

**Vaginoses Bacterianas na Gestação: uma revisão sistemática****Bacterial Vaginosis in Pregnancy: a systematic review**

DOI:10.34117/bjdv6n10-540

Recebimento dos originais:01/10/2020

Aceitação para publicação:26/10/2020

**Lavínia Barcellos Araújo**

Acadêmica de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora

Instituição: Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora

Endereço: Alameda Salvaterra, 200 - Salvaterra, Juiz de Fora - MG, 36033-003

E-mail: laviniabarcellos@outlook.com

**Marina Martins de Oliveira**

Acadêmica de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora

Instituição: Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora

Endereço: Alameda Salvaterra, 200 - Salvaterra, Juiz de Fora - MG, 36033-003

E-mail: ninamaoli@hotmail.com

**Bárbara Neto Campos**

Acadêmica de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora

Instituição: Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora

Endereço: Alameda Salvaterra, 200 - Salvaterra, Juiz de Fora - MG, 36033-003

E-mail: barbaranetocampos@outlook.com

**Fernanda Rodrigues Martins**

Acadêmica de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora

Instituição: Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora

Endereço: Alameda Salvaterra, 200 - Salvaterra, Juiz de Fora - MG, 36033-003

E-mail: nanda95rm@gmail.com

**Bruna Daflon Machado**

Acadêmica de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora

Instituição: Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora

Endereço: Alameda Salvaterra, 200 - Salvaterra, Juiz de Fora - MG, 36033-003

E-mail: brunadaflon5@gmail.com

**Alexandre César Della Garza Ronzani**Preceptor de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de  
Fora

Instituição: Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora

Endereço: Alameda Salvaterra, 200 - Salvaterra, Juiz de Fora - MG, 36033-003

E-mail: acronzani@gmail.com

**Gabriela Reis Viol**

Acadêmica de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora  
Instituição: Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora  
Endereço: Alameda Salvaterra, 200 - Salvaterra, Juiz de Fora - MG, 36033-003  
E-mail: violgabi@hotmail.com

**Ludymilla Ribeiro Bordoni de Oliveira**

Acadêmica de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora  
Instituição: Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora  
Endereço: Alameda Salvaterra, 200 - Salvaterra, Juiz de Fora - MG, 36033-003  
E-mail: ludymilla15@icloud.com

**Ana Luísa dos Santos Maciel**

Acadêmica de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora  
Instituição: Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora  
Endereço: Alameda Salvaterra, 200 - Salvaterra, Juiz de Fora - MG, 36033-003  
E-mail: analuisaimaru@gmail.com

**Camila Fonseca Silva Junqueira**

Acadêmica de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora  
Instituição: Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora  
Endereço: Alameda Salvaterra, 200 - Salvaterra, Juiz de Fora - MG, 36033-003  
E-mail: camilajunqueira18@hotmail.com

**Victor Rocha Moreira Antunes**

Acadêmico de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora  
Instituição: Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora  
Endereço: Alameda Salvaterra, 200 - Salvaterra, Juiz de Fora - MG, 36033-003  
E-mail: victorrocha.ma@gmail.com

**RESUMO**

**INTRODUÇÃO:** A vaginose bacteriana (VB) é uma modificação da microbiota vaginal. Embora essa comorbidade seja frequentemente assintomática, está associada a complicações clínicas. **MÉTODOS:** Foram analisados os mais relevantes estudos publicados originalmente, na língua inglesa, nos últimos 10 anos, tendo como referência as bases de dados PubMed e Cochrane. Objetivando selecionar os estudos com maior relevância clínica e evidência científica, foram contemplados apenas os ensaios clínicos controlados e randomizados (ECCR). O presente estudo utilizou para formulação da frase de pesquisa o Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), encontrado as seguintes palavras-chave: Bacterial Vaginosis; Pregnancy. As variações das palavras-chave anteriormente apresentadas foram consultadas mediante o MeSH. Foi usada a sistematização PRISMA para a elaboração desta revisão. **RESULTADOS:** Os artigos analisados foram publicados em periódicos internacionais. A VB pode estar ou não associada à prematuridade e seu tratamento convencional apresentou limitações, sendo a rifaximina mais indicada. **CONCLUSÃO:** A VB deve ser investigada e tratada adequadamente durante a gestação, devido ao risco. Entretanto, existem estudos que relatam baixa associação entre a VB e prematuridade, enquanto outros relatam a relação dos dois fatores. Dessa forma, mais estudos devem ser realizados a fim de propor um possível Estado da Arte.

**Palavras-chave:** Vaginose bacteriana, Gestação, Prematuridade.

**ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** Bacterial vaginosis (BV) is a modification of the vaginal microbiota. Although this comorbidity is often asymptomatic, it is associated with clinical complications. **METHODS:** The most relevant studies originally published in English in the last 10 years were analyzed, using PubMed and Cochrane databases as references. In order to select the studies with the greatest clinical relevance and scientific evidence, only controlled and randomized controlled trials (ECCR) were considered. The present study used the Health Sciences Descriptors (DeCS) to formulate the search phrase, which found the following keywords: Bacterial Vaginosis; Pregnancy. The variations of the keywords previously presented were consulted through MeSH. PRISMA systematization was used to prepare this review. **RESULTS:** The analyzed articles were published in international journals. BV may or may not be associated with prematurity and its conventional treatment has limitations, with rifaximin being the most indicated. **CONCLUSION:** BV should be investigated and treated properly during pregnancy, due to the risk. However, there are studies that report a low association between BV and prematurity, while others report the relationship of these two factors. Thus, more studies must be carried out in order to propose a possible State of Art.

**Keywords:** Bacterial Vaginosis, Pregnancy, Prematurity

**1 INTRODUÇÃO**

A vaginose bacteriana (VB) é uma modificação da microbiota vaginal caracterizada por uma flora diminuída ou ausente de lactobacilos, que aumenta o pH vaginal e leva a um aumento significativo da colonização por vários microrganismos anaeróbicos ou facultativos, incluindo *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella* sp., *Bacteroides* sp., *Mobiluncus* sp., Cocos Gram-positivos e micoplasma genital (KRAUSS-SILVA L et. al, 2011). A composição da microflora vaginal pode impactar significativamente a saúde reprodutiva e neonatal (JEFFERSON KK et. al, 2019).

A VB é uma condição que afeta de 6 a 41% das mulheres em idade reprodutiva (CHRISTIAN P et. al, 2011). Ela pode ser diagnosticada clinicamente, com os critérios de Amsel (presença de células indicadoras, um pH vaginal maior do que 4,5, corrimento branco abundante e odor de peixe), ou microbiologicamente, com o “Nugent Score”, que é um sistema de pontuação de coloração de gram que estabelece a diminuição dos lactobacilos e aumento de anaeróbios em esfregaço vaginal (SUBTIL D et. al, 2018)

Embora a VB seja frequentemente assintomática, esse estado disbiótico está associado a outras complicações clínicas, incluindo doença inflamatória pélvica, infertilidade e aborto espontâneo (JEFFERSON KK et. al, 2019). A VB está associada a um risco maior de parto prematuro, infecções do trato genital superior, infecções sexualmente transmissíveis, complicações na gravidez, aborto espontâneo, corioamnionite e endometrite (SCHWEBKE JR et. al, 2015; ABRAMOVICI A et. al, 2015; ANDERSON B et. al, 2011; BELLAD MB et. al, 2018). Em relação ao risco de parto prematuro, a VB assintomática está associada a um risco duas vezes maior, e esse

risco aumenta para quase três vezes quando a VB é detectada antes de dezesseis semanas de gestação (CHRISTIAN P et. al, 2011).

Muitos autores sugerem que a relação das vaginoses bacterianas com o parto prematuro resulta da ascensão de bactérias da vagina para o líquido amniótico. Essa ascensão de microrganismos vaginais pode, portanto, ocorrer já no primeiro trimestre, o que implica que as gestantes devem ser testadas para vaginose o quanto antes para evitar aborto espontâneo no segundo trimestre ou parto prematuro (DESSEAUVE D et. al, 2012; Sangkomkamhang US et al., 2015)

Outra hipótese para explicar a relação das vaginoses bacterianas com o parto prematuro é que o efeito patológico da VB poderia gerar mudanças na matriz cervical e resultar no encurtamento do comprimento cervical, um fator de risco bem conhecido para parto prematuro (MANCUSO MS et. al, 2011).

Assim, o objetivo do presente estudo foi analisar, por meio de uma revisão sistemática, as complicações das vaginoses bacterianas na gestação.

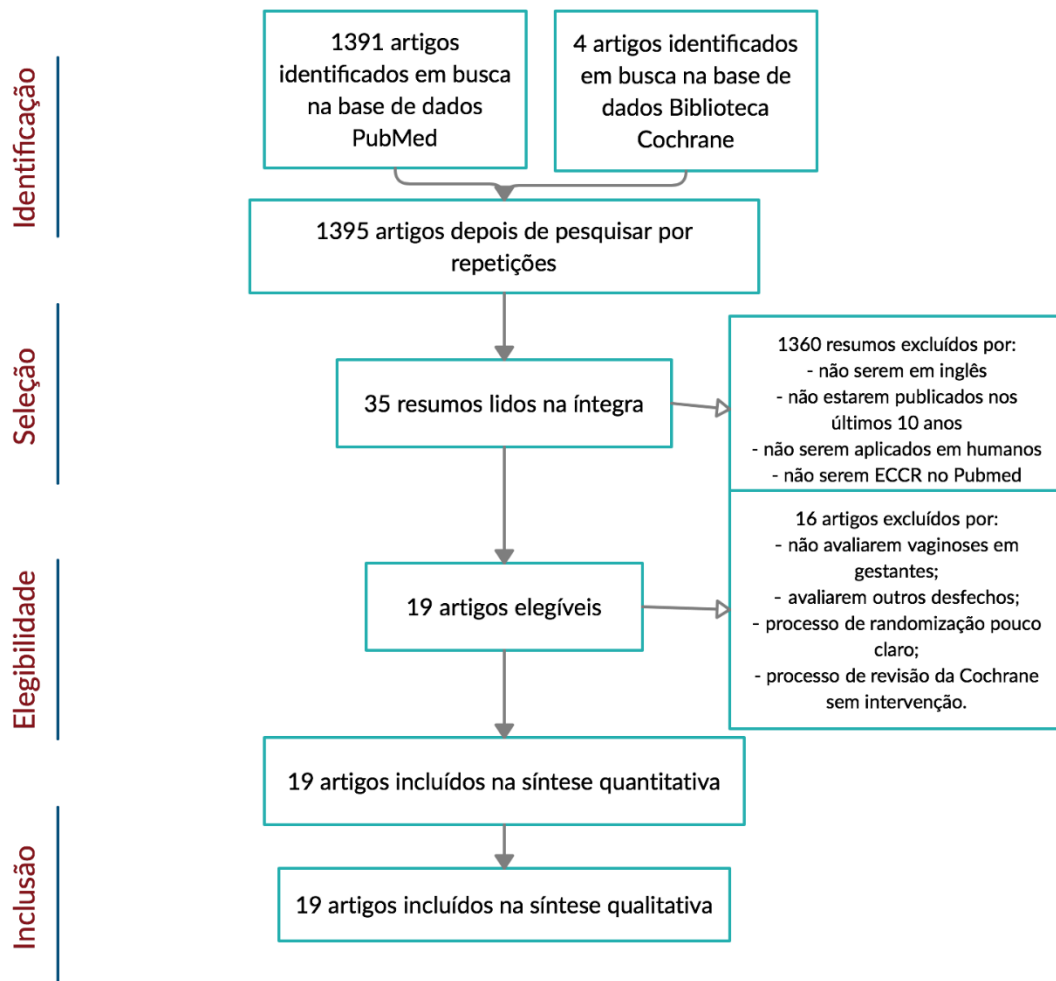
## 2 MÉTODOS

Foram analisados os mais relevantes estudos publicados originalmente na língua inglesa, nos últimos 10 anos (agosto de 2010 a agosto de 2020), tendo como referência a base de dados PubMed (National Library of Medicine) e Biblioteca Cochrane. O presente estudo utilizou para formulação da frase de pesquisa o Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), encontrado as seguintes palavras-chave: Bacterial Vaginosis; Pregnancy. As variações das palavras-chave anteriormente apresentadas foram consultadas mediante o MeSH (Medical Subject Headings). Os critérios de inclusão e exclusão aplicados estão expostos no Quadro 1. Com o intuito de melhorar o relato dessa revisão, foi utilizada a Escala PRISMA, como especificado no Quadro 2.

**Quadro 2.** Escala PRISMA

<b>Quadro 1</b> <b>Critérios de inclusão e exclusão</b>	
<b>Critérios de inclusão</b>	
Delineamento:	· Ensaio clínico controlado e randomizado.
Data:	· Agosto de 2010 a agosto de 2020
Língua:	· Inglês
Espécie:	· Humanos

Critérios de exclusão	
Delineamento:	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Processo de randomização pouco claro.</li> <li>· Estudos que não fizeram relação direta de vaginose bacteriana e gravidez</li> <li>· Estudos que não abordaram as complicações de vaginose bacteriana na gravidez</li> </ul>
Intervenção:	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Intervenções pouco claras ou inadequadas</li> </ul>



### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os artigos analisados foram publicados em periódicos internacionais. Os dezessete estudos são artigos de ensaio clínico controlado e randomizado. O mais recente estudo foi publicado no ano de 2019 e o mais antigo no ano de 2010. Os trabalhos foram separados conforme autor, intervenção e resultado, conforme **Tabela 1**.

Tabela 1: Artigos sobre vaginose bacteriana, sua intervenção e resultados.

Autor	Intervenção	Resultado
Schwebke, et al.	Mulheres com diagnóstico clínico de VB foram randomizadas para receber gel vaginal de metronidazol (MVG) 1,3% ou gel vaginal de veículo.	Tanto as taxas de cura clínica e terapêutica quanto as de cura clínica e bacteriológica foram maiores em participantes tratados com MVG 1,3% em comparação com gel de veículo. O tempo médio para a resolução dos sintomas foi menor no MVG 1,3% do que no grupo do veículo. Nenhum evento adverso sério foi relatado e a incidência foi semelhante entre os grupos de tratamento.
Otsuki, et al.	Mulheres com comprimento cervical curto <25 mm entre 16 e 26 semanas de gestação foram aleatoriamente designadas para receber cerclagem de Shirodkar, cerclagem de McDonald ou repouso no leito (sem cerclagem).	Não foram encontradas diferenças no parto prematuro ou resultados perinatais entre os grupos. Significativamente menos pacientes no grupo Shirodkar necessitaram de hospitalização para tratamento de risco de trabalho de parto prematuro quando comparados com pacientes no grupo de repouso na cama.
Silva, et al.	Gestantes assintomáticas com menos de 20 semanas de gestação, sem indicação de parto prematuro eletivo, com pH vaginal $\geq 4,5$ e escore de Nugent $> 3$ foram aleatoriamente designadas para o grupo placebo ou intervenção (administração oral de lactobacilos selecionados até o dia 24 a 26ª semana de gestação).	A eficácia dos probióticos testados para prevenir o parto prematuro entre mulheres sem história de parto prematuro não foi determinada porque a amostra do estudo foi insuficiente para estimar os efeitos de intenção de tratar estatisticamente significativos.
Pustotina OA	As pacientes foram randomizados para receber didrogesterona, 17OHP ou progesterona micronizada oral / vaginal; após uma semana de terapia 15 mulheres foram submetidas a cerclagem	A eficácia da progesterona vaginal (VP) na prevenção do parto prematuro alcançada 94,1%. Nas mulheres com ameaça de aborto tardio (LM) ou parto prematuro, terapia de combinação com VP, indometacina e tratamento de bactérias vaginose (VB) com o uso subsequente de VP até 36 semanas junto com monitoramento de comprimento cervical (CL) diminuiu significativamente a taxa de nascimento prematuro e baixo peso ao nascer (BPN).
Mancuso, et al.	Análise secundária de dados de pré-randomização de um ensaio multicêntrico de cerclagem indicada por ultrassom. Mulheres com parto prematuro espontâneo anterior <34 semanas foram submetidas a avaliação inicial de comprimento cervical (CL) e coleta de fluido vaginal em 16–21 semanas.	Em modelos de regressão não ajustados, o escore de Nugent e o pH do fluido vaginal foram inversamente relacionados ao CL. Mulheres com VB com base no escore de Nugent $\geq 7$ ( $p = 0,04$ ) ou pH $\geq 5$ ( $p = 0,016$ ) tiveram CL significativamente menor do que mulheres não afetadas; no entanto, todos esses efeitos foram nulos após o ajuste da covariável.
Desseauve, et al.	Este estudo prospectivo foi a primeira parte do PREMEVA, um ensaio clínico	A prevalência de VB foi de 7,1%. Na análise multivariada, fumar durante a

	randomizado para testar a eficácia da clindamicina em comparação com o placebo para reduzir a taxa de nascimentos antes de 32 semanas de gestação entre mulheres com VB diagnosticada no início da gravidez	gravidez tabaco, idade materna de 18-19 anos e nível de escolaridade foram fatores de risco independentes para VB. História de parto prematuro não foi um fator de risco independente de VB.
Bellad, et al	Mulheres entre 13 e 20 semanas, com pH vaginal > ou igual a 5, foram randomizadas para fazer tratamento com clindamicina VO 300mg 2 vezes ao dia por 5 dias, ou utilização de placebo.	A taxa de adesão dos dois grupos foi de 94%, possuindo uma diferença de taxa de prematuridade de 0,2% (p=0,93). Apesar da clindamicina ser utilizada no tratamento da vaginose bacteriana, não há observação de queda das taxas de prematuridade com mulheres com pH vaginal > ou igual a 5.
Harper, et al	Mulheres foram rastreadas quanto a presença de vaginose bacteriana e doença periodontal entre a 6 <sup>a</sup> e 20 <sup>a</sup> semanas de gestação, sendo 54,5% diagnosticadas. O padrão de tratamento era baseado somente na doença periodontal, e não na vaginose bacteriana.	Não foram observadas relação de aumento de de parto prematuro entre mulheres que apresentavam somente a vaginose bacteriana, ou a mesma associada a doença periodontal, com intervalo de confiança de 95%.
Jefferson, et al.	Pacientes gestantes foram randomizadas entre grupo controle com prevenção padrão de vitamina D 400UI ao dia e balas de gelatina 0UI/dia. A intervenção foi baseada em balas de gelatina de vitamina D 4000UI/dia e 400 UI/dia da vitamina D da prevenção padrão, totalizando 4400UI/dia.	Foi observada diferença significativa de aumento das taxas de vitamina D entre mulheres negras comparadas a caucasianas e latinas. Entretanto, houve observação de decréscimo das taxas de Gardnerella vaginalis entre as visitas, o que demonstra uma possível associação de benefícios do uso de vitamina D para a microbiota vaginal durante a gestação.
Desseauve, et al.	Mulheres com parto prematuro espontâneo anterior com <34 semanas de gestação foram submetidas a avaliação inicial do comprimento cervical e coleta de fluido vaginal com 16-21 semanas e 6 dias de gestação.	O escore de Nugent, o nível de pH e a vaginose bacteriana estão associados inversamente ao comprimento cervical; no entanto, esses relacionamentos se tornam nulos após o ajuste para covariáveis relevantes. História de parto prematuro não foi um fator de risco independente para vaginose bacteriana.
Figueroa, et al.	Análise secundária planejada de uma cerclagem aleatória em mulheres com parto prematuro espontâneo prévio 17 -33 semanas. A coloração de Gram vaginal e o pH foram coletados na visita inicial do estudo.	O diagnóstico de vaginose bacteriana por pontuação de Nugent 7 ou por pH 5 não foi associada com nascimento anterior. A presença de vaginose bacteriana em 16-21 semanas não prevê a idade gestacional ao nascimento em mulheres com risco de recorrência de nascimento prematuro.
Sungkar, et al.	Gestantes entre 14 e 18 semanas tiveram acesso a um autoteste de pH vaginal, e tratadas quando positivo com metronidazol 500mg 2x/dia por 7 dias	A taxa de parto prematuro do grupo de intervenção foi de 3,8% e do de controle foi de 5,4%, não foram observados abortos durante o estudo. Podendo observar que o auto diagnóstico por pH vaginal não reduz as significativamente taxas de complicações e parto prematuro

Abramovici, et al.	Análise secundária de ECCR prévio de análise de uso de probióticos. As 243 gestantes tinham fator de risco para parto prematuro. Todas fizeram o PCR associado ao escore Nugent. As cargas foram correlacionadas com os escores de Nugent. As cargas foram comparadas pré e pós-tratamento com o teste de soma de postos de Wilcoxon.	qPCR se correlaciona com o escore de Nugent e demonstra diminuição da carga bacteriana após tratamento com antibióticos. Portanto, é um método válido de avaliação da flora vaginal em mulheres grávidas com alto risco de parto prematuro.
Stojanović, et al.	Aplicação vaginal de um comprimido contendo <i>Lactobacillus rhamnosus</i> BMX 54, uma vez por semana durante 12 semanas. A cada 4 semanas (T0-T3), esfregaços vaginais e cervicais foram coletados e o pH, a quantidade e a qualidade do corrimento vaginal foram medidos, bem como a consistência, comprimento e dilatação do colo do útero, e o nível da parte de apresentação do feto em relação ao diâmetro interespinhoso .	A administração vaginal de <i>Lactobacillus rhamnosus</i> BMX 54 é eficaz na prevenção do desenvolvimento de microflora vaginal anormal, diminuindo a parte de apresentação do feto e modificando os parâmetros cervicais que podem representar fatores de risco de vulnerabilidade ao parto prematuro.
Hoffman, et al.	Análise de mulheres grávidas entre 13 e 19 semanas que foram submetidas a exame vaginal, usando uma técnica padronizada, os espécimes foram obtidos para avaliação colorimétrica e duas lâminas separadas para coloração de Gram. Essas lâminas foram subsequentemente avaliadas por dois microbiologistas cegos independentes para pontuação de Nugent.	Embora a pontuação de Nugent seja internamente precisa, a previsão de vaginose bacteriana usando apenas o pH vaginal tem baixa sensibilidade e especificidade.
Cruciani, et al.	Compara a eficácia de comprimidos vaginais de rifaximina versus placebo para o tratamento de vaginose bacteriana, avaliando o impacto de diferentes doses de comprimidos vaginais de rifaximina (100 mg / dia por 5 dias, 25 mg / dia por 5 dias e 100 mg / dia por 2 dias) na microbiota vaginal. Uma abordagem molecular integrada baseada em PCR quantitativo (qPCR) e eletroforese em gel de gradiente desnaturante por PCR (PCR-DGGE) foi usada para investigar os efeitos dos comprimidos vaginais contendo o antibiótico.	Houve um aumento nos membros do gênero <i>Lactobacillus</i> e uma diminuição nos grupos bacterianos relacionados à vaginose bacteriana após o tratamento com antibióticos que foram demonstrados por qPCR. Os perfis PCR-DGGE confirmaram a capacidade da rifaximina de modular a composição das comunidades microbianas vaginais e reduzir sua complexidade.
Anderson B, et al.	Análise secundária de um estudo randomizado de metronidazol e eritromicina para a prevenção de parto prematuro entre mulheres com teste de fibronectina fetal positivo.	A pontuação de Nugent diminuiu para pacientes sem VB e mais dramaticamente, para as com VB. Os componentes do escore de Nugent afetados pela exposição a antibióticos foram semelhantes entre mulheres com e sem vaginose bacteriana.



		A exposição a antibióticos e a mudança na pontuação de Nugent não foram relacionadas ao nascimento prematuro entre mulheres com vaginose bacteriana negativa.
Subtil D, et al.	Análise a partir de ciclo com 300mg de clindamicina em grupo teste e placebo em grupo controle em mulheres de 18 anos ou mais com gravidez de baixo risco e vaginose bacteriana.	O estudo não mostrou evidências de uma redução no risco de aborto espontâneo tardio ou prematuro espontâneo após tratamento precoce com clindamicina oral em mulheres com baixo risco de parto prematuro com vaginose bacteriana durante o primeiro trimestre da gravidez.

### 3.1 PREMATURIDADE

Segundo o estudo conduzido por Figueroa, et al (2011) não existe acordo sobre a associação de vaginose bacteriana assintomática e parto prematuro. Entretanto, esse resultado é limitado pela falta de conhecimento em relação ao tratamento das pacientes com vaginose bacteriana sintomática.

Outro estudo que reforça essa não correlação é o estudo produzido por Sungkar, et al (2012), que concluiu que o tratamento precoce da vaginose bacteriana não reduziu a taxa de natalidade de pré-termo. Tal estudo contou com uma eficácia de tratamento de 70% e, visando o diagnóstico precoce, as mulheres foram equipadas com kit para fazer autoavaliação do pH vaginal e, quando positivo, eram tratadas com uma dose de 500 mg de metronidazol duas vezes ao dia por 7 dias. Todavia, este ensaio clínico foi interrompido antes de atingir a amostra alvo, pois não estavam tendo resultados e havia possibilidade do medicamento estar induzindo o nascimento prematuro.

Segundo Otsuki, et al (2015) encurtamento cervical é um indicador muito sensível de parto prematuro, já que o colo uterino fornece um mecanismo de proteção para evitar que infecções vaginais cheguem ao útero, assim colo uterino curto facilita fisicamente a infecção ou inflamação vaginal ou cervical ascendente; portanto, é considerado um fator que contribui para o parto prematuro. Se a inflamação subir pelo canal cervical, a maturação cervical progride, a força que mantém o feto enfraquece, o colo do útero dilata e o colo do útero encurta. Como resultado, a inflamação do colo do útero é considerada um fator no parto prematuro.

Para Mancuso, et al. (2010), uma hipótese é que o efeito patológico da VB poderia operar por meio de mudanças na matriz cervical e resultar no encurtamento do comprimento cervical do meio do trimestre, um fator de risco bem conhecido para parto prematuro espontâneo.

De acordo com Silva, et al. (2011) partos prematuros espontâneos que ocorrem antes de 35 semanas de gestação e antes de 32 semanas, em particular, são fortemente associados com infecções intra-uterinas, incluindo a vaginose bacteriana. Uma história de parto prematuro aumenta o risco de

um parto prematuro subsequente em três vezes e provavelmente está associado a fatores de risco subjacentes. Fatores de risco importantes para parto prematuro espontâneo, como idade <18 anos, raça, educação e vaginose bacteriana, estão associados a um baixo nível socioeconômico. A VB duplica o risco de parto prematuro antes de 35 semanas de gestação. A VB está presente em 15-20% das mulheres grávidas normais em países desenvolvidos, e essa proporção é quase duas vezes maior em populações de alto risco.

Ainda segundo com Silva, et al. (2011) prematuridade resultante de infecções intrauterinas aumenta a probabilidade de complicações, incluindo sepse precoce, displasia broncopulmonar, leucomalácia periventricular e enterocolite necrosante, que podem causar incapacidades neurológicas de longo prazo e morte. Harper, et al., ainda tentou relacionar a questão da prematuridade com a presença de doenças peridontais em gestantes, mas não notou correlação entre elas e também relação entre vaginites e prematuridade.

Os mecanismos de o amadurecimento cervical precoce permanecem obscuros, no entanto, para Pustotina (2017) a insuficiência de progesterona é considerada um dos principais contribuintes do processo que também participa do acionamento de contratilidade uterina. Como principal hormônio da gravidez, a progesterona reduz o miométrio a sensibilidade à oxitocina, bloqueia os receptores adrenérgicos e a síntese de prostaglandinas e estimula a síntese associada a linfócitos do fator de bloqueio induzido pela progesterona. Coletivamente, esses mecanismos facilitam a quiescência uterina durante a gravidez, controlam funções e tolerância imunológica. A administração de progesterona (VP, 17OHP) entre 20-36 semanas de gravidez reduz significativamente a taxa de parto prematuro, mortalidade perinatal e morbidade neonatal versus placebo.

### 3.2 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS PARA VAGINOSE BACTERIANA

Hoffman, et al (2017) pesquisou sobre os métodos diagnósticos da vaginose bacteriana. Para isso, ele pesquisou sobre a microbiota que caracteriza a vaginose bacteriana, determinando uma entidade complexa na qual há ausência de lactobacilos formadores de ácido e uma proliferação concomitante de bactérias anaeróbias. Essa falta de acidez permite a proliferação de outros organismos (disbiose microbiana) que podem ser causadores de doenças subjacentes. Assim, entende-se porque o pH continua fazendo parte dos critérios de Amsel para o diagnóstico clínico da vaginose bacteriana. Entretanto, nesse artigo, verifica-se uma baixa sensibilidade da medição do pH na determinação da vaginose bacteriana.

Além disso, tal estudo ainda discute sobre a pontuação de Nugent, a qual reflete as proporções relativas de grandes bastonetes gram positivos (Lactobacilos), pequenos bastonetes gram variáveis e bastonetes curvos gram variáveis. A pontuação de Nugent é considerada padrão ouro, porém estudos genômicos recentes demonstram que mulheres saudáveis que não tem colônias de lactobacilos são relativamente comuns. Ou seja, considerar a ausência de lactobacilos como fator determinante para diagnóstico da vaginose bacteriana, como usado na pontuação de Nugent, pode levar a alguns erros de diagnóstico.

Além do estudo descrito acima, Anderson, et al., também complementa que o escore de Nugent diminui drasticamente para mulheres com VB, entretanto não há mudança em relação ao uso de antibióticos e seus componentes que afetam o escore em mulheres sem VB e com VB. Além disso, ainda foi constatado que não há relação desse escore com a prematuridade.

Abramovici, et al (2015) propõe que a inconsistência entre a eficácia da prevenção do parto prematuro com o tratamento da vaginose bacteriana pode estar na falta de precisão dos critérios diagnósticos usados habitualmente, como os critérios de Amsel e Nugent. Então, ele propôs a utilização de qPCR para estudo das concentrações de DNA bacteriano pré e pós tratamento com antibióticos em mulheres grávidas e, com isso, demonstrou uma correlação positiva entre o qPCR e a pontuação de Nugent. No entanto, não foi possível identificar uma bactéria específica antes e/ou após o tratamento com antibiótico que estivesse significativamente associada ao parto prematuro e propôs que talvez técnicas avançadas de sequenciamento de DNA conseguisse esse resultado.

### 3.3 TRATAMENTO

Segundo Stojanovic, et al (2012), mesmo quando assintomáticas as infecções vaginais representam um fator de risco para o parto prematuro. Pensando nisso, ele estudou o efeito vaginal, uma vez por semana, durante 12 semanas do *Lactobacillus rhamnosus* BMX 54 e, como resultado, evitou a tendência de a mulher apresentar microflora vaginal anormal de forma significativa. Além disso, o probiótico também agiu evitando mudanças anormais nos parâmetros de monitoramento do estado do colo do útero, de forma que favoreceu a progressão fisiológica da gravidez.

Tal artigo ainda comparou o grupo tratado e o grupo controle e determinou que 60% das mulheres não tratadas apresentaram flora vaginal anormal, enquanto não houve nenhuma infecção vaginal entre o grupo tratado durante o período de observação.

Quanto ao tratamento convencional com uso de metronidazol e clindamicina, Cruciane, et al (2012) afirma haver certa limitação pois foi evidenciado uma taxa de recorrência de vaginose bacteriana de 58% em 6 meses após esse tratamento. A partir disso, e dos resultados de qPCR de

outros estudos que mostraram que a microbiota associada a vaginose bacteriana é dominada por várias espécies de bactérias anaeróbias que coexistem com lactobacilos, começaram a pesquisar um tratamento alternativo e mais eficaz. O resultado desse estudo foi que o uso do comprimido vaginal de rifaximina 25 mg/dia por 5 dias foi considerado tratamento mais eficaz para a vaginose bacteriana com boa resposta após 7 dias do final da terapia e mantendo o efeito 28 dias após o fim do tratamento, na segunda visita de acompanhamento. A rifaximina age sobre as bactérias reconhecidas como causadoras da vaginose bacteriana, ela tem uma ação seletiva contra bactérias fastidiosas e não afeta a população normal de lactobacilos.

Ainda, falando um pouco da Clindamicina 300mg via oral, Subtil, et al. relacionou o uso da medicação com pacientes em grupo placebo, e pode perceber que não havia diferença no tratamento dos dois grupos em relação ao desfecho relatado já observado: aborto espontâneo e prematuridade.

O tratamento atual com preparações intravaginais como gel vaginal de metronidazol 0,75% pode produzir altas taxas de cura, mas requer o uso uma ou duas vezes ao dia por 5 ou 7 dias. Schwebke, et al. (2015) propôs uma nova formulação de hidrogel que consiste em uma concentração mais alta de metronidazol (1,3%) e foi desenvolvida para fornecer um regime de dose única conveniente que teria eficácia semelhante aos regimes de vários dias. Foi demonstrado que o MVG 1,3% é mais eficaz do que o gel veículo na produção de agentes bacteriológicos e terapêuticos. Além disso, as respostas foram mais rápidas nas participantes que usaram MVG em dose única 1,3%.

Em um estudo de Jefferson, et al., notou-se que níveis vaginais aumentados de glicogênio livre se correlacionam positivamente com a abundância relativa de *Lactobacillus* e, portanto, se a vitamina D está de fato promovendo a produção de glicogênio vaginal, o aumento concomitante dos lactobacilos e a diminuição do pH podem resultar na diminuição da abundância de organismos patogênicos e associados à vaginose bacteriana.

### 3.4 FATORES DE RISCO PARA VAGINOSE BACTERIANA

Em um estudo conduzido por Desseauve, et al. (2012) foi descoberto que a taxa de BV foi significativamente maior em pacientes que fumavam. Os mecanismos ligam o consumo de tabaco e VB permanecem obscuros, mas sugere-se que a presença de Epóxido de benzopireno diol nas secreções vaginais de fumantes aumenta significativamente a fagocitose de lactobacilos, reduzindo sua números, promovendo assim o desenvolvimento de bactérias anaeróbias. Foi observado também que o risco de VB foi maior em mulheres de menor nível educacional e que é inversamente proporcional a diminuição da idade materna. Embora a gravidez em pacientes jovens seja frequentemente um marcador de privação, a idade materna jovem permaneceu significativamente

associado ao VB após ajuste para nível educacional. Este resultado poderia refletir um ajuste insuficiente para o status socioeconômico; isto é, o status educacional por si só pode ser um proxy insuficiente para socioeco-status econômico, ou um efeito da idade materna pode existir com uma fisiopatologia mecanismo lógico que ainda não foi elucidado.

#### 4 CONCLUSÃO

A vaginose bacteriana deve ser investigada e tratada adequadamente durante a gestação devido ao risco não somente de prematuridade, mas também outras intercorrências como sepsis precoce, displasia broncopulmonar, leucomalácia periventricular, enterocolite necrosante, entre outros. Entretanto, existem certos estudos que relatam baixa associação entre a VB e prematuridade, enquanto outros relatam a relação dos dois fatores, assim como uma série de potenciais métodos diagnósticos, complicações dependentes de anatomia pélvica feminina e tratamento individualizado. Dessa forma, apesar de ser um consenso entre as associações e guideline de obstetrícia sobre o assunto, mais esforços devem ser feitos em relação a ensaios clínicos para encontrar um possível Estado da Arte sobre a temática.

#### REFERÊNCIAS

1. Abramovici A, Lobashevsky E, Cliver SP, et al. Quantitative Polymerase Chain Reaction to Assess Response to Treatment of Bacterial Vaginosis and Risk of Preterm Birth. *Am J Perinatol.* 2015;32(12):1119-1125.
2. Anderson B, Zhao Y, Andrews WW, et al. Effect of antibiotic exposure on Nugent score among pregnant women with and without bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol.* 2011;117(4):844-849.
3. Bellad MB, Hoffman MK, Mallapur AA, et al. Clindamycin to reduce preterm birth in a low resource setting: a randomised placebo-controlled clinical trial. *BJOG.* 2018;125(12):1601-1609.
4. Christian P, Labrique AB, Richman MJ, et al. Maternal vitamin A and  $\beta$ -carotene supplementation and risk of bacterial vaginosis: a randomized controlled trial in rural Bangladesh. *Am J Clin Nutr.* 2011; 94(6):1643-9.
5. Cruciani F, Brigidi P, Calanni F, et al. Efficacy of rifaximin vaginal tablets in treatment of bacterial vaginosis: a molecular characterization of the vaginal microbiota. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(8):4062-4070.
6. Desseuve D, Chantrel J, Fruchart A, et al. Prevalence and risk factors of bacterial vaginosis during the first trimester of pregnancy in a large French population-based study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012;163(1):30-34.

7. Figueroa D, Mancuso MS, Szychowski JM, et al. Does midtrimester Nugent score or high vaginal pH predict gestational age at delivery in women at risk for recurrent preterm birth? *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 204(1):46.e1-4.
8. Harper LM, Parry S, Stamilio DM, et al. The interaction effect of bacterial vaginosis and periodontal disease on the risk of preterm delivery. *Am J Perinatol.* 2012;(5):347-52.
9. Hoffman MK, Bellad MB, Charantimath US, et al. A comparison of colorimetric assessment of vaginal pH with nugent score for the detection of bacterial vaginosis. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology.* 2017;2017(3):1-4.
10. Jefferson KK, Parikh HI, Garcia EM, et al. Relationship between vitamin D status and the vaginal microbiome during pregnancy. *J Perinatol.* 2019;39(6):824-836.
11. Krauss-Silva L, Moreira ME, Alves MB, et al. A randomised controlled trial of probiotics for the prevention of spontaneous preterm delivery associated with bacterial vaginosis: preliminary results. *Trials.* 2011;12:239.
12. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *PLoS Med.* 2009; 339.
13. Mancuso MS, Figueroa D, Szychowski JM, et al. Midtrimester bacterial vaginosis and cervical length in women at risk for preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(4):342.e1-5.
14. Otsuki K, Nakai A, Matsuda Y, et al. Randomized trial of ultrasound-indicated cerclage in singleton women without lower genital tract inflammation. *J Obstet Gynaecol Res.* 2016;42(2):148-57.
15. Pustotina O. Effectiveness of dydrogesterone, 17-OH progesterone and micronized progesterone in prevention of preterm birth in women with a short cervix. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(14):1830-1838.
16. Swadpanich U, Lumbiganon P, Prasertcharoensook W, et al. Antenatal lower genital tract infection screening and treatment programs for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;16(2):CD006178.
17. Schwebke JR, Marrazzo J, Beelen AP, et al. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Vehicle-Controlled Study Evaluating the Safety and Efficacy of Metronidazole Vaginal Gel 1.3% in the Treatment of Bacterial Vaginosis. *Sex Transm Dis.* 2015;42(7):376-381.
18. Subtil D, Brabant G, Tilloy E, et al. Early clindamycin for bacterial vaginosis in pregnancy (PREMEVA): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;392(10160):2171-2179.
19. Sungkar A, Purwosunu Y, Aziz MF, et al. Influence of early self-diagnosis and treatment of bacterial vaginosis on preterm birth rate. *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* 2012;117(3):264-7.

20. Stojanović N, Plećaš D, Plešinac S. Normal vaginal flora, disorders and application of probiotics in pregnancy. Arch Gynecol Obstet. 2012;286(2):325-32.