

VAGINOSE BACTERIANA E TRABALHO DE PARTO PREMATURO: UMA ASSOCIAÇÃO NÃO MUITO BEM COMPREENDIDA

BACTERIAL VAGINOSIS AND PRETERM LABOR: AN ASSOCIATION NOT VERY WELL UNDERSTOOD

Ana Maria Fachini¹, Paulo Giraldo², José Eleutério Jr³, Cláudia Jacyntho⁴,
Ana Katherine Gonçalves⁵, Iara Linhares⁶

RESUMO

A vaginose bacteriana, doença extremamente freqüente em nosso meio, acomete a gestante brasileira em aproximadamente 20% dos casos e parece estar associada ao trabalho de parto prematuro, rotura prematura de membranas e baixo peso do recém-nascido. Mesmo que inúmeros trabalhos apontem para esta associação, não está claro se o tratamento deste quadro infeccioso durante a gestação com antibióticos de largo espectro poderia vir a beneficiar as mulheres e diminuir a prematuridade. A revisão científica proposta neste periódico tem a finalidade de atualizar conhecimentos sobre o assunto, dar uma visão sistematizada dos trabalhos realizados e enfatizar os possíveis fatores confundidores que dificultam o entendimento e a racionalização da importância ou não da investigação e tratamento desta doença durante o pré-natal.

Palavras-chave: vaginose bacteriana, trabalho de parto prematuro, gravidez, antibioticoterapia, vulvovaginites

ABSTRACT

The bacterial vaginosis, disease extremely frequently, compromise the Brazilian pregnant women in approximately 20% of cases and seems to be related to preterm labor, premature rupture of membranes and new born low weight. Even lots of studies point out this association, it is not clear if the treatment with antibiotic during the pregnancy could benefit these women, lowering the prematurity rates. A scientific review presented in this paper objects updating Knowledge about bacterial vaginosis and preterm labor and point out a comprehensive overview of the studies in this area focusing confounding factors which difficult the understanding and the rationale of the importance or not of screening and treatment of this disease during the pregnancy.

Keywords: bacterial vaginosis, preterm labor, pregnancy, antibiotic therapy, vulvovaginitis

ISSN: 0103-0465

DST – J bras Doenças Sex Transm 17(2): 149-152, 2005

O termo vaginose bacteriana (VB) é atribuído a uma síndrome na qual ocorre diminuição da quantidade de *Lactobacillus sp.* concomitante elevação de organismos anaeróbios, do tipo *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* e *Bacteróides*, entre outros¹. Os *Lactobacillus sp.* conferem ao ambiente vaginal um pH baixo que, habitualmente, varia entre 3,8 e 4,5, uma vez que produzem peróxido de hidrogênio (H₂O₂). A queda numérica e qualitativa dessas bactérias promove aumento do pH, facilitando, portanto, o crescimento das bactérias anaeróbicas que proliferam melhor em meio menos ácido. Esta inversão do equilíbrio da flora vaginal levará a uma perda da capacidade de produzir substâncias bactericidas, a um favorecimento do desenvolvimento de germes potencialmente nocivos e, principalmente, facilitará a aquisição e transmissão de partículas virais².

O metabolismo decorrente da proliferação das bactérias citadas acima promove um aumento da produção de aminas aromáticas

(putrescina e cadaverina) que volatilizam e produzem um odor fétido, comparado ao de peixe podre¹.

Em um estudo recente³ a análise das respostas de 2.900 mulheres (com e sem VB) observou-se que cerca de 58% das mulheres com VB e 57% daquelas sem VB, referiram a presença de odor anormal e corrimento vaginal (p = 0,70). Os dois sintomas clássicos da VB foram apenas ligeiramente mais prevalentes no grupo com VB³.

A associação entre prematuridade e VB sendo exaustivamente estudada, mas ainda não está totalmente esclarecida. Apesar da VB, cervicites gonocócicas e bacteremias assintomáticas terem uma forte associação com o TPP⁴, muito pouco se conhece a respeito dos mecanismos fisiopatológicos. Admite-se que a flora vaginal com VB produza endotoxinas que tornam algumas mulheres mais suscetíveis a iniciarem a cascata de citocinas e prostaglandinas que desencadeiam o trabalho de parto⁵. Pode haver ainda uma ascensão dos microrganismos, infectando a cérvix, a placenta e o líquido amniótico. Admite-se, inclusive, a possibilidade da produção de proteases pelos microrganismos que compõem a VB, determinarão a rotura de membranas⁶. Constatou-se que a produção de mucinases e sialidases (enzimas mucolíticas) pelos agentes presentes na vagina é maior nas mulheres com VB⁷. Essas enzimas poderiam interferir com a fisiologia dos tecidos, favorecendo a instalação de doença inflamatória pélvica, esterilidade, dor pélvica crônica, parto prematuro etc.^{8,9}

Foi na década de 1980 que os estudos acerca do assunto se iniciaram de forma mais incisiva. Eschenbach *et al.*¹⁰ foram uns dos pri-

¹Graduanda da Faculdade de Medicina da UNICAMP

²Prof. Livre-Docente do DTG/FCM/UNICAMP

³Pós-Graduando do DTG/FCM/UNICAMP

⁴Professora Adjunta Assistente Mestre da Universidade Souza Marques do Rio de Janeiro

⁵Prof. Assistente Adjunta da Universidade Federal do Rio Grande do Norte

⁶Prof. Dra. da Faculdade de Medicina da USP

meiros a iniciarem a investigação, já que a VB ainda não havia sido relacionada com infecções fora da vagina. O estudo incluiu 57 mulheres com TPP (≤ 37 semanas) ou com recém-nascidos (RN) de baixo peso e 114 mulheres com parto a termo. No primeiro grupo, 49% das mulheres apresentavam VB, sendo que no segundo grupo a taxa foi de 24%. Assim, o estudo mostrou dados muito sugestivos de que a VB devia estar ligada à prematuridade.

O mesmo resultado encontrado em 1986 quando foi diagnosticado VB em 43% das gestantes com TPP e em 14% das gestantes com parto a termo em um estudo que englobou 54 mulheres no estado de Oregon, USA¹¹. Ainda na década de 1980, a corioamnionite foi encontrada em 61% de 38 mulheres que evoluíram com TPP (<37 semanas) e somente em 21% das grávidas com parto a termo, sendo a *Gardnerella vaginalis* (26%) o segundo microrganismo mais identificado, seguido do *Ureaplasma urealyticum* (47%).¹²

No início dos anos 1990, encontrou-se um índice de 18,7% de VB em 202 mulheres. O risco relativo para TPP nestas mulheres foi de 2,6. Este risco elevava-se para 3,8 quando, além da VB, essas mulheres apresentavam os *Mobiluncus sp.* na mucosa vaginal.¹³

Outro estudo, analisando 428 mulheres com TPP e outras 568 com parto a termo, identificou 12% de *Gardnerella vaginalis* no primeiro grupo e apenas 6% no segundo. Quando o TPP foi abaixo de 34 semanas de gestação a prevalência foi ainda maior: 17% de *Gardnerella vaginalis* e 50% de *Bacteroides ssp.*¹⁴

As taxas de prevalência da VB na gestação apesar de muito variáveis parecem estar diminuídas, provavelmente pelo uso indiscriminado dos derivados imidazólicos, (metronidazol), ou mesmo pelo diagnóstico mais apurado e rigoroso da vaginose bacteriana.

À época da realização do diagnóstico da vaginose bacteriana no período gestacional passou a ser encarada como determinante da importância nesta doença. Na Indonésia foram analisadas 490 mulheres entre 16 e 20 semanas de gestação e entre 28 e 32 semanas de gestação. Desses dois grupos, uma associação significativa entre VB e prematuridade foi observada apenas no primeiro grupo, no qual a prevalência de TPP foi quase o dobro da encontrada no segundo grupo¹⁵. O mesmo foi observado em uma investigação que englobou 783 mulheres: a associação foi confirmada naquelas em que foi diagnosticada VB no início da gravidez, entre 16 e 24 semanas¹⁶. Associações fortemente significativas ($p = 0,001$) foram observadas entre VB com TPP e RPM em um grupo de 1006 pacientes consultadas entre 16 e 28 semanas de gestação, onde a prevalência de 11,53% de VB foi encontrada. Obteve-se um risco relativo de 82,53 para evolução para TPP nas mulheres com VB diagnosticada no início da gravidez.¹⁷

Alguns autores concluíram que o rastreamento para VB assintomática durante o pré-natal e seu tratamento nos casos positivos ($p = 0,0001$) é um método eficaz para reduzir de maneira significativa o trabalho de parto prematuro¹⁸.

Além disso, trabalhos mostram ainda que a VB, além do TPP, está ligada ao baixo peso do RN principalmente em mulheres negras, sendo a frequência de VB nesse grupo racial até três vezes maiores do que em mulheres brancas.¹⁹ Interessante destacar que doenças periodontais também podem associar-se com a ocorrência de TPP, provavelmente por um mecanismo via hematogênica uma vez que culturas de líquido amniótico revelam que o microrganismo mais envolvido é o *Fusobacterium nucleatum*, uma espécie comumente encontrada na microbiota oral.²⁰

Por outro lado, alguns trabalhos realizados na mesma época e outros mais recentes, não encontraram uma correlação tão evidente entre VB e TPP. Alguns autores identificaram a VB em 15% das mulheres entre 15 e 20 semanas de gestação e em 8% daquelas entre

27 e 32 semanas, não havendo qualquer diferença com aquelas mulheres sem vaginose bacteriana no mesmo período²¹. Outros pesquisadores não encontraram qualquer associação, afirmando que a VB não era um fator de risco importante para parto prematuro²².

Investigando-se a presença de *Ureaplasma urealyticum* e VB em 84 mulheres com parto pré-termo e em outras 400 com parto a termo, também não encontraram associações significativas, sendo este o único trabalho onde o diagnóstico da VB foi feito no momento do trabalho de parto instalado²³.

Analisando 354 mulheres, das quais 24 (6,8%) apresentavam VB, o TPP entre 33 e 35 semanas de gestação não foi relacionado significativamente com a VB, mas quando a observação foi feita abaixo de 33 semanas gestacionais, houve uma associação significativa com a flora vaginal: 25% das mulheres que evoluíram para TPP apresentavam flora anormal²⁴.

Em estudo de metanálise, *Tebes et al.*²⁵ concluíram que é de valia tratar VB em populações de mulheres com fatores de risco para TPP (exemplo: parto prematuro anterior) para prevenir uma nova ocorrência do mesmo evento. Em nulíparas, o tratamento é recomendado apenas quando outros fatores de risco estão presentes, como infecção por clamídia e gonorréia, não havendo a necessidade de rastreamento em mulheres de baixo risco não é sugerido.

Em trabalho de metanálise, após revisão de 18 artigos publicados, encontrou-se que o diagnóstico de VB no início da gestação é um forte fator de risco para TPP ($RR = 2,19$) e também para aborto espontâneo ($RR = 9,91$). Riscos ainda maiores foram encontrados em casos nos quais o rastreamento foi realizado com menos de 16 semanas de gestação ($RR = 7,55$) e também quando este foi inferior a 20 semanas ($RR = 4,20$).

Em 2001, o National Institute of Child Health and Human Development realizou triagem para tricomoníase por cultura específica seguida de tratamento com metronidazol em grávidas. O TPP ocorreu em 19% do grupo tratado contra 10,7% no grupo-placebo. Concluíram que tratamento de grávidas com tricomoníase assintomática não previne TPP e por isso, a triagem rotineira seguida de tratamento em grávidas assintomáticas não está recomendada.²⁷ Os mesmos autores em 2003 demonstraram que o tratamento de grávidas com tricomoníase, utilizando metronidazol, aumentou significativamente o risco de TPP quando comparado ao grupo-placebo.²⁸ Outro estudo randomizado corroborou o efeito deletério do metronidazol na gravidez.²⁹

Em 2004, realizou-se um estudo de metanálise sobre tratamento de infecções vaginais para prevenir TPP já que vários pesquisadores tentaram mostrar que o tratamento dessas infecções pode prevenir o TPP⁸. A vaginose bacteriana vem sendo consistentemente associada ao aumento do risco de TPP, mas não é sabido se realmente a VB causa TPP ou se é apenas um marcador³⁰. Nesta metanálise, 11 estudos sobre tratamento de VB na gravidez foram incluídos e não houve associação significativa entre VB e TPP. Entretanto, havia heterogeneidade estatística entre eles. Outros seis estudos avaliaram a associação entre tratamento de VB e TPP quando as mães eram de alto risco, ou seja, já tenham tido TPP em gravidezes anteriores. Três desses estudos mostraram benefício significante com o tratamento e dois deles não viram diferença com ou sem tratamento.

Fica clara a idéia de que por mais que os estudos de metanálise tentem equalizar os trabalhos, existem muitas falhas metodológicas que dificultam entender porque o tratamento da VB não consegue diminuir os índices de trabalho de parto prematuro.

Talvez algumas conjecturas sirvam para esclarecer as dificuldades encontradas na interpretação desses achados:

- 1- Muitos trabalhos fazem o tratamento da VB em fases precoces da gestação. Não mencionam se fizeram o seguimento microbiológico do quadro, não sendo possível saber se houve cura completa ou mesmo se houve recorrência da VB algumas semanas após o término da medicação.
- 2- Ao se tratar a VB, não se sabe se o metronidazol seria realmente a melhor opção de tratamento no período gestacional e tampouco se o tempo empregado é suficiente.
- 3- Como é sabido, a VB constitui-se em uma síndrome onde há o desaparecimento dos *Lactobaccillus* sp. (LB) muito mais que o aparecimento de germes anaeróbios. Portanto, combater os microorganismos mais prevalentes na VB, não garante a recolonização do meio vaginal pelos LB produtores de peróxido de hidrogênio.
- 4- A investigação da VB no período gestacional é feita habitualmente nas fases precoces da gestação, principalmente entre 24 e 32 semanas. Durante o trabalho de parto prematuro propriamente dito, não há uma avaliação sistemática. Não se sabe, portanto, se os mecanismos propostos de desencadeamento do TPP estão instalados ou não neste momento.

Diante das controvérsias existentes e dos resultados dos estudos de metanálise que apontam para o fato de que triar e tratar infecções vaginais na população geral grávida assintomática parece não reduzir as taxas de TPP e baixo-peso ao nascer, o ideal seria individualizar os casos com maior risco, tanto antecedente de TPP quanto a concomitância de cervicite.

O CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) reconheceu em 2002 que a “Avaliação para VB deve ser realizada na primeira visita pré-natal para pacientes assintomáticas que tenham alto risco para TPP, isto é, pacientes com história prévia de prematuridade. As evidências atuais não permitem que se procure rotineiramente a VB”.⁸

Acreditamos que co-infecções constituam outro grupo de alto risco no qual devemos triar e tratar a VB na gravidez, dando preferência a outros antibióticos já consagradamente utilizados no ciclo grávido-puerperal. Novas pesquisas deverão ser realizadas nesse sentido, caracterizando os grupos de risco que merecem a triagem sistemática, além do grupo já estabelecido na literatura. Devemos lembrar que a vaginose é polimicrobiana e outras bactérias desconhecidas fazem parte do sistema alterado. Recentemente foi descrito um coccobacilo resistente ao metronidazol, o *Atopobium vaginal*, em número crescente de pacientes com VB³¹. Esse microrganismo foi caracterizado em 1999 e produz grande quantidade de ácido láctico, tendo sido mal identificado originalmente como uma espécie de lactobacilo. Ele e outros microrganismos desconhecidos podem ser determinantes de grupos mais suscetíveis, assim como a resposta inflamatória em nível molecular, particularmente no colo uterino.

Talvez as mulheres fumantes e subnutridas devam também ser triadas sistematicamente, por apresentarem maior risco para TPP.

Em estudo recente com 890 mulheres com VB e 890 controles, o fumo foi apontado como um dos grandes cofatores para a vaginose bacteriana, assim como a não utilização de condom e o uso de contraceptivos orais.³² É fato científico que o fumo, por si só, esteja fortemente associado ao TPP e baixo peso ao nascer.

Diante de tudo o que foi exposto, observa-se nitidamente que há muito ainda que ser investigado, não tendo ficado muito claro se a associação encontrada poderia justificar uma “causa-efeito” entre a VB e o trabalho de parto prematuro. Mais evidências necessitam ser levantadas, pois o entendimento da fisiopatogênese da inter-relação entre as infecções genitais e o trabalho de parto prematuro poderia

vir a minimizar sobremaneira os problemas social, econômico e orgânico seríssimos do parto prematuro. O assunto ainda não está concluído. Há um grande interesse que as investigações continuem, pois eventualmente, o tratamento da VB, desde que adequadamente feito e em tempo apropriado, poderia vir a diminuir o parto prematuro e a mortalidade neonatal.

Parece, a nosso ver, que ainda é de suma relevância a busca ativa da VB durante a gestação, nos três diferentes trimestres, com critérios coerentes e constantes, tratamento apropriado e seguimento microbiológico dessas mulheres. Dessa forma teremos, em pouco tempo, uma análise crítica sobre a importância da VB na gestação, bem como a influência do tratamento correto no trabalho de parto prematuro, rotura prematura de membranas e prematuridade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Linhares IM, Bagnoli VR, Halbe HW. Vaginose bacteriana, candidose e tricomoníase. In: Halbe, HW. Tratado de Ginecologia. 2ª ed, São Paulo: Rocca. 1994. p. 875-80.
2. Giraldo PC, Ribeiro Filho AD, Simões JA, Gomes FAM, Magalhães J. Vulvovaginites- Aspectos habitualmente não considerados. J Bras Ginec 1997; 107(4):83-93.
3. Klebanoff MA, Schwebke JR, Zhang J. *et al.* Vulvovaginal symptoms in women with bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol*, 2004; 104(2):267-72.
4. Cram LF, Zapata MI, Toy EC, Baker BRD. Genitourinary infections and their association with preterm labor. *Am Fam Physician* 2002; 65(2):241-8.
5. Morris M, Nicoll A, Simims I, Wilson J, Cachpole M. Bacterial vaginosis: a public health review. *Br J Obstet Gynaecol* 2001; 108(5):439-50.
6. Martius J, Eschenbach DA. The role of bacterial vaginosis as a cause of amniotic fluid infection, chorioamnionitis and prematurity - a review. *Arch Gynecol Obstet* 1990 247(1):1-13.
7. Mcgregor JA, French JI, Jones W, Milligan K, Mckinney PJ, Patterson E, Parker R. Bacterial vaginosis is associated with prematurity and vaginal fluid mucinase and sialidase: results of a controlled trial of topical clindamycin cream. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170(4):1048-59.
8. Riggs MA, Klebanoff MA. Treatment of vaginal infections to prevent preterm birth: a meta-analysis. *Clin Obstet Gynecol* 2004; 47(4):796-807.
9. Mcgregor JA, French JI. Bacterial vaginosis in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2000; 55(5 Suppl 1):S1-19.
10. Eschenbach DA, Gravett MG, Chen KC, Hoyme VB, Holmes KK. Bacterial vaginosis during pregnancy. An association with prematurity and postpartum complications. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1984; 86:213-22.
11. Gravett MG, Hummel D, Eschenbach DA, Holmes KK. Preterm labor associated with subclinical amniotic fluid infection and with bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 1986; 67(2):229-37.
12. Hillier SL, Martius J, Krohn M. *et al.* Case-control study of chorioamnionitis infection and histologic chorioamnionitis in prematurity. *N Engl J Med*, 1988, 319 (15): 972-8.
13. Mcgregor JA, French JI, Richter R. *et al.* Antenatal microbiologic and maternal risk factors associated with prematurity. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163(5 Pt 1):1465-73.
14. McDonald HM, O'loughlin JA, Jolley P, Vigneswaran R, McDonald PJ. Vaginal infection and preterm labor. *Br J Obstet Gynaecol*; 1991; 98(5):427-35.
15. Riduan JM, Hillier SL, Utomo B. *et al.* Bacterial vaginosis and prematurity in Indonesia: association in early and late pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1993, 169 (1): 175-8.
16. Hay, P. E.; Lamont, R. F.; Taylor-Robinson, D. *et al.* Abnormal bacterial colonisation of the genital tract and subsequent preterm delivery and late miscarriage. *Br Med J* 1994; 308(6924):295-8.
17. Purwar M, Ughad S, Bhagat B. *et al.* Bacterial vaginosis in early pregnancy and adverse pregnancy outcome. *J Obstet Gynaecol Res* 2001; 27(4):175-81.
18. Kiss H, Petricevic L, Husslein P. Prospective randomised controlled trial of an infection screening programme to reduce the rate of preterm delivery. *Br Med J* 2004; 329(7462):371-3.
19. Paige DM, Augustyn M, Adih WK. *et al.* Bacterial vaginosis and preterm birth: a comprehensive review of the literature. *J Nurse Midwifery* 1998; 43(2):83-9.

20. Hill GB. Preterm birth: associations with genital and possibly oral microflora. *Ann Periodontol* 1998; 3(1):222-32.
21. Helou J, Heness Y, Shalev E. Association of bacterial vaginosis in pregnancy with preterm delivery. *Harefuah*, 1996; 131(3-4):83-5.
22. Oakeshott P, Kerry S, Hay S, Hay P. Bacterial vaginosis and preterm birth: a prospective community-based cohort study. *Br J Gen Pract* 2004; 54(499):119-22.
23. Povlsen K, Thorsen P, Lind I. Relationship of *Ureaplasma urealyticum* biovars to the presence or absence of bacterial vaginosis in pregnant women and to the time of delivery. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20(1):65-7.
24. Goffinet F, Maillard F, Mihoubi N, Kayem G. *et al.* Bacterial vaginosis: prevalence and predictive value for premature delivery and neonatal infection in women with preterm labour and intact membranes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 108 (2):146-51.
25. Tebes CC, Lynch C, Sinnott J. The effect of treating bacterial vaginosis on preterm labor. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2003; 11(2):123-9.
26. Leitich H, Bodner-Adler B, Brunbauer M, Kaidler A. *et al.* Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(1):139-47.
27. Klebanoff, M.A.; Schwebke, J.R.; Hauth, J.C. *et al.* Failure of metronidazole to prevent preterm delivery among pregnant women with asymptomatic trichomonas vaginalis infection. *N Engl J Med* 2001; 345(7):487-93.
28. Carey JC, Klebanoff MA. What have learned about vaginal infections and preterm birth? *Sem Perinatol* 2003; 27(3):212-6.
29. Kigozi GG, Brahmabhatt H, Wabwiremangen F. *et al.* Treatment of trichomonas in pregnancy and adverse outcomes of pregnancy: A subanalysis of a randomised trial in Rakay, Uganda. *J Obstet Gynecol* 2003; 189(5):1398-400.
30. Schwebke JR, Hillier SL, Sobel JD, McGregor JA, Sweet RL. Validity of the vaginal gram stain for the diagnosis of bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol*, 1996; 88 (4):573-6.
31. Ferris MJ, Masztal A, Aldridge KE, Fortenberry JD, Fidel PL, Martin DH. Association of *Atopobium vaginalis*, a recently described metronidazole resistant anaerobe, with bacterial vaginosis. *BMC Infect Dis* 2004; 4(1):1-8.
32. Smart S, Singal A, Mindel A. Social and Sexual factors for bacterial vaginosis. *Sex Transm Infect* 2004; 80(1):58-62.

Endereço para correspondência:

PAULO GIRALDO

Rua Dom Francisco de Campos Barretos, 145
Nova Campinas, Campinas, SP. CEP: 13092-360
E-mail: giraldo@unicamp.br

Recebido em: 13/02/05

Aprovado em: 10/06/05