

VAGINOSE BACTERIANA ASSOCIADA AO PARTO PREMATURO

Preterm birth associated to bacterial vaginosis: Prevalence and results related to the clinical conducts for women.

Ana Paula V. S. Esteves¹; Lucas B. C. Gonçalves²; Ryan de B. S. Oliveira²; Soraya T. Gaya²; Vitória F. Silva²

Descritores: Vaginose Bacteriana; Lactobacillus; Parto Prematuro; Gravidez.
Keywords: Bacterial Vaginosis; Lactobacillus; Preterm Birth; Pregnancy.

RESUMO

Introdução: No estudo realizado, foi avaliado se a vaginose bacteriana teria alguma relação com o parto prematuro, favorecendo sua ocorrência, comprovando com dados que demonstrem o perfil sociodemográficos de pacientes que tenham sofrido de apenas um ou ambos eventos. **Metodologia:** foram feitas revisões bibliográficas de artigos disponíveis no PUBMED, Medline, Cochrane Database, International guidelines of medical societies. Foram selecionados artigos em português, inglês, francês e chinês entre o ano de 2010 à 2017 utilizando os termos Vaginose Bacteriana, Parto Prematuro, Lactobacillus e Gravidez. **Resultados:** Através das fontes pesquisadas foram discutidas questões epidemiológicas em relação as doenças, como idade, etnia, localização geográfica e hábitos de vida, bem como sua prevalência nessas populações, e se os tratamentos farmacológicos e não farmacológicos auxiliam ou alteram o desfecho da vaginose bacteriana associada ao parto prematuro. **Conclusão:** Todos os artigos confirmaram que a vaginose bacteriana possa ser causa do parto prematuro. Nas questões epidemiológicas os resultados dos artigos foram concordantes com os fatores de riscos existentes para a vaginose bacteriana, e demonstraram que certas populações estão mais propensas a doença devido a maiores exposições aos fatores de risco. Quanto ao tratamento, foi concluído que o rastreamento e tratamento da vaginose bacteriana antes do termo não reduziu significativamente o número de casos de parto prematuro.

ABSTRACT

Preface: In the study, was evaluated if the bacterial vaginosis is related with preterm birth, increasing the cases, proving with sociodemographic profiles of patients who had one or both events. **Methodology:** We did bibliographic reviews of articles on PUBMED, Medline, Cochrane Database, International guidelines of medical society. A selection of articles in french, english,

¹ Prof.^a Dr^a do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO

² Graduando do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO

chinese and portuguese between the years 2010 and 2017 searching for terms Bacterial Vaginosis, Preterm Birth, Lactobacillus and Pregnancy. **Results:** Through the sources, epidemiological issues were discussed in relation to diseases, like age, etnie, geographical localization, lifestyle, the prevalency on the populations, and if the treatment with farmacological drugs and non-farmacological drugs influence on the bacterial vaginosis associated with preterm birth. **Conclusion:** All articles studied confirmed that bacterial vaginosis can be the cause of preterm birth. Epidemiological results comprove that certain populations are more prone due to more exposure to risk factors. In the treatment, it was concluded that the diagnosis and the treatment before term didn't reduce the number of premature births.

INTRODUÇÃO

A microbiota vaginal na maioria das mulheres é marcada pela presença de espécies Lactobacillus, sendo assim sua ausência pode causar uma série de consequências, particularmente em gestantes, como o parto prematuros. A investigação de vaginose na gravidez pode alertar além da prematuridade para outros eventos, tais como: rotura prematura de membranas ovulares, corioamnionite e infecções materno-fetais^[1].

A vaginose bacteriana resulta no desequilíbrio na flora vaginal por meio da multiplicação de bactérias anaeróbias e desaparecimento dos Lactobacilos protetores. O diagnóstico é feito com base em uma combinação de sintomas, achados de exame físico e nos testes laboratoriais, com isso são utilizados critérios de Amsel ou coloração de gram por meio do escore de Nugent que permitem seu diagnóstico. Novos testes laboratoriais detectam o dna da Gardnerella vaginalis ou a atividade do fluido vaginal com sensibilidade e especificidade similar ao método gram^[2].

A conexão entre vaginose bacteriana e parto prematuro espontâneo é baixa, com razão de chances entre 1, 5 e 2 nos estudos mais recentes. O teste associado ao tratamento na população global não mostrou benefício na prevenção do parto prematuro espontâneo, além disso, na população assintomática de baixo risco não foi possível obter resultados satisfatórios. Em relação à população de alto risco, principalmente com história de parto prematuro, não tem sido vantajoso rastrear e tratar para prevenir o parto prematuro espontâneo, diferentemente da associação deste último com infecção bacteriana materno-fetal; nesse caso detectar e tratar a infecção de forma precoce, assim como a vaginose é um consenso^[3].

Em relação aos cuidados farmacológicos prestados a mulher que apresenta vaginose bacteriana, temos o metronidazol ou clindamicina como eficazes no seu tratamento. É

recomendável prescrever em casos de vaginose bacteriana sintomática^[3]. Além disso, particularmente em casos recorrentes a higiene é um aspecto que deve ser discutido, trazendo para a paciente a questão em educação de saúde.

Com o intuito de reduzir o parto prematuro espontâneo de causa inflamatória, a escolha do antibiótico é feita com base na ativação contra anaeróbios e ser seguro para a mãe e a criança^[3]. Entretanto, uma metanálise de 2013 mostrou que o tratamento oral ou tópico de vaginose na gravidez não previne parto prematuro, mesmo se houver história prévia de trabalho de parto prematuro, apresentando grau de evidência A^[4].

Justificativa

Uma vez que a vaginose bacteriana é a vulvovaginite mais incidente, seria fundamental entender possíveis complicações relacionadas a sua etiopatogenia. Assim, podemos encontrar no parto prematuro como um de seus representantes, conhecer as relações e porque isso de fato ocorre, sem contar os cuidados farmacológicos e não farmacológicos que podem ser prestados a mulher justificam o trabalho.

OBJETIVOS

Primário: Descrever a microbiota vaginal normal e suas possíveis alterações, com destaque para vaginose bacteriana, apresentando uma sucinta caracterização e definição desse processo, assim como seus critérios diagnósticos, atribuindo possíveis consequências negativas durante gestações e medidas possíveis a serem adotadas.

Secundários: Estabelecer se a vaginose bacteriana é um fator de risco para o parto prematuro e se os cuidados prestados farmacológicos e não farmacológicos à mulher podem reduzir os riscos do desenvolvimento do trabalho de parto antes de 37 semanas. Além de tentar entender se esses cuidados são de fato válidos de acordo com estudos atuais (2010-2018).

MÉTODOS

Revisão Sistemática sem metanálise, com base em artigos encontrados nos portais Pubmed/Medline, BVS, Cochrane Database e International guidelines of medical societies, sendo a análise de artigos feitas por 4 pesquisadores independentes. Foram selecionados artigos entre o ano de 2010 à 2017 nos idiomas inglês, francês e português. Não houve critérios de exclusão por idioma. Os critérios de inclusão e exclusão envolveram a busca de DeCS (Descritores em Ciências e Saúde) nas plataformas de dados com os seguintes descritores: Vaginose Bacteriana, Parto Prematuro, Lactobacillus, Lactobacillus e Gravidez.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Vulvovaginites são definidas como condições que envolvem sintomas de descarga vaginal anormal, odor, irritação, queimadura ou coceira. As causas mais comuns envolvem vaginose bacteriana (40 a 50%), candidíase vulvo-vaginal (20-25%) e tricomoníase (15-20%). O diagnóstico da vaginose é tradicionalmente feita pelos critérios de Amsel e coloração de gram como padrão diagnóstico^[5].

A vaginose bacteriana é uma alteração da flora bacteriana vaginal normal que acarreta a diminuição do número de lactobacilos produtores de peróxido de hidrogênio e aumento do número de bactérias predominantemente anaeróbicas. Sendo que essas últimas, são encontradas em menos de 1% da flora de mulheres normais, com destaque para agentes como *Gardnerella vaginalis* e *Mycoplasma hominis*^[5].

A *Gardnerella vaginalis* desempenha um papel importante com duas formas genomicamente diferentes: um comensal (fracamente aderente às células epiteliais), o outro patógeno (fortemente aderente às células epiteliais); a composição da flora dos lactobacilos também deve ser levada em consideração: *L. iners* pode ser um marcador de desequilíbrio ecológico vaginal, enquanto *L. crispatus* é mais freqüentemente encontrado na flora vaginal normal. Esses achados podem influenciar a composição de futuros probióticos^[6].

Os critérios de Amsel envolvem na macroscopia um corrimento homogêneo, fino, descarga vaginal semelhante a leite, PH vaginal maior que 4,5 na microscopia presença de clue e comma cells e o Whiff test revela odor de peixe podre ao alcalinizar secreções vaginais. São necessários pelo menos 3 dos 4 critérios para confirmação diagnóstica^[5].

Vaginose é um dos mais comuns problemas na prática clínica e umas das razões que leva o paciente a visitar seu ginecologista, sendo reconhecido complicações obstétricas (abortamento espontâneo recorrente, rotura prematura de membranas ovulares, parto prematuro, corioamnionite e baixo peso ao nascer independente de outros fatores de risco) e ginecológica (neoplasia intraepitelial cervical, doença inflamatória pélvica, endometrite, infecções após cirurgias ginecológicas, cervicites e infecções do trato urinário)^[5].

A prevalência da vaginose bacteriana é variável conforme a etnia, segundo Kenyon et, al, demonstrando que as taxas na África do Sul são de 58%, enquanto na Austrália chegam a 4,7%, concluindo que a vaginose bacteriana ocorre mais em populações africanas do que em europeias e asiáticas^[7]. Após um estudo envolvendo 160 mulheres não grávidas com corrimento vaginal sintomático, a prevalência global de vaginose bacteriana foi de 24,4% com base nos critérios de Nugent, apresentado na tabela 1 e interpretado na tabela 2^[8]. Tais critérios são divididos da seguinte maneira:

Tabela 1: Critérios avaliativos de Nugent.

Lactobacilos	Score	<i>Gardnerella,</i>	Score	Bacilos Gram	Score
--------------	-------	---------------------	-------	--------------	-------

		Bacterioides		negativos	
30≥	0	0	0	0	0
5-30	1	<1	1	<1	1
1-4	2	1-4	2	1-4	2
<1	3	5-30	3	5-30	3
0	4	30≥	4	30≥	4

Tabela 2: Interpretação do Score totalizado.

Score total	Presença de Clue Cells	Padrão
0-3	Negativo	Normal
4-6	Negativo	Intermediário
4-6	Positivo	Intermediário
>7	Positivo	Vaginose Bacteriana

Grau 0: a flora vaginal apresenta total predomínio de lactobacilos, e a quantidade de outros morfotipos bacterianos é desprezível.

Grau 1: é o padrão normal, aonde encontra-se predomínio dos lactobacilos e poucos outros morfotipos bacterianos como Gardnerella vaginalis.

Grau 2: é o padrão intermediário onde ocorre redução dos lactobacilos e aumento de outros morfotipos.

Grau 3: vaginose bacteriana, revela ausência de lactobacilos e um grande aumento nos morfotipos bacterianos.

Grau 4: A flora esta dominada por morfotipos bacterianos e não apresenta lactobacilos presentes.

Ainda no mesmo estudo, o maior número de casos de vaginose bacteriana foi observado em mulheres de 30 a 40 anos de idade (8,8%) e menos casos em pacientes de 10 a 20 e 50 a 60 anos (1,3%). As mulheres solteiras estão mais propensas a vaginose bacteriana aonde a taxa chegou a (100%), comparada com as mulheres casadas que foram de (24,2%)^[8].

As mulheres analfabetas foram as maiores com 21,9%, nos agricultores 38,9%, e nos que estão envolvidos em negócios 14,7%. Em fumantes diários foram encontradas taxas de 30% de prevalência de vaginose bacteriana enquanto em fumantes ocasionais essa taxa foi de 0%. Os etilistas diários obtiveram maiores taxas de prevalência (38,5%), enquanto naqueles que nunca ingeriram álcool as taxas foram de 24% e em usuários ocasionais as taxas foram 16,7%^[8].

A VB foi observada aumentada entre os não vegetarianos com 25,2% comparado com

apenas 15,4% entre os vegetarianos. O risco de vaginose foi maior entre pessoas que usam preservativo diariamente (42,9%) do que aqueles que usam as vezes (29,2%). Mulheres com habito de ducha vaginal são mais propensas a desenvolver a vaginose bacteriana, foram observadas taxas de 32,1% comparada com 23,7% em mulheres que usam a ducha ocasionalmente. Mulheres cujo o parceiro havia sido submetido a tubectomia chegam a 50% e a menos prevalência foi encontrada entre usuárias de anticoncepcionais (9,1%)^[8].

Desde cerca de 30 anos, estabeleceu-se uma ligação entre vaginose bacteriana e parto prematuro. A natureza dessa conexão parte de suposições com base em mecanismos de infecção e ou inflamação. Com isso, organismos específicos reconhecidos por seus receptores, levam a liberação de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-8, TNF), facilitando o influxo de leucócitos, assim como liberando enzimas proteolíticas que degradam a matriz e a enfraquecem, associada a produção de prostaglandinas e suas as contrações uterinas subsequentes^[3].

O parto prematuro é um grande problema para a saúde pública, pois representa a principal causa de mortalidade neonatal precoce e tardia e um enorme gasto de verbas do governo, devido as complicações que incluem problemas respiratórios como a SAR (síndrome de angústia respiratória) e doença pulmonar crônica, gastrointestinais como a enterocolite necrotizante, hemorragia intraventricular e paralisia cerebral. A mãe apresenta maiores chances de uma nova interrupção em gestações futuras^[3].

Cerca de 25% dos partos espontâneos pré-amadurecidos estão relacionados com o mecanismo por prostaglandinas, de acordo com Brabant et, al. A maioria dos biomarcadores da inflamação foram encontradas no líquido amniótico, confirmando a presença de uma ligação entre prematuridade e vaginose, porém sem aplicação prática até o momento^[3].

Recentemente relatado por Nadeau –Vallée, o valor da interleucina 1 para o trabalho de parto prematuro é fundamental^[9]. Assim como relatado por Faure et, al, citocinas como interleucinas 8, 10 e 22, TNF. Para Faure et, al, não é o VB definido pelo escore de Nugent que determina o desfecho adverso da gravidez, mas a qualidade das bactérias flora-vaginal reconhecidas pela PCR^[10]. O risco de parto prematuro está significativamente relacionado à redução de lactobacilos produtores de ácido lático, assim como a presença de agentes como Mobiluncus e Mycoplasma.

Um estudo francês realizado com 203 pacientes com vaginose e até 14 semanas de gestação, em comparação com 1133 com pontuação de Nugent<7, a relação estatística entre BV e prematuridade espontânea (OR: 1,8, 95% CI: 1,1-2,7) desaparece após ajuste para o baixo nível de escolaridade e tabagismo da mãe (ORa: 1,6, 95% CI: 0,9-2,9)^[11].

A importância de uma microflora vaginal saudável é indiscutível. Portanto, práticas

intravaginais, como a ducha vaginal (VD), podem inibir ou diminuir a colonização de cepas benéficas de Lactobacilo. Embora os resultados da microbiota vaginal interrompida tenham sido amplamente relatados na literatura, os efeitos microbicidas diretos dos produtos usados para VD têm sido raramente estudados^[12].

Além disso, existem alguns estudos que defendem os efeitos benéficos da DV. Este estudo in vitro foi projetado para fornecer mais evidências para ajudar os prestadores de cuidados de saúde na disseminação do conhecimento que a DV pode ter efeitos prejudiciais sobre a microbiota vaginal. A importância da microbiota vaginal tem sido relatada há muito tempo para a manutenção da saúde. A falta de um ecossistema vaginal saudável pode levar a várias doenças, incluindo doença inflamatória pélvica, vaginose bacteriana e doenças sexualmente transmissíveis^[12].

Por outro lado, apesar de ducha vaginal estar fortemente condenada pela maioria dos profissionais de saúde; esta prática continua a ser um hábito muito comum entre as mulheres. Com isso, foram analisados estudos. A qualidade metodológica foi avaliada usando a escala de Newcastle-Ottawa. Coleta de dados e análise: Review Manager foi utilizado para análise estatística. Resultados: Sete estudos (2 STD, 3 vaginose bacteriana e 2 HIV) foram incluídos com base nos critérios escolhidos: 9,796 mulheres foram incluídos. A razão de risco global para a vaginose bacteriana, DST e aquisição do HIV foram, (IC95% 1,12-1,43) 1,24 (IC95% 0,94-1,32) 1,12 e (IC95% 0,92-2,01) 1,36, respectivamente^[13].

Em relação aos cuidados farmacológicos, o tratamento da vaginose durante a gestação causou preocupações devido as propriedades teratogênicas indicadas nos testes em animais com altas doses de Metronidazol. No entanto, esse risco nunca foi confirmado em humanos tratados com doses normais desse medicamento ou da Clindamicina^[13].

A maioria dos estudos mostram um consistente aumento no risco de complicações na gestação, tal como falha de implantação embrionária, aumento no número de abortos espontâneos, rotura prematura de membranas ovulares, corioamnionites, parto prematuro e endometrite pós-parto em mulheres com flora vaginal anormal ou com vaginose bacteriana^[2].

O uso de metronidazol não mostrou nenhum benefício na prevenção no parto pré-termo comparado com uso de placebo. Estudos de metanálise mostram que esse medicamento está relacionado a aumentos do risco de adversidades na gestação. Em contrapartida, estudos com uso da Clindamicina mostram que esta não está relacionada ou influencia no parto pré termo. Recentes estudos clínicos randomizados evidenciam que esse medicamento é benéfico na redução do número de parto prematuros, fazendo uso deste antibiótico por via oral ou vaginal^[14].

O tempo correto para início da medicação na gravidez é o mais precoce possível ou a

menos que 20 semanas de gestação. Ainda, de acordo com a mesma revisão e metanálise, o tratamento reduz as perdas precoces antes de 20 semanas e no tratamento de flora vaginal anormal ou flora intermediária a clindamicina, reduzindo assim o nascimento prematuro em mais de 50%^[13].

Os artigos de revisão mais recentes acentuam que agentes acidificantes, prébióticos e probióticos podem ser utilizados para o tratamento com significativos benefícios e não demonstraram efeitos negativos para a gestação. Até o momento, o melhor tratamento para vaginose não é conhecido, no entanto testes com Metronidazol apontam efeitos negativos na gestação^[13].

Para o tratamento convencional a melhor opção é o uso da Clindamicina. Se possível essa antibioticoterapia combinada a terapia como tinidazol, rifaximina, nitrofurano, cloreto de dequalínio, vitamina C e ácido láctico, mostram eficácia prevenindo a recorrência da vaginose. Contudo, essas terapias não substituem a antibioticoterapia^[14].

CONCLUSÕES

A vaginose bacteriana é uma das condições genitais mais comuns. Sendo o resultado de um profundo desequilíbrio do ecossistema vaginal cujos mecanismos permanecem misteriosos, embora o progresso recente tenha sido feito na compreensão se a flora envolvidas na vaginose bacteriana pode levar a determinados eventos, reconhece-se a implicação em risco de prematuridade. Porém as técnicas de quantificação molecular são mais sensíveis para detecção de vaginose, o que poderia melhorar o rastreamento em mulheres grávidas de risco^[10].

Os microorganismos associados a vaginose bacteriana estimulam a produção de fosfolipases A2 e C, que levam a síntese de prostaglandinas. As prostaglandinas podem então induzir a contratilidade miometrial e alterações na matriz extracelular do colo uterino, levando ao esvaecimento e dilatação do colo. Colagenases, mucinases também produzidas pelos germes presentes na vaginose bacteriana atuam sinergicamente com as prostaglandinas na dilatação do colo uterino e desta forma aumentando o risco de desencadeamento de parto prematuro^[3].

Em relação aos cuidados não farmacológicos, há poucos estudos para verificar a associação entre a ducha vaginal e STD, VB e infecção pelo HIV. Foi encontrada uma correlação positiva entre a ducha vaginal e vaginose bacteriana, mas não para DST e infecção pelo HIV. Já tratamentos com antibióticos isolados não são muito eficazes na prevenção da recorrência^[7].

O reequilíbrio da flora vaginal é essencial. Nesta área, os estrogênios locais mostraram

alguma eficácia. O uso de probióticos é promissor e pode ser recomendado como adjuvante ao tratamento com antibióticos, embora os resultados dos estudos clínicos ainda sejam heterogêneos demais para levar a indicações precisas^[6]. Mediante a revisão sistemática sem metanálise realizada, conclui-se a ligação entre vaginose bacteriana e prematuridade. Sendo ainda, alvo de muitos estudos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. He Y, Xiong H, Zheng Y. Progress in research of relationship between vaginal Lactobacillus and preterm delivery. *Zhonghua liu xing bing xue za zhi= Zhonghua liuxingbingxue zazhi*, v. 38, n. 3, p. 406-410, 2017. PMID:28329949 [Indexed for MEDLINE] *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2017 Mar 10;38(3):406-410. doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.03.026.
2. Hoyme U, Huebner J. Prevention of preterm birth is possible by vaginal pH screening, early diagnosis of bacterial vaginosis or abnormal vaginal flora and treatment. *Gynecologic and obstetric investigation*, v. 70, n. 4, p. 286-290, 2010.
3. Brabant G. Bacterial vaginosis and spontaneous preterm birth. *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction*, v. 45, n. 10, p. 1247-1260, 2016. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2016 Dec;45(10):1247-1260. doi: 10.1016/j.jgyn.2016.09.014. Epub 2016 Oct 26.
4. Brocklehurst P, Gordon A, Heatley E, Milan S. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(1): CD000262.
5. Berek J. Berek & Novak: tratado de ginecologia. In: Berek & Novak: tratado de ginecologia. 2014.
6. Bohbot J, Lepargneur J. La vaginose en 2011: encore beaucoup d'interrogations. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, v. 40, n. 1, p. 31-36, 2012.
7. Amaral R, et al. Relationship between vaginal douching and bacterial vaginosis, sexually transmitted diseases and HIV infection: a systematic review. *DST - J bras Doenças Sex Transm* 2013;25(4):183-189.
8. Ranjit E. et al. Prevalence of Bacterial Vaginosis and Its Association with Risk Factors among Nonpregnant Women: A Hospital Based Study. *International journal of microbiology*, v. 2018, 2018.
9. Nadeau-vallé M et al. A critical role of interleukin-1 in pre-term labor. *Cytokine Growth Factor Rev* [Internet] 2015 [acessado 7 de junho de 2018] ; Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1359610115300083>.
10. Faure E, Faure K, Dubucquoi S et al. Vaginal mucosal homeostatic response may determine pregnancy outcome in women with bacterial vaginosis: a pilot study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e2668.
11. Plennevaux J, Tilloy E et al. La vaginose bactérienne est-elle facteur de risque de prématurité ? Étude d'une cohorte de 1336 patientes au centre hospitalier d'Arras. *J Gynecol Obs-tet Biol Reprod* 2012;41:262—70.
12. Aslan E, Bechelaghem N. To 'douche' or not to 'douche': hygiene habits may have detrimental effects on vaginal microbiota. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, p. 1-4, 2018.

13. Donders G, Zodzika J, Rezeberga D. Treatment of bacterial vaginosis: what we have and what we miss. Expert opinion on pharmacotherapy, v. 15, n. 5, p. 645-657, 2014.
14. Paladine H, Desai U. Vaginitis: Diagnosis and Treatment. American family physician, v. 97, n. 5, 2018.