

**JOSÉ ANTONIO SIMÕES**

---

---

**COMPLICAÇÕES PERINATAIS EM  
GESTANTES ASSINTOMÁTICAS COM E SEM  
INFECÇÕES CERVICOVAGINAIS**

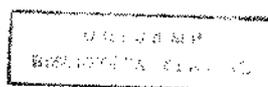
---

---

Tese de Doutorado apresentada ao Curso de Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do Título de Doutor em Medicina, Área de Tocoginecologia

ORIENTADOR: PROF. DR. PAULO CÉSAR GIRALDO  
CO-ORIENTADOR: PROF. DR. ANÍBAL FAÚNDES

UNICAMP  
1997



9203046

UNIDADE	FC
N.º CHAMADA:	1/UNICAMP
	S151c
V. E.	
N.º DO B2/30841	
PROC.	28/197
C <input type="checkbox"/> D <input checked="" type="checkbox"/>	
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	10/06/97
N.º CPD	

CM-00098255-3

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
UNICAMP**

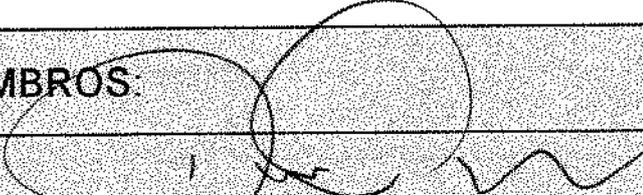
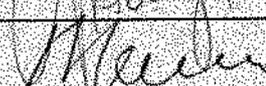
S151c	Simões, José Antonio
	Complicações perinatais em gestantes assintomáticas com e sem infecções cervicovaginais / José Antonio Simões. Campinas, SP: [s.n.], 1997.
	Orientadores: Paulo César Giraldo, Aníbal Faúndes
	Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.
	1. Gravidez - complicações. 2. Vulvovaginite. 3. Cervicite. 4. Trabalho de Parto. 5. Prematuro. I. Paulo César Giraldo. II. Aníbal Faúndes. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

BANCA EXAMINADORA DA TESE DE DOUTORADO

ALUNO: JOSÉ ANTONIO SIMÕES

ORIENTADOR: Prof. Dr. PAULO CÉSAR GIRALDO

CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. ANÍBAL FAÚNDES

MEMBROS:	
1.	
2.	
3.	
4.	
5.	

Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

DATA: 5/5/97

---

---

*Se o que você encontrou é feito de matéria pura,  
jamaiz apodrecerá.*

*Se foi apenas um momento de luz,  
como a explosão de uma estrela,  
não encontrará nada quando voltar.*

*Mas terá visto uma explosão de luz,  
e só isso já valeu a pena ...'*

# ***D*EDICATÓRIA**

---

# DEDICO ESTE TRABALHO ...

---

*... a todos meus entes queridos que, de certa forma,  
também "fizeram" esta tese comigo:*

*À Ana Maria, querida esposa e companheira,  
que soube compreender a importância deste momento em minha vida,  
suportando os momentos de impaciência e os muitos dias roubados de  
nosso convívio, compartilhando minhas angústias e  
apoiando-me nas horas mais difíceis,  
com seu exemplo de amor e bondade às pessoas.*

*Aos meus queridos filhos, Felipe e Marcela,  
que tornaram realidade o maior sonho de minha vida: o de ser pai.  
Com seu abraço forte e carinhoso, ao me receberem em casa,  
são capazes de fazer esquecer toda cansaço de mais um dia difícil,  
pois eles são a razão de toda minha existência,  
iluminando meu caminho e enchendo de amor e felicidade os meus dias.*

*A minha querida mãe, Cacilda,  
que nunca mediu esforços para me auxiliar a ser o que sou.  
Ela é um verdadeiro exemplo de amor à vida e  
um exemplo de batalhadora incansável,  
que tento seguir, nem sempre com sucesso.*

*Ao meu querido pai, Nelson (in memoriam),  
com quem também aprendi o valor do trabalho e  
da constante busca de crescer e vencer na vida.  
Se ainda estivesse entre nós,  
certamente estaria muito feliz e orgulhoso.*

*Aos queridos amigos,  
que confiaram e me apoiaram para que eu conseguisse  
vencer mais esta etapa de minha vida.*

*A DEUS,  
pois sem a Sua presença nada seria possível,  
por mais fortes que nos julgássemos.*

# *A*GRADECIMENTOS

---

# **A**GRADECIMENTOS

---

*A experiência adquirida na observação de várias teses nos últimos anos ensinaram-me que, freqüentemente, esta importante parte do trabalho fica incompleta, ou sem a devida magnitude de expressão.*

*Por isso, para não incorrer no mesmo erro, deixo aqui um agradecimento generalizado a todos que ajudaram na elaboração desta tese.*

*As ajudas foram inúmeras, desde as mais singelas palavras de estímulo até aquelas mais efetivas na conclusão do trabalho.*

*Muito obrigado de coração a todos que, ao lerem estas poucas palavras, incorporarão a si mesmos este sincero agradecimento.*

# ÍNDICE

## RESUMO

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>1</b>
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	<b>19</b>
2.1. GERAL.....	19
2.2. ESPECÍFICOS .....	19
<b>3. CASUÍSTICA E MÉTODOS</b> .....	<b>21</b>
3.1. TIPO DE ESTUDO .....	21
3.2. SELEÇÃO DA AMOSTRA .....	21
3.2.1. Critérios de inclusão .....	22
3.2.2. Critérios de exclusão e/ou descontinuação .....	22
3.2.3. Distribuição da Amostra .....	23
3.3. COLETA DE DADOS .....	23
3.3.1. Critérios de diagnóstico das infecções cervicovaginais .....	25
3.3.2. Acompanhamento das gestantes .....	26
3.4. VARIÁVEIS E CONCEITOS .....	27
3.4.1. Variáveis dependentes.....	27
3.4.2. Variável independente .....	28
3.4.3. Variáveis de controle .....	28
3.5. PROCESSAMENTO DOS DADOS.....	29
3.6. ANÁLISE DOS DADOS.....	30
3.6.1. Modelo de Regressão Linear Múltipla .....	31
3.6.2. Modelos de Regressão Logística Múltipla .....	31
3.6.3. Variáveis preditoras (Análise múltipla).....	31
3.7. ASPECTOS ÉTICOS .....	32
<b>4. RESULTADOS</b> .....	<b>33</b>
4.1. CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA .....	33
4.2. RESULTADOS PERINATAIS.....	40
4.3. ANÁLISE MÚLTIPLA.....	44
<b>5. DISCUSSÃO</b> .....	<b>49</b>
<b>6. CONCLUSÕES</b> .....	<b>61</b>
<b>7. ANEXO 1</b> .....	<b>63</b>
<b>8. SUMMARY</b> .....	<b>65</b>
<b>9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>67</b>
<b>10. BIBLIOGRAFIA DE NORMATIZAÇÕES</b> .....	<b>81</b>

# RESUMO

---

O parto prematuro ainda constitui-se num dos grandes problemas da Obstetrícia, pois suas causas só podem ser identificadas em menos da metade dos casos. Existem evidências de que algumas infecções cervicovaginais na gestação poderiam estar associadas com prematuridade e baixo peso fetal. Os microorganismos associados a estas complicações incluem: *Chlamydia trachomatis* (CT), *Trichomonas vaginalis* (TV) e aqueles responsáveis pela vaginose bacteriana (VB). O objetivo deste estudo foi comparar a frequência de trabalho de parto prematuro (TPP), prematuridade, rotura prematura de membranas (RPM), RN de baixo peso (<2.500g) e índice de Apgar menor que sete, entre gestantes assintomáticas, com ou sem infecções cervicovaginais. Foram estudadas 271 mulheres entre 28 e 32 semanas de gestação, por meio de exames microbiológicos de amostras do colo e da vagina. Os resultados foram conhecidos somente após o parto, sendo identificados três grupos: Grupo A, com 43 gestantes portadoras de VB/CT e/ou TV; Grupo B, com 46 gestantes portadoras de candidíase vaginal; e Grupo C, com 182 gestantes sem nenhuma destas infecções. Os dados foram analisados através do teste de Qui-Quadrado, Risco Relativo e Regressão Logística. Os três grupos foram similares em relação às características sociodemográficas, hábitos sexuais, história obstétrica e de DST. As

freqüências de TPP, prematuridade e RN de baixo peso foram, respectivamente, sete, nove e seis vezes maiores no Grupo A do que no Grupo C (28,6% vs. 3,9%; 30,2% vs. 3,3% e 20,9% vs. 3,3%). As médias da idade gestacional e do peso foram duas semanas e 360g menores nos RN do Grupo A do que no Grupo C ( $p < 0,0001$  e  $p < 0,001$ , respectivamente). O risco relativo de ocorrer a RPM entre as gestantes do Grupo A foi 2,00 (IC 95% de 0,98 a 4,12), mas a diferença não foi significativa através da análise bivariada ( $p = 0,10$ ). O índice de Apgar menor que sete não se mostrou associado com a presença de infecções cervicovaginais. Não houve nenhuma associação entre as complicações perinatais e a candidíase vaginal. Conclui-se que TPP, prematuridade e RN de baixo peso estiveram associados com a presença de VB, CT e/ou TV, mas não com a de candidíase vaginal. O diagnóstico e o tratamento adequados destas infecções cervicovaginais durante o pré-natal poderão ser efetivos na redução destas complicações perinatais.

# **SÍMBOLOS E ABREVIATURAS**

---

# SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

---

---

<b>CAISM</b>	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
<b>Coef.</b>	Coeficiente
<b>CT</b>	<i>Chlamydia trachomatis</i>
<b>DIP</b>	Doença Inflamatória Pélvica
<b>DIU</b>	Dispositivo Intra-Uterino
<b>DP</b>	Desvio-Padrão
<b>DST</b>	Doenças Sexualmente Transmissíveis
<b>et al.</b>	e outros (as)
<b>g</b>	Grama (s)
<b>HC</b>	Hospital de Clínicas
<b>HIV</b>	Vírus da Imunodeficiência Humana
<b>IC</b>	Intervalo de Confiança
<b>IgA</b>	Imunoglobulina do tipo A
<b>IgM</b>	Imunoglobulina do tipo M
<b>n</b>	Número de Casos
<b>NS</b>	Não-Significativo
<b>p</b>	Valor de Significância Estatística
<b>PC</b>	Personal Computer
<b>PCR</b>	Polymerase Chain Reaction
<b>RAP %</b>	Risco Atribuível na População Percentual
<b>RN</b>	Recém-Nascido
<b>RPM</b>	Rotura Prematura das Membranas
<b>RS</b>	Relações Sexuais
<b>SPSS</b>	Statistical Package for the Social Sciences
<b>TPP</b>	Trabalho de Parto Prematuro
<b>TV</b>	<i>Trichomonas vaginalis</i>
<b>UNICAMP</b>	Universidade Estadual de Campinas
<b>VB</b>	Vaginose Bacteriana
<b>vs.</b>	Versus
<b>&amp;</b>	"e" comercial

---

---

# **INTRODUÇÃO**

---

# 1. INTRODUÇÃO

---

---

As altas taxas de trabalho de parto prematuro (TPP) com ou sem rotura prematura de membranas (RPM) ainda continuam sendo um dos maiores problemas em Obstetria atualmente. O parto prematuro resulta em crianças prematuras que freqüentemente não são capazes de enfrentar as condições de vida extra-uterina, mesmo em países onde os cuidados intensivos de assistência ao recém-nascido (RN) tiveram um grande avanço nos últimos anos (GOVENDER et al., 1996).

Embora as taxas de mortalidade perinatal tenham diminuído drasticamente nos últimos anos, a incidência de prematuridade tem se mantido praticamente constante, ocorrendo em 5% a 18% dos partos (MARTIUS & ESCHENBACH, 1990). No Serviço de Obstetria do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), aproximadamente 12% dos recém-nascidos têm idade gestacional menor que 37 semanas. Entretanto, estas taxas não devem ser extrapoladas

para a população em geral, uma vez que se trata de um serviço de referência para encaminhamento dos casos patológicos de toda a região.

Apesar dos avanços nos cuidados de terapia intensiva, ainda 70% a 80% dos óbitos neonatais estão relacionados à prematuridade, quando excluídas as malformações congênitas incompatíveis com a vida. Além disso, a idade gestacional tem sido considerada uma das principais causas determinantes da alta morbidade e dos altos custos financeiros e sociais dispendidos na assistência do recém-nascido prematuro (ANDREWS, GOLDENBERG, HAUTH, 1995).

Na literatura, cerca de 20% dos RN prematuros morrem no período neonatal e os sobreviventes geralmente são acometidos por seqüelas importantes, particularmente neurológicas. A paralisia cerebral e a deficiência mental são, respectivamente, dez e quatro vezes mais freqüentes em crianças prematuras. Isso gera um enorme desgaste financeiro e psicossocial aos familiares e profissionais envolvidos, tomando a redução dos partos prematuros uma das principais metas da perinatologia (TOTH et al., 1988).

Em aproximadamente um terço dos nascimentos prematuros é impossível reconhecer a sua causa. Em outro terço, o parto ocorre prematuramente devido às complicações de patologias obstétricas, em especial as doenças hipertensivas. O terço restante geralmente é conseqüência de RPM, cuja origem muitas vezes também é desconhecida. Portanto, as

causas de prematuridade só podem ser identificadas em menos da metade dos casos (MARTIUS & ESCHENBACH, 1990).

Diversos fatores de risco têm sido associados à RPM, tais como: gestação múltipla, polidrâmnio, incompetência istmocervical, traumas, fumo, fatores nutricionais e coito. No entanto, na prática obstétrica, estes fatores não são identificados na maioria dos casos. Por outro lado, têm aumentado as evidências de que algumas infecções cervicovaginais durante a gestação podem representar uma importante causa de rotura prematura de membranas e de prematuridade, o que possibilitaria atitudes preventivas durante o pré-natal (McGREGOR et al., 1995).

KNOX & HOERNER (1959) sugeriram, com base em achados histológicos, que a infecção cervicovaginal materna poderia se estender às membranas fetais, tornando-as mais friáveis e mais susceptíveis à rotura. Posteriormente, demonstrou-se uma possível associação entre o crescimento anormal de agentes bacterianos e uma elevada morbidade obstétrica com maiores taxas de prematuridade e infecção puerperal (BENIRSCHKE, 1962; DUKES & GARDNER, 1969). Desde então, vários estudos com distintos enfoques confirmaram estes achados iniciais.

Estudos histológicos de placenta e membranas fetais demonstraram evidências de corioamnionite mais freqüentes em mulheres com TPP e RPM,

sendo as alterações inflamatórias das membranas mais importantes próximas ao local em que ocorria a rotura (GUZICK & WINN, 1985).

Estudos microbiológicos do líquido amniótico mostraram associação entre a infecção intra-amniótica e a RPM e/ou TPP. Mulheres com TPP e membranas intactas freqüentemente têm culturas do líquido amniótico positivas, mesmo na ausência de infecção clínica evidente. Além disso, estas mulheres com culturas positivas são mais refratárias à tocólise e têm suas membranas rompidas prematuramente com maior freqüência, quando comparadas a mulheres com cultura negativa (ROMERO et al., 1988).

A recuperação de maior quantidade de microorganismos cervicovaginais nas membranas fetais do que no líquido amniótico, sugere que a infecção cervicovaginal pode ascender do colo ao segmento uterino inferior, causando infecção nas membranas e decídua, sem necessariamente causar infecção intra-amniótica (McGREGOR, 1987).

Os microorganismos cervicovaginais podem alcançar o útero através de várias vias: transcervical até a membrana e o líquido amniótico; transcervical até a decídua, junto ao segmento inferior do útero; penetração direta no tecido cervical; hematogênica até a placenta, membranas e miométrio (SEO, McGREGOR, FRENCH, 1992).

Essa ascensão dos germes somente ocorre se os mesmos conseguem vencer os mecanismos de defesa da mulher grávida, como o muco

cervical, que funciona como uma barreira física e possui fatores antimicrobianos, tais como lisozimas e IgA secretora. Além disso, o líquido amniótico também possui atividade antibacteriana capaz de inibir o crescimento de várias bactérias aeróbicas e anaeróbicas. É quando estes mecanismos de defesa da grávida são vencidos pelas bactérias que pode surgir um processo infeccioso e inflamatório, culminando em TPP e/ou RPM (SEO et al., 1992).

O mecanismo fisiopatológico, através do qual as bactérias e outros germes estariam envolvidos com o desencadeamento de TPP e RPM, foi proposto por MCGREGOR (1987), através dos seguintes mecanismos de ação:

A mucina é um dos principais componentes do “tampão mucoso” do colo uterino. Durante a gravidez, esta glicoproteína previne a ascensão de germes do trato genital inferior para a cavidade uterina. Entretanto, alguns microorganismos cervicovaginais produzem enzimas mucolíticas como proteases, sialidases e mucinases, que facilitam sua passagem através das barreiras cervicais. No segmento uterino, estes microorganismos podem induzir uma reação inflamatória e causar liberação local de fosfolipases e outras substâncias capazes de iniciar ou potencializar as contrações uterinas.

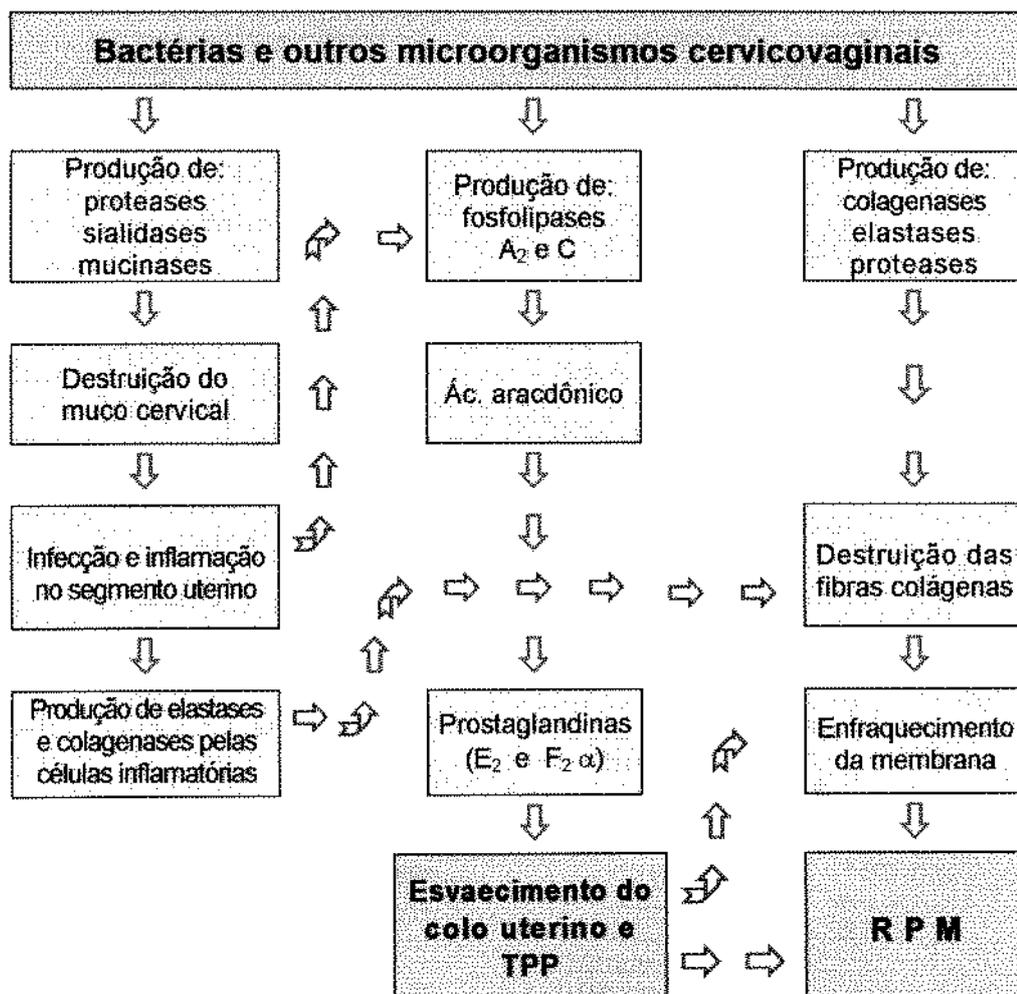
Vários germes cervicovaginais também são capazes de produzir diretamente fosfolipases A<sub>2</sub> e C, as quais podem aumentar a concentração local de ácido aracônico e levar à subsequente produção de prostaglandinas (E<sub>2</sub> e F<sub>2</sub> α). Estas prostaglandinas possuem importante papel no

desencadeamento do trabalho de parto e esvaecimento do colo uterino. Repetidos estiramentos das membranas fetais, causados por estas contrações, podem enfraquecê-las progressivamente e predispor à sua rotura, especialmente na região do cérvix, onde elas possuem estrutura menos resistente.

Outro possível mecanismo através do qual a infecção poderia causar RPM seria o enfraquecimento focal das membranas corioamnióticas devido à ação direta das enzimas bacterianas. Muitos germes cervicovaginais produzem proteases, elastases e colagenases capazes de diminuir significativamente a tensão de resistência das membranas, graças à destruição das fibras colágenas (particularmente as do tipo III).

Além disso, produtos secretados pelo próprio hospedeiro, graças à sua resposta inflamatória contra a infecção, também podem contribuir para o enfraquecimento das membranas. Os leucócitos produzem elastases que destroem as fibras colágenas tipo III. Os neutrófilos e macrófagos produzem colagenases e outras enzimas hidrolíticas capazes de diminuir a resistência das membranas corioamnióticas.

Esses mecanismos fisiopatológicos estão resumidos no Esquema 1.



**Esquema 1.** Mecanismo fisiopatológico do envolvimento das infecções cervicovaginais no desencadeamento do TPP e/ou RPM. Modificado de McGREGOR (1987)

A capacidade de produzir essas substâncias e, portanto, potencialmente de estarem associados com TPP e/ou RPM, foi estudada em vários microorganismos patogênicos e comensais do trato genital inferior. Dentre eles, alguns dos mais possivelmente envolvidos são: *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis* e os germes aeróbicos e anaeróbicos

responsáveis pela vaginose bacteriana (VB) (McGREGOR, 1987; SEO et al., 1992). Embora altamente sugestiva, ainda não foi possível estabelecer uma relação causa-efeito incontestável, persistindo controvérsias na literatura. Também foi demonstrado que a *Candida albicans* é capaz de produzir sialidase, porém não se encontrou seu envolvimento com TPP e/ou RPM (McGREGOR et al., 1994).

A associação da vaginose bacteriana com parto prematuro e/ou RPM tem sido considerada positiva ou negativamente em diversas e distintas publicações. MINKOFF, GRUNEBAUM, SCHWARTZ (1984) foram os primeiros a correlacionar os achados clínicos de vaginose bacteriana com prematuridade e RPM. Encontraram taxas significativamente maiores destas complicações perinatais entre as gestantes portadoras de "vaginose inespecífica" (40%), quando comparadas às gestantes-controles que tiveram parto de termo (28%).

Outro estudo verificou VB em 31% de 77 pacientes que tiveram parto com menos de 37 semanas e em 17% de 457 pacientes com parto de termo. O peso médio foi menor entre os recém-nascidos de mães com VB do que no grupo sem vaginose (GRAVETT et al., 1986).

A relação entre infecções genitais maternas e resultados perinatais também foi investigada por MARTIUS et al. (1988). O trabalho de parto instalou-se prematuramente em 97 de 212 pacientes estudadas e 60%

evoluíram com parto prematuro. A VB foi identificada em 34% destas mulheres e em apenas 18% das pacientes do grupo-controle onde a gestação evoluiu até o termo.

Até o presente, não é possível saber se a infecção do líquido amniótico provoca o TPP ou se a presença de microorganismos apenas aumenta a probabilidade do parto ocorrer entre as gestantes que já estão em trabalho de parto. Entretanto, o achado de que boa parte dos microorganismos isolados estão relacionados com vaginose bacteriana sugere que a infecção ascendente tem um importante papel no TPP com membranas íntegras (McGREGOR, 1988; ROMERO et al., 1990).

A presença de microorganismos no líquido amniótico, obtido através de amniocentese de mulheres com TPP e membranas íntegras, foi comprovada num estudo onde a cultura do líquido amniótico foi positiva em 16% das mulheres com TPP, e em mais de um terço delas foram identificados germes associados com a VB (MARTIUS & ESCHENBACH, 1990). Posteriormente, a VB no final do segundo trimestre de gravidez mostrou-se associada com um risco ainda maior de infecção intra-amniótica (KROHN et al., 1995).

Num estudo multicêntrico de 10.397 gestantes, a vaginose bacteriana associou-se com prematuridade e RN de baixo peso, independentemente de outros fatores de risco conhecidos (HILLIER et al., 1995). Além disso, SHEEHAN & LAMONT (1996) demonstraram que a

presença desta infecção no início da gravidez associou-se a um risco cinco vezes maior de abortamento tardio, além da prematuridade.

Contrariamente aos resultados agora citados, outros estudos não identificaram correlação positiva entre TPP e/ou RPM com a VB (EVALDSON, MALBORG, NORD, 1982; CHAMBERLAIN, 1984). Em particular, LAMONT et al. (1986) não encontraram diferenças significativas entre o peso e a idade gestacional dos recém-nascidos de mães com ou sem colonização bacteriana. Da mesma forma, MCGREGOR et al. (1990), considerando a evolução da gravidez de 229 pacientes, também não encontraram associação entre a VB e o aumento de TPP e/ou RPM.

Todavia, ainda que persistam algumas controvérsias, recomenda-se investigar e tratar a VB durante o pré-natal (BLACKWELL et al., 1993; McDONALD et al., 1994; McCOY et al., 1995).

Apenas na década passada considerou-se a possibilidade da infecção materna por *Chlamydia trachomatis* afetar o curso da gestação e a saúde do feto, apesar desta bactéria ser reconhecida como agente causador do tracoma e da conjuntivite de inclusão do recém-nascido há bastante tempo (RETTIG, 1988).

Na gravidez, a prevalência de *Chlamydia trachomatis* varia de 2% a 47% (SHARIAT, YOUNG, ABEDIN, 1992). Esta infecção tem sido pouco investigada em gestantes brasileiras, e a prevalência encontrada foi bastante

variável, entre 2% e 30% (TENÓRIO et al., 1988; AMARAL, 1989; DE LUCA et al., 1991, CAVALIERE et al., 1993). Recentemente, encontrou-se prevalência de 2,1% desta infecção nas gestantes da UNICAMP (SIMÕES et al., 1996).

A presença dessa infecção durante a gestação tem sido associada com conseqüências diretas ao concepto ou indiretas através do possível envolvimento da *Chlamydia trachomatis* com TPP e/ou RPM. A forma de transmissão vertical ocorre por contato direto, após a rotura das membranas, não havendo evidências de transmissão transplacentária. O risco de transmissão vertical em partos vaginais é de 60% a 70%. Cerca de 20% a 50% das crianças infectadas desenvolverão conjuntivite de inclusão nas duas primeiras semanas de vida e 10% a 20% apresentarão pneumonia nos quatro meses subseqüentes ao parto (SWEET & GIBBS, 1990).

No que tange ao possível envolvimento da infecção materna com o aumento das taxas de complicações perinatais, a literatura é controversa e parece que apenas as infecções recentes ou severas durante a gestação realmente associam-se com um aumento de complicações, tais como óbito fetal, trabalho de parto prematuro, prematuridade e recém-nascidos de baixo peso (HARRISON et al., 1983; SWEET et al., 1987).

Em 1982, MARTIN e colaboradores compararam os resultados perinatais de 18 gestantes infectadas e de 250 gestantes-controles, sendo que

o óbito fetal e o neonatal foram 11 vezes mais freqüentes entre as mulheres infectadas. A análise controlada também revelou diferenças significativas entre as gestantes infectadas e as não infectadas em relação ao peso médio dos recém-nascidos, RN de baixo peso e índice de Capurro.

Num estudo prospectivo de 1.365 gestantes, demonstrou-se que a infecção pela *Chlamydia trachomatis* não se relacionou por si só com as complicações perinatais. Entretanto, no subgrupo de mulheres infectadas que tinham anticorpos anticlamídia tipo IgM, houve taxas significativamente maiores de recém-nascidos com baixo peso e RPM (HARRISON et al., 1983).

Em trabalho publicado quatro anos mais tarde, SWEET et al. (1987) reforçaram esta hipótese num estudo tipo caso-controle com 270 gestantes infectadas comparadas com outras 270 não-infectadas. Encontraram taxas de prematuridade e RPM significativamente maiores apenas no subgrupo de 67 mulheres infectadas e com IgM anticlamídia positivo.

GRAVETT e colaboradores (1986) consideraram a evolução de 534 gestantes em relação à infecção clamidiana. A presença de *Chlamydia trachomatis* associou-se com RPM, TPP e também com baixo peso fetal. Estes autores não investigaram a presença de anticorpos IgM anticlamídia.

Outras publicações, com casuísticas menores, não encontraram diferenças nas taxas de mortalidade perinatal, TPP, RPM ou baixo peso fetal entre as gestantes portadoras de infecção pela *Chlamydia trachomatis* (ISMAIL

et al., 1985; FITZSIMMONS et al., 1986; SKJELDESTAD & DALEN, 1986; NADISAUSKIENE et al., 1995).

ISMAIL et al. (1985) estudaram a infecção por *Chlamydia trachomatis* em 201 gestantes adolescentes e não encontraram nenhuma diferença entre as 54 pacientes infectadas quanto à idade gestacional, crescimento intra-útero, peso dos recém-nascidos ou índice de Apgar.

A prevalência de *Chlamydia trachomatis* foi a mesma entre 212 gestantes com TPP e 62 com trabalho de parto a termo, não havendo diferença nos resultados perinatais em outro estudo (NADISAUSKIENE et al., 1995).

Em relação à possível associação entre infecção clamidiana e endometrite puerperal, alguns trabalhos sugerem um risco maior dessa complicação entre as gestantes infectadas que tiveram parto vaginal, quando comparadas com as não infectadas (THOMPSON, LOPEZ, WONG, 1982; ISMAIL et al., 1985).

Todavia, estudos subseqüentes com casuísticas maiores não mostraram associação entre a infecção materna por *Chlamydia trachomatis* e endometrite puerperal (HARRISON et al., 1983; GRAVETT et al., 1986; SWEET et al., 1987). Outras publicações têm relatado que a infecção cervicovaginal pelo *Mycoplasma hominis*, e não pela *Chlamydia trachomatis*, é que aumentaria o

risco desta complicação, independentemente da via do parto (BERMAN, HARRISON, BOYCE, 1987; WATTS, ESCHENBACH, KENNY, 1989).

Outro agente infeccioso que pode ser encontrado na vagina durante a gravidez é o *Trichomonas vaginalis*, embora com frequência bastante variável, existindo evidências de que sua prevalência esteja diminuindo acentuadamente nas últimas décadas. No estudo das infecções cervicovaginais, realizado na UNICAMP, encontrou-se apenas 2,1% de tricomoníase vaginal durante a gestação (SIMÕES et al., 1996).

A infecção materna por esse protozoário pode estar associada a efeitos adversos na evolução da gravidez e/ou do recém-nascido, mesmo que estudos com distintos métodos tenham mostrado resultados conflitantes. Alguns, mais antigos, não demonstraram qualquer associação da presença de *Trichomonas vaginalis* com prematuridade ou RPM (MASON & BROWN, 1980; ROSS & VAN MIDDLEKOOP, 1983).

Por outro lado, já foi descrita uma associação positiva entre a tricomoníase vaginal e a rotura prematura de membranas (MINKOFF et al., 1984). Também foi demonstrada uma associação desta infecção com maior frequência de endometrite puerperal (HUME, 1978; MORTON et al., 1990). Além disso, um estudo multicêntrico revelou correlação positiva entre a infecção materna pelo *Trichomonas vaginalis* e RPM, TPP e recém-nascidos de baixo peso para a idade gestacional (HEINE & MCGREGOR, 1993).

A tricomoníase vaginal, na presença ou não de *Chlamydia trachomatis* ou *Candida albicans*, foi significativamente relacionada com menor idade gestacional e baixo peso fetal num estudo de 115 gestantes adolescentes. Em contrapartida, a infecção por *Chlamydia trachomatis* e *Candida albicans*, isoladamente, não aumentou o risco destas complicações gestacionais (HARDY et al., 1984).

Dentre as infecções cervicovaginais na gestação, deve finalmente ser citada a candidíase vaginal, que é a mais prevalente de todas. Tem sido relatada como até 20 vezes mais freqüente durante a gravidez (DONDEERS et al., 1990).

Apesar dessa infecção geralmente possuir uma evolução benigna durante o ciclo gravídico-puerperal, condições maternas onde a imunidade esteja comprometida, além daquela fisiologicamente encontrada durante a gravidez, podem favorecer a ascensão da *Candida albicans*, causando infecção fúngica intra-útero. Felizmente, essa complicação é muito rara, porém, quando ocorre, é extremamente grave para o feto, quase que invariavelmente evoluindo para septicemia e óbito (DONDEERS et al., 1990).

Nos casos de gravidez com Dispositivo Intra-Uterino (DIU) *in situ*, a candidíase vaginal pode levar a sérias complicações. A associação de corioamnionite causada por *Candida albicans* e DIU *in situ* freqüentemente resulta em abortamento tardio ou parto prematuro (BRUNER et al., 1986;

SMITH, HORENSTEIN, PLATT, 1988). Por isso, quando ocorre gravidez com DIU *in situ*, recomenda-se que este seja removido imediatamente. Se isto não for possível, deve-se ficar atento a qualquer sinal de candidíase vaginal e tratá-la adequadamente com terapia antimicótica efetiva e geralmente mais prolongada que o habitual (ROMERO et al., 1985).

Da mesma forma, também aventou-se a possibilidade da candidíase vaginal durante a gravidez, sem a presença de DIU *in situ*, estar relacionada com um aumento de complicações perinatais, tais como a RPM e o TPP. Porém, de maneira geral, a *Candida albicans* não se mostrou, por si só, associada com estas complicações nos poucos trabalhos encontrados a esse respeito (HARDY et al., 1984; MCGREGOR et al., 1994).

Como se pode observar, apesar das controvérsias, parece haver uma associação positiva entre as infecções cervicovaginais e o aumento de complicações perinatais. Vários autores têm sugerido utilizar agentes antimicrobianos no tratamento e/ou prevenção da prematuridade, uma vez que o tratamento convencional da RPM e/ou TPP nem sempre alcança o sucesso desejado.

A administração de eritromicina associada aos tocolíticos rotineiros, em pacientes com TPP, aumentou o tempo de gravidez e o peso dos RN (MCGREGOR et al., 1990). De maneira semelhante, outro trabalho também sugere que o tratamento com eritromicina durante o terceiro trimestre é capaz

de prevenir RN de baixo peso em gestantes portadoras de micoplasmas, germes comumente envolvidos na VB (McCORMACK et al., 1987).

Por outro lado, um estudo colaborativo mostrou que a administração de eritromicina em mais de 1.000 gestantes com micoplasma não diminuiu as taxas de prematuridade ou RN de baixo peso (ESCHENBACH et al., 1991). Em outro estudo multicêntrico também foram encontrados resultados semelhantes com o uso de ampicilina (ROMERO et al., 1993).

McGREGOR et al. (1994) demonstraram que o uso de creme vaginal com clindamicina a 2% foi efetivo na redução da prematuridade, quando a mesma estava associada a bactérias anaeróbicas freqüentemente associadas à VB. Entretanto, JOESOEUF et al. (1995) utilizaram este mesmo tratamento em 681 gestantes e não observaram redução de prematuridade ou RN de baixo peso.

Já o tratamento com clindamicina oral em gestantes com VB associou-se a uma redução de 50% nas taxas de prematuridade e RPM (McGREGOR et al., 1995). Da mesma forma, em outros trabalhos que utilizaram o metronidazol para o tratamento de gestantes com VB e risco para prematuridade, houve uma redução significativa nas taxas de partos prematuros (McDONALD et al., 1994; HAUTH et al., 1995).

A literatura nacional é muito escassa sobre esse assunto, visto que a maioria dos serviços de atendimento pré-natal no Brasil não realizam

avaliação rotineira da flora cervicovaginal durante a gestação, como ocorre nos Estados Unidos e Europa. Não encontrou-se até o presente, nenhum trabalho nacional que tenha estudado a correlação entre infecções cervicovaginais assintomáticas na gravidez e complicações perinatais. Além das controvérsias expostas, é importante ressaltar que os achados da população em questão podem ser distintos dos de outras regiões e países.

Isso motivou o autor a realizar o presente estudo comparativo das complicações perinatais em gestantes assintomáticas com e sem infecções cervicovaginais. Acredita-se que o mesmo poderá contribuir na prática obstétrica diária, na medida em que esta correlação seja confirmada entre a população de gestantes. Se fosse encontrada esta correlação positiva, seria aberta a possibilidade de verificar se tratamentos precoces ou profiláticos serão efetivos contra a prematuridade e outras complicações perinatais.

# ***O*BJETIVOS**

---

## 2. *OBJETIVOS*

---

---

### 2.1. Geral

2.1.1. Avaliar a associação entre a presença de infecções cervicovaginais em gestantes assintomáticas e a frequência de complicações perinatais.

### 2.2. Específicos

2.2.1. Comparar a frequência de trabalho de parto prematuro entre gestantes assintomáticas com e sem infecções cervicovaginais.

2.2.2. Comparar a frequência de prematuridade entre gestantes assintomáticas com e sem infecções cervicovaginais.

- 2.2.3.** Comparar o peso dos recém-nascidos de gestantes assintomáticas com e sem infecções cervicovaginais.
- 2.2.4.** Comparar a frequência de rotura prematura de membranas entre gestantes assintomáticas com e sem infecções cervicovaginais.
- 2.2.5.** Comparar a frequência de índice de Apgar no 1º e 5º minuto menores do que sete entre gestantes assintomáticas com e sem infecções cervicovaginais.

# *CASUÍSTICA E MÉTODOS*

---

## 3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

---

### 3.1. Tipo de Estudo

Estudo tipo coorte.

### 3.2. Seleção da Amostra

Considerando-se a proporção populacional de RPM em gestantes sem infecção cervicovaginal de 2% e uma diferença para gestantes com infecção cervicovaginal de 15% (GOVENDER et al., 1996), com erros  $\alpha=0,05$  e  $\beta=0,20$  para grupos de tamanhos desiguais, calculou-se o tamanho amostral de 36 gestantes com infecção e 145 gestantes sem infecção.

A amostra utilizada para este estudo constituiu-se de gestantes que fizeram acompanhamento no Ambulatório de Pré-Natal Normal do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), num período de 20 meses, entre janeiro de 1992 e setembro de 1993.

### **3.2.1. Critérios de inclusão**

Incluíram-se as gestantes assintomáticas e sem processos patológicos clínicos e/ou obstétricos em que se pesquisou a presença de infecções cervicovaginais durante consulta pré-natal, ocorrida entre 28 e 32 semanas de gestação. O conhecimento destes resultados foi posterior ao parto.

### **3.2.2. Critérios de exclusão e/ou descontinuação**

- gestantes cujos resultados da pesquisa das infecções cervicovaginais foram extraviados e/ou inconclusivos;
- gestantes que tiveram o parto em outros serviços, não sendo possível a recuperação das informações relativas ao parto e ao recém-nascido;
- gestantes que receberam antibioticoterapia entre a coleta de exames e o parto.

### **3.2.3. Distribuição da Amostra**

Para as finalidades do estudo, criaram-se três grupos, segundo a presença ou não de infecções cervicovaginais:

**Grupo A :** gestantes com tricomoníase vaginal e/ou vaginose bacteriana e/ou cervicite clamidiana;

**Grupo B:** gestantes portadoras exclusivamente de candidíase vaginal;

**Grupo C:** gestantes sem nenhuma destas infecções cervicovaginais que se constituíram no grupo-controle.

### **3.3. Coleta de Dados**

Os dados referentes às características sociodemográficas, antecedentes pessoais e presença ou não de infecções cervicovaginais foram obtidos através de fichas preparadas para o estudo (ANEXO 1), preenchidas na consulta de pré-natal realizada entre 28 e 32 semanas de gestação. Nesta consulta, realizaram-se os seguintes procedimentos para o diagnóstico de infecção cervicovaginal:

- **Bacterioscopia do conteúdo vaginal:** colheram-se duas amostras do conteúdo vaginal com espátula estéril: a primeira para exame a fresco e a segunda para esfregaço corado pelo método de Gram. Ambas foram processadas e lidas no Laboratório de Microbiologia do HC/UNICAMP. Os resultados foram anotados num livro próprio da pesquisa para conhecimento posterior do pesquisador.

- **Aferição do pH do conteúdo vaginal:** aplicou-se uma fita colorimétrica de graduação seqüencial por unidade de 0 a 14, marca Merck, na parede lateral da vagina, evitando-se qualquer contato com o muco cervical. Procedia-se à leitura após um minuto.

- **Teste de "Whiff":** realizou-se com a adição de uma gota de solução de hidróxido de potássio a 10% sobre uma gota do conteúdo vaginal.

- **Imunofluorescência direta para *Chlamydia trachomatis*:** colheu-se amostra de material endocervical com alça de platina estéril. Após secagem e fixação com metanol, a lâmina era encaminhada ao Laboratório de Microbiologia do HC/UNICAMP e armazenada em *freezer* para leitura oportuna. Estes resultados também eram anotados em livro próprio da pesquisa para conhecimento posterior do pesquisador.

Os dados referentes ao trabalho de parto, parto e recém-nascido são registrados sistematicamente pelas equipes obstétricas e neonatais do

CAISM em fichas pré-codificadas específicas destes dois serviços. Todos estes dados foram transferidos para o formulário elaborado para a pesquisa (ANEXO 1).

### 3.3.1. Critérios de diagnóstico das infecções cervicovaginais

- **Candidíase vaginal:** diagnosticada pela visualização de leveduras em filamentos na bacterioscopia do conteúdo vaginal a fresco ou corada pelo método de Gram.

- **Tricomoniase vaginal:** diagnosticada pela visualização do *Trichomonas vaginalis* na bacterioscopia do conteúdo vaginal a fresco ou corada pelo método de Gram.

- **Vagínose bacteriana:** efetuou-se o diagnóstico desta infecção nas gestantes portadoras de conteúdo vaginal com teste de Whiff positivo, pH vaginal  $\geq 4,5$  e achado de "clue cells" no exame bacterioscópico da secreção vaginal. Também utilizou-se o critério da presença de *Gardnerella vaginalis* associada com a de outros agentes como *Mobiluncus sp.*, e a diminuição de lactobacilos, na bacterioscopia corada pelo Gram, segundo método descrito por SPIEGEL, AMSEL, HOLMES (1983).

• **Infecção por *Chlamydia trachomatis***: realizou-se a pesquisa de *Chlamydia trachomatis* através da coloração direta das células endocervicais com anticorpo monoclonal fluorescente (Kit Patho DX - DPC). Consideraram-se portadoras de infecção as pacientes em cujas lâminas visualizaram-se três ou mais corpúsculos elementares por campo, em microscópio imunofluorescente. Quando havia menos de dez células epiteliais por campo, considerava-se o material insuficiente, e, quando havia muitas hemácias, inadequado. Todas as lâminas foram preparadas e lidas pela mesma microbiologista do Departamento de Patologia Clínica, responsável por este exame dentro do Laboratório do HC/UNICAMP.

### **3.3.2. Acompanhamento das gestantes**

A maioria das pacientes concluiu o pré-natal no Ambulatório da Unicamp, e teve o parto na Maternidade do CAISM. Problemas relacionados à própria gestante, assim como de superlotação, fizeram com que nem todas as 328 pacientes incluídas inicialmente no estudo tivessem seus partos assistidos na Maternidade do CAISM/UNICAMP. Não foi possível a recuperação dos dados referentes ao parto de algumas destas gestantes que, somadas a outras exclusões por extravio de material ou resultados inconclusivos, totalizaram 57 casos, que foram excluídos da análise final. Portanto, o tamanho amostral com

todas as informações necessárias para os objetivos do estudo passou a ser 271 gestantes.

### **3.4. Variáveis e Conceitos**

#### **3.4.1. Variáveis dependentes**

*Peso do recém-nascido:* peso em gramas ao nascimento;

*Rotura prematura de membranas:* rotura das membranas ovulares ocorrida em qualquer período da gestação e antes de iniciado o trabalho de parto;

*Trabalho de parto prematuro:* contrações uterinas antes de 37 semanas de gestação e que necessitaram receber tratamento com tocolíticos habituais;

*Recém-nascido de baixo peso:* recém-nascido com menos de 2.500g;

*Prematuridade:* recém-nascido com menos de 37 semanas (259 dias) de gestação. A avaliação da idade gestacional foi determinada através do mais confiável destes critérios obstétricos: data da última menstruação, ecografia obstétrica precoce e/ou exame do recém-nascido pelo método de Capurro (CAPURRO et al., 1978). No caso de haver discrepâncias entre eles, prevaleceu a ecografia precoce e, em

seguida, o Capurro.

*Índice de Apgar menor que sete:* Índice de Apgar de 1º e 5º minuto menores que sete (APGAR, 1953).

### **3.4.2. Variável independente**

*Infecção cervicovaginal:* presente: Grupos A e B.

ausente: Grupo C.

### **3.4.3. Variáveis de controle**

*Idade:* idade (em anos completos) à época da coleta;

*Cor:* classificada em branca e não-branca;

*Estado marital:* situação conjugal da gestante no momento da coleta (com ou sem parceiro fixo);

*Tipo de trabalho:* com ou sem remuneração;

*Escolaridade:* anos completos de estudo no momento da coleta;

*Hábito de fumar:* hábito positivo ou negativo por ocasião da coleta;

- Antecedentes obstétricos:* número de gestações, partos e abortos durante a vida;
- Número de parceiros:* número total de parceiros com os quais a paciente já manteve relação sexual durante a vida;
- Idade à primeira relação sexual:* idade (em anos completos) na época em que teve a primeira relação sexual;
- Antecedente de DST:* história positiva ou negativa de DST anterior à coleta, referida pela gestante;
- Antecedente de DIP:* história positiva ou negativa de DIP anterior à coleta, referida pela gestante;
- Antecedente de DST no parceiro:* história positiva ou negativa de DST no parceiro, referida pela gestante;
- Tipo do parto atual:* via de resolução do parto atual (vaginal ou cesárea).

### **3.5. Processamento dos Dados**

Inicialmente, revisou-se manualmente cada ficha pré-codificada (ANEXO 1), para que fossem detectados e corrigidos possíveis erros de preenchimento. Em seguida, os dados foram introduzidos num arquivo do

programa Data Entry/SPSS/PC+, criado para esta pesquisa. Foi então realizada a verificação de consistência através de limites preestabelecidos para cada variável.

### **3.6. Análise dos Dados**

Inicialmente, realizou-se uma análise bivariada entre os três grupos (A, B e C) através dos testes de Qui-Quadrado ou Exato de Fisher (ARMITAGE, 1974). Na análise das médias, utilizou-se o teste não paramétrico de Mann-Whitney (SIEGEL, 1956). Em seguida, calculou-se o risco relativo e o risco atribuível na população percentual (RAP%) para as principais complicações perinatais, segundo a presença de VB/CT e/ou TV (ALMEIDA FILHO & ROUQUAYROL, 1994).

Finalmente, realizou-se análise múltipla com modelos de regressão, identificando-se os fatores associados a cada uma das complicações perinatais (HOSMER & LEMESHOW, 1989). Para esta análise, criaram-se cinco modelos: um modelo de regressão linear para a variável dependente contínua de peso do recém-nascido e quatro modelos de regressão logística para as variáveis dependentes dicotômicas (TPP, RPM, prematuridade e RN de baixo peso). Consideraram-se os seguintes valores:

### 3.6.1. Modelo de Regressão Linear Múltipla

*Peso do recém-nascido (em gramas)*

### 3.6.2. Modelos de Regressão Logística Múltipla

	VALOR = 1	VALOR = 0
<b>Modelo 1:</b> <i>TPP</i>	sim	não
<b>Modelo 2:</b> <i>RPM</i>	sim	não
<b>Modelo 3:</b> <i>RN de baixo peso</i>	sim	não
<b>Modelo 4:</b> <i>Prematuridade</i>	sim	não

### 3.6.3. Variáveis Preditoras (Análise múltipla)

	VALOR = 1	VALOR = 0
<i>Infecção por VE/CT/TV</i>	Presença	Ausência
<i>Cor</i>	branca	outra
<i>Estado Marital</i>	com parceiro fixo	sem parceiro fixo
<i>Escolaridade</i>	com primário completo	sem primário completo
<i>Hábito de Fumar</i>	sim	não
<i>Número de Gestações</i>	2 ou mais	1
<i>Número de Abortos</i>	1 ou mais	nenhum
<i>Número de Partos</i>	1 ou mais	nenhum
<i>Idade à 1ª R. Sexual</i>	16 anos ou mais	até 15 anos
<i>Nº de Parceiros Sexuais</i>	4 ou mais	até 3
<i>Antec. DST na mulher</i>	sim	não
<i>Antec. DIP</i>	sim	não
<i>Antec. DST no Parceiro</i>	sim	não
<i>Tipo do Parto Atual</i>	cesárea	vaginal
<i>Idade da Gestante (anos)</i>	variável contínua	

### **3.7. Aspectos Éticos**

A realização do exame especular para coleta de conteúdo vaginal e endocervical foi a única modificação na rotina do Ambulatório de Pré-Natal da UNICAMP, devida ao estudo. Não houve nenhuma alteração na rotina normal de assistência ao trabalho de parto, parto e puerpério das gestantes incluídas nesta pesquisa.

O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética Médica do CAISM/UNICAMP e somente foi aplicado em voluntárias, após devidamente informadas, sendo cumpridas as recomendações da Declaração de Helsinki (1986).

O sigilo médico foi observado, identificando-se as pacientes exclusivamente através de seu registro institucional e restringindo-se aos dados médios obtidos na análise. Pelo próprio desenho do estudo, o pesquisador não teve conhecimento do diagnóstico laboratorial microbiológico antes do parto.

# *R*ESULTADOS

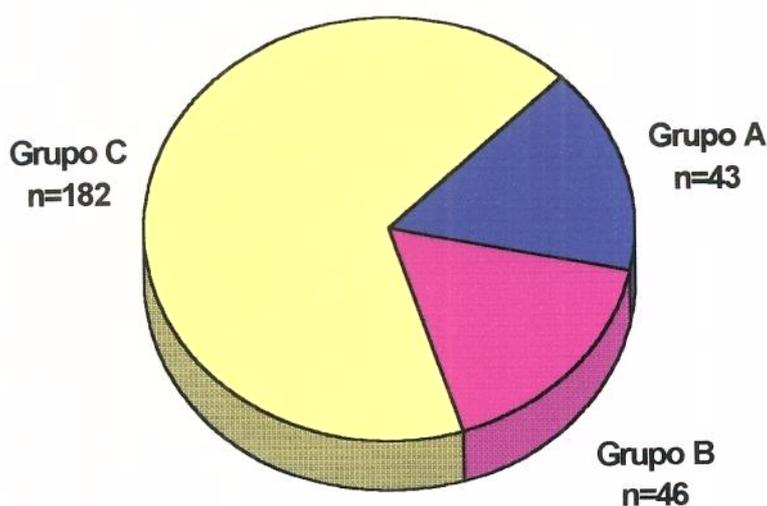
---

## 4. RESULTADOS

---

### 4.1. Características da Amostra

O estudo microbiológico mostrou que 43 gestantes eram portadoras de vaginose bacteriana, infecção por *Chlamydia trachomatis* e/ou tricomoníase vaginal (Grupo A); 46 gestantes tinham candidíase vaginal (Grupo B) e 182 gestantes não apresentavam nenhuma destas infecções (Grupo C) (Figura 1).



**Figura 1.** Composição dos Grupos de Estudo (n= 271)

Dentre as 43 gestantes do grupo A, quatro eram portadoras de dois tipos associados de infecção cervicovaginal (TABELA 1).

**TABELA 1**

**TIPOS DE INFECÇÕES CERVICOVAGINAIS ENTRE AS GESTANTES DO GRUPO A (n = 43)**

<b>Tipo de Infecção</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Vaginose bacteriana	33	76,8
<i>Chlamydia trachomatis</i>	3	7,0
<i>Trichomonas vaginalis</i>	3	7,0
Vaginose bacteriana e <i>Chlamydia trachomatis</i>	2	4,6
<i>Chlamydia trachomatis</i> e <i>Trichomonas vaginalis</i>	2	4,6
<b>Total</b>	<b>43</b>	<b>100,0</b>

Para avaliar a existência de homogeneidade da amostra, inicialmente serão descritos os resultados comparando-se os três grupos de estudo. A análise bivariada será apresentada com dois valores de “p” :

p1 = Grupo A x Grupo C

p2 = Grupo B x Grupo C

O nível de significância estatística será citado quando o valor de "p" for <0,05 e, entre parênteses, quando estiver entre 0,05 e 0,10.

Não houve diferença significativa entre os grupos analisados no que diz respeito à idade média e às diferentes faixas etárias (TABELA 2).

**TABELA 2**

**IDADE DAS GESTANTES NOS GRUPOS COM E SEM  
INFECÇÕES CERVICOVAGINAIS (n = 271)**

<b>Idade (anos)</b>	<b>Grupo A (n = 43)</b>	<b>Grupo B (n = 46)</b>	<b>Grupo C (n = 182)</b>	<b>p1</b>	<b>p2</b>
≤ 19	20,8%	15,2%	16,2%	NS	NS
20 - 29	55,9%	47,8%	55,7%	NS	NS
≥ 30	23,3%	37,0%	28,1%	NS	NS
Média	25,0 anos	26,2 anos	25,6 anos	NS	NS
Desvio-Padrão	6,2 anos	5,8 anos	6,0 anos		

NS = Não-Significativo

p1 = Diferença entre Grupo A e C

p2 = Diferença entre Grupo B e C

Os três grupos foram similares em relação às características sociodemográficas. A única diferença encontrada foi na escolaridade, onde o número de mulheres com o primário incompleto foi significativamente maior no Grupo A. A porcentagem de mulheres sem parceiro fixo foi duas vezes maior

neste grupo, porém esta diferença não foi estatisticamente significativa (TABELA 3).

**TABELA 3**  
**PORCENTAGEM DE GESTANTES SEGUNDO CARACTERÍSTICAS**  
**SOCIODEMOGRÁFICAS NOS GRUPOS COM E SEM INFECÇÕES**  
**CERVICOVAGINAIS**

Características	Grupo A (n = 43) %	Grupo B (n = 46) %	Grupo C (n = 182) %	p1	p2
Cor não-branca	37,2	34,8	34,6	NS	NS
Sem parceiro fixo	20,9	8,7	10,4	NS (0,10)	NS
Sem trabalho remunerado	73,8	62,8	77,7	NS	NS (0,06)
Primário incompleto	27,9	20,5	12,8	<b>0,028</b>	NS
Hábito de fumar	39,5	20,0	26,0	NS	NS

NS = Não-Significativo  
p1 = Grupo A x Grupo C  
p2 = Grupo B x Grupo C

Os antecedentes obstétricos dos três grupos foram muito similares, não havendo nenhuma diferença significativa entre os grupos (TABELA 4).

**TABELA 4**

**DISTRIBUIÇÃO PORCENTUAL DAS GESTANTES SEGUNDO OS ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS DOS GRUPOS COM E SEM INFECÇÕES CERVICOVAGINAIS**

História Obstétrica		Grupo A	Grupo B	Grupo C	p1	p2
		(n = 43) %	(n = 46) %	(n = 182) %		
Nº de gestações	≥ 2	60,5	71,7	65,9	NS	NS
Nº de abortos	≥ 1	23,3	17,4	17,6	NS	NS
Nº de partos	0	44,2	34,8	39,6	NS	NS
	1-2	34,9	43,5	42,3		
	≥ 3	20,9	21,7	18,1		
Nº de cesáreas	0	79,1	67,4	74,2	NS	NS
	≥ 1	20,9	32,6	25,7		

NS = Não-Significativo

p1 = Grupo A x Grupo C

p2 = Grupo B x Grupo C

A idade média à primeira relação sexual no grupo A foi de 17,2 anos (DP = 2,7), no grupo B de 17,6 anos (DP = 3,7) e no grupo C de 17,9 anos (DP = 3,5). As outras variáveis para caracterizar os hábitos sexuais também foram similares nos três grupos (TABELA 5).

**TABELA 5**

**PORCENTAGEM DAS GESTANTES SEGUNDO OS HÁBITOS SEXUAIS NOS GRUPOS COM E SEM INFECÇÕES CERVICOVAGINAIS**

Hábitos Sexuais	Grupo A (n = 43) %	Grupo B (n = 46) %	Grupo C (n = 182) %	p1	p2
Primeira RS até 15 anos	23,3	23,9	21,5	NS	NS
4 ou mais parceiros sexuais	14,0	15,2	7,2	NS	NS (0,08)
Nº de RS semanais				NS	NS
≤ 2	44,2	47,8	36,6		
3 - 4	46,5	41,3	50,6		
≥ 5	9,3	10,9	12,8		

NS = Não-Significativo

p1 = Grupo A x Grupo C

p2 = Grupo B x Grupo C

Não houve nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto aos antecedentes de DST e/ou DIP (TABELA 6).

**TABELA 6**

**PORCENTAGEM DAS GESTANTES SEGUNDO OS ANTECEDENTES DE DST E DIP NOS GRUPOS COM E SEM INFECÇÕES CERVICOVAGINAIS**

<b>Antecedentes</b>	<b>Grupo A (n = 43) %</b>	<b>Grupo B (n = 46) %</b>	<b>Grupo C (n = 182) %</b>	<b>p1</b>	<b>p2</b>
DST na mulher	4,7	8,7	9,3	NS	NS
DIP	2,3	6,5	1,6	NS	NS (0,09)
DST no parceiro	9,3	8,7	6,1	NS	NS

NS = Não-Significativo  
p1 = Grupo A x Grupo C  
p2 = Grupo B x Grupo C

## 4.2. Resultados Perinatais

A incidência de trabalho de parto prematuro foi sete vezes maior no Grupo A do que no Grupo C. A rotura prematura de membranas também ocorreu com maior frequência entre as gestantes do Grupo A, porém sem atingir significância estatística. A resolução do parto por via alta ocorreu com frequência bastante próxima nos três grupos (TABELA 7).

TABELA 7

PORCENTAGEM DE GESTANTES SEGUNDO OS RESULTADOS PERINATAIS NOS GRUPOS COM E SEM INFECÇÕES CERVICOVAGINAIS

Complicações	Grupo A (n = 43) %	Grupo B (n = 46) %	Grupo C (n = 182) %	p1	p2
Parto cesárea	37,2	34,8	36,7	NS	NS
RPM	20,9	15,2	10,4	NS (0,10)	NS
TPP	28,6	4,7	3,9	< 0,0001	NS

NS = Não-Significativo  
p1 = Grupo A x Grupo C  
p2 = Grupo B x Grupo C

As médias da idade gestacional e do peso foram, respectivamente, duas semanas e 360g menores nos recém-nascidos do Grupo A do que nos outros dois grupos, diferenças que foram estatisticamente significativas (TABELA 8).

**TABELA 8**

**VALORES MÉDIOS DA IDADE GESTACIONAL E PESO DOS RECÉM-NASCIDOS NOS GRUPOS DE GESTANTES COM E SEM INFECÇÕES CERVICOVAGINAIS**

Variável	Grupo A (n=43)		Grupo B (n=46)		Grupo C (n=182)		p1	p2
	Média	DP	Média	DP	Média	DP		
Idade gestacional (dias)	265,4	16,7	278,7	10,0	279,9	9,5	< 0,0001	NS
Peso do RN (gramas)	2.926,0	664,1	3.291,5	390,1	3.293,6	423,7	< 0,001	NS

NS = Não-Significativo  
 p1 = Grupo A x Grupo C  
 p2 = Grupo B x Grupo C

As incidências de RN prematuros e de RN com peso abaixo de 2.500g foram, respectivamente, nove e seis vezes maiores no Grupo A. Já em relação ao índice de Apgar menor que sete, a diferença entre os grupos não apresentou significância estatística (TABELA 9).

**TABELA 9**

**PORCENTAGEM DOS RECÉM-NASCIDOS SEGUNDO AS COMPLICAÇÕES PERINATAIS NOS GRUPOS DE GESTANTES COM E SEM INFECÇÕES CERVICOVAGINAIS**

<b>Complicações</b>	<b>Grupo A (n = 43) %</b>	<b>Grupo B (n = 46) %</b>	<b>Grupo C (n = 182) %</b>	<b>p1</b>	<b>p2</b>
Prematuridade < 259 dias	30,2	2,2	3,3	<b>&lt; 0,0001</b>	NS
RN de baixo peso < 2.500g	20,9	0	3,3	<b>&lt; 0,001</b>	NS
Apgar 1º minuto < 7	14,0	2,2	10,1	NS	NS (0,07)
Apgar 5º minuto < 7	2,3	0	1,1	NS	NS

NS = Não-Significativo  
p1 = Grupo A x Grupo C  
p2 = Grupo B x Grupo C

As gestantes do Grupo A (VB/CT/TV) estiveram associadas com um risco aumentado para as complicações perinatais. O maior risco relativo da presença destas infecções foi para a prematuridade e o menor para a RPM, o mesmo ocorrendo para o RAP% (TABELA 10).

**TABELA 10**

**RISCO RELATIVO E RISCO ATRIBUÍVEL NA POPULAÇÃO PERCENTUAL DAS COMPLICAÇÕES PERINATAIS EM RELAÇÃO À PRESENÇA DE VB/CT/TV (GRUPO A)**

<b>Complicação Perinatal</b>	<b>Risco Relativo</b>	<b>Intervalo de Confiança - 95%</b>	<b>*RAP %</b>
TPP	7,26	3,04 - 17,33	55%
Prematuridade	9,17	3,70 - 22,75	61%
RN de baixo peso	6,35	2,39 - 16,88	51%
RPM	2,00	0,98 - 4,12	16%

\* Risco atribuível na população percentual

### 4.3. Análise Múltipla

A seguir serão apresentados os resultados da análise múltipla por Regressão Logística (variáveis dependentes dicotômicas) e por Regressão Linear (variável dependente contínua). Os valores atribuídos para cada variável foram descritos nos métodos (3.6). A variável “presença de infecção” refere-se ao Grupo A (gestantes com vaginose bacteriana e/ou *Chlamydia trachomatis* e/ou *Trichomonas vaginalis*).

A análise múltipla confirmou que a presença de infecção cervicovaginal, assim como o antecedente de DIP e a história de um parto ou mais, associou-se significativamente com uma maior frequência de trabalho de parto prematuro (TABELA 11).

**TABELA 11**

**VARIÁVEIS ASSOCIADAS AO TRABALHO DE PARTO PREMATURO  
SEGUNDO ANÁLISE MÚLTIPLA (REGRESSÃO LOGÍSTICA)**

Variável	Coef.	Erro-Padrão	p
*Presença de infecção	2,478	0,555	< 0,001
Antecedente de DIP	2,721	1,087	0,012
Número de partos $\geq 1$	1,286	0,650	0,048
Constante	- 4,292	0,701	< 0,001

\* VB e/ou CT e/ou TV

A única variável que mostrou associação significativa à rotura prematura de membranas foi a história de um ou mais abortos anteriores (TABELA 12).

**TABELA 12**

**VARIÁVEIS ASSOCIADAS À ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS  
SEGUNDO ANÁLISE MÚLTIPLA (REGRESSÃO LOGÍSTICA)**

Variável	Coef.	Erro-Padrão	p
Número de abortos $\geq 1$	0,936	0,453	0,039
Constante	- 2,172	0,249	< 0,001

Além da presença de infecção, a cesárea também se mostrou associado com a maior ocorrência de recém-nascidos de baixo peso, através da análise múltipla (TABELA 13).

**TABELA 13**

**VARIÁVEIS ASSOCIADAS AO RN DE BAIXO PESO SEGUNDO  
ANÁLISE MÚLTIPLA (REGRESSÃO LOGÍSTICA)**

Variável	Coef.	Erro-Padrão	p
*Presença de infecção	2,087	0,578	< 0,001
Cesárea	1,437	0,596	0,016
Constante	- 4,091	0,587	< 0,001

\* VB e/ou TV e/ou CT

Para analisar as variáveis em relação ao peso do RN, utilizou-se um modelo de regressão linear, sendo encontradas quatro características significativamente associadas com os valores de peso dos recém-nascidos: a presença de infecção e quatro ou mais parceiros sexuais relacionaram-se com uma “menor” estimativa de peso do RN; por outro lado, a cor branca e o número de duas gestações ou mais relacionaram-se com uma “maior” estimativa de peso do RN (TABELA 14). O coeficiente de correlação múltiplo ( $R^2$ ) deste modelo foi de 0,16, mostrando tratar-se de um ajuste fraco e, portanto, que devem existir outras variáveis não estudadas, e talvez até mais importantes, que se relacionam ao peso do RN.

**TABELA 14**  
**VARIÁVEIS ASSOCIADAS AO PESO DO RECÉM-NASCIDO**  
**SEGUNDO ANÁLISE MÚLTIPLA (REGRESSÃO LINEAR)**

Variável	Coef.	Erro-Padrão	p
*Presença de infecção	- 347,97	80,23	< 0,001
Nº de Parceiros sexuais $\geq$ 4	- 248,56	116,60	0,034
Cor branca	212,00	68,00	0,002
Número de gestações $\geq$ 2	162,46	67,58	0,017
Constante	3.077,36	76,21	< 0,001

\* VB/CT/TV

A análise múltipla confirmou que a presença de infecção está associada significativamente a maior frequência de prematuridade. O antecedente de DIP e o aumento da idade materna também relacionaram-se com um aumento na probabilidade de parto prematuro (TABELA 15).

**TABELA 15**

**VARIÁVEIS ASSOCIADAS À PREMATURIDADE SEGUNDO  
ANÁLISE MÚLTIPLA (REGRESSÃO LOGÍSTICA)**

<b>Variável</b>	<b>Coef.</b>	<b>Erro-Padrão</b>	<b>p</b>
*Presença de infecção	2,828	0,595	< 0,001
Antecedente de DIP	3,124	1,175	0,008
Idade materna	0,112	0,047	0,017
Constante	-6,615	1,466	< 0,001

\* VB/CT/TV

Para facilitar a demonstração dos resultados anteriores, agruparam-se numa única tabela as variáveis significativamente associadas com as complicações perinatais, através da análise múltipla (TABELA 16).

**TABELA 16**

**VALORES DE "p" DAS VARIÁVEIS SIGNIFICATIVAMENTE ASSOCIADAS ÀS COMPLICAÇÕES PERINATAIS ATRAVÉS DA ANÁLISE MÚLTIPLA**

	TPP	RPM	Premat.	Recém-nascido	
				< 2.500g	< peso
Presença VB/CT/TV	< 0,001	-	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Antecedente de DIP	0,012	-	0,008	-	-
Número de partos $\geq$ 1	0,048	-	-	-	-
Número de abortos $\geq$ 1	-	0,039	-	-	-
Idade materna	-	-	0,017	-	-
Cesárea	-	-	-	0,016	-
Número de parceiros $\geq$ 4	-	-	-	-	0,034
Cor não-branca	-	-	-	-	0,002
Número de gestações $\geq$ 2	-	-	-	-	0,017

## ***D*ISSCUSSÃO**

---

## 5. **D**ISSCUSSÃO

---

As mulheres deste estudo foram basicamente gestantes com diagnóstico laboratorial de infecção cervicovaginal, híidas e sem queixas clínicas de corrimento, controladas por um grupo quatro vezes maior, nas mesmas condições. Os três grupos foram homogêneos, exceto quanto à escolaridade e à presença ou não das infecções estudadas. Porém, a escolaridade não deve ter influenciado os resultados, uma vez que não esteve associada com parto prematuro neste estudo e também num outro prévio, realizado com os dados de 5.689 partos do CAISM/UNICAMP (TELES et al., 1992).

Nossos resultados mostraram que a presença de vaginose bacteriana e ou *Chlamydia trachomatis* e/ou *Trichomonas vaginalis* esteve claramente associada com um risco significativamente maior de trabalho de parto prematuro, prematuridade e RN de baixo peso.

A frequência de TPP foi sete vezes maior no grupo de gestantes com VB/CT e/ou TV. Considerou-se o conjunto de todas estas infecções, uma vez que a fisiopatogenia das mesmas em relação ao TPP e RPM possui mecanismo similar, através da capacidade destes agentes em produzir fosfolipases e outras enzimas. Entretanto, a vaginose bacteriana foi a infecção mais prevalente, diagnosticada em mais de 80% das mulheres do Grupo A. Vários autores descreveram esta associação em gestantes portadoras apenas de vaginose bacteriana (MARTIUS et al., 1988; HILLIER et al., 1995; McGREGOR et al., 1995; SHEEHAN & LAMONT, 1996).

Outros autores observaram a mesma associação especificamente na infecção materna por *Chlamydia trachomatis* (MARTIN et al., 1982; HARRISON et al., 1983; GRAVETT et al., 1986; SWEET et al., 1987; CLAMAN et al., 1995). A tricomoníase vaginal, por sua vez, apesar de menos estudada, também se mostrou associada com o TPP em outros estudos (HARDY et al., 1984; HEINE & McGREGOR, 1993; McGREGOR et al., 1995).

Em contrapartida, também encontram-se na literatura alguns autores que não observaram nenhuma associação entre vaginose bacteriana e *Chlamydia Trachomatis* com o trabalho de parto prematuro (CHAMBERLAIN, 1984; ISMAIL et al., 1985; LAMONT et al., 1986; SKJELDESTAD & DALEN, 1986; McGREGOR et al., 1990). De maneira geral, consideramos que os resultados destes autores são conseqüentes às diferenças nos desenhos dos

estudos, nas características da população amostral e, particularmente, no método utilizado para o diagnóstico da vaginose bacteriana.

O diagnóstico dessa infecção tem sido realizado de diversas maneiras: a simples presença da *Gardnerella vaginalis*, culturas vaginais quantitativas para os diferentes agentes envolvidos, cromatografia líquida, critérios clínicos isolados ou em associação com bacterioscopia (AMSEL et al., 1983), ou ainda pelo esfregaço vaginal corado pelo Gram, segundo método descrito por SPIEGEL et al. (1983). Os dois últimos são os mais indicados, devido a maior aplicabilidade e acurácia, e também foram os critérios utilizados para o diagnóstico da VB neste estudo.

Além da maior frequência de trabalho de parto prematuro, observou-se que sua inibição não foi possível na maioria das vezes, visto que a prematuridade ocorreu com incidência nove vezes maior entre as gestantes do Grupo A. Particularmente, a relação entre vaginose bacteriana e prematuridade também tem sido relatada por vários outros autores, onde esta infecção foi encontrada com frequência significativamente maior entre as mulheres que tiveram o parto antes de 37 semanas de gestação (MINKOFF et al., 1984; GRAVETT et al., 1986; SPIEGEL, 1991; KURKE et al., 1992; MAY et al., 1994; GOVENDER et al., 1996).

Da mesma forma, existem trabalhos demonstrando aumento da prematuridade nas gestantes portadoras de tricomoníase vaginal (HARDY et

al., 1984; HEINE & MCGREGOR, 1993; MCGREGOR et al., 1995) e *Chlamydia trachomatis* (HARRISON et al., 1983; SWEET et al., 1987; CLAMAN et al., 1995). Em relação a este último agente, os autores citados somente encontraram associação nas mulheres que, além da identificação da bactéria através da cultura, possuíam índices sorológicos elevados de IgM anticlamídia. Isso sugere que apenas as infecções mais recentes por *Chlamydia trachomatis* estejam associadas com as complicações perinatais. Portanto, acreditamos que durante o pré-natal seja importante identificar esta bactéria no colo uterino e ainda realizar a sorologia, mas somente em populações que apresentem prevalências significativas desta infecção.

Além da incidência de RN com baixo peso seis vezes maior entre o grupo de mulheres com VB/CT e/ou TV, o peso médio destes recém-nascidos foi significativamente menor quando comparado àqueles do grupo-controle (360g). Esta diferença, decorrente da prematuridade, deve ser considerada com muita atenção, uma vez que representa um *deficit* de 10% a 15% do peso de um RN a termo. Sabemos que o baixo peso é um dos principais fatores associados a maiores índices de morbidade e mortalidade neonatais.

Esses resultados são compartilhados com a literatura, onde se encontram vários trabalhos que igualmente demonstram associação positiva entre infecção cervicovaginal e baixo peso fetal (HARDY et al., 1984; HEINE & MCGREGOR, 1993; CLAMAN et al., 1995). Em particular, HILLIER et al. (1995) demonstraram que a VB associou-se com RN de baixo peso,

independentemente de outros fatores de risco considerados no estudo. Entretanto, GRAVETT et al. (1986) encontraram tal associação com a *Chlamydia trachomatis*, mas não com a vaginose bacteriana. Mais recentemente, GOVENDER et al. (1996) também não encontraram associação significativa entre a VB e o baixo peso do recém-nascido, embora tenham encontrado com outras complicações perinatais.

Embora exista discordância entre os vários autores e não se consiga estabelecer uma relação causa-efeito direta entre infecção cervicovaginal e o baixo peso, esta associação foi bastante significativa neste estudo. Acreditamos que o baixo peso do recém-nascido deva estar relacionado muito mais ao fato do parto ocorrer prematuramente do que propriamente decorrente de um retardo de crescimento intra-uterino.

Em relação à rotura prematura de membranas, o risco relativo de ocorrer esta complicação entre as gestantes com VB/CT/TV foi o dobro do que entre as gestantes do grupo-controle. Apesar disso, a diferença encontrada entre estes dois grupos não foi estatisticamente significativa através da análise bivariada ( $p=0,10$ ).

Ainda que existam autores que também não encontraram essa associação (EVALDSON et al., 1982; CHAMBERLAIN, 1984; ISMAIL et al., 1985; LAMONT et al., 1986; MCGREGOR et al., 1990; NADISAUSKIENE et al., 1995), vários outros correlacionaram a infecção cervicovaginal e a RPM

de maneira significativa (GRAVETT et al., 1986; HEINE & MCGREGOR, 1993; MCGREGOR, FRENCH, SEO, 1993; GOVENDER et al., 1996).

Acreditamos que alguns fatores contribuíram para dificultar a comprovação de associação entre infecção cervicovaginal e RPM no presente estudo. O cálculo do tamanho amostral assumiu uma diferença mínima de 15% entre os grupos. Como a diferença de RPM entre o grupo de infecções e o grupo-controle na amostra foi de 10%, o tamanho amostral não foi suficiente para concluir sobre a diferença desta variável entre os grupos. Porém, achamos que a diferença encontrada não deva ser desprezada e que, talvez, mantenha-se em futuros estudos envolvendo um número maior de gestantes, quando então poderia mostrar-se significativa.

MARTIUS & ESCHENBACH (1990), analisando os resultados de cinco diferentes trabalhos, mostraram que pode haver infecção amniótica em mulheres com TPP, sem a rotura das membranas, nem sinais clínicos de infecção. De 214 mulheres com TPP estudadas, 35 apresentaram cultura positiva do líquido amniótico, sendo 24 por germes comumente associados à VB. Em todos estes estudos, o parto ocorreu em menos de 24 horas após a amniocentese nas mulheres com cultura positiva, independentemente do uso de tocolíticos habituais.

Esses achados reforçam a possibilidade da RPM ser um processo evolutivo onde inicialmente ocorre a infecção cervicovaginal, em seguida a

corioamnionite e, posteriormente, a rotura das membranas. Devido aos mecanismos envolvidos na fisiopatogenia das contrações uterinas, muitas gestantes com infecções cervicovaginais poderiam entrar em trabalho de parto prematuro numa fase anterior à rotura propriamente dita (QUINN et al., 1987; HILLIER et al., 1988). Talvez isso possa justificar, em parte, nossos resultados com relação à RPM.

Todavia, cumpre-nos salientar que a tricomoníase vaginal e a infecção por *Chlamydia trachomatis*, que podem ter uma ação nociva mais direta sobre as membranas, apresentaram uma baixa prevalência e contribuíram para que o tamanho amostral com estas infecções tenha sido insuficiente para demonstrar associação significativa com a RPM. Mesmo sendo descritas prevalências de até 37% para a tricomoníase (HEINE & MCGREGOR, 1993) e de até 47% para a *Chlamydia trachomatis* (SHARIAT et al., 1992), na UNICAMP encontramos apenas 2,1% de prevalência para cada uma delas (SIMÕES et al., 1996). O método utilizado neste estudo para diagnosticar estas infecções não tem uma sensibilidade máxima e, desta forma, poderia ter contribuído para esta baixa prevalência.

A cultura para pesquisa de *Chlamydia trachomatis*, entretanto, poderia aumentar muito a especificidade, mas muito pouco a sensibilidade em relação à imunofluorescência direta, que tem sido descrita com taxas de sensibilidade e especificidade bastante aceitáveis para o diagnóstico da infecção clamidiana nos meios onde a realização da cultura ou do PCR não

são possíveis (CONDRON et al., 1986; BASELSKI et al., 1987; GIRALDO & SIMÕES, 1993; NEME, 1994). Além disso, a cultura não é um método acessível à prática médica diária e, por isso, teria pouca aplicabilidade ao obstetra prático, pelo seu custo elevado e pela necessidade de técnicas mais sofisticadas (GIRALDO & SIMÕES, 1994).

Como os resultados perinatais das pacientes com infecções cervicovaginais foram altamente desfavoráveis, achamos que, ao ampliar a amostra, incorreríamos numa possível omissão em prevenir novos casos de TPP e RN de baixo peso, o que poderia tornar o estudo antiético.

Quanto ao diagnóstico da VB, utilizaram-se os critérios clínicos propostos por AMSEL et al. (1983) e a bacterioscopia do conteúdo vaginal corada pelo método de Gram (SPIEGEL et al., 1983), métodos considerados ideais para diagnosticar esta infecção.

Finalmente, a despeito da sensibilidade dos métodos utilizados para o diagnóstico das infecções cervicovaginais, a baixa prevalência também pode ter sido influenciada pela inclusão apenas de gestantes clinicamente assintomáticas, e sem levar em consideração a presença dos fatores de risco conhecidos para estas infecções.

Por tudo isso, e com base no conhecimento do mecanismo fisiopatológico pelo qual os microorganismos poderiam desencadear o TPP e/ou RPM, graças à sua capacidade em produzir fosfolipases e outras

proteases (McGREGOR, 1987; KELLY, 1995), estudamos em conjunto as três infecções mais comumente relacionadas às complicações perinatais. Há descrições de maior atividade de fosfolipase, particularmente do tipo A<sub>2</sub>, entre as gestantes com VB, *Trichomonas vaginalis* e *Chlamydia trachomatis*. Também há descrições de que esta atividade enzimática aumenta significativamente na presença de mais de uma destas infecções (McGREGOR et al., 1992).

Outro ponto importante deste estudo foi a análise da possível relação entre a infecção vaginal causada pela *Candida albicans* e as complicações perinatais, uma vez que a candidíase vaginal ainda é a vulvovaginite infecciosa mais prevalente na gravidez. Na UNICAMP, encontrou-se esta infecção em 19,3% das gestantes assintomáticas (SIMÕES et al., 1996). Assim como ocorre nas mulheres infectadas pelo HIV e também nas portadoras de outras doenças que causam imunossupressão, durante a gravidez a vagina apresenta-se mais susceptível a esta infecção e o seu tratamento costuma ser muito menos eficaz (SOBEL, 1993; RIBEIRO-FILHO, 1996).

A presença de *Candida albicans* nas gestantes deste estudo não se mostrou associada com o aumento de nenhuma das complicações perinatais, confirmando os poucos trabalhos encontrados na literatura a este respeito (HARDY et al., 1984; McGREGOR et al., 1994). Na realidade, só há um maior risco para estas complicações quando a candidíase vaginal ocorre em

gestantes portadoras de DIU *in situ* (ROMERO et al., 1985; BRUNER et al., 1986; SMITH et al., 1988). Estes casos são pouco freqüentes e parece-nos muito difícil separar o efeito da presença do DIU daquele causado pela *Candida albicans*, pois sabe-se que a gravidez com DIU *in situ* é acompanhada de maior incidência de parto prematuro, mesmo na ausência de qualquer infecção cervicovaginal.

Sugerimos que, pelo incômodo que a candidíase vaginal traz às gestantes, o tratamento torne-se obrigatório, em particular quando houver a presença de DIU concomitante, pois, neste caso, há um risco de infecção fúngica intra-útero extremamente grave para o feto (DONDERS et al., 1990). No entanto, achamos que não há necessidade de tratamento pelo simples achado da *Candida albicans* nos exames microbiológicos de gestantes assintomáticas.

O índice de Apgar menor que sete no 1º e 5º minuto não estiveram associados à presença de infecções cervicovaginais neste estudo. GOVENDER et al. (1996) compararam a ocorrência de Apgar menor que sete entre 168 gestantes com e sem infecções genitais e também não encontraram diferença significativa. Estes resultados sugerem que, apesar da clara associação com prematuridade e baixo peso fetal, a presença de infecção cervicovaginal não interfere na vitalidade do recém-nascido.

Como pudemos observar, em países desenvolvidos existem fortes evidências de que as infecções cervicovaginais, particularmente a vaginose bacteriana em gestantes assintomáticas, têm importante papel no aumento das complicações perinatais. Porém, pouco ainda se sabe com relação aos países em desenvolvimento, em especial quanto ao Brasil, onde não encontramos outros trabalhos desta natureza. No estudo atual, demonstrou-se que tal associação também ocorreu nas gestantes da UNICAMP sem queixas de infecção cervicovaginal.

Nossos resultados confirmam, portanto, a tendência atual dos trabalhos realizados em países desenvolvidos, que apontam para a necessidade de *screening* no diagnóstico e tratamento das infecções cervicovaginais durante o pré-natal. Cremos que a conduta deveria ser introduzida nas rotinas de atendimento pré-natal, a exemplo do que já foi feito na UNICAMP. Esta medida provavelmente contribuirá para uma redução significativa de complicações perinatais, particularmente da prematuridade e do baixo peso ao nascimento. Acreditamos que para isso bastaria a realização da bacterioscopia, teste de Whiff e medida do pH vaginal, suficientes para diagnosticar a tricomoníase vaginal e principalmente a VB, que apresentou uma prevalência bastante expressiva. Já a pesquisa de *Chlamydia trachomatis*, apesar de ideal, poderia encarecer e dificultar a viabilização deste programa.

Não foi nosso objetivo, desde o início, verificar se o tratamento das infecções cervicovaginais durante o pré-natal realmente diminuiria as taxas de

complicações perinatais, quando comparado a um grupo de gestantes com estas infecções e sem tratamento. Isto seria importante, visto que ainda existem controvérsias na literatura quanto à possibilidade de melhorar os resultados perinatais, graças ao tratamento da VB, CT e TV. Entretanto, os riscos atribuíveis na população percentual, devido à presença destas infecções (TABELA 10), permitem-nos supor que o seu tratamento deva ser instituído durante a gravidez.

Dessa forma, a pesquisa das infecções cervicovaginais, assim como seu tratamento adequado, foram introduzidos na rotina do pré-natal da UNICAMP em meados de 1996. Esta mudança na conduta do Serviço foi uma aplicação prática dos resultados deste estudo e acreditamos que isso tornará possível uma futura comparação dos resultados perinatais, antes e após a introdução dessa conduta no nosso pré-natal, o que será a continuidade natural do presente trabalho.

## **CONCLUSÕES**

---

## 6. CONCLUSÕES

---

- 6.1.** A proporção de TPP no grupo de gestantes com VB e/ou CT e/ou TV foi significativamente maior do que no grupo de gestantes sem estas infecções (28,6% vs. 3,9%).
- 6.2.** A prematuridade ocorreu com uma frequência significativamente maior entre as mulheres com VB e/ou CT e/ou TV do que entre aquelas sem infecção (30,2% vs. 3,3%).
- 6.3.** O peso dos recém-nascidos foi significativamente menor no grupo de mulheres com VB e/ou CT e/ou TV, encontrando-se maior proporção de baixo peso e menor média de peso destes RN quando comparados aos do grupo-controle.

**6.4.** O risco relativo de ocorrer a RPM entre as gestantes do Grupo A foi 2,00 (IC 95% de 0,98 - 4,12), porém a diferença não foi significativa através da análise bivariada ( $p = 0,10$ ).

**6.5.** O índice de Apgar menor que sete no 1º e 5º minuto não se mostrou associado com a presença de infecções cervicovaginais.

**6.6.** A presença de candidíase vaginal durante a gestação não se mostrou associada com o aumento de nenhuma das complicações perinatais estudadas.

*A*NEXOS

---

# 7. ANEXO 1

## DEPARTAMENTO DE TOCOGINECOLOGIA

## AMBULATÓRIO DE INFECÇÕES GENITAIS FEMININAS

### 1. IDENTIFICAÇÃO

Data

Nome      (iniciais) SAME

Cor:  BRANCA  PRETA  AMARELA  OUTRA

Estado Marital:  COM PARCEIRO FIXO  SEM PARCEIRO FIXO

Idade:   anos Escolaridade:   (anos completos de estudo)

Trabalho remunerado:  SIM  NÃO

### 2. ANTECEDENTES SEXUAIS E DST

Início da atividade sexual:   anos Fumante:  SIM  NÃO

Total de parceiros na vida:

DST na mulher  SIM  NÃO  IGN. Qual? \_\_\_\_\_

DST no parceiro  SIM  NÃO  IGN. Qual? \_\_\_\_\_

DIP  SIM  NÃO  IGN.

### 3. ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS

Nº gestações   Partos normais   Cesáreas   Abortos

### 4. GESTAÇÃO ATUAL

DUM      DPP

### 5. EXAME ESPECULAR

Corrimento  SIM  NÃO  NÃO DEFINIDO Ectrópio  SIM  NÃO  NÃO DEFINIDO

Hipótese Diagnóstica (Aspecto clínico)

<input type="checkbox"/> Vaginose	<input type="checkbox"/> Candidíase
<input type="checkbox"/> Tricomoníase	<input type="checkbox"/> Clamídia
<input type="checkbox"/> Condiloma	<input type="checkbox"/> Incaracterística
<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____

pH Vaginal   Teste de Whiff  positivo  negativo

## 7.1 ANEXO 1 (CONTINUAÇÃO)

### 6. RESULTADOS DE EXAMES LABORATORIAIS

#### Bacterioscopia do Conteúdo Vaginal

- |   |  |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Normal                       | <input type="checkbox"/> Alt. da flora s/ agente |
| <input type="checkbox"/> <i>Candida albicans</i>      | <input type="checkbox"/> Vaginose Bacteriana     |
| <input type="checkbox"/> <i>Trichomonas vaginalis</i> | <input type="checkbox"/> _____                   |

#### Imunofluorescência direta para *Chlamydia Trachomatis*

- |                                       |                                     |
|---------------------------------------|-------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> positivo     | <input type="checkbox"/> negativo   |
| <input type="checkbox"/> inconclusivo | <input type="checkbox"/> extraviado |

### 7. RESOLUÇÃO DO PARTO

Nº FICHA OBSTÉTRICA

Rotura Prematura de Membranas  SIM  NÃO

Trabalho de Parto Prematuro  SIM  NÃO

Data do Parto

Tipo de Parto  Normal  
 Cesárea  
 Fórcepe

Idade Gestacional p/ amenorréia  dias

ultra-sonografia  dias

#### Características do RN

Caputo  dias

Peso  gramas

APGAR: 1º minuto  5º minuto

## **S**UMMARY

---

## 8. **S**UMMARY

---

---

Premature delivery is still one of the biggest problems in Obstetrics, since the causes of which can only be identified in less than half the cases. There is evidence that some lower genital tract infections could be associated with prematurity and low birth-weight. Microorganisms associated with these complications include *Chlamydia trachomatis* (CT), *Trichomonas vaginalis* (TV) and those responsible for bacterial vaginosis (BV). The purpose of this study was to compare the frequency of preterm labor, prematurity, premature rupture of membranes (PROM), low birth-weight (<2500g) and an Apgar score below seven, among asymptomatic pregnant women, with or without lower genital tract infections. Cervical and vaginal specimens for microbiology were collected from 271 women between 28 and 32 weeks of pregnancy. Results were only known after delivery, three groups being identified: Group A with 43 pregnant women presenting BV/CT and/or TV; Group B with 46 pregnant women presenting vaginal candidiasis and Group C with 182 pregnant women presenting no infection. The data was analyzed by means of the Chi-Square test, Relative Risk and Logistic Regression. The three groups presented similar

sociodemographic characteristics, sexual behavior, obstetric and STD history. The frequency of preterm labor, preterm delivery and low birth-weight were, respectively, seven, nine and six times higher in Group A than in Group C (28.6% vs. 3.9%; 30.2% vs. 3.3%; and 20.9% vs. 3.3%). The mean gestational age at birth was 2 weeks lower ( $p < 0.0001$ ) and the mean birth-weight was 360g lower ( $p < 0.001$ ) in Group A than in Group C. The relative risk of PROM among women from Group A was 2.00, 95% confidence interval 0.98 to 4.12, but the difference was not significant in the bivariate analysis ( $p = 0.10$ ). Apgar score below seven was not associated with lower genital tract infections. There was no association between perinatal complications and vaginal candidiasis. In conclusion, preterm labor and delivery and low birth-weight were associated with the presence of BV, CT and/or TV but not with vaginal candidiasis. Adequate diagnosis and treatment for these infections during prenatal care could be effective in reducing these perinatal complications.

## ***REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS***

---

## 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

ALMEIDA FILHO, N. & ROUQUAYROL, M.Z. - Fundamentos metodológicos da epidemiologia. In: ROUQUAYROL, M.Z. - **Epidemiologia e saúde**. 4.ed. Rio de Janeiro, MEDSI, 1994. p.157-83.

AMARAL, M.G. - **Avaliação da ocorrência da infecção por *Chlamydia trachomatis* e dos fatores de risco em gestantes**. São Paulo, 1989. [Tese de Mestrado - Escola Paulista de Medicina]

AMSEL, R.; TOTTEN, P.A.; SPIEGEL, C.A.; CHEN, K.C.S.; ESCHENBACH, D.; HOLMES, K.K. - Nonspecific Vaginitis: Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. **Am. J. Med.**, **74**:14-22, 1983.

ANDREWS, W.W.; GOLDENBERG, R.L.; HAUTH, J.C. - Preterm labor: emerging role of genital tract infections. **Infect. Agents Dis.**, **4**:196-211, 1995.

APGAR, V. - A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. **Curr. Res. Anesth. Analg.**, **32**:269-74, 1953.

ARMITAGE, P. - "Fisher's exact test". In: ARMITAGE, P. - **Statistical methods in medical research**. New York, John Willey & Sons, 1974. p. 99-146.

BASELSKI, V.S.; McNEELEY, S.G.; RYAN, G.; ROBINSON, M. - A comparison of non-culture dependent methods for detection of *Chlamydia trachomatis* infections in pregnant women. **Obstet. Gynecol.**, **70**:47-52, 1987.

BENIRSCHKE, K. - A review to the pathophysiologic anatomy of the human placenta. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **84**:1595-620, 1962.

BERMAN, S.M.; HARRISON, H.R.; BOYCE, W.T. - Low birth weight, prematurity, and postpartum endometritis: Associated with prenatal cervical *Mycoplasma hominis* and *Chlamydia trachomatis* infections. **JAMA**, **257**:1189-92, 1987.

BLACKWELL, A.L.; THOMAS, P.D.; WAREHAM, K.; EMERY, S.J. - Health gains from screening for infection of the lower genital tract in women attending for termination of pregnancy. **Lancet**, **342**:206-10, 1993.

BRUNER, J.P.; ELLIOTT, J.P.; KILBRIDE, H.W.; GARITE, T.J.; KNOW, G.E. - *Candida* chorioamnionitis diagnosed by amniocentesis with subsequent fetal infection. **Am. J. Perinatol.**, **3**:213-7, 1986.

CAPURRO, M.P.; KONICHEVIZKY, S.; FONSECA, O.; CALDEYRO-BARCIA, R. - A simplified method for diagnosis of gestational age in the newborn infant. **J. Pediat.**, **93**:120-8, 1978.

CAVALIERE, M.J.; MAEDA, M.Y.S.; SHIRATA, N.K.; LONGATTO FILHO, A.; SHIH, L.W.S.; SIQUEIRA, M.; CORREA, M.G.B.M.; OLIVEIRA H.F. - Cervico-vaginal *Chlamydia trachomatis* infection in pregnant adolescent and adult women. **Arch. Gynecol. Obstet.**, **253**:175-82, 1993.

CHAMBERLAIN, G. - Epidemiology and aetiology of the preterm baby. **Clin. Obstet. Gynecol.**, **11**:297-301, 1984.

CLAMAN, P.; TOYE, B.; PEELING, R.W.; JESSAMINE, P.; BELCHER, J. - Serologic evidence of *Chlamydia trachomatis* infection and risk of preterm birth. **Can. Med. Assoc. J.**, **153**:259-62, 1995.

CONDRON, P.E.; FEDORKO, D.P.; DAWSON, M.S.; KAPLOWITZ, L.G.; BROOKMAN, R.R.; DALTON, H.P.; DAVIS, B.A. - Detection of *Chlamydia trachomatis* in genital specimens by the Microtrack TM direct specimen test. **Am. J. Clin. Pathol.**, **85**:89-92, 1986.

DE LUCA, L.A.; SILVEIRA, N.R.T.; CAMARGO, M.A.; CALDERON, I.M.P.; RUDGE, M.V.C.; TRAIMAN, P. - Pesquisa sorológica de anticorpos anti-clamídias no soro e no muco cervical de parturientes e no cordão umbilical. Correlação com infecção neonatal. **J. Bras. Gin.**, **101**:63-5, 1991.

DECLARAÇÃO DE HELSINKI, 1983. In: Graphos comunicaciones Ltda. Ética Médica. Colégio Médico de Chile, Santiago, Chile, 1986.

DONDERS, G.G.G.; MOERMAN, P.; CAUDRON, J.; VAN ASSCHE, F.A. - Intra-uterine candida infection: a report of four infected fetusses from two mothers. **Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.**, **38**:233-8, 1990.

DUKES, G.D. & GARDNER, H.L. - Benign diseases of the vulva and vagina. St. Louis: The C.V, Mosby Co, 1969, p.168-71.

ESCHENBACH, D.A.; NUGENT, R.P.; RAO, A.V.; COTCH, M.F.; GIBBS, R.S.; LIPSCOMB, K.A.; MARTIN, D.H.; PASTOREK, J.G.; RETTIG, P.J.; CAREY, J.C.; REGAN, J.A.; GEROMANOS, K.L.; LEE, M.L.F.; POOLE, W.K.; EDELMAN, R. - A randomized placebo-controlled trial of erythromycin for the treatment of ureaplasma urealyticum to prevent premature delivery. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **164**:734-42, 1991.

EVALDSON, G.R.; MALBORG, A.-S.; NORD, C.E. - Premature rupture of membranes and ascending infection. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, **89**:793, 1982.

FITZSIMMONS, J.; CALLAHAN, C.; SHANAHAN, B.; JUNGKIND, D. - Chlamydial infections in pregnancy. **J. Repr. Med.**, **31**:19-22, 1986.

GIRALDO, P.C. & SIMÕES, J.A. - Clamídia e micoplasma. In: HALBE, H.W. - **Tratado de Ginecologia**. São Paulo, Rocca, 1993. p. 868-74.

- GIRALDO, P.C. & SIMÕES, J.A. - Doenças sexualmente transmissíveis. In: NEME, B. - **Obstetrícia básica**. São Paulo, Sarvier, 1994. p. 329-37.
- GOVENDER, L.; HOOSEN, A.A.; MOODLEY, J.; MOODLEY, P.; STURM, A.W. - Bacterial vaginosis and associated infections in pregnancy. **Int. J. Gynecol. Obstet.**, **55**:23-8, 1996.
- GRAVETT, M.G.; NELSON, H.P.; DeROUEN, T.; CRITCHLOW, C.; ESCHENBACH, D.A.; HOLMES, K.K. - Independent associations of bacterial vaginosis and *Chlamydia trachomatis* infection with adverse pregnancy outcome. **JAMA**, **256**:1899-903, 1986.
- GUZICK, D.S. & WINN, K. - The association of choriarniotis with preterm delivery. **Obstet. Gynecol.**, **65**:11-6, 1985.
- HARDY, P.H.; NELL, E.E.; SPENCE, M.R.; HARDY, J.B.; GRAHAM, D.A.; ROSENBAUM, R.C. - Prevalence of six sexually transmitted disease agents among pregnant inner-city adolescents and pregnancy outcome. **Lancet**, **2**:333-7, 1984.
- HARRISON, H.R.; ALEXANDER, E.R.; WEINSTEIN, L.; LEWIS, M.; NASH, M.; SIM, D.A. - Cervical *Chlamydia trachomatis* and mycoplasmal infections in pregnancy. Epidemiology and outcomes. **JAMA**, **250**:1721-7, 1983.

- HAUTH, J.C.; GOLDENBERG, R.L.; ANDREWS, W.W.; DuBARD, M.B.;  
COPPER, R.L. - Reduced incidence of preterm delivery with  
metronidazole and erythromycin in women with bacterial vaginosis. **N.  
Engl. J. Med.**, **333**:1732-6, 1995.
- HEINE, P. & MCGREGOR, J.A. - *Trichomonas vaginalis*: a reemerging  
pathogen. **Clin. Obstet. Gynecol.**, **36**:137-44, 1993.
- HILLIER, S.L.; MARTIUS, J.; KROHN, M.J.; KIVIAT, N.; HOLMES, K.K.;  
ESCHENBACH, D.A. - A case-control study of chorioamnionic infection  
and histologic chorioamnionitis in prematurity. **N. Engl. J. Med.**,  
**319**:972-8, 1988.
- HILLIER, S.L.; NUGENT, R.P.; ESCHENBACH, D.A.; KROHN, M.A.; GIBBS,  
R.S.; MARTIN, D.H.; COTCH, M.F.; EDELMAN, R.; PASTOREK, J.G.;  
RAO, A.V. - Association between bacterial vaginosis and preterm  
delivery of a a low-birth-weight infant. The vaginal infections and  
prematurity study. **N. Engl. J. Med.**, **333**:1737-42, 1995.
- HOSMER, D.W. & LEMESHOW, S. - Applied logistic regression. John Wiley  
& Sons. New York, 1989. 307p.
- HUME, J.C. - Trichomoniasis - Eight reasons why you should take it seriously.  
**Med. Times**, **106**:59-63, 1978.

ISMAIL, M.A.; CHANDLER, A.E.; BEEM, M.O.; MOAWAD, A.H. - Chlamydial colonization of the cervix in pregnant adolescents. **J. Reprod. Med.**, **30**:549-53, 1985.

JOESOEF, M.R.; HILLIER, S.L.; WIKNJOSASTRO, G.; SUMAMPOUW, H.; LINNAN, M.; NOROJONO, W.; IDAJADI, A.; UTOMO, B. - Intravaginal clindamycin treatment for bacterial vaginosis: effects on preterm delivery and low birth weight. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **173**:1527-31, 1995.

KELLY, T. - The pathophysiology of premature rupture of the membranes. **Curr. Opin. Obstet. Gynecol.**, **7**:140-5, 1995.

KNOX, J.C. & HOERNER, J.K. - Preterm birth and infection of the fetal membrane. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **59**:190-4, 1959.

KROHN, M.A.; HILLIER, S.L.; NUGENT, R.P.; COTCH, M.F.; CAREY, J.C.; GIBBS, R.S.; ESCHENBACH, D.A. - The genital flora of women with intraamniotic infection. Vaginal infection and prematurity study group. **J. Infect. Dis.**, **171**:1475-80, 1995.

KURKE, T.; SIVONEN, A.; RENKONEM, O.V.; SASIRA, E.; YLIKORKALA, O. - Bacterial vaginosis in early pregnancy and pregnancy outcome. **Obstet. Gynecol.**, **80**:173-7, 1992.

LAMONT, R.F.; TAYLOR-ROBINSON, D.; NEWMAN, M.; WIGGLESWORTH, J.; ELDER, M.G. - Spontaneous early preterm labour associated with abnormal genital bacterial colonization. **Br. J. Obstet. Gynecol.**, **93**:804-10, 1986.

MARTIN, D.H.; KOUTSKY, L.; ESCHENBACH, D.A.; DALING, J.R.; ALEXANDER, E.R.; BENEDETTI, J.K.; HOLMES, K.K. - Prematurity and perinatal mortality in pregnancies complicated by maternal *Chlamydia trachomatis* infections. **JAMA**, **247**:1585-8, 1982.

MARTIUS, J.; KROHN, M.A.; HILLIER, S.L.; STAMM, W.E.; HOLMES, K.K.; ESCHENBACH, D.A. - Relationship of vaginal *Lactobacillus* species, cervical *Chlamydia trachomatis*, and bacterial vaginosis to preterm birth. **Obstet. Gynecol.**, **71**:89-95, 1988.

MARTIUS, J. & ESCHENBACH, D.A. - The role of bacterial vaginosis as a cause of amniotic fluid infection, chorioamnionitis and prematurity - a review. **Arch. Gynecol. Obstet.**, **247**:1-13, 1990.

MASON, P.R. & BROWN, M.L. - Trichomoniasis in pregnancy. **Lancet**, **12**:1025-6, 1980.

MAY, P.E.; LAMONT, R.F.; TAYLOR, R.D.; MORGAN, D.J.; ISON, C.; PEARSON, J. - Abnormal bacterial colonisation of the genital tract and subsequent preterm delivery and late miscarriage. **Br. Med. J.**, **308**: 357-60, 1994.

McCORMACK, W.M.; ROSNER, B.; LEE, Y.H.; MUNOZ, A.; CHARLES, D.; KASS, E.H. - Effect on birth weight of erythromycin treatment of pregnant women. **Obstet. Gynecol.**, **69**:202-7, 1987.

McCOY, M.C.; KATZ, V.L.; KULLER, J.A.; KILLAM, A.P.; LIVENGOOD, C.H. - Bacterial vaginosis in pregnancy: an approach for the 1990s. **Obstet. Gynecol. Surv.**, **50**:482-8, 1995.

McDONALD, H.M.; O'LOUGHLIN, J.A.; VIGNESWARAN, R.; JOLLEY, P.T.; McDONALD, P.J. - Bacterial vaginosis in pregnancy and efficacy of short-course oral metronidazole treatment: a randomized controlled trial. **Obstet. Gynecol.**, **84**:343-8, 1994.

McGREGOR, J.A. - Preventing preterm birth caused by infection. **Contemp. OB/GYN**, 33-44, 1987.

McGREGOR, J.A. - Prevention of preterm birth: new initiatives based on microbial-host interactions. **Obstet. Gynecol. Surg.**, **43**:1-14, 1988.

McGREGOR, J.A.; FRENCH, J.I.; RICHTER, R.; VUCHETICH, M.; BACHUS, V.; SEO, K.; HILLIER, S.; JUDSON, F.N.; McFEE, J.; SCHOONMAKER, J.; TODD, J.K. - Cervicovaginal microflora and pregnancy outcome: results of a double-blind, placebo-controlled trial of erythromycin treatment. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **163**:1580-91, 1990.

McGREGOR, J.A.; FRENCH, J.I.; JONES, W.; PARKER, R.; PATTERSON, E.; DRAPER, D. - Association of cervicovaginal infections with increased vaginal fluid phospholipase A<sub>2</sub> activity. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **167**:1588-94, 1992.

McGREGOR, J.A.; FRENCH, J.I.; SEO, K. - Premature rupture of membranes and bacterial vaginosis. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **169**:463-6, 1993.

McGREGOR, J.A.; FRENCH, J.I.; JONES, W.; MILLIGAN, K.; McKINNEY, P.J.; 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.**, **170**:1048-60, 1994.

McGREGOR, J.A.; FRENCH, J.I.; PARKER, R.; PATTERSON, E.; JONES, W.; THORSGARD, K.; McFEE, J. - Prevention of premature birth by screening and treatment for common genital tract infections: results of a prospective controlled evaluation. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **173**:157-67, 1995.

MINKOFF, H.; GRUNEBAUM, A.N.; SCHWARZ, R.H.; FELDMAN, J.; CUMMINGS, M.; CROMBLEHOLME, W.; CLARK, L.; PRINGLE, G; McCORMACK, W. - Risk factors for prematurity and premature rupture of membranes: a prospective study of vaginal flora in pregnancy. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **150**:965-72, 1984.

MORTON, K.; REGAN, L.; SPRING, J.; HOUANG, E. - A further look at infection at the time of therapeutic abortion. **Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.**, **37**:231-6, 1990.

NADISAUSKIENE, R.; BERGSTROM, S.; STANKEVICIENE, I.; SPUKAITE, T. - Endocervical pathogens in women with preterm and term labour. **Gynecol. Obstet. Invest.**, **40**:179-82, 1995.

NEME, B. - Infecção por *Chlamydia trachomatis* no ciclo grávido-puerperal. **Femina**, **22**:278-82, 1994.

QUINN, P.A.; BUTANY, J.; TAYLOR, J.; HANNAH, W. - Chorioamnionitis: its association with pregnancy outcome and microbial infection. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **156**:379-87, 1987.

RETTIG, P.J. - Perinatal infections with *Chlamydia trachomatis*. **Clin. Perinatol.**, **15**:321-50, 1988.

RIBEIRO-FILHO, A.D. - **Estudo comparativo da flora microbiana vaginal de mulheres HIV soropositivas e soronegativas**. Campinas, 1996. [Dissertação de Mestrado - Universidade Estadual de Campinas].

ROMERO, R.; REECE, A.; DUFF, G.W.; GOULTRIP, L.; HOBBS, J.C. - Prenatal diagnosis of *Candida albicans* chorioamnionitis. **Am. J. Perinatol.**, **2**:121-6, 1985.

ROMERO, R.; ROSLANSKY, P.; OYARZUN, E.; WAN, M.; EMAMIAN, M.; NOVITSKY, T.J.; GOULD, M.J.; HOBBS, J.C. - Labor and infection. II. Bacterial endotoxin in amniotic fluid and its relationship to the onset of preterm labor. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **158**:1044-9, 1988.

ROMERO, R.; SHAMMA, F.; AVILA, C.; JIMENEZ, C.; CALLAHAN, R.; NORES, J.; MAZOR, M.; BREKUS, C.A.; HOBBS, J.C. - Infection and labor. VI. Prevalence, microbiology, and clinical significance of intraamniotic infection in twin gestations with preterm labor. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **163**:757-61, 1990.

ROMERO, R.; SIBAI, B.; CARITIS, S.; PAUL, R.; DEEP, R.; ROSEN, M.; KLEBANOFF, M.; SABO, V.; EVANS, J.; THOM, E.; CEFALO, R.; McNELLIS, D. - Antibiotic treatment of preterm labor with intact membranes: A multicenter, randomized, double-blinded placebo-controlled trial. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **169**:764-74, 1993.

ROSS, S.M. & VAN MIDDLEKOOP, A. - Trichomonas infection in pregnancy: Does it affect perinatal outcome? **South Afr. Med. J.**, **63**:566-7, 1983.

SEO, K.; MCGREGOR, J.A.; FRENCH, J.I. - Preterm birth is associated with increased risk of maternal and neonatal infection. **Obstet. Gynecol.**, **79**:75-80, 1992.

SHARIAT, H.; YOUNG, M.; ABEDIN, M. - An interesting case presentation: a possible new route for perinatal acquisition of *Chlamydia*. **J. Perinatol.**, **12**:300-2, 1992.

SHEEHAN, M. & LAMONT, R. - Bacterial vaginosis. **Mod. Midwife**, **6**:14-8, 1996.

SIEGEL, S. - Nonparametric statistics for the behavioral sciences. McGraw-Hill, Inc., 1956.

SIMÕES, J.A.; GIRALDO, P.C.; RIBEIRO-FILHO, A.D.; FAÚNDES, A. - Prevalência e fatores de risco associados às infecções cérvico-vaginais durante a gestação. **Rev. Bras. Obstet.**, **18**:459-67, 1996.

SKJELDESTAD, F.E. & DALEN, A. - The prevalence of *Chlamydia trachomatis* in the cervix of puerperal women, and its consequences for the outcome of pregnancy. **Scand J. Prim. Health Care**, **4**:209, 1986.

SMITH, C.V.; HORENSTEIN, J.; PLATT, L.D. - Intra-amniotic infection with *Candida albicans* associated with a retained intra-uterine contraceptive device: a case report. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **159**:123-8, 1988.

SOBEL, J.D. - Candidal vulvovaginitis. **Clin. Obstet. Gynecol.**, **36**:153-65, 1993.

SPIEGEL, C.A.; AMSEL, R.; HOLMES, K.K. - Diagnosis of bacterial vaginosis by direct Gram stain of vaginal fluid. **J. Clin. Microbiol.**, **18**:170-7, 1983.

SPIEGEL, C.A. - Bacterial vaginosis in adverse outcome of pregnancy. **Clin. Microbiol. Rev.**, **4**:492-3, 1991.

SWEET, R.L.; LANDERS, D.V.; WALKER, C.; SCHACHTER, J. - *Chlamydia trachomatis* infection and pregnancy outcome. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **156**:824-33, 1987.

SWEET, R.L. & GIBBS, R.S. - Chlamydial infections. In: SWEET, R.L. & GIBBS, R.S. - **Infections diseases of the female genital tract**. 2<sup>a</sup> ed. Williams & Wilkins, Baltimore, USA, 1990. p. 45-74.

TELES, E.P.B.; FAÚNDES, A.; BARINI, R.; PASSINI Jr., R. - Fatores de risco para parto prematuro numa amostra de gestantes brasileiras: I. Fatores pré-gestacionais. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, **4**:161-4, 1992.

TENÓRIO, T.; LEAL, J.W.B.; MAGALHÃES, M.; CUNHA, M.P. - Cervicite clamidiana: interrelação clínico-ambulatorial. **Gin. Obst. Bras.**, **11**:57-9, 1988.

THOMPSON, S.; LOPEZ, B.; WONG, K.H. - A prospective study of chlamydia and mycoplasma infection during pregnancy: relation to pregnancy outcome and maternal morbidity. In: **Chlamydia infections**. New York, Elsevier Biomedical Press, 1982.

TOTH, M.; WITKIN, S.S.; LEDGER, W.; THALER, H. - The role of infection in the etiology of preterm birth. **Obstet. Gynecol.**, **71**:723-6, 1988.

WATTS, H.; ESCHENBACH, D.A.; KENNY, G.E. - Early postpartum endometritis: the role of bacteria, genital mycoplasmas, and chlamydia trachomatis. **Obstet. Gynecol.**, **73**:52-60, 1989.

# ***BIBLIOGRAFIA DE NORMATIZAÇÕES***

---

---

## 10. *BIBLIOGRAFIA DE NORMATIZAÇÕES*

---

---

1. HERANI, M.L.G. - Normas para apresentação de dissertações e teses.  
BIREME, São Paulo, 1991. 45p.
  
2. Normas e procedimentos para publicação de dissertações e teses.  
Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP. Ed. SAD - OF. CIR/  
PRPG/06/95 - Normas ABNT. 1995. 8p.