

EDILSON DIAS DE ARAUJO

**PREVALÊNCIA DE INFECÇÕES UROGENITAIS DURANTE O
TRABALHO DE PARTO A TERMO E PRÉ TERMO E
ASSOCIAÇÃO COM NÍVEIS DE IgA SECRETORA NO
COLOSTRO**

TESE DE DOUTORADO

**ORIENTADOR: Prof. Dr. PAULO CÉSAR GIRALDO
CO-ORIENTADORA: Prof^a. Dr^a. ANA KATHERINE S. GONÇALVES**

**UNICAMP
2010**

EDILSON DIAS DE ARAUJO

**PREVALÊNCIA DE INFECÇÕES UROGENITAIS DURANTE O
TRABALHO DE PARTO A TERMO E PRÉ TERMO E
ASSOCIAÇÃO COM NÍVEIS DE IgA SECRETORA NO
COLOSTRO**

Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas para obtenção do título de
Doutor em Ciências da Saúde, área de Concentração
Fisiopatologia Ginecológica

ORIENTADOR: Prof. Dr. PAULO CÉSAR GIRALDO
CO-ORIENTADORA: Prof^a. Dr^a. ANA KATHERINE S. GONÇALVES

UNICAMP
2010

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP
Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044**

Ar15p **Araújo, Edílson Dias de**
Prevalência de infecções urogenitais durante o trabalho
de parto a termo e pré-termo e associação com níveis
de IgA secretora no colostro / Edílson Dias de Araújo.
Campinas, SP: [s.n.], 2010.

Orientador: Paulo César Giraldo
Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Trabalho de parto prematuro. 2. Infecções. 3. IGA. I. Giraldo,
Paulo César. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade
de Ciências Médicas. III. Título.

Título em inglês: “Prevalence of urogenital infections during term and preterm labor and association with secretory IgA levels in colostrums”

Keywords: • Preterm labor
• Infections
• IgA

Titulação: Doutor em Ciências da Saúde
Área de concentração: Fisiopatologia Ginecológica

Banca examinadora:

Prof. Dr. Paulo César Giraldo
Prof. Dr. José Roberto Erbolato Gabiatti
Profa. Dra. Lúcia Helena Simões Costa Paiva
Prof. Dr. José Eleuterio Junior
Profa. Dra. Iara Moreno Linhares

Data da defesa: 22-10-2010

91
R-23

BANCA EXAMINADORA DA TESE DE DOUTORADO

Aluno: Edilson Dias de Araujo

Orientador: Prof. Dr. Paulo César Giraldo

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Ana Katherine S. Gonçalves

Membros:

1.

2.

3.

4.

5.

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

Data: 22/10/2010

Dedico este trabalho...

... Aos meus pais “in memoriam”

José Dias de Araujo e

***Bernadete Eugênia de Araujo, que, com amor e sacrifícios, souberam
transmitir-me os mais sábios ensinamentos da vida.***

A minha querida esposa Cristina,

Aos meus filhos, Thiago, Daniel e Fernanda,

E ao meu neto Guilherme.

*“por que não lutar...,por que não querer..., eu quis..., por
isso..., estou aqui.”
(Edilson)*

Agradecimentos

A Deus pela experiência. Agradeço o dom precioso da vida. Não sei o que me reservas, pois só tive graças até hoje. Em Ti confio e rogo que continues a me abençoar.

Ao Professor Dr. Paulo César Giraldo

Obrigado, por acreditar e confiar em mim.

Espero não tê-lo decepcionado em nenhum momento.

Obrigado pelo aprendizado, estímulo e oportunidades.

Obrigado, pelo exemplo de dedicação à profissão e à família.

Obrigado, pelo incentivo ao crescimento interior e à realização profissional

.Desde o primeiro momento aprendi a admirá-lo, pela sinceridade e objetividade expressadas em atos e palavras.

Tê-lo como orientador me faz sentir privilegiado e lisonjeado.

À professora Dr^a. Ana Katherine Gonçalves pela ajuda de sempre.

À Dr^a. Solange Carbonare e a Dr^a. Patrícia Palmeira da USP por colaborar sempre, mesmo à distância.

Aos profissionais plantonistas, residentes, doutorandos e auxiliares de enfermagem do setor de Urgência da Maternidade Escola Januário Cicco, que muito contribuíram na coleta de material vaginal para este estudo.

Meu agradecimento especial às ginecologistas Dra. Aparecida e Dra. Patricia Fonseca, aos residentes: Marcelo, Haroldo, Leonardo, Luiz, Mabel e Mônica, que simplesmente nunca me negaram sua ajuda na coleta de material vaginal, principalmente nas pacientes com prematuridade.

À minha cunhada ginecologista e obstetra, Dra. Ana Teresa, pela ajuda e profissionalismo.

Às professoras Graça Almeida e Adriana do LABMULT-UFRN, pelo espaço cedido nesse laboratório.

Às amigas enfermeiras da MEJC: Gorete, Nad e Selma, pela intensa contribuição e ajuda nas coletas.

Aos meus amigos do Laboratório de Microbiologia da MEJC..., meu abraço.

Ao Banco de Leite Humano da MEJC, obrigado pelo espaço cedido.

Aos meus amigos da secretaria da ginecologia do CAISM: Márcia, Leandro, pela boa vontade em ajudar.

À Sueli Chaves pela considerável contribuição.

As gestantes e pupérperas que participaram deste estudo, muito obrigado pela oportunidade e disponibilidade de doação em seu leito hospitalar

*Só sei que nada sei, e o fato de saber isso, me coloca em vantagem
sobre aqueles que acham que sabem alguma coisa
(Socrates)*

Sumário

Símbolos, Siglas e Abreviaturas.....	x
Resumo.....	xiii
Summary.....	xv
1. Introdução.....	17
2. Objetivos.....	27
2.1. Objetivo Geral.....	27
2.2. Objetivos Específicos.....	27
3. Metodologia.....	30
4. Publicações.....	34
4.1. Artigo 1	34
4.2. Artigo 2	48
5. Discussão.....	64
6. Conclusões.....	70
7. Referências Bibliográficas.....	68
8. Anexos.....	76
8.1. Anexo 1: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	76
8.2. Anexo 2: Questionário.....	78
8.3. – Anexo 3: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa.....	80
8.4. – Anexo 4: Folha de Rosto do CONEP.....	81
8.5. – Anexo 5: Carta Enviada Para: EUROPEAN JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY AND REPRODUCTIVE BIOLOGY.....	82
8.6. – Anexo 6: Carta Enviada Para: EUROPEAN JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY AND REPRODUCTIVE BIOLOGY.....	83

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

CVV	Candidíase Vulvovginal
EGB	Estreptococo do Grupo B
IgA	Imunoglobulina A
IgAs	Imunoglobulina A secretora
ITU	Infecção do Trato Urinário
IUG	Infecções Urogenitais
LA	Líquido Amniótico
PPT	Parto Pré-termo
RN	Recém-Nascido
RNBP	Recém-Nascido com Baixo Peso
RNPT	Recém-Nascido Pré Termo
RNT	Recém-Nascido à Termo
RPMO	Rutura Prematura de Membranas Ovulares
TPP	Trabalho de Parto Pré-termo
VB	Vaginose Bacteriana

Resumo

As infecções urogenitais (IUG) são muito prevalentes durante a gestação e são reconhecidamente uma das principais causa de trabalho de parto prematuro. Entretanto, a prevalência de IUG no período intraparto é pouco conhecida. Diversas variáveis podem alterar a concentração das imunoglobulinas no colostro. A prematuridade e as infecções urogenitais têm sido estudadas como um destes fatores. Objetivos: Avaliar a prevalência de infecções urogenitais em gestantes durante o trabalho de parto pré-termo e a termo; quantificar os níveis de IgA secretória no colostro de puérperas de parto pré-termo e a termo com e sem infecção urogenital e correlacionar os níveis de IgA secretória nos colostros das puérperas com a presença de infecções urogenitais. Metodologia: No período de janeiro a junho de 2009, 94 gestantes em trabalho de parto, atendidas na Maternidade Escola Januário Cicco (MEJC) da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), foram alocadas em dois grupos, 49 gestantes em trabalho de parto pré-termo e 45 gestantes em trabalho de parto a termo, foram convidadas a participar do estudo. Para uma melhor homogeneização dos resultados, apenas 34 mães de recém nascidos pré-termo (RNPT) e 38 mães de recém nascidos a termo (RNT), totalizando 72 mães que expressaram colostro no segundo dia de puerpério tiveram seus níveis de IgAs quantificados mediante a utilização de ensaio imunoenzimático (ELISA). Todas as gestantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e passaram por exame ginecológico, quando foi coletado material urinário, vaginal e perianal

para estudo microbiológico. Resultados: Nos 94 casos estudados, a prevalência de infecções urogenitais nas gestantes de parto pré-termo foi de 49,0% e nas gestantes de parto a termo de 53,3% ($p=0,8300$). Considerando-se os casos de infecções urogenitais, nas gestantes de parto pré-termo e a termo, encontrou-se ITU em 36,7% e 22,2%, candidíase vaginal em 20,4% e 28,9%, vaginose bacteriana em 34,7% e 28,9% e estreptococos do grupo B em 6,1 e 15,6%, respectivamente. Entre as 72 puérperas de recém nascidos de parto pré-termo (34) e a termo (38) estudadas, a prevalência de infecções urogenitais nas gestantes de parto pré-termo foi de 50,0% e nas a termo de 52,6%. Considerando-se os casos de infecções urogenitais específicas, nas gestantes de parto pré-termo e a termo, encontraram-se infecção do trato urinário (ITU) em 32,4% e 15,8%, candidíase vaginal em 17,6% e 26,3%, vaginose bacteriana em 38,2% e 31,6% e estreptococos do grupo B em 5,9% e 15,8%, respectivamente. As concentrações de IgAs foram significativamente mais elevadas no grupo de puérperas de RNPT (1051,3 mg/dL) que no grupo de puérperas de RNT (396,3 mg/dL). Conclusões: Os níveis de IgAs no colostro de mães de RN pré-termo foram significativamente mais elevados que os encontrados em mães de RN a termo. Entretanto apesar da elevada prevalência de diferentes infecções genitais intrapartais, estas não tiveram influência sobre os níveis médios de IgAs, sugerindo que este aumento observado no colostro de mães de RN pré termo esteja relacionado a fatores adaptativos da prematuridade e não a presença das infecções.

Summary

Urogenital Infections (*UGI*) are very prevalent during pregnancy and are admittedly one of the main causes of premature labor. Still, very little is known about the prevalence of UGI in the intrapartum period. Several variables can change the concentration of immunoglobulins in the colostrum. Prematurity and urogenital infections have been studied as some of these factors. Goal: Assessing the prevalence of urogenital infections in pregnant women during pre-term and full-term labor; quantifying *secretory* IgA levels in the colostrum of pre-term and full-term puerperal women with and without urogenital infection and correlate the levels of *secretory* IgA levels in the colostrum of pre-term and full-term mothers with urogenital infection. Methodology: 94 pregnant women in labor, who were admitted to Maternidade Escola Januário Cicco - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, allocated in two groups, 49 in pre-term labor (PTL) and 45 in full-term labor (FTL), and were invited to participate in the study. For a better homogenization of results, only 72 mothers of PTL (34) and FTL (38) who manifested colostrum on the second day of puerperium had their levels of IgA quantified by immunoassay (ELISA). All these women signed a free and clarified consent term and underwent gynecological examination, when urine, vaginal and perianal samples were collected for microbiological study. Results: In 94 of the cases studied, the prevalence of general infections was 49.0% in the pregnant women in pre-term

labor and 53.3% in the pregnant women in full-term labor ($p=0.8300$). Considering the cases of urogenital infections in both pre-term and full-term pregnant women, Urinary Tract Infection (UTI) was found in 36.7% and 22.2%, as well as Vaginal Candidiasis in 20.4% and 28.9%, Bacterial Vaginosis in 34.7% and 28.9% and Group B Streptococci in 6.1% and 15.6% respectively. Among the 72 PTN (34) and FTN (38) puerperal women studied, the prevalence of urogenital infections was 50.0% in PTN and 52.6% in FTN. Considering the cases of specific urogenital infections, in both PTN and FTN, Urinary Tract Infection (UTI) was found in 32.4% and 15.8%, and Vaginal Candidiasis in 17.6% and 26.3%, Bacterial Vaginosis in 38.2% and 31.6% and Group B Streptococci in 5.9% and 15.8% respectively. The IgA concentrations were significantly higher in PTN puerperal women (1051.3 mg/dL) than in FTN puerperal women (396.3 mg/dL). Conclusions: The IgA levels in the colostrum of PTN mothers were significantly higher than that found in FTN mothers. However, in spite of the high prevalence of intrapartal genital infections, they did not have influence on the average levels of IgAs, suggesting this increase observed in the colostrum of PTN mothers might be related to adaptive factors of prematurity and not to the presence of infections.

1. Introdução

A prematuridade, apesar dos avanços tecnológicos e científicos que ocorreram na medicina, ainda hoje, representa um importante problema na Obstetrícia e na Neonatologia, constituindo-se em uma das causas de morbidade e mortalidade neonatal (1,2).

O parto pré-termo (PPT) está associado a altos índices de morbimortalidade materno-fetal, bem como a maior incidência de morbidades em crianças prematuras incluindo, deficiências neurossensoriais (cegueira, surdez), enterocolite necrotizante, hemorragia intraventricular e atraso no desenvolvimento físico e mental. O nascimento prematuro não só afeta a criança, mas seus familiares e contribui também para maior número de internações e custos hospitalares (3,4).

O PPT é conceituado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como aquele que ocorre antes da 37ª semana ou 259 dias de gestação e pode comprometer a vida da gestante e do recém-nascido (RN) (5). De acordo com Moutquin (6), o PPT pode ser estratificado em três categorias: leve (entre 32 e 36,6 semanas de gestação), moderado (28 a 31 semanas) e severo (abaixo de 28 semanas).

O trabalho de parto pré-termo (TPP) frequentemente resulta em PPT e recém-nascidos com baixo peso (RNBP) e tem sido o principal problema associado com a morbimortalidade perinatal em países de menor desenvolvimento (7). Em países industrializados, os investimentos em programas sociais e o advento de novas tecnologias nos cuidados neonatais têm contribuído para a

redução das taxas de morbimortalidade perinatal (8,9).

Em 2000, Williams et al. (10), mostraram em seus estudos que o continente Asiático foi o de maior prevalência de RNBp no mundo (15% dos RN), seguido pela África e América do Sul, com aproximadamente 11%, e Europa, entre 4% e 12%. A Oceania e América do Norte apresentaram prevalências baixas, entre 6% e 7%.

As condições socioeconômicas desfavoráveis, pré-natais inadequados, tabagismo, alcoolismo, consumo de drogas ilícitas, promiscuidade sexual, presença de patologias uterinas, fatores obstétricos como, PPT prévio, gravidez múltipla, ruptura prematura de membranas ovulares (RPMO) e enfermidades maternas como, doenças cardiovasculares, endócrino-metabólicas e infecções, tornam as gestantes mais susceptíveis ao PPT espontâneo ou induzido (11,12).

Na dependência das populações estudadas, gestantes com história de TPP prévio apresentam risco entre 15% e 80% de ter outro PPT em gestações subsequentes (13,14).

Nas últimas décadas, o papel das infecções na etiologia da prematuridade tem sido amplamente discutido, fornecendo indícios de que a infecção é um fator de risco importante para o TPP (15, 16, 17,18).

O exame histopatológico das membranas fetais, estudos no líquido amniótico (LA) de gestantes com membranas íntegras e nas membranas fetais de gestantes que se submeteram à cesariana apontam as infecções intrauterinas como fator desencadeador de TPP, especialmente em gestantes com idades gestacionais inferiores a 30 semanas (19,20,21,22,23,24).

Gestantes com TPP e culturas bacterianas positivas do LA apresentaram

2,5 vezes mais chances de ter RNBP do que gestantes com culturas negativas. Em gestantes com TPP e membranas íntegras, os principais microrganismos isolados foram a *Ureaplasma urealyticum*, *Fusobacterium sp*, *Mycoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis*, *Streptococcus agalactiae*, *Peptostreptococcus sp* e *Bacteroides sp* (25,26,27,28,29).

A presença dessas espécies, entre outras, colonizando sítios placentários estimulam uma resposta imuno-inflamatória, com migração de células fagocitárias (neutrófilos polimorfonucleares, monócitos e macrófagos) e produção de citocinas (substâncias sinalizadoras), constituindo-se na imunidade inata ou natural, a barreira inicial de defesa contra os microrganismos (24).

Os componentes principais da resposta inata são, portanto, os epitélios que atuam como barreiras físicas e funcionais, as células fagocitárias e o sistema complemento, constituído por proteínas plasmáticas do sangue que conferem proteção ao organismo antes dos anticorpos serem produzidos (30).

A resposta imune inata, além de combater as infecções, induz a subsequente imunidade adquirida, ao emitir sinais através da liberação de citocinas pelas células de defesa e pelas células epiteliais envolvidas no processo (30). As citocinas são essenciais para iniciarem as respostas dos linfócitos T e B antígenos específicos (30 31,32).

A resposta imune tardia ou adquirida se faz basicamente através da ativação de células específicas de defesa (resposta celular mediada) ou pela produção de imunoglobulinas (resposta humoral). Obviamente, estas respostas não se processam isoladamente. Existe interação entre ambas, determinada por vários fatores, mas principalmente pelo agente infeccioso que necessita ser

erradicado. As substâncias estranhas que induzem essas respostas são chamadas de antígenos (30,32).

O tipo de antígeno, usualmente, determina a citocina ou peptídeo, a ser secretada pelo leucócito ativado. Na dependência da citocina secretada, o hospedeiro produz uma resposta imune pró-inflamatória T *helper* 1 (Th1) que produz citocinas (interleucinas) pró-inflamatórias (IL-1, IL-2, interferon, etc) ou uma resposta anti-inflamatória T *helper* 2 (Th2), que resulta na produção de citocinas anti-inflamatórias: IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, etc. Enquanto as citocinas pró-inflamatórias induzem à imunidade celular, pelo estímulo das células fagocitárias, as citocinas anti-inflamatórias deprimem essa via, favorecendo a resposta imune humoral, que estimula a produção de anticorpos (30,32,33,34).

Níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, como Interleucina-1 α e 1 β (IL-1 α,β), Interleucina-6 (IL-6), Interleucina-8 (IL-8), Fator Tumoral de Necrose – Alfa (TNF- α) e síntese de prostaglandina E2 (PGE2), têm sido relacionados no aparecimento de contrações uterinas, dilatação cervical e amadurecimento do colo uterino em gestantes com infecção intra-uterina e TPP (15,29,35).

A biossíntese de PGE2 é incrementada pela infecção bacteriana ou por substâncias secretadas como IL-1, TNF- α e o fator ativador de plaquetas, todas detectáveis no LA infectado, o que pode explicar a associação entre RPMO, TPP e infecção no trato geniturinário que pode ocorrer por via ascendente, comprometendo as membranas da placenta e estimulando as contrações uterinas (12,28).

Os anticorpos, também conhecidos como imunoglobulinas, são divididos em cinco classes: IgM, IgD, IgE, IgG e IgA. São glicoproteínas heterogêneas

bifuncionais sintetizadas e secretadas pelos linfócitos B diferenciados ou plasmócitos, responsáveis pela imunidade humoral. Todos os anticorpos têm uma estrutura simétrica central de duas cadeias pesadas idênticas, ligadas, covalentemente, e duas cadeias leves idênticas, cada uma delas ligada a uma das cadeias pesadas. Os anticorpos são distribuídos nos fluídos biológicos ou se inserem muitas vezes, na superfície de outras células efectoras imunes (33,34,35).

O principal mediador humoral do sistema de mucosas e de primeira linha de defesa são os anticorpos imunoglobulina A secretória (IgAs), constituindo o maior sistema de anticorpo do ser humano (36).

Durante o período de lactação, as glândulas mamárias produzem anticorpos do tipo IgAs em resposta a estimulação antigênica dos tecidos linfóides intestinais associados aos tecidos linfóides da nasofaringe (NALT), localizados nas amígdalas. Os anticorpos do leite materno são, portanto altamente direcionados contra agentes infecciosos e outros antígenos exógenos do ambiente materno, que são adquiridos na infância. Por conseguinte, a amamentação representa uma integração imunológica entre a mãe e a criança, influenciando no desenvolvimento e proteção da criança (37).

A produção de leite apresenta três fases distintas, caracterizadas pela secreção de colostro, leite de transição (precoce) e leite maduro. O colostro consiste de um líquido amarelado, espesso, contendo inúmeros fatores bioquímicos, anticorpos secretores e células imunocompetentes. O leite de transição é geralmente observado entre o 5º e 14º dias de lactação e o leite maduro após este período (38).

A composição química do colostro exhibe variação entre indivíduos e, no

mesmo indivíduo nos diferentes períodos da lactação, bem como entre amostras obtidas de mães de crianças de baixo peso e a termo (39).

Todas as classes de imunoglobulinas estão presentes no leite humano, estando estas em concentrações mais elevadas no colostro (40).

Os mecanismos de defesa materna procuram equilibrar as inter-relações entre os microorganismos e o ambiente fetal, modificando as condições locais e sistêmicas. A resposta imune vaginal, cervical, sistêmica e das demais mucosas é a forma mais importante de combate às infecções. Sabe-se que o recém-nascido a termo e principalmente o pré-termo, necessitará de auxílio materno para sua sobrevivência inicial (41,42).

Diversas variáveis podem alterar a concentração das imunoglobulinas no colostro. A prematuridade e as infecções urogenitais têm sido estudadas como um destes fatores (43).

As infecções urogenitais (IUG) são muito prevalentes durante a gestação e são reconhecidamente uma das principais causa de trabalho de parto prematuro. Entretanto, a prevalência de IUG no período intraparto é pouco conhecida. (44)

A flora cérvico vaginal normal é um dos mecanismos de defesa contra o crescimento e ascensão de patógenos. Os lactobacilos, devido à produção de ácido láctico e peróxido de hidrogênio, exercem papel importante nesta defesa local. Na gestação, o desequilíbrio da flora vaginal favorece a colonização de microorganismos que podem trazer complicações para a sua evolução (45).

A vaginose bacteriana (VB), a candidíase vaginal e a tricomoníase são responsáveis por 90% dos casos das vulvovaginites infecciosas que podem levar a complicações ginecológicas e obstétricas, como doença inflamatória pélvica,

celulite pós-histerectomia, endometrite pós-aborto, coriomionite e trabalho de parto prematuro (46,47).

A forma de infecção mais prevalente entre gestantes com TPP e PPT, é a vaginose bacteriana, condição na qual a microbiota vaginal normal, predominantemente constituída por Lactobacilos, é substituída por uma microbiota composta principalmente de bactérias anaeróbicas como *Gardnerella vaginalis* e *Mycoplasma hominis*. Sua presença representa alteração do ecossistema vaginal, ocorrendo significativa redução dos lactobacilos e elevação do pH, maior que 4,5 (48,49,50).

O *Lactobacillus sp* é a espécie bacteriana predominante no meio vaginal, determinando um pH ácido (3,8 a 4,5), decorrente da produção de ácido láctico e peróxido de hidrogênio, que inibe o crescimento de várias outras bactérias potencialmente nocivas à mucosa vaginal (51).

A VB pode ser diagnosticada clinicamente e microbiologicamente. Os critérios para o diagnóstico são os mesmos para mulheres grávidas e não grávidas. Amsel et al. (52), publicaram em 1983 os critérios para o diagnóstico clínico, e estes são empregados ainda hoje.

Em estudo multicêntrico com 10.397 gestantes americanas foram detectados 504 casos de gestantes que apresentaram RNBP. A VB foi detectada em 16% das 10.397 gestantes (53).

No Brasil, um estudo de caso-controle com 217 gestantes, em idade gestacional (IG) variando entre 28 e 32 semanas verificou que as incidências de TPP, RPMO e RNBP foram maiores no grupo de portadoras de VB do que no grupo-controle. As médias da IG e do peso ao nascer foram significativamente

menores nos RN das gestantes portadoras de VB. Todas as complicações perinatais estudadas estiveram associadas com a presença de VB não tratada durante a gestação (54).

A Candidíase Vulvovaginal (CVV) é uma infecção da vulva e da vagina, causada pelas várias espécies de *Cândida*, fungos comensais de mucosa vaginal e digestiva. Sob determinadas condições, como na gestação, podem tornar-se patogênicas, alterando o ambiente vaginal. (55,56).

As gestantes infectadas por *Trichomonas vaginalis* têm alto risco de desenvolver complicações na gravidez. Estudos têm relatado associação entre Tricomoníase e ruptura prematura de membrana, parto prematuro, baixo peso ao nascer, endometrite pós-parto, feto natimorto e morte neonatal (57).

As infecções do trato urinário (ITU), relevante complicação do período gestacional, agravam tanto o prognóstico materno quanto o prognóstico perinatal. A presença de bactérias patogênicas na endocérvice uterina de gestantes está associada à colonização maciça do trato genital inferior e à presença de corioamnionite, ainda que subclínica (58).

No início de 1970, O estreptococo do grupo B (EGB), também chamado de *Streptococcus agalactiae* foi reconhecido como causa importante de morbidade e mortalidade neonatal nos Estados Unidos, com taxa de mortalidade de 15% a 50% (59). No Brasil, o estreptococo do grupo B consiste em um dos agentes mais frequentemente encontrados em infecções neonatais precoces (60).

O fator determinante para infecção neonatal pelo EGB é a presença desse micro-organismo no trato genital materno no momento do nascimento. A prevalência de colonização no trato genital em mulheres grávidas varia de 10% a

30% e a transmissão vertical ocorre em 30% a 70% de neonatos cujas mães são colonizadas pelo EGB na gestação (61).

Em estudo realizado por Beraldo et al. (62) foi encontrada a taxa de prevalência da colonização vaginal e anorretal, pelo estreptococo do grupo B, de 14,9% em gestantes no terceiro trimestre. Nomura et al. (63), realizaram uma pesquisa em Campinas/SP onde encontraram uma taxa de colonização materna de 27,6%, sendo 30% nas mulheres com ruptura pré-termo de membranas e 25% nas mulheres com trabalho de parto prematuro.

Em sua publicação, Araujo et al. (64), mostraram que os níveis de IgAs no colostro de puérperas de RN pré-termo eram superiores aos de puérperas de RN a termo, o que gerou interesse em se pesquisar nesse trabalho, se a prevalência de infecções intraparto pré-termo e a termo tem associação com o aumento dos níveis de IgAs no colostro em um puerpério imediato ou se essa elevação seria uma vantagem adaptativa imunológica para os RNPT

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral

Verificar se existe associação entre a prevalência de infecções urogenitais com os níveis de Imunoglobulina A secretória (IgA) no colostro de puérperas.

2.2. Objetivos específicos

Avaliar a prevalência de infecções urogenitais em gestantes durante o trabalho de parto a termo e pre-termo.

Quantificar os níveis de IgA secretora em leite de puérperas a termo e pré termo com e sem infecção urogenital.

INFORMAÇÕES ADICIONAIS PARA MELHOR ENTENDIMENTO

DA TESE APRESENTADA

1. A motivação desta temática teve seu início com um estudo piloto incipiente, onde foram estudadas dez mães de neonatos pré termo e dez mães de neonatos a termo, onde já foram encontradas diferenças estatísticas significativas e interessantes, sendo então publicado este ensaio inicial na revista “The Brazilian Journal of Infectious Diseases, 2005; 9(5): 357-62”, mediante o seguinte título: ***Evaluation of the Secretory Immunoglobulin A Levels in the Colostrum and milk of Mothers of Term and Pré-Term Newborns.*** Neste estudo inicial já pode ser constatado que os níveis de IgA secretória no colostro e leite de mães de recém-nascidos pré-termo apresentavam-se bem mais alto do que em mães de recém-nascidos a termo.
2. Em decorrência desse achados, resolvemos investigar possíveis causas que pudessem justificar estas diferenças, associando estes níveis de IgAs com a presença de infecções urogenitais.
3. Esta pesquisa foi apresentada e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Maternidade Escola Januário Cicco da UFRN e CONEP, sob nº 164918.
4. O cálculo do tamanho amostral levou em consideração as diferenças entre as médias dos níveis de IgAs totais no colostro de mães de recém-nascidos pré-termo (23.234 ± 13.646 mg/dL) e a termo (2.835 ± 956 mg/dL), no início do período puerperal, conforme encontrado no trabalho de Araújo et al., 2005. Considerando-se ainda que a prevalência das infecções vaginais nestas mulheres é de aproximadamente 30% (65) assumindo-se um nível de significância estatística de $\alpha = 0,05$ e poder do teste de 80% ($\beta = 20\%$), seriam

necessárias, portanto, um total de 100 puérperas, 50 pacientes pré-termo e 50 a termo para atingir os valores de significância estatística. Para o cálculo, foi utilizado o teste T-Student (66).

5. O pareamento das pacientes foi estabelecido de acordo com idade e paridade em que o grupo caso foi constituído por pacientes com parto pré-termo com e sem infecções urogenitais. O grupo controle foi constituído por pacientes com parto a termo que tiveram ocorrido até 72 horas antes ou após o caso índice, sendo pareadas de acordo com a idade e a paridade. Todas as gestantes participantes do estudo evoluíram com desfecho para parto normal.

3. Metodologia

Estudo clínico do tipo transversal envolvendo 94 gestantes, no período de janeiro a junho de 2009. Foram alocadas 49 gestantes cuja gestação se encerrou com a idade gestacional de 36,6 semanas ou menos (confirmados por data da última menstruação e/ou ecografia de primeiro trimestre ou por índices de Capurro). O outro grupo foi constituído por outras 45 gestantes, com idade gestacional, entre 37 e 42 semanas, atendidas na urgência da Maternidade Escola Januário Cicco da Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN, Natal, Brasil. O presente estudo teve a aprovação do protocolo pela Comissão de Ética em Pesquisa.

As gestantes após, selecionadas foram pessoalmente entrevistadas pelo pesquisador responsável e só participaram do estudo após assinarem o termo de consentimento informado.

Por ocasião do seu ingresso no hospital, em início de trabalho de parto, as gestantes foram convidadas a participar do estudo e passaram por exames ginecológicos, quando foi coletado material urinário, vaginal e perianais para estudo microbiológico.

Do material urinário coletado foram realizados os exames de urina tipo I e urocultura para diagnóstico da infecção urinária.

Os microrganismos foram identificados através do meio de cultura CLED e Mac Conkey e identificados com base nas provas bioquímicas realizadas pelo aparelho de automação Microscan®.

O material vaginal foi coletado com espátula de Ayre para confecção de

esfregaço em duas lâminas: uma para a coloração de Gram e outra para o exame direto. Swabs vaginal e retal foram coletados e introduzidos em meios específicos para o diagnóstico das infecções genitais

A vaginose bacteriana foi identificada por critérios de AMSEL, a candidíase vaginal através de exame microbiológico a fresco, corado por Gram e com cultura seletiva em meio de Sabouraud. A pesquisa de Tricomoniase vaginal foi realizada com exame bacterioscópico a fresco e a presença de estreptococos do grupo B foi determinada em cultura de amostra vaginal e retal (Meio de Todd-Hewitt).

Para quantificar os níveis de IgA secretora no colostro, foram selecionadas do grupo total de 94 gestantes, apenas 34 puérperas de RNPT e 38 de RNT no segundo dia de puerpério para uma melhor homogeneização dos resultados. Foi coletado 5mL de colostro das mamas, através de expressão manual. As amostras de colostro foram submetidas à centrifugação em centrífuga refrigerada (ALC PK 121R Multispeed Refrigerated Centrifuge) a 4°C em alta rotação (2.100 G por 25 minutos) para separação do conteúdo em três fases: a parte superior, constituída por gordura, a fase intermediária constituída pelo soro e camada final, constituída pelas células do colostro. A camada lipídica foi desprezada, e a fase líquida foi utilizada para a realização da dosagem de IgA, utilizando-se a técnica de *Enzyme Linke Immunosorbent Assay* (ELISA) (Método modificado de Nagao et al,1990)(67).

Descrição da técnica do ensaio de Elisa

Foram pipetados 100µL do anticorpo de captura anti-IgA purificado (Sigma, EUA), na concentração de 5µg/mL, em cada poço da placa- de 96 poços, que foi posteriormente coberta com filme plástico, deixada em câmara úmida durante 16 horas a 4°C e, em seguida, lavada por quatro vezes com tampão de lavagem: PBS (tampão fosfato) pH 7,4 - Tween 20 0,1%. As amostras e controles foram diluídos em tampão de diluição (PBS-NaCl) 0,35M- Tween 20 0,2%) em quatro diluições seriadas a partir da diluição 1:100.000 até 1:800.000 na razão 2 . Como padrão, foi utilizado IgA secretora humana (Sigma, EUA), na concentração de 3,9µg/mL a 250 µg/mL. Como controle positivo da reação, empregou-se um *pool* de colostro e uma concentração conhecida de IgA secretora humana. Foram pipetados 100µL do padrão, controle positivo e amostras nos poços. A placa foi incubada por 2 horas a 37°C e posteriormente lavada por três vezes com tampão de lavagem, após foi acrescentado 100µL em cada poço do conjugado anti-IgA, marcado com peroxidase (Sigma, EUA), 1:5000 no tampão de diluição das amostras. A placa foi incubada por uma hora e 30 minutos a 37°C. A placa foi novamente lavada por três vezes com tampão de lavagem, e após foram colocados em cada poço 100µL do substrato (tampão citrato-fosfato 0,1M, pH5,0; H₂O₂ a 30%; e OPD (ortofenilenodiamina – Sigma, EUA) a 10mg) foi adicionado para revelar a reação. A placa foi incubada no escuro em temperatura ambiente, por 30 minutos. Para o bloqueio da revelação, adicionou-se 50µL de H₂SO₄, 2,5N em cada poço. A leitura da placa, foi realizada em leitor de Elisa (ELx-800 BioTek Instruments),no comprimento de onda de 492nm.

As concentrações de IgA total das amostras de colostro foram determinadas a partir dos valores da curva padrão de IgA humana realizada a cada ensaio e expressas em mg/dL.

4. Publicações

4.1. Artigo 1

The Prevalence of Urogenital Infections in Pregnant Women during Preterm and Full Term Labor

Authors: *Giraldo PC, **Araújo ED, **Gonçalves AKS, *Amaral, RL, *Passos MRL, *Miranda AS, *Sarian, LOZ.

Affiliations:

*UNICAMP- Universidade Estadual de Campinas, Campinas-SP, Brasil

**UFRN - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal-RN, Brasil

Address for correspondence:

Paulo César Giraldo

Department of Obstetrics and Gynecology

Faculty of Medical Sciences, PO Box 6111

University of Campinas – UNICAMP

Zip Code 13083-970, Campinas, SP, Brazil.

Phone and FAX: 55-19-3521 9306

e-mail: giraldo@unicamp.br

Trabalho submetido para publicação na revista: European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology

Abstract

Urogenital infections (UGI) are extremely prevalent during gestation and are known to be one of the main causes of premature labor. This being said, UGI prevalence during childbirth is not as well known. Objective: Identify the presence of UGI at the start of labor in both full term and preterm pregnancies. Subjects and methods: Were studied 94 women in labor, divided into two groups: 49 women in preterm labor (PTL) and 45 women in full term labor (FTL). Samples of urinary, vaginal and perianal material were collected for microbiological analysis. Only those women admitted for labor inhibition were accepted. Results: the prevalence of urogenital infections in the PTL mothers was 49.0% and the FTL 53.3% ($p=0.8300$). Among the UGI encountered in the PTD and FTD women, urinary tract infection (UTI) was found in 36.7% and 22.2%, Vaginal Candidiasis in 20.4% and 28.9%, Bacterial Vaginosis in 34.7% and 28.9% and Group B Streptococcus in 6.1% and 15.6% respectively. Conclusions: UGI were found to be prevalent during both PTL and FTL, however no significant difference was seen between the two groups.

Key words: prematurity, preterm labor, infections.

Introduction

Urogenital infections (UGI) are very prevalent during the gestation period and are recognized as one of the main causes of premature labor. This being said, the prevalence of UGI during labor is little known (1).

Normal cervicovaginal flora is one of the defense mechanisms against the growth and ascension of pathogens. *Lactobacillus* exercises an important role in this local defense mechanism due to its production of lactic acid and hydrogen peroxide. During gestation disequilibrium in the vaginal flora favors the colonization of microorganisms which could possibly complicate the evolution of the fetus (2).

Bacterial Vaginosis (BV), Vulvovaginal Candidiasis (VC) and Trichomoniasis are responsible for 90% of infectious vulvovaginitis cases which can lead to gynecological and obstetrical complications such as pelvic inflammatory disease, post-abortion endometritis, chorioamnionitis and premature labor (3, 4).

The most common infection among women in preterm labor (PTL) and preterm delivery (PTD) is BV, wherein normal vaginal microbiota, predominantly constituted of *Lactobacillus*, is substituted for a microbiota mainly composed of anaerobic bacteria such as *Gardnerella vaginalis* and *Mycoplasma homini*. Its presence signals alterations in the vaginal ecosystem, resulting in a significant reduction in *Lactobacillus* and increased pH (greater than 4.5) (5, 6, 7).

VC is an infection of the vulva and vagina which is caused by the various species of *Candida*, a commensally fungus of the digestive and vaginal mucosae. It can become pathogenic under specific condition which alterations the vaginal environment, such as pregnancy (8,9).

Pregnant women infected by *Trichomonas vaginalis* run a high risk of complications. Studies have shown an association between Trichomoniasis and premature rupture of the membranes, premature delivery, low birth weight, postpartum endometritis, stillbirth and neonatal death (10).

Urinary tract infections (UTI) also have their complications during the gestational period. The presence of pathogenic bacteria in the uterine endocervix of pregnant women is associated with mass colonization of the inferior genital tract and the presence of chorioamnionitis, even when subclinical (11).

At the beginning of the 1970s Group B Streptococcus (GBS) was recognized as an important cause of neonatal morbidity and mortality in the United States, and was held responsible for meningitis and sepsis in newborns, both in its early form in the first seven days of life, and its later form from the seventh to the ninetieth day of life (12). Due to the high risk of death, preventive measure against GBS are necessary and many studies have demonstrated the importance of adequate maternal diagnosis and treatment such to reduce vertical transmission of GBS and early-onset neonatal sepsis(13).

Vertical transmission occurs in 30 to 70 % of newborns whose mothers are colonized by GBS during gestation (14).

A Beraldo et al. (15) study revealed a GBS vaginal and anorectal colonization prevalence of 14.9 % in pregnant women in their third trimester. Nomura et al. (2009) (16), carried out a study in Campinas/SP where a rate of maternal colonization of 27.6% was determined, wherein 30% of these women also suffered from preterm rupture of membranes and 25% went into PTL.

Our results confirm the necessity of screening for adequate diagnosis and

treatment of urogenital infections during the prenatal period. The latter will most likely contribute towards a reduction in perinatal complications, particularly prematurity and low birth weight.

Subjects and Methods

This study involved 94 pregnant women admitted to the inpatient maternity clinic of the Federal University of Rio Grande do Norte- UFRN, in Natal, Brazil, between January and June 2009. Of these women, 49 with a gestation period inferior to 36.6 weeks (confirmed by the date of last menstruation and/or ultrasound of the first trimester or by the Capurro index) formed the preterm group, while 45 with a gestation period between 37 and 42 weeks formed the full term group.

After the protocol was approved by the Research Ethics Commission, the selected women were personally interviewed by the main researcher and were only included in the study after signing a term of informed consent.

On entering the hospital the pregnant women underwent a gynecological exam, during which urinary, vaginal, and perianal samples were taken for microbiological study.

Urinary infection was identified by means of a CLED and MacConkey culture. The isolated bacteria were identified based on biochemical tests carried out in the MicroScan® automation apparatus. BV was identified according to the AMSEL criteria, VC through vaginal smear, as well as colored by Gram and in a selective culture in Sabouraud agar. The vaginal Trichomoniasis test was carried out using direct microscopic examination, while the presence of GBS was determined in rectal and vaginal cultures (Todd-Hewitt medium).

Data was collected and condensed into a database, and analysis done using the following software: Statistics 6.1 and SPSS 13.

A descriptive analysis of the data was obtained using bivariate frequency tables where the following variables were crossed: type of birth, full term and preterm, various socio-demographic factors, UGI and some statistical estimates such as average and standard deviation.

To verify the difference of average between the variables, Pearson's Chi-square test with Yates' corrections was used as well as the U test from Mann-Whitney, continuously taking into account the pre-requisites for each test. A significance level of 5% was adopted in all the tests carried out.

Results

The socio-demographic analysis of both groups demonstrated the following statistics: Among the 49 PTL women, 79.6% are Caucasian, 95.9% are married (with a fixed partner), only 10.2% are smokers and the average age is 25 years; Among the 45 FTL women, 75.6% are Caucasian, 97.8% are married, only 2.2% is a smoker, and the average age is 24 years. None of the socio-demographic variables showed any statistically significant differences between the groups, since all the p-values were above 5%, the chosen level of significance for this study. (Table 1).

In table 2 it can be seen that of the 49 women in the PTL group, 24 had general infections, corresponding to 49.0%. Among the urogenital infections detected in the PTL group, Urinary Tract Infections (UTI) were found to have the greatest prevalence with 36.7%, followed by Bacterial Vaginosis with 34.7%.

Among the FTD, 53.3% of the 45 women had urogenital infections. The greatest prevalence in this group was found to be Bacterial Vaginosis and Candidiasis, each with 28.9%. No statistically significant difference was found in any of the studied variables.

Discussion

Some UGIs during gestation can be an important cause of PTL, thus justifying the need for preventative measures during the prenatal period. Premature labor is responsible for 75% of births which occur before the 37th week of gestation. Its prenatal prevention is frequently impossible since it generally presents a multifactorial or unknown etiology. Several studies have addressed this gestational period issue due to the fact that PTL is closely associated to prematurity (17, 18, 19).

Intrauterine infections associated with prematurity are those which occur before the 30th gestational week: association between prematurity and infection at the end of gestation is fairly uncommon (34-36 weeks of gestation) (20).

The microbiota which inhabits the vagina has an important role to play in the spreading of illnesses as well as in the maintenance of a healthy genital tract. Since the correlation between UGI and the possibility of infection in the new born is so high, as a first step toward the comprehension and study of this problem, it is imperative to determine the prevalence of colonization in pregnant women.

This study found the highest prevalence of vaginal infection in the FTL group, 53.3%, while the PTL group was found to have slightly less at 49.0%. No significant difference was found between the two groups. This difference might be

related to a closer medical follow up of the latter group during the prenatal period, wherein more appointments were made, risk factors were reduced and adequate treatment was provided.

Trichomoniasis is also associated with genital infection, however in this study its presence was found to be insignificant, with only one (01) case in each group of women. In the last decades a reduction in the number of cases of *Trichomonas* has been observed, explained by adequate treatment and better health conditions of the population (21).

In this study, the results for Bacterial Vaginosis identified elevated percentages in both groups of women, 34.7 % in the PTL and 28.9% in the FTL, however no significant difference was found between them. The literature suggests that infections which induce prematurity actually occur very early on during pregnancy, and are undetected for months until the moment of childbirth (17, 18). The results of this study cannot confirm that PTL is associated with the presence of infection.

GBS prevalence between the PTD women (6.1%) and between the FTD women (15.6%) showed no significant difference. This agrees with other studies which identify GBS colonization frequency at between 5% and 35% of women during pregnancy, numbers varying with socio-cultural, and geographical differences as well as the bacteriological methodology used, site and time of sampling (22).

The first to analyze colonization through GBS in pregnant women in Brazil were Benchetrit et al (23), in 1982, using 86 women they found a rate of colonization of 26%. In Brazil (1995), one hundred women were studied to find a

colonization rate of 15% (24).

Simões et al. (1996) (25) studied infection caused by *Cândida albicans*, and found a prevalence of 19.3% for Vaginal Candidiasis in normal pregnant women in their third trimester. In this study, prevalence was positive in 20.4% of PTD women and 28.99% of FTD women, not showing any significant difference between both groups of mothers.

The frequency and severity of the UTI during pregnancy have been known for more than a century. Besides causing relatively common problems during the gestational period, several questions concerning this subject remain controversial and have become motives for clinical investigation (26).

To reduce the rate of urinary infection and related complications during pregnancy, several steps need to be considered in different points of obstetric assistance: request urine cultures early on in the prenatal follow up such to diagnose and treat cases of asymptomatic bacteriuria, use the most effective antimicrobial treatment, arrange for close medical follow up of high risk prenatal cases and guarantee the treatment of maternal and perinatal complications in hospital where adequate conditions are available. This study showed a high percentage of UTI in both groups, 36.7% for the PTL mothers, while the FTL Mothers were found to have a prevalence of 22.2%. These results are worrying due to the possible complications caused during pregnancy and labor as well as serious consequences for the newborn.

Our results failed to show an association between the socio-demographic variables and UGIs. Despite the fact that several risk factors can influence UGI, such as maternal age, conjugal status, race and smoking, as seen in this study, the

results showed no significant correlation.

Due to the fact that UGI cause prematurity and is often asymptomatic, early screening and treatment are necessary to reduce mortality and morbidity resulting from prematurity.

Acknowledgements

This study was financed by the Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) (Processo nº 2008/04212-4).

Table 1. Socio-demographic variables in pre term and full term pregnant

Socio-demographic Variables	PreTerm (n=49)	Full term (n=45)	p-Value	(OR)	I.C (95%)
Age ($\bar{X} \pm sd$)	25(7.7)	24(6.4)	1.0000**		[23.30 – 26.19]
Caucasian n(%)	39(79.6)	34(75.6)	0.8247*	1.26	[0.69 – 0.86]
Marital n(%)	47(95.9)	44(97.8)	0.9402*	0.53	[0.93 – 1.00]
Smoker n(%)	5(10.2)	1(2.2)	0.2464*	5.00	[0.01 – 0.11]
Nº Consultations ($\bar{X} \pm sd$)	6 (2.4)	7 (3.3)	0.3662**		[5.66 – 6.85]

* Pearson's Chi-square test with Yates' corrections

** Mann Whitney test

Table 2. Urogenital infection prevalence in Preterm and Full term pregnant

Clínical Variables	Pre-term (n=49)	Full term (n=45)	Valor de p	(OR)	I.C (95%)
Vaginal Infections	24 (49.0%)	24 (53.3%)	0.8300	0.84	[0.41 – 0.61]
UTI	18 (36.7%)	10 (22.2%)	0.1898	2.03	[0.21 – 0.39]
Candidiasis	10 (20.4%)	13 (28.9%)	0.4744	0.63	[0.16 – 0.33]
Bacterial Vaginosis	17 (34.7%)	13 (28.9%)	0.7027	1.31	[0.22 – 0.41]
GBS	(3 (6,1%)	7 (15.6%)	0.2514	0.35	[0.04 – 0.17]

* Chi-square test with Yates' corrections

References

1. Cram LF, Zapata MI, Toy EC, Baker B. Genitourinary infections and their association with preterm labor. *Am Fam Physician* 2002; 65:241-8.
2. Usui R, Ohkuchi A, Matsubara S, Izumi A, Watanabe T, Suzuki M, et al. Vaginal lactobacilli and preterm birth. *J Perinat Med* 2002;30(6):458-66.
3. Genc MR, Ford CE. The clinical use of inflammatory markers during pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010;(2):116-21.
4. Biggs WS, Williams RM. Common gynecologic infections. *Prim Care* 2009;36(1):33-51.
5. Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA, Krohn MA, Gibbs RS, Martin DH, et al. Association between Bacterial Vaginosis and preterm delivery of a low- birthweight infant. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333:1737-42.
6. Donders G. Diagnosis and management of bacterial vaginosis and other types of abnormal vaginal bacterial flora: a review. *Obstet Gynecol Surv* 2010;65(7):462-73.
7. Giraldo PC, Fachini AMD, Pereira RTG, Pereira S, Nowakonski, AV, Passos MRL. A pertinência de lactobacillus sp na flora vaginal durante o trabalho de parto prematuro. *J Bras Doenças Sex Transm* 2006; 18(3):200-3.
8. Fidel PL Jr. Distinct protective host defenses against oral and vaginal candidiasis. *Med Mycol* 2002; 40(4):359-75.
9. Achkar JM, Fries BC. Candida infections of the genitourinary tract. *Clin*

MicrobiolRev 2010; 23(2):253-73.

10. Young F. Dealing with trichomoniasis. J Fam Health Care. 2006;16 (5):153-5
11. Curzik D, Drazancic A, Hrgovic Z. Nonspecific aerobic vaginitis and pregnancy. Fetal Diagn Ther 2001; 16(3):187-92.
12. Platt JS, O'Brien WF. Group B streptococcus: prevention of early-onset neonatal sepsis. Obstet Gynecol Surv 2003;58 (3):191-6.
13. Gibbs RS, Schrag S, Schuchat A. Perinatal infections due to group B streptococci. Obstet Gynecol 2004;104(5 Pt 1):1062-76.
14. Jahromi BN, Poorarian S, Poobarfehee S. The prevalence and adverse effects of group B streptococcal colonization during pregnancy. Arch Iranian Med 2008; 11(6):654-7.
15. Beraldo C, Brito ASJ, Saridakis HO, Matsuo T. Prevalência da colonização vaginal e anorretal por estreptococo do grupo B em gestantes do terceiro trimestre. Rev Bras Ginecol Obstet 2004; 26:543-9
16. Nomura ML, Júnior RP, Oliveira UM, Calil R. Colonização materna e neonatal por estreptococo do grupo B em situações de ruptura pré-termo de membranas e no trabalho de parto prematuro. Rev Bras Ginecol Obstet 2009;31(8):397-403.
17. Letamo G, Majelantle RG. Factors influencing low birth weight and prematurity in Botswana. J Biodoc Sci 2001; 33(3):391-403
18. Soriano LLora T, Juarranz Sanz M, Valero de Bernabé J, Martinez Hernández D, Calle Purón M, Dominguez Rojas V. Estudio Del bajo peso al nacer em dos áreas sanitárias de Madrid. Medicina General 2002; 43:263-73.
19. Bernal AL. Mechanisms of labor – biochemical aspects. BJOG 2003; 110

(Suppl. 20):39-45.

20. Hauth JC, Andrews WW, Goldenberg RL. Infection-related risk factors predictive of spontaneous labor and birth. *Prenat Neonat Med* 1998; 3:86-90.

21. Johnston VJ, Mabey DC. Global epidemiology and control of *Trichomonas vaginalis*. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21(1):56-64.

22. Centers for Disease Controls and Prevention – CDC. Laboratory practices for prenatal group B streptococcal screening--seven states, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004; 53(23):506-9.

23. Benchetrit LC, Francalanza SE, Peregrino H, Camelo AA, Sanches LA. Carriage of *Streptococcus agalactiae* in women and neonates and distribution of serological types: a study in Brazil. *J Clin Microbiol* 1982;15(5):787-90.

24. Macelin CO, Carvalho DAF, Brites C, Christofalli D, Macelin AO, Francalanza SEL, et al. Isolamento do *Streptococcus agalactiae* de gestantes na região de Londrina PR. *Rev Bras Ginecol Obstet* 1995;17(9):915-8.

25. Simões JA, Giraldo PC, Ribeiro Filho AD, Faundes A. Prevalência e fatores de risco associados à infecções cérvico-vaginais durante a gestação. *Rev Bras Ginecol Obstet* 1996; 18(6):459-67.

26. Figueiró-Filho EA, Bispo AMB, Vasconcelos MM, Maia MZ, Celestino FG. Infecção do trato urinário na gravidez: aspectos atuais. *Femina* 2009; 37(3): 165-71.

4.2. Artigo 2

SECRETORY IgA LEVELS IN THE COLOSTRUM OF MOTHERS OF FULL TERM AND PRETERM PREGNANCIES WITH OR WITHOUT UROGENITAL INFECTION

Authors: **Araújo ED, *Giraldo PC, **Gonçalves AKS, *Amaral RL, *Pitta DR,
*Campos EA

Affiliations:

*UNICAMP- Universidade Estadual de Campinas, Campinas-SP, Brasil

**UFRN - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal-RN, Brasil

Address for correspondence:

Paulo César Giraldo

Department of Obstetrics and Gynecology
Faculty of Medical Sciences, PO Box 6111
University of Campinas – UNICAMP
Zip Code 13083-970, Campinas, SP, Brazil.
Phone and FAX: 55-19-3521 9306
e-mail: giraldo@unicamp.br

Trabalho submetido para publicação na revista: European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology

Introduction

Breastfeeding constitutes the best form of nutrition for newborns, preventing malnutrition and infections. Breast milk is linked to survival of the species since it is much more than a source of nourishment. It cannot simply be substituted without hindering child development nutritionally, immunologically and mainly emotionally (1,2).

Breast milk production presents three distinct phases characterized by the secretion of colostrum, foremilk and mature milk. Colostrum consists of a thick yellowish liquid containing several biochemical factors, secretory antibodies and immunocompetent cells. Foremilk is generally produced between the 5th and 14th day of lactation and mature milk appears after this period (3).

The chemical composition of breast milk exhibits variations between individuals as well as within the same individual in different periods of lactation. This is also true between samples collected from mothers of underweight full term newborns (FTNB) (4).

All classes of IgA are present in human milk, a higher concentration is always found in colostrum (5).

IgA is the main immunoglobulin of external secretions. Secretory IgA (SIgA) is produced by plasmocytes in the lamina propria mucosae as a dimer whose subunits are linked by means of the Fc portion of the J polypeptide chain (joining chain). When passing through the epithelial cell it bonds to a receptor secreted jointly with the IgA at the surface, the secretor component, which increases its resistance to proteolytic enzyme digestion and pH alterations (6).

Maternal defense mechanisms aim to balance the relationships between

microorganisms and the fetal environment, modifying the local and systemic conditions as a result. The vaginal, cervical, systemic and other mucosal immune responses are the most important means of combating infection. The antibodies in breast milk counter infectious agents and other exogenous antigens acquired during infancy in the maternal environment. It is known that FTNB and especially preterm newborns (PTNB) need a maternal presence to survive initially. Breastfeeding creates an intimate bond between mother and child which influences the development and protection of the baby (7, 8).

Several variables can alter the concentration of IgA in the colostrum. Prematurity and UGI have been found to be one of these factors. Studies show that the colostrum of mothers of PTNB has a significantly higher concentration of SIgA than that of mothers of FTNB (10, 11). No hypothesis is suggested, however, concerning whether this increase is due to a natural protection related to gestation age or a condition resulting from UGI, an important factor which induces labor. This study aims to quantify the IgA levels found in the maternal colostrum of FTNB mothers as well as PTNB, and test for any existing association with UGI.

Subjects and Methodology

This study involved 72 subjects followed at the Maternity of the Federal University of Rio Grande do Norte-UFRN, from January to June of 2009. The objective was to correlate the concentration (mg/dL) of total SIgA from the colostrum samples taken on the second day after birth with urogenital pathologies.

The subjects formed the first group, 34 puerperal with PTNB, whose

gestation was terminated at 36,6 weeks or less (confirmed through last date of menstruation and/or first trimester ultrasound as well as confirmed by the Capurro index), and the second group, 38 puerperal with FTNB, whose gestation was terminated between 37 and 42 weeks.

After the protocol was approved by the Research Ethics Commission, the selected women were personally interviewed by the main researcher and were only included in the study after signing a term of informed consent.

On hospital admittance, the pregnant women underwent a gynecological exam during which urinary, vaginal, and perianal samples were taken for microbiological study. Urinary infection with microorganism isolation was identified through means of CLED and MacConkey culture. Isolated bacteria were identified based on biochemical proof acquired with MicroScan® automated equipment. Bacterial Vaginosis (BV) was identified using the AMSEL criteria, while Vaginal Candidiasis was identified using direct microscopic examination colored with Gram and/or by means of a selective culture in Sabouraud medium. Vaginal Trichomoniasis was found using direct microscopic examination, whereas the presence of group B Streptococcus was determined in rectal and vaginal secretion cultures (Todd-Hewitt medium).

Colostrum samples were taken within the first 48 hours after childbirth, under the care of the main researcher. Samples were collected in 15ml conical Falcon tubes, using manual pressure, transported in a thermal fridge such to maintain the temperature constant, and then centrifuged to separate the liquid. The test tubes containing the samples were submitted to high-speed centrifuge (2.100 G for 25 minutes) to separate the samples into three phases: the upper layer made of lipids, the middle layer, made of serum, and the lower layer, made

of colostrums cells. The lipid layer was removed, while the liquid phase was used to carry out the IgA analysis by means of Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) (12).

Description of the Elisa Technique Trials

First, 100µl of the purified anti-IgA capture antibody (Sigma, USA) was pipette, at a concentration of 5µl/ml, in each well of the 96 well plates. The latter was then covered with plastic film and left in a humid chamber for 16 hours at 4°C and then washed four times with a buffer solution: PBS (phosphate buffered saline) pH 7.4 – Tween 20 0.1%. The samples and controls were diluted in a buffer solution (PBS-NaCl (sodium chloride) 0.35M – Tween 20 0.2%) into four serial dilutions starting from dilution 1:100.000 until 1:800.000 at a ratio of 2. Human secretory IgA (Sigma, USA) was used as a standard, in the concentration of 3.9 to 250µl/ml. A colostrum pool and a known concentration of human SIgA were used as positive controls for the reaction. The wells were filled with 100µl of the standard, positive control, and sample material. The plate was incubated for 2 hours at 37° C and washed 3 times with a washing base solution. Following this, 100µl was added to each anti-IgA well, marked with peroxidase (Sigma, USA), 1:5000 in the dilution base solution of the samples. The plate was incubated for 1 hour and 30 minutes at 37° C. The plate was again washed 3 times with the washing base solution, and immediately after 100µl of the substrate (0.1 M citrate-phosphate base solution, pH 5.0; H₂O₂ at 30%; and OPD (Ortho phenylenediamine – Sigma, USA at 10mg)) was added to each well. The plate was incubated in the dark at room temperature for 30 minutes before 50µl of H₂SO₄ 2.5 N was added to each well. The reading of the plate was done in an

Elisa reader (ELx- 800 Bio Tek instruments), at the wave length of 492nm.

The total IgA concentration of the colostrum samples were determined from the standard curve values of human IgA carried out in each trial and expressed in mg/dl. The Epi-info program was used to calculate the value of each sample concentration.

Results

The subjects in this study included 34 mothers of PTNB with an average age of 25 years, 29 (85.3%) being Caucasian, and only 4 (11.8%) smokers. All women were married, with a fixed partner. The average number of consultations was 6.3. Among the 38 mothers of FTNB, the average age was 24 (24.6) years, while 30(78.9%) were Caucasian and only 1(2.6%) smokers. All women were married with a fixed partner. The average number of consultations for these women was 6.8.

No significant differences were found between the variables of the socio-demographic analysis between both groups. All p values were found to be greater than 5%, the chosen level of significance for this study (Table 1).

In Table 2 it can be observed that the average level of SIgA was 1051.3 mg/dL in the colostrum of PTNB mothers, with standard deviation (sd) =1112.1. The prevalence of vaginal infections was 50.0 %, 17.6% attributed to Candidiasis, 32.4% to UTI, 38.2% to BV and 5.9% to Streptococcus. Among the group of mothers with FTNB, the IgA levels were 396.3 mg/dL, with sd= 319.9. Vaginal infections were present in 52.6% of cases, 26.3% attributed to Candidiasis, 15.8% to UTI, BV 31.6% and Streptococcus 15.8 %. No statistically significant difference was found between the different infections.

In Table 3, we can see that the average levels of secretory IgA encountered in the colostrum were significantly higher in the group of mothers with PTNB (1051.3 mg/dL $\pm$ 1112.1) than in the group of mothers with FTNB (396.3 mg/ dL $\pm$ 319.9), with a p value of $p < 0.0001$. When the average concentrations of IgAs in the colostrum of all the mothers (FTNB + PTNB) testing positive for vaginal infections were compared with the average concentration of secretory IgA in the colostrums of all the mothers (FTNB + PTNB) testing negative for vaginal infections, no statistically significant difference was found.

Discussion

Premature births are an important perinatal problem due to their significant association with morbidity and mortality at such an early stage of life (13). Its prevalence is high and found to be increasing in developed countries (14) as well as in some Brazilian cities (15, 16).

Avoiding prematurity is one of the main goals in prenatal assistance. Meanwhile, the difficulty in preventing premature childbirth stems from the multiplicity of causes and factors resulting from such complex physiopathology.

Some studies point to the fact that premature childbirth is more common among women with vaginal micro flora alterations. It is however still unknown whether vaginal infections truly prematurely induce the process of childbirth (17, 18).

This study found a higher prevalence of vaginal infection in FTNB mother 52.6%, and 50.0% in PTNB mothers. This difference might be related to a closer medical follow up of the latter group during the prenatal period, wherein more appointments were made, risk factors were reduced and adequate treatment was provided.

No significant difference was found between the socio-demographic variables which were analyzed in both groups, even though great age disparity was noted among the women studied which ranged from 14 to 41 years old.

The prevalence of specific infections in the PTNB group and the FTNB group was as follows: Candidiasis was present in 17.6% and 26.3% of cases, UTI in 32.4% and 15.8%, BV in 38.2% and 31.6%, while Group B Streptococcus was found in 5.9% and 15.8 % respectively.

BV is one of the most common genital infections and is associated with adverse results in pregnancy. In a study involving 541 pregnant women aiming to correlate the presence of BV with premature childbirth, BV was diagnosed in 19% of the women (19). In this study the latter was found to be the most prevalent infection in both groups, even though no significant difference was found between the groups. Urinary tract infection, Streptococcus and Candidiasis were also found to show no significant difference between both groups of women.

The literature suggests that infections which induce prematurity actually occur very early on during pregnancy, and are undetected for months until the moment of childbirth (20, 21). Since this study diagnosed infection at the beginning of labor it cannot be confirmed that the premature births were associated with these types of infections.

Similar to other studies, this study found IgA levels in the colostrum of the PTNB mothers to be significantly higher than that of FTNB mothers (10, 11, 22).

Further research is necessary to determine and verify the factors which could influence some pregnant women to have highly elevated concentrations of IgA in comparison to others. Groer et al. (10) published results similar to ours: they did not find a positive association between urogenital infections and increased levels of IGA.

The latter elevation in IgA levels seems to be an immunological adaptation which depends on the necessities of the newborn. Premature babies have greater immunological needs, which are fulfilled by the greater concentrations of secretory IgA in the colostrums of the mother's milk.

Acknowledgments

This study was financed by the Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) (Processo nº 2008/04212-4).

Table 1. - Socio-demographic variables in pre term and full term mothers

Socio demographic Variables	Pre-Term (n=34)	Full term (n=38)	p-value (OR)	I.C (95%)
Age ($\bar{X} \pm sd$)	25.0(8,0)	24.6(6,6)	0.9865**	[23.07 – 26.48]
Caucasian n (%)	29(85.3)	30(78.9)	0.6950*	1.55 [0.73 – 0.91]
Marital status n (%)	34(100.0)	38(100.0)	1.000	
Smoker n (%)	4(11.8)	1(2.6)	0.2902*	4.93 [0.01 – 0.13]
Nº Consultations n(%)	6.3(2.1)	6.8(3.4)	0.5387**	[5.89 – 7.25]

*Pearson Chi-squared Test with Yates corrections

** Mann Whitney Test

Table 2.

Prevalence of UGI and concentration of SIgA (mg/dL) in PTNB and FTNB mothers

Variables	Pre-Term (n=34)	FullTerm (n=38)	p-value	(OR)	I.C (95%)
IgAs ($\bar{X} \pm dp$)	1051.3(1112.1)	396.3(319,9)	<0.0001**		[503.90 – 907.27]
Vaginal infect.(%)	17(50.0)	20(52.6)	0.989*	0.90	[0.40 – 0.63]
Candidiasis (%)	6(17.6)	10(26.3)	0.549*	0.60	[0.13 – 0.32]
UTI (%)	11(32.4)	6(15.8)	0.169*	2.55	[0,14 – 0.33]
BV (%)	13(38.2)	12(31.6)	0.731*	1.34	[0.24 – 0.46]
GBS (%)	2(5.9)	6(15.8)	0.337*	0.33	[0.04 – 0.18]

* *Pearson Chi-squared Test with Yates corrections*** *Student-t test*OR (*Odds Ratio*)

Table 3. Comparing the levels of IgAs mg/dL in the colostrum of PTNB and FTNB mothers, in the presence and absence of urogenital infections

Variables	N	Average	sd	Median	Minimum value	Maximum value	p-value	I.C (95%)
Type of birth	Pre term	4	1051.3	1112.1	890.2	55.3	0.0001	[663.22 – 1439.30]
	Full term	3	396.3	319.9	285.9	32.7		[291.14 – 501.44]
Vaginal infec	Positive	7	716.2	1103.6	382.5	55.3	0.9148	[348.25 – 1084.18]
	Negative	5	694.3	498.4	615.9	32.7		[523.15 – 865.54]
UTI	Positive	7	1049.9	1536.6	538.3	82.00	0.0579	[259.82 – 1839.91]
	Negative	5	599.2	469.1	446.9	32.7		[472.34 – 725.99]
BGS	Positive		469.5	295.7	374.9	113.9	0.4130	[222.22 – 716.69]
	Negative	4	735.1	901.4	479.7	32.7		[509.94 – 960.26]
BV	Positive	5	586.7	418.8	536.9	32.7	0.3953	[413.86 – 759.60]
	Negative	7	768.8	1016.7	446.9	55.3		[470.28 – 1067.32]
Candidiasis	Positive	3	989.2	1572.2	627.4	82.00	0.1350	[151.40 – 1826.91]
	Negative	3	624.6	496.7	430.5	32.7		[491.54 – 757.58]

* Student- t test

Obs: Positive = mothers of PTNB+FTNB with infections

Negative = mothers of PTNB+FTNB no infections

References

1. American Academy of Pediatrics - Work group on breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. Pediatrics 1997;100:1035-9.
2. Oddy WH. Breastfeeding protects against illness and infection in infants and children: a review of the evidence. Breastfeed Rev 2001;9(2):11-8.
3. Walker A. Breast Milk as the gold standard for protective nutrients. J Pediatr 2010;156(2Suppl):53-7.
4. Marques RFSV, Lopez FA, Braga JA.P. O crescimento de crianças alimentadas com leite materno exclusivo nos primeiros 6 meses de vida. Jornal de Pediatria 2004;80:99-105.
5. Goldman AS, Ogra PL. Anti-infectious and Infectious Agents in Human Milk. In: Ogra PL, Laman ME, Bienenstock, J Mestecky J, Srober W, McGhee, JR. (eds). Mucosal Immunology. 2 ed. New York: Academic Press 1999;96:1511-21.
6. Carbonare S.B., Carneiro-Sampaio M.M.S. Composição do Leite Humano: aspectos imunológicos. In: Rego J.D. Alimentação Materno. Rio de Janeiro: Atheneu 2001.
7. Fagarasan S, Honjo T. Regulation of IgA synthesis at mucosal surfaces. Current Opinion in Immunology 2004;16:277-283.
8. Brandtzaeg P. The Mucosal Immune System and Its Integration with the Mammary Glands. The Journal of Pediatrics 2010;156(2) Suppl.1:S8-S15.
9. Striker GA, Casanova LD, Nagao AT. Influence of type of delivery on A, G and M immunoglobulin concentration in maternal colostrums. J Pediatr (Rio J) 2004;80(2):123-8.

10. Groer M, Davis M, Steele K. Associations between human milk SIgA and maternal immune, infectious, endocrine, and stress variables. *J Hum Lact.* 2004 May;20(2):153-8 quiz 159-63.
11. Araújo ED, Gonçalves AK, Cornetta MC, Cunha H, Cardoso ML, Morais SS, et al. Evaluation of the secretory immunoglobulin A levels in the colostrum and milk of mothers of term and pre-term newborns. *Bras J Infect Dis* 2005; 9(5):357-62.
12. Nagao AT, Ramos OL, Pereira AB. Immunoassays of secretory IgA and secretory component. *Braz J Med Biol Res.* 1990;23: 211-224.
13. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet.* 2008 Jan;19;371(9608):261-9.
14. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 2008 Jan;5;371(9606):75-84.
15. Bettiol H, Rona RJ, Chinn S, Goldani M, Barbieri MA. Factors associated with preterm births in southeast Brazil: a comparison of two birth cohorts born 15 years apart. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2000;14(1):30-8.
16. Barros FC, Victora CG, Barros AJ, Santos IS, Albernaz E, Matijasevich A, et al. The challenge of reducing neonatal mortality in middle-income countries: findings from three Brazilian birth cohorts in 1982, 1993, and 2004. *Lancet.* 2005 Mar;5-11;365(9462):847-54.
17. McDonald HM, O'Loughlin JA, Jolley P, Vigneswaran R, McDonald PJ. Vaginal infection and preterm labour. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98:427-35.
18. Goldenberg RL, Andrews WW, Yuan AC, MacKay HT, St. Louis ME. Sexually transmitted diseases and adverse outcomes of pregnancy. *Clin Perinatol* 1997; 24:23-41.

19. Carvalho MHB, Bittar RE, Silva Maganha PPA, Pereira SV, Zugaib M. Associação da vaginose bacteriana com parto prematuro espontâneo. Ver Bras Ginecol Obstet 2001;23(8):529-33.
20. Letamo G, Majelantle RG. Factors influencing low birth weight and prematurity in Botswana. J Biodoc Sci 2001;33(3):391-403
21. Soriano LLora T, Juarranz Sanz M, Valero de Bernabé J, Martinez Hernández D, Calle Purón M, Dominguez Rojas V. Estudio Del bajo peso al nascer em dos áreas sanitárias de Madrid. Medicina General 2002;43:263-73.
22. Ballabio C, Bertino E, Coscia A, Fabris C, Fuggetta D, Molfino S, et al. Immunoglobulin-A profile in breast milk from mothers delivering full term and preterm infants. Int J Immunopathol Pharmacol. 2007 Jan-Mar;20(1):119-28.

5. Discussão

Há vários estudos que associam as infecções geniturinárias ao parto prematuro (2,28,68,69,77,78).

As infecções intrauterinas mais associadas à prematuridade são aquelas que ocorrem antes das 30 semanas do período gestacional, não sendo comum a associação de infecção com a prematuridade no final da gestação (34-36 semanas de gestação) (22).

Nesse trabalho, inicialmente foram alocados 94 casos, sendo 49 gestantes em trabalho de parto pré-termo e 45 em trabalho de parto a termo.

Foi encontrada uma maior prevalência de infecções vaginais nas gestantes pertencentes ao grupo de trabalho de parto a termo (53,3%) que nas gestantes de trabalho de parto pré-termo (49,0%), não havendo diferença significativa entre os dois grupos. Possivelmente, esse resultado do grupo de trabalho de parto a termo, se deva a um melhor acompanhamento dessas gestantes durante o pré-natal, com mais consultas, tratamentos adequados, postergando o final da gravidez.

A tricomoniase, nas últimas décadas, vem apresentando uma redução no número de casos, como nesse trabalho, que se mostrou também insignificante com apenas um caso em cada grupo de gestantes. Essa realidade está provavelmente ocorrendo como consequência dos tratamentos adequados e melhores condições de saúde da população (70)

Os resultados encontrados para a vaginose bacteriana identificaram elevados percentuais nos dois grupos de gestantes estudadas, 34,7% nas de parto pré-termo e de 28,9% nas gestantes de trabalho de parto a termo, não

apresentando diferença significativa entre si, portanto não se pode afirmar, que o parto pré-termo estivesse associado com a presença da infecção.

A prevalência de estreptococos entre as gestantes de parto pré-termo (6,1%) e entre as de parto a termo (15,6%), encontradas na pesquisa, não apresentaram diferenças significativas entre si, porém apresentaram concordância com outros trabalhos que identificaram valores da frequência de colonização do estreptococo, que variaram entre 5% e 35%, durante a gravidez, estando na dependência das diferenças socioculturais, geográficas, com as metodologias bacteriológicas empregada, sítio e época da coleta (71).

Entre a infecção causada pela *Cândida albicans*, a prevalência foi positiva em 20,4% das gestantes de parto pré-termo e em 28,9% das gestantes de parto a termo, não apresentando diferença significativa entre os dois grupos de mães estudados.

A frequência e a gravidade das infecções urinárias durante a gravidez têm sido reconhecidas há mais de um século. Além de constituírem problema relativamente comum no período gestacional, muitas questões sobre esse assunto ainda permanecem controversas e tornam-se motivo de investigação clínica (72).

Para se reduzir as taxas de infecção urinária e suas complicações durante a gravidez, o seu diagnóstico e tratamento devem ser considerados em diversos pontos da assistência obstétrica. Nesse Grupo de gestantes, a presença de ITU foi elevada tanto nas mães de RNPT, com 36,7%, quanto nas mães de RNT, apresentando uma prevalência de 22,2%. Esses resultados são preocupantes pelas possíveis complicações na gravidez, durante o trabalho de parto e consequências para o recém-nascido.

Não foram encontradas associações com as infecções urogenitais entre as variáveis sociodemográficas estudadas, como idade materna, estado conjugal, cor da pele e tabagismo.

A redução da prematuridade é uma das principais metas a ser alcançada na assistência ao pré-natal. No entanto, a dificuldade na prevenção do parto prematuro advém da multiplicidade de causas e fatores desencadeantes e da complexa fisiopatologia. Existem evidências de que o parto prematuro é mais frequente entre gestantes com alteração da microflora vaginal. Porém, ainda é controverso se a infecção vaginal é realmente a causa do desencadeamento do parto prematuro (73).

A prematuridade e as infecções urogenitais têm sido estudadas como um dos fatores que pode alterar a concentração da imunoglobulina IgAs no colostro e leite das puérperas, especialmente das mães dos RNPT (43).

Para verificar a existência da associação entre as infecções urogenitais e a concentração de IgAs, esse estudo deu continuidade e condicionou a escolha das puérperas pelas que expressaram colostro somente no segundo dia de puerpério, para possibilitar uma melhor homogeneização dos resultados.

Das 94 gestantes iniciais em trabalho de parto a termo e pré-termo, apenas as 72 puérperas que expressaram colostro no segundo dia de puerpério, continuaram no estudo.

Nesse grupo foi observada uma maior prevalência de infecções vaginais nas puérperas de RNT, de 52,6% e, de 50,0% nas puérperas de RNPT. Possivelmente, essa maior prevalência, esteja relacionada a um melhor acompanhamento desse grupo durante o pré-natal, com mais consultas, redução

dos fatores de risco e tratamentos adequados.

Entre as variáveis sociodemográficas analisadas entre os dois grupos de puérperas, não foram encontradas diferenças significativas, apesar de haver uma grande dispersão nas idades das mulheres em estudo, que variaram de 14 a 41 anos.

Com relação a prevalência das infecções específicas, considerando os casos de puérperas de RNPT e puérperas de RNT, a prevalência da Candidíase foi de 17,6% e 26,3%; de ITU, foi de 32,4% e 15,8%; da VB foi de 38,2% e 31,6% e do Estreptococo do grupo B, foi de 5,9% e de 15,8% respectivamente.

A vaginose bacteriana é uma das infecções genitais mais comuns e está associada a resultados adversos na gestação. Em um estudo realizado com 541 gestantes, com o objetivo de relacionar a presença de vaginose bacteriana com a ocorrência de parto prematuro, a VB foi diagnosticada em 19% das gestantes (74). Nesse estudo foi à infecção mais prevalente nos dois grupos, porém sem apresentar diferença significativa entre si. A infecção do trato urinário, a presença do estreptococo e da candidíase também não apresentaram diferenças significativas entre os dois grupos de puérperas.

Existem evidências sugerindo que a infecção determinante da prematuridade ocorre na verdade, muito cedo na gravidez e se mantém sem diagnóstico por meses até o momento do parto (68). Como nessa pesquisa a infecção foi diagnosticada no início do trabalho de parto, não se pode afirmar que o parto pré-termo esteve associado com a presença dessas infecções.

Os níveis de IgA nos colostros das mães de RNPT foram significativamente mais elevados que as concentrações nos colostros das mães de RNT, como

comprovado em outros estudos (64,75).

Concordando com os nossos achados, Groer et al. (75) também não encontraram uma associação positiva entre infecções urogenitais e acréscimo nos níveis de IgAs. Com o objetivo de verificar os fatores que podem influenciar algumas puérperas a terem concentrações de IgAs muitas vezes mais elevadas que outras, são necessárias outras pesquisas.

Essa elevação nos níveis de IgAs nos colostros das mães de RNPT parece ser uma vantagem adaptativa imunológica que depende das necessidades do recém nato. Os RNPT, necessitam de um maior aporte imunológico, que é fornecido pelas maiores concentrações de IgAs total encontradas no colostro e leites de suas mães.

Apesar dos grandes esforços médicos, dos recursos terapêuticos e intervenções de saúde pública para reduzir a prematuridade, sua incidência tem aumentado nas últimas duas décadas. Embora haja divergências, a hipótese que associa uma infecção ao nascer prematuro é a de que os próprios microorganismos ou suas toxinas, como endotoxinas (lipopolissacarídeos) podem alcançar a cavidade uterina durante a gestação pela corrente sanguínea, a partir de um foco não-genital ou por meio de uma rota ascendente do trato genital inferior. Esses microorganismos ou seus produtos, ao interagirem, provavelmente na decídua estimulam a produção de mediadores químicos inflamatórios – as prostaglandinas (PGE2) e o fator de necrose tumoral pela gestante, que alcançam níveis elevados, durante a presença de processos infecciosos, estimulando ao TPP (32,34,35,36).

Um dos pontos nebulosos na epidemiologia do nascimento pré-termo é o

fato de que algumas mulheres experimentarem o estímulo infeccioso, mas este isoladamente não é capaz de ativar a cascata inflamatória e desencadear parto prematuro. É proposto que cascata inflamatória só seria ativada em mulheres predispostas geneticamente. Desse modo, mulheres geneticamente predispostas a responder a infecções com uma intensa resposta inflamatória podem ter risco aumentado de ter um parto pré-termo. No entanto, ainda são escassos os trabalhos que investigam os aspectos genéticos envolvidos na epidemiologia do nascimento pré-termo. A suscetibilidade genética é importante para considerar se uma mulher que é portadora de uma determinada variação genética tem maior risco de ser afetada por um determinado evento (76).

6. Conclusões

- 6.1. Apesar da elevada prevalência de diferentes infecções genitais intrapartais, estas não tiveram influência sobre os níveis de IgAs.
- 6.2. Houve uma maior prevalência de infecções urogenitais durante o trabalho de parto nas gestações a termo do que nas gestações pré-termo, porém não se evidenciaram diferenças significativas entre os grupos pesquisados.
- 6.3. Os níveis de IgAs no colostro de mães de RN pré termo foram significativamente mais elevados que os encontrados em mães de RN a termo.

7. Referências Bibliográficas

1. Slattery MM, Morrison JJ. Preterm delivery. *Lancet* 2002; 360:1489-97.
2. Cram LF, Zapata MI, Toy EC, Baker B. Genitourinary infections and their association with preterm labor. *Am Fam Physician* 2002; 65:241-8.
3. Shapiro-Mendoza CK, Tomashek KM, Kotelchuck M, Barfield W, Nannini A, Weiss J et al. Effect of Late-Preterm Birth and Maternal Medical Conditions on Newborn Mortality Risk. *Pediatrics* 2008;121:223-32.
4. Tucker J, McGuire W. Epidemiology of preterm birth. *BMJ* 2004; 329:675-8.
5. WHO. World Health Organization. Manual of the International Statistical Classification of Diseases, Injuries, and Causes of Death. 9th Rev. 1977. Geneva. World Health Organization. p.773.
6. Moutquin J. Classification and heterogeneity of preterm birth. *Br J Obstetric Gynecol*, 2003;110(suppl 20):30-3.
7. Lamont R, Husslein P. Introduction. *BJOG* 2003;110(Suppl. 20):1-1.
8. Zachariasen RD, Dennison DK. Periodontal disease and preterm low birth weight deliveries. *J Gt Houst Dent Soc* 1998; 70:16-9.
9. Lumley J. Defining the problem: the epidemiology of preterm birth. *BJOG* 2003; 110(Suppl. 20):3-7.
10. Williams CE, Davenport ES, Sterne JA, Sivapathasundaram V, Fearne JM, Curtis MA. Mechanisms of risk in preterm low-birthweight infants. *Perodontogy* 2000; 23:142-50.
11. Di Renzo, GC, Anceschi MM, Gori F Cosmi EV Guidetti R. Etiologia. In: Pinotti, JA, Sabatino, JH. *Medicina perinatal*. Campinas: Editora UNICAMP; 1987:32-44.

12. Silva Filho AR. Prevenção e tratamento do parto pré-termo. *Femina* 2000; 28:209-15.
13. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Mechanisms of disease: intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med*. 2000; 342:1500-7.
14. Dizon-Townson DS. Preterm labour and delivery. A genetic predisposition. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001; 2(Suppl. 2):57-62.
15. Hillier SL, Martius J, Krohn M, Kiviat N, Holmes KK, Eschenbach DA. A case control study of chorioamnionic infection and histologic chorioamnionitis in prematurity. *N Engl J Med* 1988; 319:972-8.
16. Gibbs RS, Romero R, Hillier SL, Eschenbach DA, Sweet RL. A review of premature birth and subclinical infection. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:1515-28.
17. Hill GB. Preterm birth: associations with genital and possibly oral microflora. *Ann Periodontol* 1998; 3:222-32.
18. Offenbacher S. Maternal periodontal infections, prematurity, and growth restriction. *Clin Obstet Gynecol* 2004; 47:808-21.
19. Mueller-Heubach E, Rubinstein DN, Schwarz SS. Histologic chorioamnionitis and preterm delivery in different patient populations. *Obstet Gynecol* 1990; 75:622-6.
20. Watts DH, Krohn MA, Hillier SL, Eschenbach DA. The association of occult amniotic fluid infection with gestational age and neonatal outcome among women in preterm labor. *Obstet Gynecol* 1992; 79:351-7.
21. Cassell G, Hauth J, Andrews WW, Cutter GR, Goldenberg R. Chorioamnion colonization: correlation with gestational age in women delivered following spontaneous labor versus indicated delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:425-64.
22. Hauth JC, Andrews WW, Goldenberg RL. Infection-related risk factors predictive of spontaneous labor and birth. *Prenat Neonat Med* 1998; 3:86-90.
23. Friese K. The role of infection in preterm labour. *BJOG* 2003; 110 (Suppl. 20):52-4.

24. Ramsey PS, Lieman JM, Brumfield CG, Carlo W. Chorioamnionitis increases neonatal morbidity in pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2005 ; 192(4):1162-6.
25. Romero R, Mazor M. Infection and preterm labor. *Clin Obstet Gynecol* 1988a; 31:553-84.
26. Romero R, Quintero R, Oyarzun E, Wu YK, Sabo V, Mazor M, et al. Intraamniotic infection and the onset of labor in preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1988b; 159:661-6.
27. Romero R, Sirtori M, Oyarzun E, Avila C, Mazor M, Callahan R, et al. Infection and labor. V. Prevalence, microbiology, and clinical significance of intraamniotic infection in women with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:817-24.
28. Romero R, Espinoza J, Chaiworapongsa T, Kalache K. Infection and prematurity and the role of preventive strategies. *Semin Neonatol* 2002; 7:259-74.
29. Haram K, Mortensen JHS, Wollen A-L. Preterm delivery. An overview. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:687-704.
30. Roitt I, Brostoff J, Male D. *Imunologia*. 6 ed. São Paulo: Editora Manole, 2003. 429p
31. Gorczynski R, Stanley J. *Imunologia clínica*. Rio de Janeiro: Reichmann, 2001. 355p.
32. Abbas, Abul K. *Imunologia celular e molecular*. 6^a. ed. Rio de Janeiro: Elsevir, 2008. 248p.
33. McGuirk P, Mills K.C. Pathogen-specific regulatory T cells provoke a shift in the Th1/Th2 paradigm in immunity to infectious diseases. *Trend Immunol* 2002; 23(9):205-11.
34. Bernal AL. Mechanisms of labour – biochemical aspects. *BJOG* 2003; 110 (Suppl. 20):39-45.

35. Winkler M. Role of cytokines and other inflammatory mediators. BJOG 2003; 110 (Suppl. 20):118-23.
36. Brandtzaeg P, Johansen FE. Mucosal B cells: Phenotypic characteristics, transcriptional regulation, and homing properties. Immunol Rev 2005; 206:32- 63.
37. Fagarasan S, Honjo T. Regulation of IgA synthesis at mucosal surfaces. Curr Opin Immunol 2004; 16:277-83.
38. Walker A. Breast Milk as the gold standard for protective nutrients. J Pediatr 2010; 156(Suppl. 2):53-7.
39. Marques RFSV, Lopez FA, Braga JAP. O crescimento de crianças alimentadas com leite materno exclusivo nos primeiros 6 meses de vida. Jornal de Pediatria 2004;80:99-105.
40. Goldman AS, Ogra PL. Anti-infectious and Infectious Agents in Human Milk. In: Ogra PL, Laman ME, Bienenstock J, Mestecky J, Srober W, McGhee JR. (eds). Mucosal Immunology. 2^a ed. New York: Academic Press 1999 96:1511- 21.
41. Brandtzaeg P. The Mucosal Immune System and Its Integration with the Mammary Glands. J Pediatr 2009;156(2),Suppl.1;S8-S15.
42. Massacand JC, Kaiser P, Ernst B, Tardivel A, Burki K, Schneider P, Harris NL. Intestinal bacteria condition dendritic cells to promote IgA production. PLoS ONE 2008; 3:e2588.
43. Striker GA, Casanova LD, Nagao AT. Influence of type of delivery on A, G and M immunoglobulin concentration in maternal colostrums. J Pediatr (Rio J) 2004;80 (2):123-8.
44. Garland SM, Chuileannáin FN, Satzke C, Robins-Browne R. Mechanisms, organisms and markers of infection in pregnancy. J Reprod Immunol 2002; 57:169-83.
45. Usui R, Ohkuchi A, Matsubara S, Izumi A, Watanabe T, Suzuki M, et al. Vaginal lactobacilli and preterm birth. J Perinat Med 2002; 30(6):458-66.

46. Genc MR, Ford CE. The clinical use of inflammatory markers during pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010; (2):116-21.
47. Biggs WS, Williams RM. Common gynecologic infections. *Prim Care* 2009; 36(1):33-51.
48. Nelson DB, Macones G. Bacterial Vaginosis in Pregnancy: Current Findings and Future Directions. *Epidemiol Rev* 2002;24:102-8.
49. Donders G. Diagnosis and management of bacterial vaginosis and other types of abnormal vaginal bacterial flora: a review. *Obstet Gynecol Surv* 2010; 65(7):462-73.
50. Keane F, Ison CA, Noble H, Estcourt C. Bacterial vaginosis. *Sex Transm Infect* 2006; 82(Suppl IV):iv16–iv18.
51. Witkin SS, Linhares IM, Giraldo P. Bacterial flora of the female genital tract: function and immunoregulation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007; 21:347-54.
52. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen KCS, Eschenbach D, Holmes KK. Nonspecific vaginitis: Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med* 1983; 74:14-22.
53. Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA, Krohn MA, Gibbs RS, Martin DH, et al. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low- birthweight infant. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333:1737-42.
54. Simões JA, Giraldo PC, Cecatti JG, Camargo RPS, Faúndes A. Complicações perinatais em gestantes com e sem vaginose bacteriana. *RBGO* 1998; 20:437- 41.
55. Fidel PL Jr. Distinct protective host defenses against oral and vaginal candidiasis. *Med Mycol* 2002; 40(4):359-75.
56. Achkar JM, Fries BC. Candida infections of the genitourinary. tract. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23(2):253-73.
57. Young F. Dealing. with trichomoniasis. *J Fam Health Care*. 2006;16(5):153-5

58. Curzik D, Drazancic A, Hrgovic Z. Nonspecific aerobic vaginitis and pregnancy. *Fetal Diagn Ther* 2001; 16(3):187-92.
59. Platt JS, O'Brien WF. Group B streptococcus: prevention of early-onset neonatal sepsis. *Obstet Gynecol Surv* 2003; 58(3):191-6.
60. Mussi-Pinhata MM, Nobre RA, Martinez FE, Jorge SM, Ferlin ML, Gonçalves AL. Early-onset bacterial infection in Brazilian neonates with respiratory distress: a hospital-based study. *J Trop Pediatr* 2004; 50(1):6.
61. Jahromi BN, Poorarian S, Poobarfehee S. The prevalence and adverse effects of group B streptococcal colonization during pregnancy. *Arch Iranian Med* 2008;11(6):654-7.
62. Beraldo C, Brito ASJ, Saridakis HO, Matsuo T. Prevalência da colonização vaginal e anorretal por estreptococo do grupo B em gestantes do terceiro trimestre. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2004; 26:543-9.
63. Nomura, ML; Júnior, RP; Oliveira, UM; Calil, R. Colonização materna e neonatal por estreptococo do grupo B em situações de ruptura pré-termo de membranas e no trabalho de parto prematuro. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2009; 31(8):397-403.
64. Araújo ED, Gonçalves AK, Cornetta MC, Cunha H, Cardoso ML, Morais SS, et al. Evaluation of the Secretory immunoglobulin A levels in the colostrum and milk of mothers of term and pre-term newborns. *Bras J Infect Dis* 2005; 9:357- 62.
65. Allsworth JE, Peipert JF. Prevalence of bacterial vaginosis: 2001-2004 National Health and Nutrition Examination Survey data. *Obstet Gynecol* 2007; 109(1):114-20.
66. Altman DG. *Practical Statistics for Medical Research*. 1ª ed., London: Chapman & Hall; 1991. 661p.
67. Nagao AT, Ramos OL, Pereira AB. Immunoassays of secretory IgA and secretory component. *Braz J Med Biol Res*, 1990; 23: 211- 24.
68. Letamo G, Majelantle RG. Factors influencing low birth weight and prematurity in Botswana. *J Biodoc Sci* 2001; 33(3):391-403.

69. Soriano LLora T, Juarranz Sanz M, Valero de Bernabé J, Martinez Hernández D, Calle Purón M, Dominguez Rojas V. Estudio Del bajo peso al nascer em dos áreas sanitárias de Madrid. *Med Gen* 2002; 43:263-73.
70. Johnston VJ, Mabey DC. Global epidemiology and control of *Trichomonas vaginalis*. *Curr Opin Infect Dis*. 2008; 21(1):56-64.
71. Centers for Disease Controls and Prevention – CDC. Laboratory practices for prenatal group B streptococcal screening--seven states, 2003. 2004; 53(23):506-9.
72. Figueiró-Filho EA, Bispo AMB, Vasconcelos MM, Maia MZ, Celestino FG. Infecção do trato urinário na gravidez: aspectos atuais. *Femina* 2009;37(3):165-71.
73. Goldenberg RL, Andrews WW, Yuan AC, MacKay HT, St. Louis ME. Sexually transmitted diseases and adverse outcomes of pregnancy. *Clin Perinatol* 1997; 24:23-41.
74. Carvalho MHB, Bittar RE, Silva Maganha PPA, Pereira SV, Zugaib M. Associação da vaginose bacteriana com parto prematuro espontâneo. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2001;23(8):529-33.
75. Groer M, Davis M, Steele K. Associations between human milk SIgA and maternal immune, infectious, endocrine, and stress variables. *J Hum Lact* 2004; 20(2):153(8):159-63.
76. Pretorius C, Jagatt A, Lamont RF. The relationship between periodontal disease, bacterial vaginosis, and preterm bith. *J Perinat Med* 2007; 35(2):93-9.
77. Waites KB, Katz B, Schelonka LR. Mycoplasmas and Ureaplasmas as Neonatal Pathogens. *Clinical Microbiology Reviews* 2005;18(4):757-789.
78. Bernal AL. Overview. Preterm labour: mechanisms and management. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2007;7(Suppl 1):S2

8. Anexos

8.1. Anexo 1: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

“Prevalência de infecções urogenitais durante o trabalho de parto termo e pré termo e associação com níveis de IgA secretora no colostro”.

Eu, _____ idade _____
residente _____ na cidade de _____,
_____, portadora da identificação: _____, e registrada no Serviço de Atendimento Ginecológico da Maternidade Escola Januário Cicco- MEJC, em Natal/RN, sob o N.º _____, declaro concordar por minha livre e espontânea vontade em participar desta pesquisa que tem como principal objetivo determinar e comparar os níveis de IgA secretória total em amostras de colostro humano de puerperas com parto a termo e pré-termo com e sem infecção urogenital. Esta pesquisa deverá ser realizada pelo Dr. Edilson Dias de Araujo e pelos Professores Dr. Paulo César Giraldo e Ana Katherine da Silveira Gonçalves. Estou sabendo que serei entrevistada e examinada por profissionais ligados à pesquisa e que uma amostra de colostro será retirada por expressão manual do meu seio. Durante o exame ginecológico será colocado em minha vagina especulo (bico de pato) que poderá causar leve desconforto, este instrumento permitirá coleta de material de dentro da minha vagina para análise das células e microorganismos (fungos, bactérias, etc) aí contidos, por meio de raspagem suave da parede lateral da vagina com swab (cotonete). Poderei abandonar a qualquer momento de participar dessa pesquisa sem perder meu atendimento neste Hospital agora ou no futuro. As informações obtidas na pesquisa não

serão nunca identificadas pelo meu nome. Serei identificada apenas por um número. Receberei o benefício de orientação para tratamento caso seja diagnosticada alguma doença na minha vagina. Tenho o direito de receber resposta sobre qualquer dúvida que eu tenha da pesquisa de que estou participando. Qualquer problema que aconteça poderei entrar em contato com o Dr Edilson Dias de Araújo e a Dra. Ana Katherine da Silveira Gonçalves pelo telefone (84) 99838961 ou (84) 99828237. Se tiver alguma dúvida ou reclamação sobre como esta pesquisa está sendo realizada, posso entrar em contato com a secretária do Comitê de Ética em Pesquisa da MEJC pelo telefone (84) 3215-5990. Natal (RN),_____/_____/_____

Assinatura da paciente

Assinatura do pesquisador

8.2 – Anexo 2: Questionário

“Prevalência de infecções urogenitais durante o trabalho de parto termo e pré termo e associação com níveis de IgA secretora no colostro”

Ficha para coleta de dados

Nº Ordem _____ Nº Registro _____ Data: ____/____/____

IDENTIFICAÇÃO

Nome:	Idade:
Endereço:	
Naturalidade:	Telefone de contato:
Pesquisador:	

VARIÁVEIS SOCIOCOMPORTAMENTAIS

Etnia:	(0). Branca	(1). Não-branca
Escolaridade:	Quantos anos de estudo: _____	
Estado Marital:	() sem parceiro fixo () com parceiro fixo () sem parceiro	
Tipo de trabalho	() pequeno esforço () médio esforço () grande esforço	
Tabagista:	() sim () não. quantos cigarros/dia? _____.	

ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS

Gesta () Para () Normal () Cesárea () Abortos: () espontâneo () provocado () Prematuros () Sim () Não Natimorto () Neomorto () Vivos ()	
Data do último parto:	Gestações: () termo () pré-termo

GESTACÃO ATUAL

Teve ITU nesta gestação () Sim () Não Tratou () sim () não
Teve candidíase nesta gestação () Sim () Não Tratou () Sim () Não
Diagnóstico de vaginose bacteriana nesta gestação () não () sim
Fez tratamento para vaginose bacteriana nesta gestação () não () sim
Fez uso de antibióticos na gestação para outra infecção que não VB () Sim () Não

RESOLUÇÃO DO PARTO

Data da última menstruação: ____ / ____ / ____ Data provável do Parto: ____ / ____ / ____		
Data do parto:	Idade Gestacional:	Prematuro () Sim () Não
USG _____ IG (semanas)		
Fez pré-natal? () Sim () Não. Número de consultas no pré-natal:		
Infecção diagnosticada no pré-natal? () Sim () Não Qual:		
Trabalho de parto prematuro () Não () Sim Tocólise () não () sim		
Trabalho de Parto Inibido: () não () sim		
Tipo de parto: vaginal () cesária ()		
Amniorrexe prematura () não () sim Tempo de bolsa rota: _____ dias _____ horas:		
Corioamnionite () não () sim		

RESULTADO DOS EXAMES ESPECÍFICOS

Infecção urinária: Positivo () Negativo() Não realizado()		
Bacterioscopia()normal()vaginose bacteriana()Candida albicans()Candida não albicans()alteração da flora sem agente()outro patógeno Qual? _____		
ph vaginal:	Testa das aminas:	Gardenerella/Clue cells:
Infecção clínica ou sub-clínica por HPV: ()Positivo ()Negativo ()Não Realizado		
Gonococo: Positivo () Negativo () Clamídia: Positivo () Negativo ()		
Infecção clínica Estreptococos do grupo B: Positivo () Negativo()		
Resultado dos níveis de IgAs: _____		

8.3. – Anexo 3: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE TOCO-GINECOLOGIA
MATERNIDADE ESCOLA JANUÁRIO CICCO

DECLARAÇÃO

Declaro para os devidos fins, que o projeto de pesquisa intitulado “Estudo quantitativo dos níveis de IgA secretora no colostro de puérperas com parto pré termo com e sem infecção urogenital”, obedece aos critérios da Comissão de ética em pesquisa da Maternidade Escola Januário Cicco, do Departamento de Tocoginecologia do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

Natal , 04 de junho de 2007-06-04

Assinatura manuscrita em tinta preta, legível como 'M. Cornetta'.

Professora Dra. Maria da Conceição de Mesquita Cornetta

Comitê de Ética em Pesquisa da Maternidade Escola Januário Cicco

8.4. – Anexo 4: Folha de Rosto do CONEP



MINISTÉRIO DA SAÚDE
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS				FR - 164918	
Projeto de Pesquisa Estudo quantitativo dos níveis de IgA secretória no colostro de puérperas com partos pré-termo com e sem infecção urogenital					
Área de Conhecimento 4.00 - Ciências da Saúde - 4.01 - Medicina - Preve.				Grupo Grupo III	Nível Prevenção
Área(s) Temática(s) Especial(s)				Fase Não se Aplica	
Unitermos IgA secretória, prematuridade, infecção urogenital, leite humano.					
Sujeitos na Pesquisa					
Nº de Sujeitos no Centro 100	Total Brasil 100	Nº de Sujeitos Total 100	Grupos Especiais		
Placebo NAO	Medicamentos HIV / AIDS NAO	Wash-out NAO	Sem Tratamento Específico NAO	Banco de Materiais Biológicos NAO	
Pesquisador Responsável					
Pesquisador Responsável Edilson Dias de Araujo			CPF 106.454.704-49	Identidade 157449	
Área de Especialização BIOANÁLISES			Maior Titulação MESTRE	Nacionalidade BRASILEIRA	
Endereço AV. MIGUEL CASTRO, 1525			Bairro LAGOA NOVA	Cidade NATAL - RN	
Código Postal 59075-740	Telefone / (084) 99838961	Fax (084) 32344605	Email eda@digizap.com.br		
Termo de Compromisso					
Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não.					
Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima.					
Data: 05/11/2007			Assinatura <i>Edilson Dias de Araujo</i>		
Instituição Onde Será Realizado					
Nome Universidade Federal do Rio Grande do Norte - RN		CNPJ 24.365.710/0001-83	Nacional/Internacional Nacional		
Unidade/Órgão Centro de Ciências da Saúde/Departamento de Tocoginecologia		Participação Estrangeira NAO	Projeto Multicêntrico NAO		
Endereço Av. Senador Salgado Filho s/nº - Lagoa Nova		Bairro Caixa Postal - 1666	Cidade Natal - RN		
Código Postal 59.078-970	Telefone (84) 215-3135	Fax (84) 215-3135	Email cepufn@reitoria.ufrn.br		
Termo de Compromisso					
Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.					
Nome: IAPERI SOARES DE ARAUJO			Assinatura <i>Prof. Iaperi Soares de Araujo</i>		
Data: 05/11/2007					
Vinculada					
Nome UNICAMP/Faculdade de Ciências Médicas - SP		CNPJ 04.606.842/5000-13	Nacional/Internacional Nacional		
Unidade/Órgão Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher-CAISM/UNICAMP		Participação Estrangeira NAO	Projeto Multicêntrico NAO		
Endereço Rua Tessália Vieira de Camargo 126		Bairro Barão Geraldo	Cidade Campinas - SP		
Código Postal 13084970	Telefone 19 35218936	Fax 19 35218936	Email cep@fcm.unicamp.br		
Termo de Compromisso					
Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares.					
Nome: Prof. Dr. Osvaldo F. Jassietti			Assinatura <i>Osvaldo F. Jassietti</i>		
Data: 07/12/2007					

O Projeto deverá ser entregue no CEP em até 30 dias a partir de 05/11/2007. Não ocorrendo a entrega nesse prazo esta Folha de Rosto será INVALIDADA.

8.5. – Anexo 5: Carta enviada para: European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology

August, 06, 2010

Dear Sir Editor,

We would like to send for your evaluation the original research report **The prevalence of urogenital infections in pregnant women during preterm and full term labor** to publish in EUROPEAN JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY AND REPRODUCTIVE BIOLOGY. The purpose of this study was to identify the presence of urogenital infection at the start of labor in both full term and preterm pregnancies, as well as quantify the concentrations of Secretory Immunoglobulin A in the colostrum of these women.

Thank you for your time,

Prof. Ana Katherine Gonçalves

8.6. – Anexo 6: Carta enviada para: European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology

August, 06, 2010

Dear Sir Editor,

We would like to send for your evaluation the original research report **Secretory Immunoglobulin a Levels in the Colostrum of Mothers of Full Term and Preterm Pregnancies with or without Urogenital Infection** to publish in EUROPEAN JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY AND REPRODUCTIVE BIOLOGY. The purpose of this study was to identify the presence of urogenital infection at the start of labor in both full term and preterm pregnancies, as well as quantify the concentrations of Secretory Immunoglobulin A in the colostrum of these women.

Thank you for your time,

Prof. Ana Katherine Gonçalves