



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE  
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

---

Corso di Laurea in Igiene Dentale

**RELAZIONE TRA MALATTIA PARODONTALE E  
PARTO PRETERMINE**

**Relatore:**

Chiar.ma Prof.ssa Scilla Sparabombe

**Tesi di Laurea di:**

Marilena D'Alessio

*Anno Accademico 2019-2020*

# INDICE

## INTRODUZIONE

### **CAPITOLO 1: IL PARTO PRETERMINE.....1**

1.1 Che cos'è il parto pretermine.....1

1.2 Epidemiologia.....2

1.3 Eziopatogenesi.....3

*1.3.1 Infezione e infiammazione intrauterina.....4*

*1.3.2 Infiammazione intra-amniotica.....6*

1.4 Fattori di rischio.....7

1.5 Malattie orali e complicanze in gravidanza.....10

### **CAPITOLO 2: LA MALATTIA PARODONTALE.....12**

2.1 Che cos'è la malattia parodontale.....12

*2.1.1 Nuova classificazione della parodontite.....13*

2.2 Epidemiologia.....14

2.3 Eziologia.....15

*2.3.1 La placca dentale.....16*

*2.3.2 Il biofilm microbico.....16*

2.4 Fisiopatologia.....	17
2.4.1 <i>Il ruolo delle cellule T</i> .....	18
2.5 Fattori di rischio.....	19
2.6 Diagnosi.....	21
2.7 Terapia parodontale.....	21
2.7.1 <i>Terapia non chirurgica</i> .....	22
2.7.2 <i>Terapia chirurgica</i> .....	22

### **CAPITOLO 3: RELAZIONE TRA MALATTIA PARODONTALE**

<b>E PARTO PRETERMINE</b> .....	23
3.1 Parodontite materna e parto pretermine.....	23
3.2 Microbiota materno, meccanismi infettivi e parto pretermine.....	30
3.3 Infiammazione sistemica e parto pretermine in donne con malattia parodontale .....	38

### **CAPITOLO 4: PREVENZIONE ORALE NELLA DONNA.....**

4.1 Tipi di prevenzione.....	44
4.1.1 <i>Igiene orale</i> .....	45
4.1.2 <i>Educazione alimentare</i> .....	46

4.1.3 Visite periodiche.....	46
4.2 Prevenzione in gravidanza.....	47
4.2.1 Educazione alla salute orale e rinforzo motivazionale.....	48
4.2.2 Educazione alimentare.....	48
4.2.3 Igiene orale professionale.....	49
<b>CAPITOLO 5: CONCLUSIONI.....</b>	<b>50</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>53</b>
<b>SITOGRAFIA.....</b>	<b>55</b>

## INTRODUZIONE

L'obiettivo di questa tesi è analizzare il possibile legame tra il parto pretermine, condizione di notevole rilevanza dal punto di vista clinico ed economico-sociale e la malattia parodontale.

Vista l'elevata diffusione della malattia parodontale, che colpisce fino al 90% della popolazione mondiale e la sua associazione con diverse patologie sistemiche, in questo elaborato si cercherà di approfondire la relazione tra queste due condizioni, sottolineando infine l'importanza della prevenzione orale prima e durante la gravidanza.

Il primo capitolo della tesi è incentrato sull'epidemiologia del parto pretermine, sui meccanismi eziopatogenetici e sui fattori di rischio ad esso associati. Infine si accenna brevemente alla probabile associazione tra patologie orali e parto prematuro basata sulla possibilità che un'infezione orale subclinica ma persistente provochi l'induzione di una risposta infiammatoria.

Nel secondo capitolo vengono descritti la malattia parodontale e la sua classificazione secondo quanto stabilito dal workshop del 2017, la sua incidenza a livello globale e tra le varie popolazioni, ma soprattutto il ruolo della placca dentale e del biofilm microbico nel suo sviluppo. La trattazione continua con la presentazione dei fattori di rischio modificabili e non, dei diversi esami diagnostici e della terapia parodontale chirurgica e non chirurgica.

Una volta illustrati il parto pretermine e la malattia parodontale verrà approfondito il legame tra queste due condizioni. Dopo il primo studio caso-controllo di Offenbacher et al. nel 1996 che ha riportato un rischio 7,5 volte maggiore di parto pretermine nelle madri con malattia parodontale, successivi studi osservazionali, revisioni sistematiche e meta-analisi hanno mostrato scoperte contrastanti che hanno confuso la relazione tra queste due variabili.

Per quanto riguarda il microbiota materno e i processi infettivi legati al parto pretermine, si approfondiranno le recenti scoperte sul trasferimento ematogeno del microbiota orale alla cavità uterina.

La trattazione del terzo capitolo termina con due studi caso-controllo. Nel primo si analizzano le citochine IL-2, IL-6, IL-10 e TNF-  $\alpha$  e i mediatori dell'infiammazione come PGE 2 in pazienti in gravidanza a rischio di parto pretermine e le loro relazioni con la malattia parodontale. Nel secondo si approfondisce l'ipotesi che l'infiammazione sistemica, iniziata e innescata dalla malattia parodontale, potrebbe svolgere un ruolo nello sviluppo della PPRM.

L'elaborato si conclude con la spiegazione dei tipi di prevenzione orale, della sua importanza sia in età fertile che in gravidanza e dei comportamenti da adottare per evitare eventuali problematiche e patologie a carico di denti e gengive.

# CAPITOLO 1

## IL PARTO PRETERMINE

### 1.1 Che cos'è il parto pretermine

Il parto pretermine rappresenta una condizione clinica patologica dell'ostetricia di enorme rilevanza, per i suoi risvolti clinici e medico-legali, così come per le problematiche economico-sociali.

Tale quadro clinico è responsabile, da solo, di più dei 2/3 della mortalità e morbilità neo natale e i neonati sopravvissuti presenteranno, in un'alta percentuale, deficit neurosensoriali.

Secondo la WHO e la FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics), si definisce pretermine il parto che avviene prima della 37a+0 settimane di gravidanza, indipendentemente dal peso del neonato. Sono da distinguersi due diverse condizioni, definibili come parto pretermine (PPT) a insorgenza spontanea e nascita pretermine indotta (iatrogeno) per una condizione patologica materno-fetale (condizioni ipertensive, infezioni, dismetabolismi, eventi tromboembolici, corioamnionite).

Il parto pretermine spontaneo (70-80% dei casi) comprende anche i casi di rottura prematura pretermine delle membrane (PPROM) (1/3 dei casi) e i casi di insufficienza cervicale (1%). In relazione all'epoca gestazionale in cui si esplica distinguiamo [1]:

- parto pretermine tardivo tra la 32esima e prima della 37esima settimana di gestazione;
- parto pretermine precoce tra la 28esima e prima della 32esima settimana di gestazione;
- parto pretermine estremamente precoce prima della 28esima settimana di gestazione [2].

## 1.2 Epidemiologia

Il parto pretermine è ancora la prima causa di mortalità e morbilità infantile; sfortunatamente, i tassi di nascita pretermine rimangono alti sia nei paesi ad alto che a basso reddito, andando dal 5% al 18%. Sebbene i tassi globali siano in aumento, esistono grandi differenze nei tassi di natalità pretermine in tutto il mondo [4].

Tra i nati singoli vivi, le nascite pretermine tardive vanno dal 3,0% al 6,0% e costituiscono tra il 65% e il 75% delle nascite pretermine nei paesi ad alto reddito.

La maggior parte delle analisi viene eseguita su nascite singole, ma la prevalenza nella popolazione di nascite pretermine tardive e nascite a termine anticipate è influenzata dal tasso di natalità multipla. I dati dei paesi europei e di altri paesi ad alto reddito, Nord America e Giappone mostrano che la maggior parte delle nascite multiple avviene prima del termine completo, mentre circa il 60% avviene pretermine. Le nascite multiple sono circa il 3% di tutte le nascite, ma costituiscono circa il 30% delle nascite prima delle 34 settimane, il 20% delle nascite pretermine tardive e il 5% delle nascite a termine anticipate.

I dati sulla prevalenza e sulle tendenze delle nascite tardive pretermine nei paesi in via di sviluppo sono più difficili da ottenere, ma quelli disponibili rivelano un'eterogeneità simile nei tassi di natalità pretermine come trovato nei paesi ad alto reddito. Nel 2010 si stima che l'11,1% dei nati vivi in tutto il mondo fosse pretermine con tassi che andavano dal 5,0% in Europa al 18,0% in Africa, di cui l'84% erano neonati pretermine moderati e tardivi e il 60% erano nati in Asia meridionale e Africa Sub-Sahariana.

Considerando che i tassi di natalità pretermine sono aumentati a livello globale negli ultimi decenni, le tendenze specifiche dei paesi variano nel complesso e in base ai sottogruppi clinici. Negli Stati Uniti, i tassi di natalità pretermine sono aumentati dall'11,2% al 12,8% tra il 1989 e il



2004. L'aumento è stato in gran parte dovuto all'aumento delle nascite pretermine tardive, così come ai parti indicati. I tassi negli Stati Uniti hanno poi iniziato a diminuire quando le nascite pretermine indicate sono diminuite del 17,2% tra il 2005 e il 2012 e nel complesso i nati vivi singoli pretermine tardivi sono diminuiti dal 6,4% al 5,8% tra il 2007 e il 2015. In Europa, molti paesi europei hanno mantenuto o ridotto il loro tasso di nascite pretermine singole [8].

Il tasso di natalità prematura <37 settimane di gestazione in Germania è rimasto stabile a oltre l'8% dal 2008; ciò pone la Germania in fondo alla lista in Europa. Il tasso di natalità prematura <37 settimane di gestazione in Austria era del 7,9% nel 2016 e in Svizzera nel 2017 era del 7,0%, Cipro ha il più alto tasso di natalità premature con il 10,4%, l'Islanda ha il più basso tasso di natalità premature con il 5,3% [10].

### **1.3 Eziopatogenesi**

Gli eventi che portano alla nascita pretermine non sono ancora completamente compresi, anche se si pensa che la sua eziologia sia multifattoriale. Fino ad ora non è chiaro se il parto pretermine sia il risultato dell'interazione di più vie o dell'effetto indipendente di ciascuna. Gli sforzi per prevedere e prevenire il verificarsi di nascite pretermine sono resi difficili dalla mancanza di comprensione del meccanismo biochimico del parto e dalla molteplicità dei fattori medici e socioeconomici associati alla nascita pretermine [3].

Anche se l'eziopatogenesi del parto pretermine rimane sconosciuta, sono stati suggeriti diversi fattori in grado di attivarlo. Tuttavia, l'infezione intrauterina ascendente è il meccanismo principale associato al parto pretermine, poiché innesca PPRM e corioamnionite. In PPRM, la risposta infiammatoria favorisce il danneggiamento della membrana, provocando così la perdita di liquido amniotico prima delle 37 settimane di gravidanza. Nella corioamnionite, la

risposta infiammatoria può interessare il cordone ombelicale e i vasi sanguigni dei villi coriali, causando funisite e vasculite corionica [2].

Nonostante la ricerca intensiva, i meccanismi molecolari responsabili soprattutto dell'inizio del travaglio pretermine rimangono poco chiari. È probabile che una "cascata complessa del parto" inneschi il travaglio a termine; il travaglio pretermine (PTL) risulta da meccanismi che stimolano prematuramente o mandano in corto circuito questa cascata provocando l'attivazione di percorsi pro-infiammatori all'interno dell'utero innescati da eventi come infezione intrauterina, emorragia, eccessivo allungamento uterino e/o stress materno o fetale.

Il passaggio del miometrio da uno stato di quiescenza a uno stato contrattile è accompagnato da un cambiamento nella comunicazione tra vie anti-infiammatorie e pro-infiammatorie, inclusa la produzione di chemochina (interleuchina-8), citochine (interleuchina-1 e -6) e proteine associate alla contrazione (espressione di recettori dell'ossitocina, connessina 43, recettori delle prostaglandine) [4].

### *1.3.1 Infezione e infiammazione intrauterina*

L'ipotesi principale dell'eziologia del parto pretermine spontaneo è l'infezione ascendente dal tratto genitale inferiore fino all'utero sterile che invade la decidua, le membrane corioamniotiche, il liquido amniotico e il feto.

Il dogma di “utero sterile” è stato recentemente contestato in uno studio pubblicato su Science nel 2014, che ha suggerito che la placenta non è sterile e ha una flora più simile alla cavità orale che alla vagina [4].

L'infezione intrauterina e la risposta infiammatoria fetale sono i principali fattori scatenanti del PTB. Sebbene la contaminazione possa avvenire in modi diversi, la colonizzazione del tratto

genitale inferiore con organismi patogeni colpisce una grande percentuale di gravidanze pretermine con PPRM e corioamnionite. Infezioni ascendenti innescate da *Mycoplasma* sp, *Ureaplasma* sp, *Mobiluncus* sp, *Bacteroides* sp, *Streptococcus* sp di gruppo B, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Candida albicans*, *Klebsiella pneumoniae* e *Gardnerella vaginalis* sono alcuni esempi.

La vaginosi batterica (BV) è innescata dalla proliferazione di microrganismi anaerobici, che indeboliscono le specie *Lactobacillus*. Questa condizione, diagnosticata in circa il 42% delle gravidanze, aumenta fino a quattro volte il rischio di PTB e PPRM spontanei.

Agenti patogeni acquisiti attraverso rapporti sessuali come *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae* sono stati associati al PTB. Uno studio ha mostrato che le donne incinte con tricomoniasi avevano un rischio maggiore del 30% di PTB o NB con basso peso alla nascita (LBW), il 40% di rischio in più di neonati nati prematuramente e con LBW e circa un rischio due volte più elevato di morte neonatale e bambini nati morti, rispetto a quelle con colonizzazione negativa per *T. vaginalis*. La gonorrea, causata da *N. gonorrhoeae*, è un fattore di rischio per il PTB ed è ancora responsabile di molte morti neonatali.

Anche altre infezioni sono correlate al PTB. Nell'infezione da papilloma virus umano (HPV) vi è un deficit nell'invasione dei trofoblasti extravillosi della parete uterina, correlato ad un aumento della morte cellulare. Di conseguenza, potrebbero esserci disfunzione placentare e PTB. Va notato che diversi herpesvirus (citomegalovirus, virus herpes simplex 1 e 2, virus della varicella-zoster ed Epstein-Barr virus) sono anche correlati alla prematurità; come l'influenza A (H1N1) che oltre ad aumentare il rischio di PTB, è anche associata a LBW e morte neonatale.

In primo luogo, i patogeni vengono riconosciuti dai recettori toll-like (TLRs), innescando così l'attivazione del sistema immunitario innato e la sintesi di mediatori pro-infiammatori (citochine, chemochine, prostaglandine e proteasi) da parte del fattore di trascrizione nucleare  $\kappa$ -B (NF- $\kappa$ B),

che provoca contrazioni uterine, cambiamenti biochimici e strutturali della cervice e indebolimento delle membrane fetali.

Dopo aver raggiunto le strutture placentari e il liquido amniotico, si verifica un'intensa risposta infiammatoria mediata dall'interleuchina-1 b ( IL-1b), dal fattore di necrosi tumorale  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), dal fattore di attivazione piastrinica (PAF), dalle specie reattive dell'ossigeno (ROS), dall'interferone  $\gamma$  ( IFN-  $\gamma$ ) e dall'IL-6 che stimolano la secrezione della prostaglandina E2 (PGE2) e delle metalloproteinasi della matrice (MMP) responsabili del danno e della rottura della membrana fetale. Se la risposta infiammatoria diventa sistemica, si osserva un aumento del livello di IL-6 nel plasma fetale, così come l'attivazione dei neutrofili e dei macrofagi, nota come sindrome della risposta infiammatoria fetale (FIRS) [2].

### *1.3.2 Infiammazione intra-amniotica*

L'infiammazione intra-amniotica, causa di nascita pretermine spontanea, può essere il risultato dell'invasione microbica della cavità amniotica (MIAC), denominata infezione intra-amniotica o di segnali di pericolo o allarmine, nota come infiammazione intra-amniotica sterile. L'infezione intra-amniotica è caratterizzata da un aumento della conta dei globuli bianchi e da concentrazioni elevate di citochine e mediatori lipidici (ad es. prostaglandine) nel liquido amniotico. Questa risposta infiammatoria intra-amniotica può provocare effetti deleteri sulla prole. Pertanto, la delucidazione dei meccanismi coinvolti nell'infiammazione intra-amniotica che portano alla nascita pretermine è fondamentale per lo sviluppo di nuove strategie di trattamento per ridurre gli esiti neonatali avversi. Recentemente, sono state fornite prove a sostegno del ruolo dell'inflammasoma nei meccanismi che portano all'infiammazione intra-amniotica associata al travaglio pretermine. Gli inflammasomi sono complessi multiproteici citoplasmatici espressi principalmente dalle cellule immunitarie innate. L'attivazione dell'inflammasoma comprende due

fasi: l'innesco e l'assemblaggio del complesso multiproteico. Nella prima fase, i prodotti microbici o le allarmine vengono rilevati dai recettori di riconoscimento, inducendo l'attivazione della via NF- $\kappa$ B, che si traduce nella sovraregolazione della molecola del sensore dell'inflammasoma e di altre proteine correlate. Nella seconda fase, viene assemblato il complesso inflammasoma inducendo l'attivazione di caspase-1 (CASP-1). Le forme attive di CASP-1 possono quindi portare alla maturazione della pro-interleuchina 1  $\beta$  e pro-IL18 nelle loro forme bioattive. Sia l'innesco che l'attivazione dell'inflammasoma sono stati descritti nelle membrane corioamniotiche e nella cavità amniotica di donne con travaglio a termine e pretermine. Tuttavia, non è stato stabilito un nesso causale tra l'attivazione dell'inflammasoma e il travaglio pretermine spontaneo nel contesto dell'infiammazione intra-amniotica [5].

#### **1.4 Fattori di rischio**

I presunti fattori di rischio del parto pretermine includono predisposizione genetica, precedente storia di parto pretermine, ipertensione, multiparità, nascite multiple, maggiore uso di tecniche di riproduzione assistita, maggiore uso elettivo di taglio cesareo, stress psicosociale, disturbi psichiatrici e stili di vita come fumo, alcol e uso di droghe durante la gravidanza [3], età materna (<17 e > 34 anni), stato socioeconomico, basso aumento di peso materno, infezioni e condizioni croniche come il diabete, pressione sanguigna elevata e malattia parodontale. In alcuni casi, tuttavia, la prematurità si verifica senza alcuna causa evidente [6].

Una revisione sistematica del 2013 ha valutato l'associazione tra gruppi etnici e nascita pretermine e ha riportato un rapporto di probabilità di 2,0 per l'etnia nera; non sono state osservate associazioni significative per donne asiatiche, ispaniche o caucasiche [7]. Tassi persistentemente più elevati di parto pretermine si trovano in alcuni gruppi di migranti, come le donne dell'Africa sub-sahariana, che hanno anche maggiori rischi di complicanze mediche

materne durante la gravidanza. Differenze razziali /etniche nel rischio di parto pretermine, con rischi più alti per le donne nere non ispaniche, sono stati ampiamente documentati negli USA. Queste differenze possono riflettere lo svantaggio socio-economico e la discriminazione. La relazione tra svantaggio sociale e nascita pretermine è osservato in diversi contesti, compresi i paesi europei con forti sistemi di protezione sociale. Le più recenti scoperte statunitensi riguardano disparità di reddito nazionale rispetto alle tendenze della nascita pretermine [8].

Il rischio di parto pretermine appare più elevato sia nelle gravidanze adolescenziali che nell'età avanzata della madre. Una meta-analisi di studi di coorte ha rilevato che le donne nullipare di età inferiore a 18 anni avevano il più alto rischio di parto pretermine in tutte le categorie di età/parità (OR: 1,52, IC 95%: 1,40 e 1,66). Anche una bassa educazione materna è stata associata alla nascita pretermine, sebbene ciò possa essere difficile da spiegare solo con la bassa età materna. Il parto pretermine in una gravidanza precedente è un forte fattore di rischio per un successivo parto pretermine, così come la nulliparità materna . Anche i neonati maschi rappresentano un rischio maggiore.

Una meta-analisi del 2012 di Wendt et al. ha valutato 12 studi e riportato un aumento delle probabilità di parto pretermine in un intervallo tra gravidanze <6 mesi e <12 mesi. I meccanismi ipotizzati includono deplezione nutrizionale materna, deplezione di folati, insufficienza cervicale e trasmissione verticale delle infezioni. La breve lunghezza cervicale (misurata mediante ecografia transvaginale) è associata alla nascita pretermine, minore è la lunghezza cervicale maggiore è il rischio. Gravidanze singole e gemellari risultanti dalla fecondazione in vitro (IVF) sono associate a rischi più elevati di parto pretermine rispetto a quelle singole e gemellari concepite spontaneamente [7].

Negli USA la diminuzione dei parti indotti tra il 2006 e il 2014 è stata associata alla riduzione della nascita pretermine tardiva e di quella a termine anticipata, ma ciò non è stato osservato in

altri Paesi nordici. Nell'analisi secondaria della WHO Multi-Country Survey on Maternal and Newborn Health, che comprende 29 paesi con indice di sviluppo della salute variabile, ospedali con tassi maggiori di travaglio indotto avevano rischi maggiori di parto pretermine tardivo [8].

Il fumo in gravidanza aumenta la probabilità di parto pretermine come l'uso di droghe ricreative e illecite [7]. L'uso di droghe dopo la decima settimana di gravidanza può causare aborto, ritardo nello sviluppo del sistema nervoso, nascita prematura, restrizione della crescita fetale. Cocaina, anfetamina e metanfetamina sono gli stimolanti più usati e tra le complicanze materne della cocaina ci sono quelle ostetriche (nascita prematura, morte fetale). Le donne incinte che fumano cannabis hanno un maggior rischio di parto pretermine e rottura prematura delle membrane [9].

Durante la gravidanza, le condizioni infettive che sono state collegate alla nascita pretermine includono l'HIV, la vaginosi batterica, l'infezione da Chlamydia trachomatis, infezioni del tratto urinario (in particolare pielonefrite), epatite C, malaria e sifilide. Altre condizioni materne associate alla nascita pretermine includono pre-eclampsia, diabete pregestazionale e gestazionale, incompetenza cervicale, malattia parodontale, anemia materna, obesità, bassa statura e bassa vitamina D materna [7]. Ad esempio, in Francia, le madri sottopeso erano maggiormente a rischio di parto pretermine e parto a termine anticipato spontaneo e precoce, mentre le madri obese erano a maggior rischio di parto pretermine consigliato e parto precoce [8].

Condizioni più rare come il lupus eritematoso sistemico, la sindrome dell'ovaio policistico, l'epilessia, il disturbo bipolare, la depressione, lo stress e l'ansia legati alla gravidanza aumentano anche la probabilità di parto pretermine. Sebbene le donne con neoplasia intraepiteliale cervicale (CIN) abbiano un aumentato rischio di parto pretermine, il trattamento della CIN può aumentare tale rischio, in particolare se il trattamento si verifica durante la gravidanza.

Anche condizioni placentari, uterine o fetali come distacco di placenta, placenta previa, anomalie uterine e difetti alla nascita fetali sono state associate alla nascita pretermine.

Due meta-analisi hanno riportato che l'inquinamento dell'aria esterna è associato ad un aumento della nascita pretermine. La nascita pretermine è stata anche associata a svantaggi socio-economici e ad eventi di vita dirompenti che colpiscono una donna incinta. La violenza del partner durante la gravidanza è associata ad un aumento delle probabilità di basso peso alla nascita (LBW) (OR: 1,18, IC 95%: 1,05 e 1,31) e nascita pretermine (OR:1,42, IC 95%: 1,21 e 1,63) [7].

### **1.5 Malattie orali e complicanze in gravidanza**

Le malattie orali sono state associate a esiti avversi in gravidanza. La possibile associazione tra malattie orali e parto prematuro si basa sulla possibilità che un'infezione orale subclinica ma persistente provochi l'induzione di una risposta infiammatoria. La produzione di mediatori pro-infiammatori potrebbe, a sua volta, promuovere meccanismi che avviano prematuramente il travaglio; infatti, specie di streptococco orale sono state trovate nel liquido amniotico e nella placca dentale delle donne in gravidanza, suggerendo che lo *Streptococco* spp. trovato nel liquido amniotico possa avere un'origine orale [6].

Nell'infezione parodontale materna la disseminazione ematogena dei batteri orali alla placenta, al corion e al feto sembra innescare una risposta immunitaria fetale. Tuttavia, il meccanismo patogeno che porta al parto prematuro rimane sconosciuto. L'analisi della placca dentale, del tampone vaginale, del liquido amniotico e delle membrane corioamniotiche di 48 donne in gravidanza ha rilevato alti tassi di *Streptococco* spp e *Fusobacterium nucleatum* nel liquido amniotico, probabilmente originato dalla cavità orale [2].

La parodontite cronica è una condizione infiammatoria molto diffusa iniziata da una disbiosi che distrugge i tessuti di supporto dei denti. Questo processo distruttivo, la risposta dell'ospite ai



batteri patogeni e alle loro tossine come gli enzimi citolitici e gli LPS, è mediato da una risposta cellulare pro-infiammatoria che coinvolge neutrofili, linfociti, macrofagi e osteoclasti. La risposta dell'ospite genera anche vari mediatori infiammatori come l'interleuchina (IL)-1 b, il fattore di necrosi tumorale  $\alpha$ , IL-6, prostaglandina E2, MMP-8 e MMP-9, che a loro volta possono avere un effetto a valle su altri sistemi di organi contribuendo all'infiammazione complessiva. Le comunità di salute pubblica medica e odontoiatrica dovrebbero affrontare strategie di intervento volte al controllo delle malattie infiammatorie orali per ridurre il carico infiammatorio sistemico e sopprimere i potenziali esiti avversi della gravidanza. [4]

## CAPITOLO 2

### LA MALATTIA PARODONTALE

#### 2.1 Che cos'è la malattia parodontale

La malattia parodontale è un processo patologico che coinvolge il parodonto, ossia l'apparato di supporto che circonda un dente, che include la gengiva, l'osso alveolare, il cemento e il legamento parodontale. La gengivite è la forma più lieve di malattia parodontale e può essere riscontrata fino al 90% della popolazione. Questo termine è usato per descrivere l'infiammazione della gengiva dovuta all'accumulo di batteri e detriti (placca dentale) tra la linea gengivale e il dente. La gengivite è una condizione reattiva reversibile con il miglioramento dell'igiene orale. Quando questa condizione parodontale progredisce in uno stato di malattia infiammatoria cronica, distruttiva e irreversibile, si parla di parodontite. I batteri presenti nella gengivite sono ora in grado di penetrare più in profondità nei tessuti e nel parodonto circostante. Questo innesca una risposta dell'ospite nel tentativo di difendersi dai batteri invasori. Tuttavia, durante il processo di protezione contro i batteri, le difese dell'ospite portano anche alla distruzione del parodonto. La parodontite porta alla perdita di attacco del parodonto, che successivamente progredisce verso la perdita di osso alveolare, con conseguente potenziale perdita del dente interessato [11].

### *2.1.1 Nuova classificazione della parodontite*

Negli ultimi 30 anni, la classificazione della parodontite è stata più volte modificata nel tentativo di allinearla alle prove scientifiche emergenti. Coerentemente con le attuali conoscenze sulla fisiopatologia, si possono identificare tre forme di parodontite [12]:

- malattie parodontali necrotizzanti (malattie virulente a rapida progressione che si osservano principalmente nei pazienti immunosoppressi, come quelli con virus dell'immunodeficienza umana. Questa forma di malattia parodontale comprende necrosi della gengiva rilevata tra i denti, sanguinamento e dolore associato) [11];
- parodontiti come manifestazioni di malattia sistemica;
- parodontiti, che comprendono le forme di malattia precedentemente riconosciute come "croniche" e "aggressive" ora raggruppate in un'unica categoria.

Nella revisione della classificazione, il workshop del 2017 ha concordato un quadro di classificazione per la parodontite sulla base di un sistema di stadiazione e classificazione multidimensionale che potrebbe essere adattato nel tempo man mano che emergono nuove prove.

La stadiazione dipende in gran parte dalla gravità della malattia e dalla complessità della sua gestione, mentre la classificazione fornisce informazioni supplementari sulle caratteristiche biologiche della malattia, sul suo tasso di progressione, sulla valutazione del rischio di ulteriore progressione, sugli esiti negativi del trattamento e sulla valutazione del rischio che la malattia o il suo trattamento possano influire negativamente sulla salute generale del paziente. La stadiazione coinvolge quattro categorie (gradi da 1 a 4) ed è determinata dopo aver considerato diverse variabili tra cui perdita di attacco clinico, quantità e percentuale di perdita ossea, profondità di sondaggio, presenza ed estensione dei difetti ossei angolari e coinvolgimento delle

forcazioni, mobilità dentale e perdita dei denti dovuta alla parodontite. La classificazione comprende tre livelli (grado A - basso rischio, grado B - rischio moderato, grado C - alto rischio di progressione) e comprende, oltre agli aspetti relativi alla progressione della parodontite, lo stato di salute generale e altre esposizioni come il fumo o il livello di controllo del diabete. Pertanto, la classificazione consente al medico di incorporare i fattori individuali del paziente nella diagnosi, che sono cruciali per la gestione completa del caso [12].

## **2.2 Epidemiologia**

Le malattie parodontali possono essere viste fino al 90% della popolazione mondiale, rendendole le malattie orali più comuni. Solo negli Stati Uniti, studi trasversali mostrano che circa il 50% degli adulti soffre di qualche forma di gengivite e fino all'80% ha sperimentato qualche forma di malattia parodontale nella propria vita. Alcuni gruppi hanno dimostrato di avere una maggiore incidenza di malattie parodontali. Questi gruppi includono individui più anziani, maschi e afroamericani. Anche i livelli di reddito e di istruzione inferiori erano associati a parodontite grave [11].

La parodontite è prevalente negli adulti ma può verificarsi anche in bambini e adolescenti; l'entità della distruzione dei tessuti è generalmente commisurata ai livelli di placca dentale, alle difese dell'ospite e ai fattori di rischio correlati.

La prevalenza della parodontite tra le popolazioni varia notevolmente. Una definizione di caso composito di parodontite usata frequentemente, basata sulla combinazione di perdita di attacco clinico e profondità di sondaggio, introdotta dai Centri Statunitensi per il Controllo e la Prevenzione delle Malattie e dall'Accademia Americana di Parodontologia, ha portato a stime di prevalenza superiori al 50% negli Stati Uniti e alla conclusione che la parodontite è onnipresente

nelle persone anziane. Tali risultati hanno sollevato interrogativi sul fatto che queste definizioni di casi siano adatte per la stima della prevalenza in tutta la fascia di età.

Al contrario, studi epidemiologici che hanno utilizzato misurazioni continue della profondità di sondaggio e perdita di attacco clinico, hanno dimostrato che le forme avanzate di parodontite che danno origine ad una grave perdita delle strutture di supporto e ad una considerevole perdita dei denti colpiscono il 10-15% della popolazione mondiale. Questo intervallo di prevalenza stimato include sia la parodontite aggressiva grave che la parodontite cronica [13].

### **2.3 Eziologia**

Le malattie parodontali sorgono come risultato di diversi fattori, inclusi fattori di rischio specifici del paziente e igiene orale inadeguata.

Pratiche di igiene orale inadeguate svolgono un ruolo significativo nell'inizio e nello sviluppo delle malattie parodontali. Tecniche di igiene orale improprie possono portare alla formazione di batteri e placca sui denti, innescando gengiviti e progredendo potenzialmente verso la parodontite. Questa relazione è stata dimostrata in letteratura, con il crescente accumulo di placca dentale direttamente associata a una maggiore gravità e prevalenza delle malattie parodontali. Con un'igiene orale inadeguata, gli organismi anaerobici responsabili della progressione delle malattie parodontali possono colonizzare le aree più profonde del parodonto dove possono poi eseguire le loro azioni distruttive. I principali batteri presenti nella parodontite includono *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, e *Tannerella forsythia*. Quando viene permesso loro di penetrare in profondità nel parodonto, questi organismi producono infiammazione innescando il rilascio di mediatori infiammatori e altri prodotti difensivi dall'ospite [11].

### *2.3.1 La placca dentale*

La gengivite cronica e la parodontite cronica sono causate e sostenute dai microrganismi della placca dentale. Il biofilm microbico è stato ampiamente studiato e può comprendere circa 150 specie in una singola persona e finora sono state identificate fino a 800 specie diverse nella placca dentale umana. Il dibattito su quali specie siano particolarmente virulente e possano guidare l'insorgenza della malattia parodontale dura da decenni e non si è risolto. Gli agenti patogeni putativi includono batteri anaerobici Gram-negativi, spirochete e persino virus, ma è probabile che nessun singolo patogeno sia da solo la causa, ma piuttosto che la disbiosi stessa sia l' "unità" patogena [13].

### *2.3.2 Il biofilm microbico*

Le forme aggressive di malattia parodontale sono state associate alla colonizzazione da parte di specifici cloni di *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* in studi prospettici di coorte. Altre specie, comprese *Porphyromonas gingivalis*, sono state anche associate a parodontite grave o progressiva, ma la temporalità (il cambiamento nel tempo) del biofilm microbico e la sua associazione con la parodontite è stabilita meno chiaramente. Una revisione sistematica ha concluso che le parodontiti croniche e aggressive non potevano essere discriminate sulla base di specifici patogeni parodontali, una scoperta che suggerisce che il biofilm microbico responsabile è simile in entrambe le malattie.

La maggior parte delle persone ha sperimentato più infezioni virali nel corso della propria vita e il DNA o l'RNA virale possono essere ancora rilevati nei tessuti del corpo molto tempo dopo che i segni dell'infezione si sono dissipati e questi virus dormienti possono riattivarsi durante le riacutizzazioni infiammatorie. In questo modo è difficile stabilire una correlazione causa-effetto tra l'aumento della presenza virale e la malattia parodontale e le correlazioni tra malattia parodontale ed herpesvirus potrebbero essere semplicemente epifenomeni. Di conseguenza, il

ruolo dei virus nell'eziopatologia della malattia parodontale è controversa. Tuttavia, la terapia antivirale ha ridotto la profondità della tasca e l'infiammazione nei pazienti con malattia parodontale se usata in aggiunta alla terapia convenzionale ed è, pertanto, raccomandata per il trattamento parodontale da parte di alcuni medici [13].

## **2.4 Fisiopatologia**

I batteri orali commensali sono responsabili dell'inizio e della progressione della malattia parodontale attraverso il processo di disbiosi. La malattia procede ciclicamente con periodi di attività e quiescenza fino a quando non viene intrapresa un'azione terapeutica o il dente e le strutture circostanti vengono distrutti dal processo patologico con conseguente perdita del dente. Man mano che la malattia parodontale progredisce dalla gengivite alla parodontite, un numero maggiore di organismi anaerobici colonizza le tasche parodontali più profonde, come *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* e *Porphyromonas gingivalis*, che innescano la risposta infiammatoria dell'ospite. Questa risposta include la produzione e la diffusione della proteina C-reattiva (CRP), un biomarcatore dell'infiammazione, oltre a vari composti neutrofili e macrofagi come il fattore di necrosi tumorale-alfa (TNF- $\alpha$ ), metalloproteinasi della matrice (MMP) e interleuchine (IL-1 e IL-8) [11].

La presenza del biofilm microbico potrebbe non essere sufficiente per la patogenesi della malattia parodontale. La malattia si verifica quando viene a mancare l'equilibrio tra il biofilm microbico e l'ospite a causa della disbiosi o della reazione immunitaria eccessiva dell'ospite alla presenza microbica. Questo squilibrio è complesso da analizzare, in quanto ci sono notevoli variazioni sia nella placca dentale che nella genetica dell'ospite e dei profili del sistema immunitario e si traduce in un aumento dello stato infiammatorio che porta al danno tissutale osservato nella malattia parodontale.

Le cellule epiteliali funzionano come una barriera fisica contro agenti patogeni e inducono risposte immunità innate e acquisite. Le cellule dendritiche di Langerhans all'interno dell'epitelio assorbono materiale antigenico microbico e lo portano al tessuto linfoide per la presentazione ai linfociti. Dall'infiltrazione di neutrofili, granulociti e linfociti nella lesione parodontale ne consegue che i neutrofili tentano di inghiottire e uccidere i batteri, ma sono sopraffatti dalla rilevanza e dalla persistenza cronica del biofilm microbico. Questa risposta infiammatoria cronica grave porta al riassorbimento dell'osseo alveolare da parte degli osteoclasti e alla degradazione delle fibre legamentose da parte delle metalloproteinasi della matrice e alla formazione del tessuto di granulazione. Questa situazione fisiopatologica persiste fino a quando il dente non viene esfoliato o il biofilm microbico e il tessuto di granulazione non vengono rimossi terapeutamente [13].

#### *2.4.1 Il ruolo delle cellule T*

Una volta che i linfociti raggiungono il sito del danno, le cellule B si trasformano in plasmacellule che producono anticorpi. La quantità e l'avidità degli anticorpi sono considerate importanti nella protezione contro la parodontite. Oltre alla risposta anticorpale, le cellule T potrebbero contribuire alle risposte immunitarie cellulo-mediate stimolando varie risposte delle cellule T helper ( $T_H$ ):  $T_H1$ ,  $T_H2$  e  $T_H17$ , ma la loro relativa importanza e la tempistica del loro coinvolgimento sono ancora poco chiare. Le cellule  $T_H1$  potrebbero essere importanti durante le prime fasi della parodontite cronica, mentre le cellule  $T_H2$  potrebbero essere rilevanti nelle fasi successive.

Tuttavia  $T_H9$ ,  $T_H17$ ,  $T_H22$ , le cellule T regolatorie e altri sottoinsiemi di cellule  $T_H$  e varie citochine (come IL17) sono importanti nell'immunopatologia della malattia parodontale. Uno squilibrio nelle risposte di questi sottogruppi di cellule  $T_H$  potrebbe indurre la malattia [13].



## 2.5 Fattori di rischio

I fattori di rischio che contribuiscono allo sviluppo della malattia parodontale possono essere suddivisi in fattori di rischio modificabili, come fumo, scarsa igiene orale, diabete e gravidanza e fattori di rischio non modificabili, tra cui l'età e l'ereditarietà, comprese le malattie genetiche.

Il principale fattore di rischio modificabile delle malattie parodontali è il fumo di tabacco che può aumentare il rischio di malattie parodontali di 5-20 volte. Inoltre, il fumo di tabacco è associato a livelli maggiori di perdita ossea, perdita di attacco, tasche parodontali profonde associate alla malattia e perdita dei denti, rispetto ai non fumatori. Oltre all'aumentata gravità delle malattie parodontali, il fumo di tabacco è anche associato a una significativa diminuzione dell'efficacia dei trattamenti.

Il diabete mellito rappresenta un importante contributo alla malattia parodontale ed è associato a processi patologici che aumentano la disgregazione parodontale, come la ridotta guarigione delle ferite. Nei pazienti con diabete mellito, la malattia parodontale grave è correlata a un aumento del rischio di mortalità rispetto ai pazienti con malattia assente o lieve [11]. La prevalenza e la gravità della parodontite sono aumentate in soggetti che soffrono di diabete mellito di lunga durata, e, in particolare, nei pazienti con diabete mellito mal controllato. Al contrario, la parodontite cronica può avere un effetto negativo sul controllo metabolico negli individui con diabete mellito, poiché contribuisce all'aumento del carico infiammatorio e alla maggiore resistenza all'insulina [13].

La gravidanza è associata a fluttuazioni dei livelli ormonali, cambiamenti che hanno dimostrato di promuovere una risposta infiammatoria legata a gengiviti e parodontiti. Sebbene non chiaramente compresi, gli ormoni materni hanno dimostrato di essere positivamente correlati ai livelli di *Porphyromonas gingivalis*, un batterio chiave nella progressione della malattia parodontale. Sia l'ipoestrogenismo che l'iperestrogenismo hanno dimostrato di contribuire alla gengivite.

L'età è un fattore di rischio non modificabile della malattia parodontale ampiamente discusso in letteratura. È stato dimostrato che gli individui più anziani hanno una risposta infiammatoria più grave alla deposizione della placca, con un numero maggiore di cellule infiammatorie. Questa aggregazione di cellule infiammatorie espone gli individui più anziani a un rischio maggiore di subire la distruzione del parodonto. Inoltre, poiché l'invecchiamento è associato a una perdita di manualità, gli individui più anziani tendono ad essere meno competenti nelle loro pratiche di igiene orale. Ciò si traduce in livelli di placca più elevati, che è un noto fattore di rischio per lo sviluppo di malattie parodontali. Inoltre, la ricerca ha dimostrato una maggiore perdita di attacco clinico (CAL) negli individui di età compresa tra 60 e 90 rispetto a quelli di età inferiore ai 50 anni.

Infine, è stato dimostrato che diversi disturbi sistemici geneticamente legati si manifestano come malattie parodontali, tra cui la sindrome di Down, la sindrome di Ehlers-Danlos e il morbo di Crohn [11].

Una revisione sistematica ha confermato l'associazione globale tra specifiche variabili socioeconomiche e demografiche e parodontite cronica. Infine, anche le variabili psicosociali sono state associate a varie forme di malattia parodontale, ma la maggior parte della letteratura sullo stress e le condizioni parodontali sono datate. Lo stress è considerato essere immunosoppressivo, ma i dati sono insufficienti per determinare con precisione il ruolo dei fattori psicosociali come fattori di rischio per la parodontite.

La predisposizione genetica è considerata importante sia per l'inizio che per la progressione delle parodontiti, con stime di ereditabilità elevate fino al 50%. Tuttavia, i nove studi di associazione sull'intero genoma che sono finora disponibili non sono riusciti a identificare in modo uniforme gli specifici polimorfismi a singolo nucleotide tra le popolazioni. In contrasto con le malattie mendeliane, in cui il fenotipo patologico è tipicamente il risultato di un'anomalia che colpisce un singolo gene, la predisposizione genetica alla parodontite cronica è probabilmente conferita

collettivamente da centinaia o migliaia di geni, mentre il fenotipo clinico è definito dall'interazione tra fattori ambientali, genetici ed epigenetici. I fattori epigenetici sono stati attenzionati solo di recente per cui si attendono ulteriori ricerche sul loro ruolo [13].

## **2.6 Diagnosi**

La diagnosi di malattia parodontale si compone di:

- raccolta dei dati anamnestici: età, sesso, possibilità di accedere alle cure parodontali, compliance, eventuali esposizioni ambientali quali ad esempio il fumo e terapie farmacologiche che influiscono sullo stato di salute del parodonto;
- esame obiettivo: consta nell'osservazione e nell'ispezione degli elementi dentari, dei tessuti gengivali e della mucosa, nella valutazione dell'igiene orale del paziente, nel sondaggio parodontale con compilazione della cartella parodontale e nella valutazione della mobilità degli elementi dentari;
- esami radiografici: radiografie endorali che per la diagnosi parodontale sono molto più utili e precise di esami convenzionali come l'ortopantomografia;
- esami di laboratorio: esami microbiologici per valutare la composizione della flora batterica ed eventualmente esami ematologici e test genetici [14].

## **2.7 Terapia parodontale**

La terapia parodontale è volta a prevenire la malattia, o nel caso sia presente, ad arrestarne la progressione o ridurre l'insorgenza delle recidive.

### *2.7.1 Terapia non chirurgica*

La terapia non chirurgica è rivolta da un lato alla rimozione dei microrganismi responsabili della malattia parodontale e dall'altro ad influenzare le variabili ambientali (igiene orale e fumo) e sistemiche (controllo del diabete) che costituiscono fattori di rischio noti.

Al paziente è deputato il compito di controllare la placca sopragengivale attraverso l'igiene orale domiciliare. Il professionista deve istruire in tal senso il paziente stesso, personalizzando le tecniche d'igiene da applicare ed avvalendosi di sistemi di verifica e costanti rinforzi motivazionali. Il professionista deve inoltre effettuare un controllo sottogengivale della placca ed eliminare i depositi presenti sulla superficie dentale. In tal senso ci si avvale di una terapia combinata attraverso strumenti manuali (curette) e strumenti meccanici (sonici e ultrasonici) con i quali vengono rimossi i depositi duri e molli lasciando la superficie radicolare pulita e liscia.

La terapia ha come obiettivo finale la risoluzione, o quantomeno la riduzione del processo infiammatorio. Tale evento consisterà nella riduzione del sanguinamento al sondaggio, della profondità di sondaggio e nel miglioramento del livello di attacco clinico.

Ancora una volta l'alleanza medico-paziente gioca un ruolo fondamentale, in quanto è dimostrato da una letteratura scientifica decennale che solo attraverso un sinergico controllo di placca ambulatoriale e domiciliare possono essere ottenuti e mantenuti nel tempo buoni risultati [15].

### *2.7.2 Terapia chirurgica*

La terapia chirurgica parodontale costituisce un elemento aggiuntivo alla terapia meccanica non chirurgica ed ha come finalità il ripristino di una morfologia gengivale, ossea e dentale atta a facilitare l'igiene orale domiciliare. Essa agisce sugli esiti della malattia parodontale ed avviene, in termini temporali, dopo la terapia meccanica, la quale deve assicurare una completa risoluzione del quadro infiammatorio [15].

# **CAPITOLO 3**

## **RELAZIONE TRA MALATTIA PARODONTALE E PARTO PRETERMINE**

Nei capitoli precedenti sono stati presentati i meccanismi patologici, l'eziologia, l'epidemiologia e i fattori di rischio del parto pretermine e della malattia parodontale. In questo capitolo si cercherà di approfondire la relazione tra queste due condizioni.

### **3.1 Parodontite materna e parto pretermine**

Sebbene la letteratura precedente non includa generalmente la parodontite come fattore di rischio per la nascita pretermine, l'importanza di questa condizione è stata sempre più riconosciuta per la sua associazione con altre malattie sistemiche.

Con l'avvento della medicina basata sull'evidenza, nel 1996 Offenbacher et al. hanno eseguito il primo studio caso-controllo che ha riportato un rischio 7,5 volte maggiore di parto pretermine nelle madri con malattia parodontale, suscitando un rinnovato interesse per questa malattia e la sua associazione con la gravidanza e gli esiti del parto.

Da allora, successivi studi osservazionali, revisioni sistematiche e meta-analisi si sono concentrati sulla valutazione dell'associazione tra parodontite e parto pretermine, e le loro scoperte contrastanti hanno confuso la relazione tra queste due variabili.

Lo scopo della revisione sistematica e meta-analisi di Manrique-Corredor et al. era valutare l'associazione tra parodontite e parto pretermine nelle donne in età fertile.

La meta-analisi finale comprendeva 20 studi in inglese o in spagnolo. Dei 20 articoli inclusi nella meta-analisi, 16 (80%) hanno utilizzato un disegno caso-controllo e 4 (20%) erano studi prospettici di coorte.

La meta-analisi ha mostrato che il 60% degli studi ha osservato un'associazione positiva tra parodontite materna e parto pretermine, mentre il 40% no.

Dei 20 studi che hanno contribuito alla meta-analisi, 8 si sono svolti nelle Americhe, 6 in Europa, 5 in Asia e 1 in Africa. Basandosi sul sistema di punteggio utilizzato dalle Nazioni Unite (ONU) per classificare i paesi in base al loro sviluppo economico, le sedi degli studi sono state divise equamente tra i paesi sviluppati e in via di sviluppo. L'analisi aggregata degli studi condotti nei paesi in via di sviluppo ha mostrato un'associazione significativa tra parodontite e parto pretermine. Non ci sono prove di eterogeneità o bias di segnalazione.

Otto dei 10 studi nei paesi sviluppati hanno riportato un'associazione positiva significativa tra parodontite e parto pretermine, mentre gli altri due hanno osservato un'associazione negativa significativa. La percentuale di variazione tra gli studi mostrava una moderata eterogeneità e anche l'evidenza di bias di segnalazione.

Questa meta-analisi ha rilevato che la parodontite materna ha raddoppiato il rischio di parto pretermine. Le principali fonti di eterogeneità tra studi risiedevano nella definizione di parodontite durante la gestazione e nei confondenti considerati nelle analisi statistiche.

Precedenti revisioni sistematiche e meta-analisi hanno evidenziato le difficoltà derivate da criteri diagnostici eterogenei per la parodontite. Per evitare di mettere in comune studi con metodologie diverse, è importante stabilire criteri di inclusione ed esclusione rigorosi.

Nel 2013, Ide & Papapanou hanno incluso 11 studi caso-controllo e hanno trovato un'associazione positiva significativa tra parodontite e parto pretermine con elevata eterogeneità.

Nel 2016, Corbella et al. hanno eseguito una meta-analisi di 16 studi e hanno anche trovato un'associazione positiva e un'elevata eterogeneità. La presente revisione dello studio ha rilevato una minore eterogeneità che genera risultati più robusti.

Nel 2011, Matevosyan et al. non hanno trovato un'associazione tra le due variabili di interesse ma hanno indicato la necessità di criteri di consenso per la diagnosi della malattia parodontale cronica e attiva.

Chambrone et al. hanno riportato un'associazione positiva tra parodontite e parto pretermine, ma questi risultati sono soggetti alla stessa limitazione dello studio di Matevosyan.

Per quanto riguarda la variabilità concettuale intorno alla diagnosi della parodontite e alla ricerca del suo legame con la nascita pretermine, studi precedenti hanno dimostrato la difficoltà di raggiungere un consenso mondiale. Nel 2012, Tejada et al. hanno confrontato due definizioni di parodontite dall'Europa e dagli Stati Uniti, concludendo che la prima sottostima la prevalenza della condizione e la seconda è più appropriata per studiare l'associazione tra parodontite e parto pretermine perché consente ai medici un maggiore margine di diagnosi. Gomes-Filho et al. hanno utilizzato quattro definizioni per diagnosticare la malattia parodontale e hanno analizzato come la sua relazione con la nascita pretermine sia cambiata in base alla definizione utilizzata. Il rapporto di probabilità è diminuito man mano che i criteri diagnostici sono diventati più severi, con una conseguente sottostima dell'associazione tra la malattia e la nascita pretermine. Al contrario, definizioni meno rigorose hanno sovrastimato la relazione. Le loro conclusioni supportano ulteriormente la necessità di stabilire criteri di consenso per la diagnosi della malattia parodontale, consentendo una ricerca più precisa, affidabile e riproducibile. Nella presente revisione, sono stati trovati solo tre studi che hanno utilizzato misurazioni CAL, PPD e BOP per la diagnosi di parodontite. La dimensione del campione risultante era troppo piccola per eseguire una meta-analisi, tuttavia la meta-analisi di studi che hanno utilizzato più di una misura di

esposizione ha mostrato anche un'associazione positiva tra parodontite e parto pretermine, con stime di effetto simili.

La letteratura precedente dei paesi con economie sviluppate non mostra in modo definitivo un'associazione positiva tra parodontite e parto pretermine, in contrasto con il corpo di prove del mondo in via di sviluppo, che mostra una connessione più coerente. Le analisi dei sottogruppi degli autori di questa meta-analisi supportano una significativa associazione positiva in entrambi i contesti, in accordo con i risultati complessivi della meta-analisi. Studi condotti da paesi in entrambe le categorie di sviluppo economico hanno riportato associazioni positive e negative.

Questa revisione sistematica deve essere valutata nel contesto di una serie di limitazioni. Sebbene l'eterogeneità tra gli studi fosse bassa, la variabilità nei criteri diagnostici per la parodontite e nella considerazione di diversi potenziali fattori di confondimento potrebbe diminuire la precisione della meta-analisi.

La presente revisione è stata in grado di mantenere l'equilibrio nei risultati degli studi inclusi, evitando un livello sostanziale di distorsione di segnalazione nei risultati presentati. Infine, questa revisione includeva studi solo in spagnolo e inglese limitando l'inclusione di più dati nella meta-analisi. La presente revisione dovrebbe essere completata da altri progetti.

In conclusione, questa meta-analisi ha mostrato un'associazione positiva tra parto pretermine e parodontite materna. Gli studi analitici osservazionali inclusi riflettevano la mancanza di consenso internazionale per la diagnosi della parodontite materna e la variabilità dei potenziali fattori di confondimento considerati. La comunità di ricerca dovrebbe affrontare questo dibattito accademico per consentire l'adeguata applicazione del metodo scientifico e per ottimizzare la salute pubblica e il processo decisionale clinico [16].



Daalderop et al. hanno eseguito una sintesi completa dei risultati delle revisioni sistematiche che valutano il legame tra la malattia parodontale e un'ampia gamma di esiti avversi della gravidanza tra cui mortalità materna, mortalità perinatale e parto pretermine, per valutare eventuali differenze negli esiti avversi tra donne con diagnosi di malattia parodontale entro 6 mesi prima o durante la gravidanza e donne senza malattia parodontale.

Per valutare l'idoneità all'inclusione finale sono stati selezionati 113 studi. Di questi, 14 sono stati tradotti perchè non sono stati pubblicati in lingua inglese.

Ventitrè revisioni sistematiche che hanno fornito un resoconto su un totale di 120 studi individuali sono state incluse in questa panoramica sistematica; il numero di studi primari inclusi variava da 3 a 45 per revisione. Gli studi primari sono stati eseguiti in 37 paesi, di cui la maggior parte condotta in Brasile.

Diciassette revisioni sistematiche hanno fornito un resoconto sull'associazione tra malattia parodontale e parto pretermine, di cui 7 hanno eseguito una meta-analisi. Sei meta-analisi hanno mostrato un'associazione positiva statisticamente significativa tra malattia parodontale e parto pretermine, mentre la settima ha mostrato un valore incerto, ma ha anche fornito la prova di un'associazione dose-risposta con una malattia parodontale più grave associata al rischio più elevato di parto pretermine. La revisione sistematica di Corbella et al. 2016 aveva il punteggio più alto sulla lista di controllo AMSTAR. L'associazione tra malattia parodontale e parto pretermine era coerente nelle meta-analisi di sensibilità limitate a studi primari con il più basso rischio di bias, che sono state eseguite in 3 revisioni.

L'interpretazione generale dei risultati attraverso le revisioni sistematiche è stata probabilmente influenzata dal grado di sovrapposizione negli studi primari inclusi.

I risultati supportano forti associazioni positive tra la malattia parodontale e nascita pretermine, preeclampsia e LBW ed erano altamente coerenti tra le revisioni sistematiche con basso rischio di bias. Per una serie di risultati, c'erano ulteriori prove all'interno delle revisioni che gli studi primari di qualità superiore supportassero questo collegamento.

Sebbene i risultati di questa revisione indichino chiaramente che la malattia parodontale è associata a vari esiti avversi della gravidanza, ciò potrebbe non conferire necessariamente una causalità. Tuttavia, i dati provenienti da studi sperimentali sull'uomo e sugli animali indicano che almeno una parte di questo legame è effettivamente probabile che sia causale.

La panoramica di questa revisione dimostra una forte evidenza di legame tra malattia parodontale ed esiti avversi della gravidanza, con proporzioni sostanziali di casi di preeclampsia, parto pretermine e LBW che si stima siano attribuibili alla malattia parodontale [17].

In Messico, è stato condotto uno studio pilota caso-controllo con l'obiettivo di esplorare l'associazione tra indicatori di salute orale e parto pretermine in un campione di donne incinte. Il campione, che era costituito da 111 donne sane a livello sistemico, comprendeva 36 casi e 75 controlli.

I dati personali ed ostetrici, incluso lo stato di salute orale sono stati ottenuti dalle cartelle cliniche. Il parto pretermine era la variabile dipendente mentre quelle indipendenti erano rappresentate dall'età (18 - 42 anni), dal numero di gravidanze (1 - 4) dall'istruzione, dal fumo dal consumo di alcol, dal sesso del bambino e dagli indicatori clinici orali quali gengivite, parodontite e indice DMFT. Inoltre, sono state registrate le carie di terzo grado con coinvolgimento della polpa e di quarto grado in cui la polpa è stata completamente distrutta.

**Table 1.** Distribution of cases and controls through sociodemographic, maternal variables and other risk factors for pre-term delivery.

	Cases Mean ± sd	Controls Mean ± sd	p Value
Age	24.89 ± 5.67	24.29 ± 5.42	$p = .5781^*$
Number of pregnancies	1.77 ± 0.91	1.63 ± 0.81	$p = .4215^*$
	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	
Education level			$p = .816^\ddagger$
Lower than high school	15 (31.3)	33 (68.7)	
High school and more	21 (33.3)	42 (66.7)	
Smoking status	34 (37.4)	57 (62.6)	$p = .053^\ddagger$
Never	2 (14.3)	12 (85.7)	
Sometimes	0 (0.0)	6 (100.0)	
Always			
Alcohol use	33 (33.7)	65 (66.3)	$p = .278^\ddagger$
Never	3 (33.5)	5 (62.5)	
Sometimes	0 (0.0)	5 (100.0)	
Always			
Sex of the child			$p = .301^\ddagger$
Girl	14 (27.5)	37 (72.5)	
Boy	22 (36.7)	38 (63.3)	

\*Mann-Whitney test; <sup>†</sup>Fisher exact test; <sup>‡</sup>chi square.

**Table 2.** Distribution of cases and controls through of the dental variables.

	Cases Mean ± sd	Controls Mean ± sd	p Value
Missing teeth	1.33 ± 1.89	0.81 ± 1.82	$p = .0262^*$
Decay teeth	10.44 ± 3.85	10.01 ± 5.12	$p = .7498^*$
3° and 4° decay teeth	0.52 ± 0.99	0.20 ± 0.46	$p = .1251^*$
DMFT index	13.83 ± 3.33	13.46 ± 4.75	$p = .8619^*$
	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	
Gingivitis			
Absent	1 (5.3)	18 (94.7)	
Mild	15 (30.6)	34 (69.4)	$p = .005^\ddagger$
Moderate	19 (46.3)	22 (53.7)	
Severe	1 (50.0)	1 (50.0)	$p < .001^\S$
Periodontitis			
Absent	10 (12.7)	69 (87.3)	
Mild	16 (76.2)	5 (23.8)	$p < .001^\ddagger$
Moderate	9 (90.0)	1 (10.0)	
Severe	1 (100.0)	0 (0.0)	$p < .001^\S$

DMFT: decay, missing and filled teeth index.

\*Mann-Whitney test, <sup>†</sup>Fisher exact test, <sup>‡</sup>chi square, <sup>§</sup>Nonparametric test for trend.

La tabella 1 confronta i casi e i controlli in termini di vari fattori di rischio. L'età media era  $24,89 \pm 5,67$  anni nel gruppo di casi e  $24,29 \pm 5,42$  anni nel gruppo di controllo e non è stata osservata una differenza statisticamente significativa ( $p > .05$ ). Non sono state osservate differenze statisticamente significative neanche nel numero di gravidanze, istruzione, fumo, consumo di alcol e sesso del bambino ( $p > .05$ ).

Nell'indice DMFT globale, le componenti dei “denti totali cariati” e dei “denti con lesioni cariose di terzo e quarto grado” non hanno mostrato differenze statisticamente significative ( $p > .05$ ). Tuttavia, i casi aveva un numero medio di denti mancanti più elevato rispetto ai controlli. Inoltre, c'era una differenza tra i casi e i controlli nei gradi di gengivite e parodontite ( $p < .001$ ). Il test non parametrico per le tendenze ha indicato che un grado più elevato di gengivite e parodontite è correlato ad una percentuale maggiore di casi con parto pretermine ( $p < .05$ ). In questo studio, la distribuzione di gengiviti, parodontiti e perdita dei denti era diversa tra i casi e i controlli.

Per quanto riguarda la carie dentale e il travaglio pretermine, studi isolati e revisioni sistematiche non hanno trovato una forte associazione tra queste due variabili, coerentemente con i risultati di questo studio. Una componente dell'indice DMFT è la perdita dei denti, che è considerata un indicatore negativo della salute orale. Pertanto, da questa analisi è stato ottenuto un risultato statisticamente significativo, rivelando così un'associazione tra perdita dei denti e parto

pretermine. Tuttavia, sono necessari altri studi per confermare questa associazione, che ha ricevuto poca attenzione.

Nonostante i limiti di questo studio rappresentati dalla fonte dei dati, che sono stati estratti dalle cartelle cliniche, dal fatto che la raccolta dei dati è stata eseguita dai dentisti che non erano stati informati sui criteri diagnostici standardizzati e che in numerosi casi e controlli non c'erano sufficienti informazioni per l'inclusione nello studio, i risultati ottenuti sono coerenti con altri studi condotti in tutto il mondo. Tuttavia la controversia continua.

In conclusione, gengiviti, parodontiti e perdita dei denti erano associate al parto pretermine. Questi risultati indicano una probabile associazione, ma devono essere confermati da studi ampi e ben progettati [18].

### **3.2 Microbiota materno, meccanismi infettivi e parto pretermine**

Lo studio di Miranda Costa et. al mirava a valutare l'effetto del peso dei batteri parodontopatogeni (PBB), della malattia parodontale (PD) e di altre infezioni durante la gravidanza sul parto pretermine (PTB), nonché le possibili vie esplicative (dirette e indirette) di queste associazioni.

Questo studio caso-controllo annidato in una coorte di nascita brasiliana (BRISA) includeva state tutte le donne incinte i cui bambini sono nati pretermine (n=110) e un campione di controllo di donne con figli nati a termine (n = 220), per un totale di 330 diadi (donne incinte e bambini).

Al baseline sono state raccolte diverse variabili: età, classificazione economica, reddito, parametri clinici parodontali, IL-10 e TGF- $\beta$  sierici e PBB dal fluido crevicolare gengivale. Quest'ultimo consisteva in quattro tipi di batteri parodontopatogeni: *Aggregatibacter*

actinomycetem-comitans, Fusobacterium nucleatum, Porphyromonas gingivalis, e Prevotella intermedia.

Nella seconda fase (T2), sono stati raccolti dati riguardanti l'età gestazionale (GA) e le seguenti infezioni sistemiche durante la gravidanza: vaginosi batterica, infezione del tratto urinario, morbillo, vaiolo di pollo, rosolia, toxoplasmosi e sifilide.

Nella letteratura attuale, la maggior parte dei fattori di rischio per la nascita pretermine sono stati testati individualmente, mentre il BRISA produce studi in cui i fattori sono studiati utilizzando un approccio multidisciplinare integrato per proporre strategie più efficaci per la riduzione del PTB.

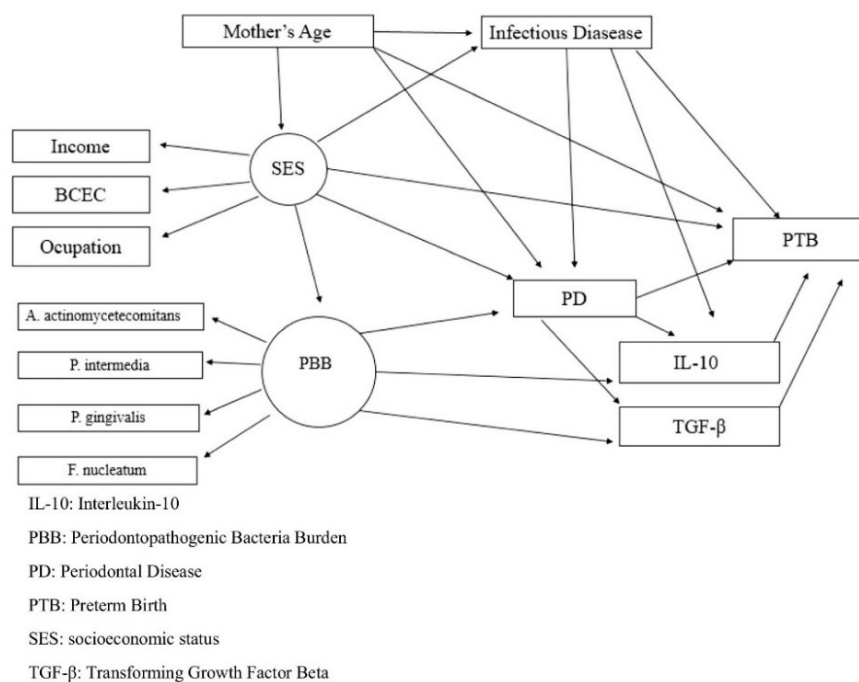


Fig. 1 Theoretical model considering periodontogenic microbiota, infectious mechanisms and preterm birth. *IL-10* interleukin-10. *PBB* periodontopathogenic bacteria burden, *PD* periodontal disease, *PTB* preterm birth, *SES* socioeconomic status, *TGF-β* transforming growth factor beta

Per studiare gli effetti (diretti, indiretti e totali) di PBB, malattia parodontale e altre infezioni in donne in gravidanza con PTB, aggiustati per i confondenti, è stato inizialmente proposto un modello teorico (Fig. 1), analizzato nel suo insieme dal modello strutturale.

Per la costruzione del modello teorico, è stato dedotto che un PBB elevato e la presenza di attività PD durante la gravidanza potrebbero aumentare la probabilità di PTB. È anche stato considerato che la presenza di infezioni sistemiche durante la gravidanza potrebbe interferire con la progressione del PD in PBB così come con l'esito PTB. Si è anche pensato che queste vie infettive potessero essere spiegate direttamente o mediate dall'azione delle citochine IL-10 o TGF- $\beta$ .

I risultati dello studio hanno mostrato che un PBB più elevato ha avuto un effetto diretto e positivo sull'attività della malattia parodontale in gravidanza, corroborando l'idea che il microbiota orali diventi più parodontopatogeno durante la gestazione; tuttavia, questi fattori non hanno aumentato il rischio di PTB. I livelli sierici più bassi di IL-10 sono stati spiegati dalla presenza di infezioni sistemiche durante la gravidanza. La presenza di infezioni sistemiche e i livelli sierici inferiori di IL-10 e TGF- $\beta$  hanno contribuito all'aumento del PTB.

Il PBB e la malattia parodontale non hanno influenzato il PTB. Studi sulla relazione tra PD ed esiti avversi perinatali presentano risultati contrastanti. Gli studi di meta-analisi hanno prodotto risultati controversi in quanto alcuni hanno mostrato un'associazione tra infezione parodontale e PTB, mentre altri non hanno osservato alcuna associazione. Pertanto, ci sono ancora dubbi su questi risultati inconcludenti.

La diminuzione dei livelli di IL-10 e dei livelli sierici inferiori di TGF- $\beta$  ha spiegato la maggiore presenza di PTB. Questi risultati seguono gli studi di Ruiz et al. (2012) e Harper et al. (2013), in cui il PTB era associato a bassi livelli sierici di IL-10. Tuttavia, è già stata osservata una correlazione positiva tra IL-10 e PTB, suggerendo che IL-10 può anche essere considerato un biomarcatore dell'infiammazione. Pertanto, i risultati sono sottolineati anche da importanti discrepanze. Si ipotizza che ci possano essere diversi sottotipi di IL-10, così come diversi sottotipi di TGF- $\beta$ .

La divergenza dei risultati riguardo al ruolo di queste citochine nella comparsa del PTB può essere parzialmente spiegata dalle differenze metodologiche nel disegno dello studio, nelle dimensioni e nel periodo per raccogliere i campioni biologici per determinare i livelli sierici di queste citochine, nei criteri per la classificazione della GA e nelle variabili prese in considerazione per l'adeguamento del modello.

La presenza di infezioni sistemiche durante la gravidanza ha spiegato la maggiore incidenza di PTB. Questo risultato è in linea con la letteratura attuale, poiché l'infiammazione intra-amniotica può avvenire per la presenza di microorganismi (batteri, parassiti o virus) o altri meccanismi patologici, in cui la necrosi o lo stress cellulare inducono il rilascio di importanti mediatori infiammatori nell'induzione del PTB.

Il meccanismo d'azione di questa possibile associazione non è stato completamente chiarito. Può essere mediato da citochine proinfiammatorie con rilascio di prostaglandine, aumento della contrattilità uterina, favorendo la rottura prematura delle membrane fetali. Un'altra possibilità è che le infezioni sistemiche possano sbilanciare l'espressione delle citochine regolatrici, come IL-10 e TGF- $\beta$ , aumentando il rischio di PTB.

In conclusione, la presenza di PBB spiega la maggiore incidenza di malattia parodontale durante la gravidanza, ma questi fattori non interferiscono con l'aumento del PTB. La presenza di infezioni sistemiche spiega livelli sierici più bassi di IL-10. I livelli sierici più bassi di IL-10 e TGF- $\beta$  e la presenza di infezioni sistemiche spiegano il verificarsi di PTB. Pertanto, è possibile che solo la malattia parodontale più grave e altre infezioni sistemiche siano in grado di alterare la cascata delle citochine che regolano il processo infiammatorio e hanno un effetto sulla comparsa del PTB [19].

L'infezione è una delle principali cause di parto pretermine (PTB). Sebbene la via principale attraverso la quale si ritiene che i microorganismi colonizzino la cavità uterina sia l'ascensione

verticale dalla vagina, stanno emergendo numerosi studi che suggeriscono il trasferimento ematogeno del microbiota orale alla cavità uterina.

L'articolo di revisione di Goldenberg et al. sull'epidemiologia e le cause del PTB ha proposto quattro vie principali di invasione della cavità uterina da parte di organismi microbici. Queste erano l'ascensione verticale dalla vagina, l'invasione retrograda attraverso la cavità addominale, l'introduzione attraverso procedure invasive come l'amniocentesi e per via ematogena dalla placenta.

Le prove attualmente a sostegno della diffusione ematogena dei microbi, tuttavia, sono controverse e devono essere esaminate con attenzione. Ci sono sempre più rapporti che i batteri, in particolare quelli della cavità orale, siano in grado di diffondersi per via ematogena dal flusso sanguigno materno alla cavità uterina. Ciò è ulteriormente supportato da apparenti associazioni tra malattia parodontale e PTB, sebbene anche questa associazione sia controversa in numerosi studi, tra cui un ampio studio randomizzato controllato nel quale il trattamento della malattia parodontale durante la gravidanza non riduce il tasso di PTB.

La migliore prova a sostegno della diffusione ematogena dei batteri orali nella cavità uterina è fornita da numerosi studi di Han et al. Il primo di questi era in un modello murino in cui i topi hanno ricevuto un'iniezione endovenosa (IV) di *F.nucleatum* vivo. Questo si è successivamente diffuso nell'utero e ha portato a esiti negativi della gravidanza. A seguito di ciò, Han et al. hanno tentato di mostrare il trasferimento di una *Bergeyella* sp. ceppo dalla cavità orale, al liquido amniotico (FA) in un caso umano di PTB. Lo studio ha identificato l'organismo in base alla sua sequenza 16S-23S di rDNA e ha concluso che, poiché l'omologia della sequenza era identica tra il liquido amniotico e i siti della placca sub gengivale, ciò ha dimostrato il trasferimento dalla cavità orale a FA. Han et al. hanno poi riportato un caso di studio di una donna con gengivite associata alla gravidanza che ha avuto un'infezione del tratto respiratorio superiore e conseguente



nascita di un bambino nato morto. *F. nucleatum* è stato isolato sia dalla placenta che dal neonato e la successiva analisi 16S-23S di rDNA di tamponi vaginali e rettali non è riuscita a rilevare la presenza dell'organismo. Tuttavia, è stato rilevato nelle placche sotto e sopragengivali e, nel caso della placca sottogengivale, l'apparente clone identico è stato rilevato in base alla somiglianza di sequenza. Sfortunatamente, il caso di studio non ha rilevato l'arco temporale collegato con la nascita del bambino nato morto alla raccolta dei campioni vaginali/rettali, che è importante per convalidare il mancato rilevamento di *F. nucleatum*. Questi casi di studio offrono le informazioni più solide fino ad oggi sul potenziale trasferimento batterico orale-uterino nell'uomo. Ulteriori lavori di Fardini et al. hanno mostrato un potenziale trasferimento di una serie di specie batteriche orali alla placenta murina tramite inoculazione endovenosa; tuttavia, il metodo di rilevamento nella placenta era basato sul DNA rispetto alla coltura. La ragione per cui studi basati sul DNA come questi sono controversi è che sebbene mostrino effettivamente la presenza di DNA microbico nella cavità uterina che corrisponde a quella di specie sinonimo di microbiota orale, non mostrano la presenza di cellule microbiche vitali. Recentemente, è stato ben pubblicizzato che il DNA libero di origine fetale viene trasportato dalla placenta nella circolazione materna, dove è facilmente rilevabile durante la gravidanza. Sulla base di ciò, sarebbe anche plausibile che il DNA microbico a basso peso molecolare possa attraversare il flusso sanguigno materno raggiungendo la cavità uterina e viceversa. La rilevazione del DNA microbico in questi campioni dimostra al meglio che tale DNA può essere diffuso dal flusso sanguigno materno alla cavità uterina. Detto questo, la sola presenza di DNA microbico nella cavità uterina può essere sufficiente per attivare risposte infiammatorie che culminano nel travaglio pretermine.

Sebbene la ricerca fino ad oggi offra prove sempre più promettenti che il microbiota orale possa infettare la cavità uterina attraverso il trasferimento ematogeno, sono necessari ulteriori lavori per scoprire definitivamente il loro ruolo nell'infezione intrauterina. A causa delle difficoltà

intrinseche con la coltura di organismi esigenti presenti in questi siti, è sempre più importante che vengano impiegati protocolli di rilevamento/caratterizzazione molecolare che rappresentino il microbiota vitale in questi campioni rispetto alle cellule lisate o al DNA a circolazione libera [20].

Diversi studi riportano infezioni intrauterine causate da specie microbiche che non sono abitualmente presenti nel tratto urogenitale. Nel 1996, in uno studio prospettico di coorte su 1020 donne incinte che valuta l'effetto della salute orale sugli esiti della gravidanza, Offenbacher et al. hanno osservato un aumento del rischio di PTB in donne sane con malattia parodontale da moderata a grave, avviando l'ipotesi che la malattia parodontale fosse un fattore di rischio per il PTB. Da allora, è stata stabilita una relazione reciproca tra PTB e malattia parodontale. Tre distinte linee di evidenza, inclusi studi epidemiologici (studi caso-controllati, studi prospettici), biologici e interventistici, hanno esplorato il legame tra flora e PTB. Tuttavia, i risultati di questi studi sono contrari in conflitto, con alcuni ricercatori che hanno trovato un'associazione tra malattia parodontale e PTB, mentre altri no. Pertanto, non sono state raggiunte conclusioni certe riguardo a questa relazione. L'evidenza epidemiologica, che comprendeva gli studi caso-controllo e di coorte, ha trovato vari gradi di associazione tra stato parodontale e PTB da solo, basso peso alla nascita da solo o PTB associato a basso peso alla nascita. Nel tentativo di comprendere meglio i meccanismi alla base della malattia parodontale-associazione con PTB, diversi studi microbiologici hanno esaminato il liquido amniotico, il siero materno e del cordone ombelicale e il fluido crevicolare gengivale. Sebbene i meccanismi biologici non fossero ben definiti, sono state proposte diverse ipotesi meccanicistiche che collegano la malattia parodontale alle contrazioni uterine precoci. L'Infezione da malattia parodontale deriva dall'aumento delle prostaglandine locali e sistemiche (es. PGE 2) e delle citochine (es. interleuchina (IL) -1, IL-6, fattore di necrosi tumorale- $\alpha$ ) che sono in grado di avviare le contrazioni uterine e promuovere un travaglio prematuro. Inoltre, la malattia parodontale può fungere da serbatoio di sottoprodotti

batterici come il lipopolisaccaride, che contribuisce anche ad aumentare i livelli di citochine proinfiammatorie e prostaglandine. La diffusione batterica determina la possibile disseminazione ematogena della flora orale commensale, compresi i patogeni parodontali, attraverso la circolazione, all'unità materno-fetale dove producono una risposta infiammatoria con attivazione dei neutrofili e rilascio di citochine proinfiammatorie.

Una recente revisione sistematica e meta-analisi di studi caso-controllo pubblicati comprendenti 10.418 pazienti, hanno riscontrato un aumento delle probabilità stimate per PTB nelle donne con malattia parodontale durante la gravidanza. Gli autori hanno concluso che la presenza di importanti fattori di confondimento i cui effetti non potevano essere affrontati precludeva la convalida dei risultati della meta-analisi. Altri studi caso-controllo e di coorte non hanno trovato associazioni tra malattia parodontale e PTB. Il fatto che il trattamento della malattia parodontale non sempre riduca il rischio di PTB sfida anche un'associazione tra malattia parodontale e PTB.

La differenza di opinioni tra gli studi può essere spiegata dalla differenza di definizioni utilizzate per la malattia parodontale, che riflettono diverse entità patologiche e gravità della malattia. Ulteriori indagini hanno suggerito che la risposta della gravidanza alla malattia parodontale può essere modulata dalle caratteristiche immunitarie e genetiche del feto e della madre, l'infiammazione dell'unità materno-fetale essendo amplificata da un particolare fenotipo materno. Pertanto, il ruolo del microbioma orale nel PTB rimane poco chiaro; ulteriori studi dovrebbero esplorare i vari aspetti di una relazione più complessa di quanto inizialmente ipotizzato. Rimangono molte domande a cui rispondere: qual è, se esiste, il ruolo del microbioma orale in assenza di malattie parodontali nel parto pretermine? Che proporzione di flora orale viene trasmessa all'utero e qual è lo scopo di questa trasmissione? Quando questa flora diventa patogena? La malattia parodontale è un fattore di rischio prevenibile. Poiché il trattamento della malattia parodontale non sempre previene il parto pretermine, quali altri fattori intervengono per

modulare le risposte biologiche? Ci sono alcune donne con malattia parodontale con un rischio più elevato di altre; in caso affermativo, perché? La promozione della diagnosi precoce e del trattamento della malattia parodontale prima e durante la gravidanza si rivelerebbe utile per la prevenzione del PTB nelle donne a rischio? [21]

### **3.3 Infiammazione sistemica e parto pretermine in donne con malattia parodontale**

Alla fine di una normale gravidanza a termine (più di 37 settimane) i livelli di PGE<sub>2</sub>, TNF- $\alpha$  e IL-1  $\beta$  aumentano fino a raggiungere livelli critici, che iniziano le contrazioni uterine e producono il parto. Tuttavia, durante la gravidanza e prima della fine del termine, la risposta immunitaria proinfiammatoria deve essere strettamente regolata all'interno dell'utero per evitare il rigetto immunitario del feto. Un aumento locale dei mediatori proinfiammatori può interrompere questo delicato equilibrio; pertanto, una risposta infiammatoria stimolata da un'infezione locale (es. malattia parodontale) nell'ambito di questo meccanismo contribuirebbe alla rottura prematura delle membrane e alla contrazione uterina, innescando così il parto pretermine o l'aborto spontaneo.

Pertanto, l'obiettivo del lavoro di Latorre Uriza et al. era analizzare le citochine IL-2, IL-6, IL-10 e TNF- $\alpha$  e mediatori dell'infiammazione come PGE 2 in pazienti in gravidanza a rischio di parto pretermine e le loro relazioni con la malattia parodontale.

Per raggiungere l'obiettivo preposto, è stato condotto uno studio pilota caso-controllo in cui sono state incluse donne in gravidanza con un'età gestazionale superiore a 20 settimane.

Sono stati analizzati 46 pazienti in gravidanza (23 casi e 23 controlli). I casi erano pazienti in gravidanza considerati a rischio di parto pretermine; i controlli erano donne in gravidanza non a rischio. L'esposizione valutata era una malattia parodontale come infezione locale;

l'infiammazione e la risposta infiammatoria sistemica sono state analizzate in base alla presenza di citochine come IL-2, IL-6, IL-10 e TNF-  $\alpha$ , nonché mediatori dell'infiammazione come PGE2.

I pazienti che hanno partecipato allo studio hanno fornito un campione di sangue e sono state ottenute due provette, una per analizzare i livelli di colesterolo, trigliceridi, HDL, LDL, glicemia basale ed ematocrito e una seconda per quantificare i livelli di citochine e PGE 2.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a una valutazione parodontale e la malattia parodontale è stata diagnosticata sulla base della classificazione Armitage del 1999.

Il campione era composto da 46 pazienti che sono stati divisi in due gruppi in base al rischio di parto pretermine. Il gruppo di casi era composto da 23 pazienti a rischio di parto pretermine o ad alto rischio (HR) e il gruppo di controllo era composto da 23 pazienti non a rischio o normali (N). L'età media era di 25,9 anni (DS = 6,4 anni) e l'età gestazionale media era di 29,4 settimane (DS = 4,3). Sono state determinate le seguenti diagnosi parodontali: due pazienti erano sani (4,3%), 21 avevano gengivite (45,7%) e 23 avevano parodontite cronica (50%).

La presente indagine ha rilevato che, con la comparsa della malattia parodontale e l'aumento della sua gravità (da salute a gengivite a parodontite cronica), anche i livelli di citochine (IL-2, IL-6, IL-10 e TNF-  $\alpha$ ) aumentavano e i valori più alti sono stati trovati in pazienti gravide con parodontite cronica. Questi risultati sono coerenti con i risultati di Zadeh (1999) e Van Dyke et al. (2013) che hanno indicato che l'infezione parodontale innesca un aumento di IL-5, IL-6, IL-4, IL-10, IL-3 e TNF-  $\alpha$  come risposta infiammatoria sistemica.

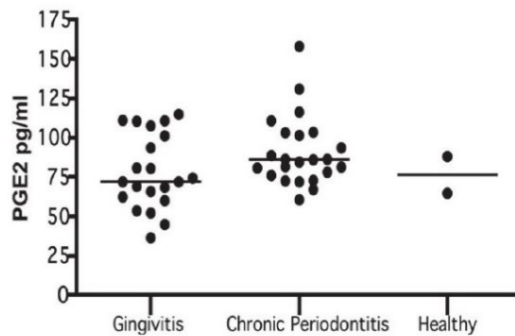


FIGURE 2: PGE<sub>2</sub> levels by periodontal diagnosis. Expression of PGE<sub>2</sub> in gingivitis (n=21), chronic periodontitis (n=23), and healthy (n=2). The PGE<sub>2</sub> levels was quantified by ELISA and compared between groups by a bivariate analysis. The data are represented by the median for each group.

Analizzando la PGE<sub>2</sub>, il presente studio ha mostrato che, all'aumentare della gravità della malattia parodontale, i livelli di PGE<sub>2</sub> aumentavano nelle donne in gravidanza. Questi risultati sono simili a quelli riportati da Konopka et al. (2003), i quali hanno scoperto che, in presenza di parodontite grave e generalizzata, il parto pretermine è 3,9 volte più probabile rispetto alle donne con un parodonto sano. Tra le donne con parto pretermine, concentrazioni significativamente più elevate di PGE<sub>2</sub> e IL-1  $\beta$  sono state trovate nel fluido crevicolare.

La presente indagine ha rilevato che i livelli di citochine (IL-2, IL-6, IL-10 e TNF-  $\alpha$ ) erano più alti nei pazienti ad alto rischio di parto pretermine, supportando quanto affermato in letteratura riguardo al ruolo che l'infiammazione le citochine giocano nei meccanismi che avviano il travaglio.

I risultati di questa indagine non hanno potuto determinare se la variazione differenziale del baseline del paziente nelle citochine infiammatorie e PGE<sub>2</sub> sia un fattore di rischio assoluto per la nascita pretermine o se esista un valore reale al di là del rischio di parto pretermine. Molte donne a rischio di parto pretermine, infatti, lo portano a termine.

In conclusione, avere una malattia parodontale può favorire l'esito del parto pretermine. Data l'evidenza scientifica che supporta sempre di più il ruolo della risposta infiammatoria sistemica

generata da infezioni remote (es. malattia parodontale) riguardo al parto pretermine, è utile e giustificato continuare la ricerca da parte di medici e dentisti per espandere il campione, in modo tale che sia possibile visualizzare il vero rischio che un'infezione cronica come la malattia parodontale potrebbe comportare per la gravidanza in una donna incinta [22].

L'ipotesi che i cambiamenti infiammatori sistemici e batteri non specifici siano coinvolti prevalentemente nell'associazione tra malattia parodontale ed esito avverso della gravidanza è stata approfondita in uno studio caso-controllo prospettico, longitudinale, non interventistico. Nello studio 45 donne con rottura prematura delle membrane (PPROM) e 26 controlli con gravidanze senza complicazioni sono stati esaminati in tre momenti temporali (T1: 20-34 settimane di gestazione; T2: entro 48 h dopo il parto; T3: 4-6 settimane dopo il parto). Gli esami effettuati includevano il prelievo sottogengivale, ematico, vaginale e della placenta per la valutazione microbiologica, delle citochine e dell'istologia.

Sono stati quindi studiati tre diversi compartimenti del corpo (sangue, liquido vaginale e gengivale) in tre momenti. Il risultato principale è la differenza nei livelli di citochine in diversi compartimenti nel gruppo di casi al momento della PPRM rispetto ai controlli. Ciò significa che è in corso un processo infiammatorio e gli schemi delle citochine suggeriscono che questo venga avviato nel compartimento parodontale, invadendo consecutivamente altri compartimenti del corpo. Tuttavia, ciò non avviene tramite la diffusione batterica poiché i metodi a base di acido nucleico e le colture microbiologiche non hanno rivelato un'associazione di colonizzazione batterica orale e vaginale né vaginale e placentare.

Il confronto dei livelli di citochine nei tre compartimenti corporei in tre punti temporali ha mostrato differenze significative tra pazienti con PPRM e controlli. All'inizio della PPRM l'infiammazione parodontale sembra già diminuire poiché l'IL-8 pro-infiammatoria e la CRP (proteina c-reattiva) sono diminuite rispetto ai controlli e una risposta immunitaria è già iniziata

quando l'IL-10 antinfiammatoria aumenta reattivamente nella gengiva. Nello stesso momento l'IL-8 e l'IL-6 proinfiammatorie, rispettivamente, sono aumentate nel sangue e nella vagina. Entrambe le citochine sono i primi marcatori di un'infezione iniziale. Ciò suggerisce che l'infezione inizia nel compartimento parodontale e inizia già a risolversi, mentre nel sangue periferico e nella vagina è ancora in corso in termini di cascata infiammatoria. Da T1 a T2 si riscontra la stessa situazione: mentre i marker infiammatori (IL-1b e IL-8) diminuiscono ulteriormente nella gengiva, IL-6 aumenta nel sangue e sia CRP che IL-10 aumentano nella vagina. Il valore informativo delle differenze nei livelli di citochine a T1 è enfatizzato dalla condizione che a 6 settimane dopo il parto (T3) i livelli di interleuchina in entrambi i gruppi non differivano in modo significativo. La risposta infiammatoria sembra regredire, il che è coerente con l'ipotesi infiammatoria sistemica,

I risultati delle indagini orali hanno mostrato un'associazione tra stato parodontale e PPRM e i parodontopatogeni orali erano più prevalenti nelle donne PPRM. È importante sottolineare che, sebbene i batteri parodontopatogeni siano stati rilevati nei campioni vaginali, in nessuna delle donne questi batteri sono stati trovati contemporaneamente nella vagina e nella bocca, corroborando l'ipotesi che l'infezione sistemica e non la diffusione batterica potrebbe essere un fattore che contribuisce allo sviluppo di PPRM. Ciò è ulteriormente supportato dalla constatazione che la flora anomala e la vaginosi batterica erano ugualmente frequenti sia nei casi che nei controlli, rispettivamente, al verificarsi della PPRM (timepoint 1). Lo squilibrio batterico vaginale sembra non essere la causa esclusiva della PPRM.

In sintesi, i risultati del nostro studio possono essere interpretati in linea con la nostra ipotesi iniziale che l'infezione sistemica, iniziata e innescata dalla malattia parodontale, potrebbe svolgere un ruolo nello sviluppo della PPRM. La diffusione o l'ascensione batterica sembrano non rappresentare l'unica causa fisiopatologica della PPRM. Al momento della PPRM è in



corso un'inflammatione sistemica e si ipotizza che la via infiammatoria piuttosto che l'infezione ascendente da sola contribuisca alla PPRM e, consecutivamente, al PTB [23].

## **CAPITOLO 4**

### **PREVENZIONE ORALE NELLA DONNA**

Data l'elevata prevalenza globale della malattia parodontale e gli esiti avversi della gravidanza ad essa associati, è fondamentale sviluppare strategie preventive e terapeutiche per prevenirli migliorando la salute orale [17].

Nel corso della vita di una donna, avvengono diversi cambiamenti a livello fisico che conseguentemente, possono far insorgere problemi che riguardano anche denti e gengive. Risulta molto importante, seguire alcune regole di igiene quotidiana, introdurre nel regime alimentare importanti nutrienti e cibi ricchi di vitamine, fluoro e calcio e naturalmente recarsi periodicamente dal dentista, per sottoporsi a visite di controllo specialistiche che possano prevenire eventuali problematiche e patologie a carico di denti e gengive [24].

#### **4.1 Tipi di prevenzione**

La prevenzione si distingue in primaria, secondaria e terziaria.

La prevenzione primaria allontana i fattori di rischio evitando l'insorgenza delle principali patologie che interessano il cavo orale (carie e malattia parodontale). L'igienista dentale è l'operatore sanitario che si occupa di prevenzione primaria, di educazione e terapia.

La prevenzione secondaria riguarda invece individui clinicamente sani che presentano un danno biologico già in atto, con lo scopo di intercettare la lesione prima che la malattia si manifesti clinicamente. Lo strumento della prevenzione secondaria è la diagnosi precoce.

La prevenzione terziaria limita e ripara i danni e si identifica con la riabilitazione e la prevenzione delle recidive.

Alla prevenzione va associata una corretta educazione, che consiste nella motivazione e nell'istruzione del paziente, al fine di renderlo responsabile delle scelte che attua nei confronti della salute del cavo orale.

Il mantenimento evita le recidive delle diverse patologie del cavo orale [25].

#### *4.1.1 Igiene orale*

L'igiene orale correttamente eseguita è il primo strumento di prevenzione delle patologie del cavo orale ed è indispensabile per il mantenimento della salute della bocca [25].

Per una corretta igiene orale è indispensabile lavarsi i denti con spazzolino e dentifricio dopo ogni pasto, quindi, almeno tre volte al giorno e utilizzare quotidianamente il filo interdentale in maniera corretta. Esiste evidenza scientifica che le corrette abitudini di igiene orale vadano acquisite durante l'infanzia, per poi essere rafforzate durante l'adolescenza.

In particolare, si consiglia di:

- spazzolare i denti dopo ogni pasto per un tempo di almeno 2-3 minuti;
- usare uno spazzolino dalla testina medio-piccola in modo da arrivare in tutte le zone della bocca; è preferibile che sia provvisto di setole artificiali di durezza media;
- sostituire lo spazzolino almeno ogni due mesi;
- spazzolare accuratamente tutti i denti sia quelli anteriori che quelli posteriori;

- completare la pulizia dei denti mediante l'uso regolare del filo interdentale che rappresenta un sistema insostituibile per eliminare la placca batterica dalle zone interdentali che non possono essere raggiunte dalle setole dello spazzolino. L'uso del filo non è consigliato in età evolutiva;
- usare possibilmente un dentifricio a base di fluoro.

Il fluoro rappresenta un altro valido aiuto nella prevenzione della carie poichè rende lo smalto più resistente e lo protegge dall'azione demineralizzante degli acidi della placca batterica [26].

#### *4.1.2 Educazione alimentare*

Una dieta appropriata rappresenta un importante contributo alla prevenzione delle malattie dei denti. È possibile ridurre la formazione della placca batterica limitando il consumo di dolci e di altri cibi ricchi di zuccheri; è poi consigliabile seguire una dieta equilibrata e ricca di frutta e verdura, alimenti contenenti vitamine e minerali essenziali (vitamine A, C e D, calcio, fosforo, potassio, sodio, ferro e magnesio) per la salute dei denti [26].

#### *4.1.3 Visite periodiche*

È importante sottoporsi regolarmente a visite periodiche dal proprio dentista di fiducia per identificare e poter curare, sin dalle prime fasi, eventuali processi patologici a carico dei denti e delle gengive. Altresì importanti ed opportune sono le sedute d'igiene orale professionale per la rimozione di placca e tartaro che si forma nelle zone dove è più difficile l'igiene domiciliare e maggiore il ristagno di saliva [26].

## 4.2 Prevenzione in gravidanza

Durante il periodo della gravidanza, la donna va incontro a cambiamenti fisiologici complessi dell'organismo che possono incidere negativamente sulla salute orale. Le modificazioni delle abitudini alimentari e dell'igiene orale, l'iperemesi gravidica mattutina e il reflusso esofageo possono provocare la demineralizzazione dei tessuti dentali con erosioni dello smalto e aumento del rischio di carie se non vengono pianificati opportuni interventi preventivi.

Inoltre, a causa delle modificazioni ormonali, vascolari e immunologiche associate alla gravidanza, i tessuti gengivali spesso manifestano una risposta infiammatoria esagerata nei confronti dei microbi patogeni dei biofilm orali e gengivali; durante la gravidanza è, quindi, frequente l'insorgenza o l'aggravamento di patologie dei tessuti parodontali, come gengivite, parodontite ed epulidi.

Il controllo delle malattie orali può migliorare significativamente la qualità della vita della gestante e ha il potenziale di ridurre la trasmissione dei batteri orali da madre a figlio.

L'attivazione di specifici protocolli di prevenzione rivolti alla gestante hanno l'obiettivo di:

- intercettare la paziente, in modo da effettuare la prima visita odontoiatrica entro il primo trimestre di gravidanza;
- eseguire visite periodiche di controllo e motivazione ogni tre mesi (inizio gravidanza, inizio 2° trimestre, inizio 3° trimestre, 2-3 mesi dopo il parto);
- formulare un protocollo di prevenzione rivolto al neonato;
- eseguire sedute di igiene orale professionale poco invasive e adatte allo stato di salute della gestante;
- fornire consigli dietetici;

- valutare la necessità di fluoroprofilassi [27].

#### *4.2.1 Educazione alla salute orale e rinforzo motivazionale*

Il primo, importantissimo passo non può prescindere dalla comunicazione e dalla motivazione. È importante informare la gestante che esiste una correlazione con il livello di salute orale, la presenza di parodontite e la frequenza dei pasti ricchi di zuccheri. Oltre a ciò bisogna tener presente che circa il 25% delle donne in età riproduttiva è affetta da carie dentale attiva o trattata e che tale situazione aumenta il rischio di insorgenza di carie dentale nel bambino.

Alla paziente che, a causa dell'iperemesi gravidica, è soggetta a frequenti episodi di vomito e nausea, che potrebbero causare erosioni dello smalto, bisogna consigliare di risciacquare la bocca, dopo le manifestazioni emetiche, con acqua in cui sia stato disciolto un cucchiaino di bicarbonato, al fine di neutralizzare l'acidità dell'ambiente orale. Bisogna inoltre consigliare l'utilizzo di spazzolini da denti con setole morbide e dentifrici a bassa abrasività e contenenti fluoro per prevenire danni alle superfici dei denti che, a causa del contatto con i succhi gastrici acidi, potrebbero risultare demineralizzate.

Potrebbe anche essere utile suggerire l'uso di chewing gum privi di zucchero o contenenti xilitolo dopo aver mangiato [27].

#### *4.2.2 Educazione alimentare*

È noto che l'alimentazione influisce sulla salute del cavo orale della gestante e sullo sviluppo del nascituro; è bene consigliare l'assunzione di cibi che garantiscano il giusto apporto di vitamine, calcio, proteine e fosforo.

Considerando inoltre, come descritto sopra, il possibile aumento del rischio di carie e la tendenza delle gravide a consumare frequenti spuntini, bisogna insistere nel disincentivare il consumo di cibi ricchi di carboidrati semplici. In ogni caso l'alimentazione deve essere quanto più possibile equilibrata ed eventualmente supervisionata da professionisti specializzati.

L'assunzione quotidiana di acido folico è attualmente raccomandata a tutte le donne che non escludono una gravidanza, per la prevenzione dei difetti del tubo neurale. Non esistono ancora evidenze definitive sul suo potenziale ruolo anche per la riduzione del rischio di altre anomalie congenite come la labiopalatoschisi. Tuttavia, è stata evidenziato un aumentato rischio di labiopalatoschisi nei figli di donne che seguono una dieta alimentare caratterizzata da ridotto apporto di frutta e verdura, principali fonti di folati [27].

#### *4.2.3 Igiene orale professionale*

Le sedute di igiene orale professionale possono essere programmate nel secondo trimestre adottando piani di trattamento in grado di assicurare alla paziente una situazione confortevole priva di stress (controllo del dolore, riduzione del tempo di attesa e della durata della seduta di terapia) e ridurre il rischio di complicanze [28].

Le sedute di igiene orale professionale, specie nell'ultimo trimestre, devono essere il più possibile mininvasive e non troppo prolungate in considerazione del fatto che la posizione potrebbe risultare per la donna non del tutto confortevole.

Inoltre, in considerazione dell'iperemesi mattutina collegata principalmente ai primi mesi di gravidanza è bene programmare appuntamenti pomeridiani e lontani dai pasti [27].

## **CAPITOLO 5**

### **CONCLUSIONI**

Dalla ricerca condotta è emerso che i tassi di nascita pretermine, la prima causa di mortalità e morbilità infantile, restano alti sia nei paesi ad alto che a basso reddito con grandi differenze nei tassi di natalità pretermine in tutto il mondo.

Il meccanismo principale associato al parto pretermine è l'infezione intrauterina ascendente poiché innesca PPRM e corioamnionite.

Nel contesto dell'infiammazione intra-amniotica causa di parto prematuro spontaneo, è stato recentemente approfondito il ruolo dell'inflammasoma, tuttavia non è stato stabilito un nesso causale tra la sua attivazione e il travaglio pretermine spontaneo nell'ambito dell'infiammazione intra-amniotica.

In merito ai presunti fattori di rischio del parto pretermine, questi sono numerosi e includono anche la malattia parodontale. In alcuni casi, tuttavia, la prematurità si verifica senza alcuna causa evidente.

Per quanto riguarda la malattia parodontale, sebbene il suo sviluppo sia legato all'accumulo di batteri e placca sui denti favorito da pratiche di igiene orale inadeguate, la presenza del biofilm microbico potrebbe non essere sufficiente per la sua patogenesi; la malattia parodontale, infatti, si verifica quando viene a mancare l'equilibrio tra il biofilm microbico e l'ospite a causa della disbiosi o della reazione immunitaria eccessiva dell'ospite presenza microbica. Tale squilibrio è complesso da analizzare, in quanto ci sono notevoli variazioni sia nella placca dentale che nella genetica dell'ospite e dei profili del sistema immunitario e si traduce in un aumento dello stato infiammatorio che porta al danno tissutale osservato nella malattia parodontale.



Nell'immunopatologia della malattia parodontale sono importanti T<sub>H</sub>9, T<sub>H</sub>17, T<sub>H</sub>22, le cellule T regolatorie e altri sottoinsiemi di cellule T<sub>H</sub> e varie citochine (come IL17), tanto che uno squilibrio nelle risposte di questi sottogruppi di cellule T<sub>H</sub> potrebbe indurre la malattia.

I fattori di rischio che contribuiscono allo sviluppo della malattia parodontale possono essere suddivisi in fattori di rischio modificabili, come fumo, scarsa igiene orale, diabete e gravidanza e fattori di rischio non modificabili, tra cui l'età e l'ereditarietà, comprese le malattie genetiche.

Nell'approfondire la relazione fra il parto pretermine e la malattia parodontale, due recenti meta-analisi hanno mostrato un'associazione positiva tra parto pretermine e parodontite materna. Tuttavia in una delle due gli studi analitici osservazionali inclusi riflettevano la mancanza di consenso internazionale per la diagnosi della parodontite materna e la variabilità dei potenziali fattori di confondimento considerati. Per questo motivo la comunità di ricerca dovrebbe affrontare questo dibattito accademico per consentire l'adeguata applicazione del metodo scientifico e per ottimizzare la salute pubblica e il processo decisionale clinico.

In uno studio caso-controllo condotto in Messico, invece, gengiviti, parodontiti e perdita dei denti sono state associate al parto pretermine. Questi risultati indicano una probabile associazione, ma devono essere confermati da studi ampi e ben progettati.

Per quanto riguarda il legame tra microbiota materno e parto pretermine, è emerso da uno studio caso-controllo che la presenza di batteri parodontopatogeni spiega la maggiore incidenza di malattia parodontale durante la gravidanza, ma questi fattori non interferiscono con l'aumento del PTB. Pertanto, è possibile che solo la malattia parodontale più grave e altre infezioni sistemiche siano in grado di alterare la cascata delle citochine che regolano il processo infiammatorio e hanno un effetto sulla comparsa del PTB.

L'articolo di revisione di Goldenberg et al. afferma che la ricerca fino ad oggi offre prove sempre più promettenti che il microbiota orale possa infettare la cavità uterina attraverso il

trasferimento ematogeno, ma sono necessari ulteriori lavori per scoprire definitivamente il loro ruolo nell'infezione intrauterina.

Infine, una recente revisione sistematica e meta-analisi di studi caso-controllo, ha concluso che il ruolo del microbioma orale nel PTB rimane poco chiaro; ulteriori studi dovrebbero esplorare i vari aspetti di una relazione più complessa di quanto inizialmente ipotizzato.

In merito alla relazione tra infiammazione sistemica, parto pretermine e malattia parodontale, da uno studio pilota caso-controllo è emerso che avere una malattia parodontale può favorire l'esito del parto pretermine. Data l'evidenza scientifica che supporta sempre di più il ruolo della risposta infiammatoria sistemica generata da infezioni remote (es. malattia parodontale) riguardo al parto pretermine, è utile e giustificato continuare la ricerca da parte di medici e dentisti per espandere il campione, in modo tale che sia possibile visualizzare il vero rischio che un'infezione cronica come la malattia parodontale potrebbe comportare per la gravidanza in una donna incinta.

## BIBLIOGRAFIA

[2] Helmo FR, Alves EAR, Moreira RAA, Severino VO, Rocha LP, Monteiro MLGDR, Reis MAD, Etchebehere RM, Machado JR, Corrêa RRM. Intrauterine infection, immune system and premature birth. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018 May;31(9):1227-1233. doi: 10.1080/14767058.2017.1311318. Epub 2017 Apr 20. PMID: 28423971.

[3] Jiang M, Mishu MM, Lu D, Yin X. A case control study of risk factors and neonatal outcomes of preterm birth. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2018 Dec;57(6):814-818. doi: 10.1016/j.tjog.2018.10.008. PMID: 30545533.

[4] Di Renzo GC, Tosto V, Giardina I. The biological basis and prevention of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018 Oct;52:13-22. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.022. Epub 2018 Feb 16. PMID: 29703554.

[5] Faro J, Romero R, Schwenkel G, Garcia-Flores V, Arenas-Hernandez M, Leng Y, Xu Y, Miller D, Hassan SS, Gomez-Lopez N. Intra-amniotic inflammation induces preterm birth by activating the NLRP3 inflammasome†. *Biol Reprod.* 2019 May 1;100(5):1290-1305. doi: 10.1093/biolre/iory261. PMID: 30590393; PMCID: PMC6698670.

[6] Vieira ACF, Alves CMC, Rodrigues VP, Ribeiro CCC, Gomes-Filho IS, Lopes FF. Oral, systemic and socioeconomic factors associated with preterm birth. *Women Birth.* 2019 Feb;32(1):e12-e16. doi: 10.1016/j.wombi.2018.02.007. Epub 2018 Mar 16. PMID: 29551483.

[7] Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller AB, Watananirun K, Bonet M, Lumbiganon P. The global epidemiology of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018 Oct;52:3-12. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.04.003. Epub 2018 Apr 26. PMID: 29779863.

[8] Delnord M, Zeitlin J. Epidemiology of late preterm and early term births - An international perspective. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2019 Feb;24(1):3-10. doi: 10.1016/j.siny.2018.09.001. Epub 2018 Sep 18. PMID: 30309813.

[9] Hetea A, Cosconel C, Stanescu AAM, Simionescu AA. Alcohol and Psychoactive Drugs in Pregnancy. *Maedica (Bucur).* 2019 Dec;14(4):397-401. doi: 10.26574/maedica.2019.14.4.397. PMID: 32153672; PMCID: PMC7035437.

[10] Berger R, Abele H, Bahlmann F, Bedei I, Doubek K, Felderhoff-Müser U, Fluhr H, Garnier Y, Grylka-Baeschlin S, Helmer H, Herting E, Hoopmann M, Hösli I, Hoyme U, Jendrececk A, Krentel H, Kuon R, Lütje W, Mader S, Maul H, Mendling W, Mitschdörfer B, Nicin T, Nothacker M, Olbertz D, Rath W, Roll C, Schlembach D, Schleußner E, Schütz F,

Seifert-Klauss V, Steppat S, Surbek D. Prävention und Therapie der Frühgeburt. Leitlinie der DGGG, OEGGG und SGGG (S2k-Niveau, AWMF-Registernummer 015/025, Februar 2019) – Teil 1 mit Empfehlungen zur Epidemiologie, Ätiologie, Prädiktion, primären und sekundären Prävention der Frühgeburt [Prevention and Therapy of Preterm Birth. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Registry Number 015/025, February 2019) - Part 1 with Recommendations on the Epidemiology, Etiology, Prediction, Primary and Secondary Prevention of Preterm Birth]. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2019 Oct;223(5):304-316. German. doi: 10.1055/a-0979-1028. Epub 2019 Oct 17. PMID: 31623006.

[11] Gasner NS, Schure RS. Periodontal Disease. 2020 May 18. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan–. PMID: 32119477.

[12] Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, Mealey BL, Papapanou PN, Sanz M, Tonetti MS. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol.* 2018 Jun;45 Suppl 20:S1-S8. doi: 10.1111/jcpe.12935. PMID: 29926489.

[13] Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers.* 2017 Jun 22;3:17038. doi: 10.1038/nrdp.2017.38. PMID: 28805207.

[16] Manrique-Corredor EJ, Orozco-Beltran D, Lopez-Pineda A, Quesada JA, Gil-Guillen VF, Carratala-Munuera C. Maternal periodontitis and preterm birth: Systematic review and meta-analysis. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2019 Jun;47(3):243-251. doi: 10.1111/cdoe.12450. Epub 2019 Feb 27. PMID: 30812054.

[17] Daalderop LA, Wieland BV, Tomsin K, Reyes L, Kramer BW, Vanterpool SF, Been JV. Periodontal Disease and Pregnancy Outcomes: Overview of Systematic Reviews. *JDR Clin Trans Res.* 2018 Jan;3(1):10-27. doi: 10.1177/2380084417731097. Epub 2017 Sep 25. PMID: 30370334; PMCID: PMC6191679.

[18] Márquez-Corona ML, Tellez-Girón-Valdez A, Pontigo-Loyola AP, Islas-Zarazúa R, Robles-Bermeo NL, Gonzalez-López BS, Medina-Solís CE. Preterm birth associated with periodontal and dental indicators: a pilot case-control study in a developing country. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019 May 7:1-6. doi: 10.1080/14767058.2019.1613363. Epub ahead of print. PMID: 31035800.

[19] Costa EM, de Araujo Figueiredo CS, Martins RFM, Ribeiro CCC, Alves CMC, Sesso MLT, Nogueira RD, da Conceição Saraiva M, Barbieri MA, Bettiol H, da Silva AAM, Thomaz EBAF. Periodontopathogenic microbiota, infectious mechanisms and preterm birth: analysis with structural equations (cohort-BRISA). *Arch Gynecol Obstet.* 2019 Dec;300(6):1521-1530. doi: 10.1007/s00404-019-05355-x. Epub 2019 Nov 1. PMID: 31677089.

[20] Payne MS, Bayatibojakhi S. Exploring preterm birth as a polymicrobial disease: an overview of the uterine microbiome. *Front Immunol.* 2014 Nov 27;5:595. doi: 10.3389/fimmu.2014.00595. PMID: 25505898; PMCID: PMC4245917.

[21] Vinturache AE, Gyamfi-Bannerman C, Hwang J, Mysorekar IU, Jacobsson B; Preterm Birth International Collaborative (PREBIC). Maternal microbiome - A pathway to preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016 Apr;21(2):94-9. doi: 10.1016/j.siny.2016.02.004. Epub 2016 Feb 28. PMID: 26936188.

[22] Latorre Uriza C, Velosa-Porras J, Roa NS, Quiñones Lara SM, Silva J, Ruiz AJ, Escobar Arregoces FM. Periodontal Disease, Inflammatory Cytokines, and PGE2 in Pregnant Patients at Risk of Preterm Delivery: A Pilot Study. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2018 Aug 1;2018:7027683. doi: 10.1155/2018/7027683. PMID: 30154640; PMCID: PMC6093048.

[23] Mohr S, Amylidi-Mohr SK, Stadelmann P, Sculean A, Persson R, Eick S, Surbek DV. Systemic Inflammation in Pregnant Women With Periodontitis and Preterm Prelabor Rupture of Membranes: A Prospective Case-Control Study. *Front Immunol.* 2019 Nov 7;10:2624. doi: 10.3389/fimmu.2019.02624. PMID: 31787985; PMCID: PMC6854050.

## SITOGRAFIA

[1]<https://www.aogoi.it/media/3787/157-179-parto-pretermine.pdf>

[14][https://www.ansa.it/canale\\_salutebenessere/notizie/salute\\_denti\\_gengive/risposte/2018/01/19/come-si-fa-diagnosi-di-malattia-parodontale-\\_c5dc8d70-cba3-468d-ae00bb03586afcea.html](https://www.ansa.it/canale_salutebenessere/notizie/salute_denti_gengive/risposte/2018/01/19/come-si-fa-diagnosi-di-malattia-parodontale-_c5dc8d70-cba3-468d-ae00bb03586afcea.html)

[15]<https://www.clinicamerli.it/merli/portfolios/la-malattia-parodontale/>

[24]<https://www.studioodontoiatricolombardo.com/blog/donne-e-prevenzione-dentale-ad-ogni-eta.html>

[25]<https://www.braga-bocchieri.it/odontoiatria-generale/igiene-orale/>

[26][http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2\\_6.jsp?lingua=italiano&id=723&area=Sorti%20salute&menu=patologie](http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=723&area=Sorti%20salute&menu=patologie)

[27]<https://www.rivistaitalianaigienedentale.it/protocollo-prevenzione-delle-patologie-orali-rivolto-alla-donna-gravidanza-al-neonato/>

[28]<https://www.andi.it/wp-content/uploads/2020/09/Q2.pdf>