & Recording*), que consiste em exame de triagem para doenças periodontais, avaliando sua presença e severidade sendo utilizada uma ficha simplificada, que consiste em uma grade com seis espaços, cada um correspondendo a um sextante, a sonda periodontal WHO-621 e espelho bucal plano nº 05. Esta sonda possui em sua extremidade uma esfera de 0,5 mm de diâmetro sendo demarcada em duas medidas chaves 3,2 mm e 5,5 mm que delimitam uma faixa colorida. Para a execução do exame dividiu-se a boca em sextantes, iniciando sempre pelo superior posterior direito, seguido do superior anterior e assim por diante até chegar ao posterior inferior esquerdo.

A sonda foi introduzida no sulco gengival, com pressão suave, paralelamente ao longo do eixo do dente percorrendo toda a volta de cada dente do sextante sob avaliação. Para o registro do escore individual considerou-se o mais elevado, independente do

sextante afetado, sendo que se considerou que a puérpera possuía doença periodontal quando o escore individual foi igual ou maior que 3¹⁶. Na ficha somente foi anotado o escore mais alto observado em cada sextante. Para nortear o tratamento para cada sextante observou-se a classificação:

Zero – Saúde periodontal: a faixa colorida da sonda encontra-se totalmente visível. Não há sangramento à sondagem, não se observa a presença de cálculo ou margens de restaurações irregulares. A conduta neste caso será a adoção de medidas preventivas, ou seja, polimento coronário, fluoretação tópica e orientações de técnicas de higiene bucal.

1 – Gengivite: a faixa colorida da sonda encontra-se totalmente visível. Há sangramento à sondagem. Não há cálculo ou margens de restaurações mal adaptadas. Nessa situação é indicada a adoção de medidas de higiene bucal, remoção de placa bacteriana (supra e subgingival) e fluoretação.

2 – Gengivite ou periodontite leve: faixa colorida da sonda totalmente visível. Presença de cálculo e/ou margens de restaurações mal adaptadas ao nível intrasulcular. Pode ou não ocorrer sangramento à sondagem. As medidas de higiene oral, remoção de placa bacteriana e cálculo, correção das margens da restauração e fluoretação tópica devem ser adotadas.

3 – Periodontite moderada: faixa colorida da sonda parcialmente intrasulcular. Deve ser instituído o mapeamento periodontal completo, incluindo mensuração de profundidade de bolsa e perda de inserção, mobilidade dental, envolvimento de furca, discrepâncias oclusais, alterações mucogengivais e exame radiográfico do sextante em questão.

4 – Periodontite severa: faixa colorida da sonda totalmente no interior da bolsa, nestes casos o mapeamento periodontal completo e exame radiográfico de todos os sextantes devem ser realizados.

Os questionários foram tabulados no banco de dados Epi-Info® v3.2.2 e analisados estatisticamente pelo pacote epidemiológico Stata® v6.0, sendo adotado um nível de significância de 5%, com intervalo de confiança de 95%.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão - CEP/HUUFMA, com protocolo N° 014/2008.

Resultados

A média de peso dos RNBP foi de 1.596,9g, enquanto que nos recém-nascidos do grupo controle a média foi de 3320,7 g (Tabela 1).

Tabela 1 - Média de peso de recém nascido de baixo peso e de recém-nascido com peso igual ou superior a 2500g.

	n	%	Média de peso
Grupo caso	08	13,8	1596,9g
Grupo controle	50	86,2	3320,7g

Comparando o peso dos bebês com o grau de inflamação e acometimento gengival, observou-se que entre as mães com RNBP, 62,5% tiveram escore PSR=3 e 37,5% tiveram escore PSR=4. No grupo controle com peso igual ou superior a 2500g, 4% tiveram escore PSR=2, 68% tiveram escore PSR=3 e 28% tiveram escore PSR=4. Quando comparadas as médias de peso dos bebês dos dois grupos por grau de acometimento gengival, foi detectado que a média de peso diminuiu à medida que aumentava o grau. Dessa forma, para os escores PSR=2, a média de peso foi igual a 3295g, para o PSR=3, a média de peso foi igual a 3235g e para o PSR=4 a média de peso foi igual a 2975g. Para determinar a associação entre estas variáveis (p< 0,05), foi aplicado o teste do qui-quadrado (p=0,5334), não tendo sido verificada diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (Tabela 2).

Tabela 2 - Escores do grau de acometimento periodontal em recém-nascido de baixo peso e em recém-nascido com peso igual ou superior a 2500g.

	PSR* = 2		PSR* = 3		PSR* = 4		p**
	n	%	n	%	n	%	
Grupo caso	-	-	05	62,5	03	37,5	0,5334
Grupo controle	02	4,0	34	68,0	14	28,0	
Amostra total	02	3,5	39	67,2	17	29,3	

*PSR = Periodontal Screening & Recording. **Teste qui-quadrado (α=0.05).

Discussão

Processos infecciosos e inflamatórios sistêmicos têm sido associados com resultados adversos da gravidez, como baixo peso ao nascer^{17,18}. Considerando-se a possibilidade de que as infecções periodontais sejam mais prevalentes nas populações em maior risco de resultados adversos da gravidez, estudos têm sido conduzidos há vários anos em busca dessa associação¹⁸. No presente estudo não foi possível afirmar que o grau de acometimento e inflamação gengival materna representasse fator de risco para o RNBP.

A maior prevalência dos escores 3 e 4 nas puéperas em ambos os grupos estudados pode ser justificada por vários fatores. De acordo com Machion *et al.*,¹⁹ para a avaliação da condição periodontal deve-se considerar a presença de bolsas falsas, sulcos profundos, presença de cálculos subgingival, além da dificuldade de sondagem nos sextantes posteriores.

As alterações periodontais na gravidez envolvem primariamente o tecido gengival e manifestam-se na forma de hiperemia, edema e tendência acentuada a sangramento, manifestações consistentes com a descrição clínica da gengivite. A etiologia desta gengivite tem sido atribuída a vários fatores como: alterações fisiológicas nas concentrações séricas hormonais, na composição da placa bacteriana e na resposta imune da gestante²⁰. A severidade da inflamação gengival é maior durante a gravidez, porém é importante ressaltar que a gravidez por si só não provoca gengivite, pois a placa dental é um fator etiológico primordial²¹.

Vários estudos mostraram resultados positivos para a associação entre doença periodontal e resultados adversos da gravidez. Dentre aqueles realizados nos Estados Unidos, por exemplo, houve grandes pro-

porções de pacientes afro-americanos^{11,13,22-24}. Em contraste, os estudos que falharam em demonstrar uma associação entre a doença periodontal e estes mesmos resultados da gravidez são maiores e relativamente mais representativos no meio internacional^{10,25-29}.

Agueda *et al.*,⁷ referem que provavelmente esta associação não implica em causalidade, mas sim em mecanismos subjacentes que podem causar predisposição para ambas as condições.

Essa contradição entre os diversos estudos pode ser explicada por alguns fatores: ausência da padronização internacional dos critérios de definição da doença periodontal, que dificulta sobremaneira a comparação dos resultados de diferentes populações e contribuem para justificar a discrepância, em geral observada entre os dados prevalentes²⁷; o tempo em que a exposição é avaliada. Em muitos estudos caso-controle e de coorte retrospectivo não se pode estabelecer uma relação de causalidade quando o estado da doença periodontal de fato não é conhecido anteriormente. Além disso, a gravidez pode afetar o curso da doença periodontal, e uma associação demonstrada com base na avaliação pós-parto pode não está presente, se o estado da doença periodontal for avaliado antes da concepção ou muito cedo na gravidez. Em estudo realizado no Reino Unido, cerca de 4.000 mulheres foram inscritas, e a doença periodontal foi avaliada no primeiro trimestre, não sendo encontrada associação entre doença periodontal e parto prematuro²⁶.

Referências

- Loe H, Theilade E, Jensen SB. Experimental Gingivitis in Man. *J periodontol*, 1965; 36(3): 177-187.
- Loe H, Anerud A, Boysen H. The natural history of periodontal disease in man: prevalence, severity, and extent of gingival recession. *J of periodontol*, 1992; 63(6): 489-495.
- Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet*, 2005; 366(9499): 1809-1820.
- Williams CE, Davenport ES, Sterne JA, Sivapathasundaram V, Fearne JM, Curtis MA. Mechanisms of risk in preterm low-birthweight infants. *Periodontol*, 2000; 23(1): 142-150.
- McGaw T. Periodontal disease and preterm delivery of low-birth-weight infants. *J Can Dent Assoc*, 2002; 68(3): 165-169.
- Yeo BK, Lim LP, Paquette DW, Williams RC. Periodontal disease -- the emergence of a risk for systemic conditions: preterm low birth weight. *Annals Acad Med Singapore*, 2005; 34(1): 111-116.
- Agueda A, Echeverria A, Manau C. Association between periodontitis in pregnancy and preterm or low birth weight: Review of the literature. *Med oral, patol oral cir buc*, 2008; 13(9): 609-615
- Wilder R, Robinson C, Jared HL, Lief S, Boggess K. Obstetricians' knowledge and practice behaviors concerning periodontal health and preterm delivery and low birth weight. *J Dent hygien - JDH / Am Dent Hygienists' Assoc*, 2007; 81(4): 81-81.
- Buduneli N, Baylas H, Buduneli E, Turkoglu O, Kose T, Dahlen G. Periodontal infections and pre-term low birth weight: a case-control study. *J Clin Periodontol*, 2005; 32(2): 174-181.
- Castaldi JL, Bertin MS, Giménez F, Lede R. Enfermedad periodontal: ¿es factor de riesgo para parto pretérmino, bajo peso al nacer o preeclampsia? *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health*, 2006; 19(4): 253-258.
- Offenbacher S, Katz V, Fertik G, Collins J, Boyd D, Maynor G *et al.* Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J periodontol*, 1996; 67(Sup. 10): 1103-1113.
- Khader Y, Al-shishani L, Obeidat B, Khassawneh M, Burgan S, Amarin ZO *et al.* Maternal periodontal status and preterm low birth weight delivery: a case-control study. *Arch Gynecol Obstet*, 2009; 279(2): 165-169.
- Marin C, Segura-Egea JJ, Martinez-Sahuquillo A, Bullon P. Correlation between infant birth weight and mother's periodontal status. *J Clin periodontol*, 2005; 32(3): 299-304.
- Vergnes JN, Sixou M. Preterm low birth weight and maternal periodontal status: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*, 2007; 196(2): 135. e1-7.
- Polyzos NP, Polyzos IP, Mauri D, Tzioras S, Tsappi M, Cortinovis I *et al.* Effect of periodontal disease treatment during pregnancy on preterm birth incidence: a metaanalysis of randomized trials. *Am J Obstet Gynecol*, 2009; 200(3): 225-232.
- Alves RT, Ribeiro RA. Relationship between maternal periodontal disease and birth of preterm low weight babies. *Braz Oral Research*, 2006; 20(4): 318-323.
- Arechavaleta-Velasco F, Gomez L, Ma Y, Zhao J, McGrath CM, Sammel MD *et al.* Adverse reproductive outcomes in urban women with adeno-associated virus-2 infections in early pregnancy. *Human reprod*, 2008; 23(1): 29-36.

Fontes de Financiamento: CNPq e FAPEMA

18. Srinivas SK, Parry S. Periodontal disease and pregnancy outcomes: time to move on? *J Women's Health*, 2012; 21(2): 121-125.
19. Machion L, Freitas PMD, Cesar Neto JB, Nogueira Filho GR, Nociti-Júnior FH. A influência do sexo e da idade na prevalência de bolsas periodontais. *Pesq Odonto Bras*, 2000; 14(1): 33-37.
20. Kornman KS, Loesche WJ. The subgingival microbial flora during pregnancy. *J periodont resear*, 1980; 15(2): 111-122.
21. Egbert B, Toledo C, Júnior-Rossa C. *Influências das condições sistêmicas sobre as doenças periodontais e das doenças periodontais sobre as condições sistêmicas*. In: Tunes UR. Atualização em periodontia e implantodontia. São Paulo: Artes Médicas, 1999. Cap. 3. p. 29-60.
22. Jarjoura K, Devine PC, Perez-Delboy A, Herrera-Abreu M, D'Alton M, Papapanou PN. Markers of periodontal infection and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*, 2005; 192(2): 513-519.
23. 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.
24. Saddki N, Bachok N, Hussain NH, Zainudin SL, Sosroseno W. The association between maternal periodontitis and low birth weight infants among Malay women. *Com dent and oral epidemio*, 2008; 36(4): 296-304.
25. Srinivas SK, Sammel MD, Stamilio DM, Clothier B, Jeffcoat MK, Parry S *et al*. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: is there an association? *Am J Obstet Gynecol*, 2009; 200(5): 497. e1-8.
26. Moore S, Ide M, Coward PY, Randhawa M, Borkowska E, Baylis R *et al*. A prospective study to investigate the relationship between periodontal disease and adverse pregnancy outcome. *British Dent J*, 2004; 197(5): 251-258.
27. Manau C, Echeverria A, Agueda A, Guerrero A, Echeverria JJ. Periodontal disease definition may determine the association between periodontitis and pregnancy outcomes. *J Clin Periodont*, 2008; 35(5): 385-397.
28. Offenbacher S, Beck JD, Jared HL, Mauriello SM, Mendoza LC, Couper DJ *et al*. Effects of periodontal therapy on rate of preterm delivery: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*, 2009; 114(3): 551-559.
29. Michalowicz BS, Hodges JS, DiAngelis AJ, Lupo VR, Novak MJ, Ferguson JE *et al*. Treatment of periodontal disease and the risk of preterm birth. *The New Eng j of med* 2006; 355(18): 1885-1894.
30. Macones GA, Parry S, Nelson DB, Strauss JF, Ludmir J, Cohen AW *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.