

RODRIGO PAUPERIO SOARES DE CAMARGO

**IMPACTO DO TRATAMENTO DA VAGINOSE BACTERIANA
RASTREADA NA GESTAÇÃO SOBRE A PREVENÇÃO
DE PREMATURIDADE**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do Título de Mestre em Tocoginecologia

ORIENTADOR: Prof. Dr. JOSÉ ANTONIO SIMÕES

CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. JOSÉ GUILHERME CECATTI

**UNICAMP
2000**

RODRIGO PAUPERIO SOARES DE CAMARGO

**IMPACTO DO TRATAMENTO DA VAGINOSE BACTERIANA
RASTREADA NA GESTAÇÃO SOBRE A PREVENÇÃO
DE PREMATURIDADE**

**UNICAMP
2000**

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Aluno: RODRIGO PAUPERIO SOARES DE CAMARGO

Orientador: Prof. Dr. JOSÉ ANTONIO SIMÕES

Co-Orientador: Prof. Dr. JOSÉ GUILHERME CECATTI

Membros:

1.

2.

3.

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

Data: 11.04.2000

Dedicatória

Dedico este trabalho:

Ao amigo Lede Luiz Bariani (in memorian) que cedo me ensinou o valor da vida.

*À minha esposa, Flávia, que sustentou com sabedoria a turbulência deste período,
favorecendo a transformação do sonho em realidade.*

Ao nosso filho, Felipe, que está para nascer. Sua vinda enriqueceu nossas vidas.

*Aos meus pais, irmãos e toda a família: não faltaram exemplos de bravura para que eu
soubesse os passos a seguir.*

Agradecimentos

Agradeço o apoio e todo o trabalho de meus orientadores, Prof. Dr. José Antonio Simões e Prof. Dr. José Guilherme Cecatti. A união e a amizade foram as grandes virtudes desta longa jornada.

Aos nossos professores de todo o curso que, em incontáveis circunstâncias, nos ensinaram como vencer, através de suas atitudes.

E, em especial, à Profa. Eliana Amaral, à Profa. Mary Angela Parpinelli, à Profa. Lúcia Helena Simões Costa Paiva, à estatística Maria Helena Souza e à Profa. Ieda Nice Gonçalves pela carinhosa dedicação demonstrada.

Aos colegas que, como num espelho, mostraram os mesmos sentimentos, em variados momentos de alegria e dificuldade. Sem tal identidade, o caminho teria sido árido.

Minha gratidão ao pessoal do SAME, Maria Rita Gândara Santos e Laís dos Santos, Odete Vilella de Camargo, Mário César Boro, Juliano Henrique Davoli. Com a ajuda de todos, foi possível vencer a etapa mais laboriosa com momentos de descontração.

Aos amigos Sueli Chaves, Fernanda Atibaia, Margarete Amado Donadon, Willian Alexandre Oliveira, Klésio Divino Palhares, Conceição Aparecida Silva Santos, Rossana Scazzi e Silmara Inês Silva, pela valiosa colaboração.

SUMÁRIO

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

RESUMO

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	19
2.1. <i>Objetivo geral</i>	19
2.2. <i>Objetivos específicos</i>	19
3. SUJEITOS E MÉTODOS	21
3.1. <i>Tipo do estudo</i>	21
3.2. <i>Tamanho da amostra</i>	21
3.3. <i>Critérios e procedimentos para seleção dos sujeitos</i>	22
3.4. <i>Variáveis e conceitos</i>	24
3.5. <i>Instrumento para coleta de dados</i>	28
3.6. <i>Coleta e processamento de dados</i>	29
3.7. <i>Análise estatística</i>	30
3.8. <i>Aspectos éticos</i>	32
4. RESULTADOS	33
4.1. <i>Caracterização da amostra</i>	33
4.2. <i>Resultados referentes às principais variáveis perinatais pela análise univariada</i>	39
4.3. <i>Resultados referentes às principais variáveis perinatais pela regressão logística múltipla</i>	41
4.4. <i>Complicações infecciosas e tipo de tratamento</i>	43
4.5. <i>Resultados perinatais secundários</i>	45
4.6. <i>Resultados dos sub-grupos sem antecedente de prematuridade</i>	47
5. DISCUSSÃO	49
6. CONCLUSÕES	65
7. SUMMARY	67
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	69
9. BIBLIOGRAFIAS DE NORMATIZAÇÃO	87
10. ANEXOS	89

Lista de Siglas e Abreviaturas

ANOVA	Analysis of Variance
CAISM	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
CDC	Center for Disease Control and Prevention
Coef	Coeficiente
DP	Desvio padrão
DST	Doença Sexualmente Transmissível
DTG	Departamento de Tocoginecologia
EP	Erro Padrão
et al.	e outros(as)
g	gramas
GIG	Grande para idade gestacional
HC	Hospital de Clínicas
IC	Intervalo de confiança
ITU	Infecção do trato urinário
KOH	Hidróxido de potássio
LA	Líquido amniótico
n	Número de casos
NV	Nascidos vivos
p	Valor de significância estatística
PgE₂	Prostaglandina E ₂
PgF₂α	Prostaglandina F ₂ α
pH	Potencial de hidrogênio
PIG	Pequeno para idade gestacional

PNA	Pré-natal de adolescentes
PNN	Pré-natal normal
RN	Recém-nascido
RPM	Rotura prematura de membranas
RPM-PT	Rotura prematura de membranas no pré-termo
RR	Razão de risco
SAME	Serviço de Arquivo Médico e Estatístico
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
TP	Trabalho de parto
TPP	Trabalho de parto prematuro
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
UTI	Unidade de terapia intensiva
VB	Vaginose bacteriana
&	“e” comercial
χ^2	Qui quadrado

Resumo

Este estudo teve como objetivo avaliar o impacto do diagnóstico e tratamento da vaginose bacteriana (VB) durante a gestação de baixo-risco para prevenir a prematuridade. Um total de 714 mulheres foi incluído neste coorte retrospectivo desenvolvido na Universidade de Campinas (UNICAMP), de janeiro de 1997 a março de 1999 e dividido em três grupos: **580** puérperas sem VB detectada na gestação (grupo sem VB); **134** puérperas com diagnóstico e tratamento de VB durante a gestação (grupo com VB tratada) e **71** mulheres com VB sem tratamento (grupo com VB não tratada). A análise estatística univariada foi feita através do teste Qui quadrado e exato de Fisher para variáveis categóricas, e análise de variância para variáveis quantitativas. Para as variáveis dependentes principais calculou-se a razão de risco (RR) com seu intervalo de confiança (IC) a 95%. Também se realizou análise de regressão múltipla na comparação dos grupos com VB tratada e VB não tratada. Não houve diferença entre os grupos, exceto quanto à média etária, que foi menor, e o hábito de fumar, que foi maior nos grupos com VB. A história de infecção do trato urinário tratado e a escolaridade menor que cinco anos foram maiores no grupo sem tratamento. Quando comparados os dois primeiros grupos, as razões de risco para o grupo com VB tratada não foram significativas para rotura prematura de membranas

no pré-termo (RPM-PT), 1,34; trabalho de parto prematuro (TPP), 1,07; parto prematuro, 0,71; e baixo peso ao nascer, 0,64. A prematuridade ocorreu em 3,7% do grupo com a VB tratada e 5,5% no grupo sem VB. Não houve também diferença significativa para a infecção puerperal, infecção ovular e morbidade neonatal. Quando os dois últimos grupos foram comparados, as razões de risco para o grupo com VB não tratada foram significativamente maiores para RPM-PT, 7,5; TPP, 3,4; parto prematuro, 6,0; e baixo peso ao nascer, 4,2. A prematuridade ocorreu em 22,5% do grupo sem tratamento e em 3,7% do grupo com tratamento. A RPM-PT e o TPP foram associados com prematuridade na análise multivariada. No grupo sem tratamento, a infecção puerperal, a infecção ovular e a morbidade neonatal foram significativamente maiores. Concluiu-se que o diagnóstico e o tratamento da VB reduziram a prematuridade entre mulheres com gestação de baixo risco, independentemente do antecedente de prematuridade.

1. Introdução

Até o início deste século, dedicava-se pouca atenção aos “recém-nascidos congenitamente debilitados”, termo usado antigamente para definir os nascidos prematuros. Naquela época, dos milhares de prematuros nascidos, a maioria era deixada de lado; pouco esforço, se algum, era realizado para sua sobrevivência. No decorrer do século XX, a consciência de que esses prematuros necessitavam de atenção especial evidenciou-se através do avanço das incubadoras e de outros equipamentos, levando a uma acentuada melhora da qualidade de assistência intensiva aos recém-nascidos (RN). Com o desenvolvimento e os avanços da ciência médica, a mortalidade geral diminuiu e, paulatinamente, a mortalidade infantil diminuiu numa proporção ainda maior. Dessa maneira, na segunda metade deste século, a mortalidade infantil e a perinatal tornaram-se marcadores internacionalmente utilizados para comparação de qualidade de assistência à saúde (CUNNINGHAM et al., 1997).

Outro indicador importante de saúde, a mortalidade materna sofreu queda vertiginosa nos Estados Unidos a partir da década de 40. De 364 mortes maternas por 100.000 nascidos vivos (NV) no início dos anos 40, passou para 37 nos 60 e apenas 8,5 em 1994 (SINGH et al., 1995; UNITED STATES, 1995).

Justifica-se esta queda acentuada pela conscientização da importância do pré-natal e do atendimento ao parto em ambiente hospitalar por uma equipe treinada de obstetras e anestesistas, capazes de lançar mão de recursos como antibioticoterapia ou hemoterapia, quando necessário. Esse tipo de atendimento hospitalar ao parto mostrou-se infinitamente superior ao atendimento domiciliar, previamente usado como modelo naquele país (EASTMAN, 1966).

A mortalidade perinatal, porém, comportou-se de modo distinto, diminuindo bem mais lentamente do que a mortalidade materna. Passou de 39 mortes perinatais por 1.000 nascimentos em 1950, para 34 em 1960 e 13 em 1991 (NATIONAL CENTER FOR HEALTH STATISTICS, 1992).

No Brasil, estudou-se a evolução da mortalidade perinatal em Pelotas, Rio Grande do Sul, através de dois estudos de coorte entre 1982 e 1993. O coeficiente de mortalidade perinatal sofreu uma redução de 31% na década, com queda do sub-registro de 42,2% em 1982, para 6,8% em 1993 (BARROS et al., 1987; MENEZES et al., 1996).

Nesta mesma década, em nosso país, os parâmetros de mortalidade infantil apresentaram comportamentos bem distintos. A mortalidade pós-neonatal (28 dias a 1 ano) caiu de 24 por 1.000 NV no ano de 1990 para 16 por 1.000 NV em 1996. Já a mortalidade neonatal precoce (zero a seis dias) praticamente não se alterou nesse período, sendo 17,9 por 1.000 NV em 1990 e 17,6 por 1.000 NV em 1996 (BRASIL, 1998).

Contudo, apesar da drástica diminuição mundial da taxa de mortalidade perinatal nas últimas décadas, especialmente nos países

desenvolvidos, a incidência de prematuridade tem se mantido praticamente constante. E continua ocorrendo entre 5% a 18% dos nascimentos, apesar de todos os programas e esquemas terapêuticos utilizados para evitá-la. É relevante, ainda, o fato de que estes prematuros são responsáveis por 80% de toda mortalidade perinatal (MARTIUS & ESCHENBACH, 1990).

Em nosso meio, no Serviço de Obstetrícia do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), no período de abril de 1986 a dezembro de 1987, o índice de RN de baixo peso foi de 12,4% e o de prematuridade foi de 7% (BRENELLI, 1989). Dados mais recentes, e englobando a cidade de Campinas, mostraram 9,5% de RN de baixo peso e 6,2% de prematuridade (BICALHO-MARIOTONI & BARRROS FILHO, 1997).

Múltiplos fatores de risco estão associados à prematuridade, tanto condições relacionadas à gestação em curso, quanto antecedentes obstétricos, hábitos e características sócio-demográficas das mulheres. Entre eles, destacam-se a rotura prematura de membranas (RPM), gestação múltipla, parto prematuro prévio, aborto prévio, bacteriúria assintomática, polidrâmnio, incompetência istmo-cervical, anormalidades dos ductos mullerianos, proteinúria abaixo de 24 semanas de gestação, traumas, coito, fumo, fatores nutricionais, baixo nível socioeconômico, tipo de trabalho, idade menor que 20 e maior que 35 anos (MINKOFF et al., 1984; MCGREGOR et al., 1990; MCGREGOR et al., 1995; KEIRSE, 1995; ILIA et al., 1996; MEIS et al., 1998;

VILLAR, GÜLMEZOGLU, ONIS, 1998). No entanto, em muitos casos de parto prematuro, não se identificou nenhum desses fatores.

Para a prevenção desta importante condição perinatal, o ideal seria o desenvolvimento de métodos capazes de predizer o parto prematuro, com detecção acurada das mulheres sob risco e adoção de intervenções efetivas para evitá-lo. Com este intuito, vários métodos vêm sendo desenvolvidos e testados. Entre eles, incluem-se as pontuações cervicais, combinando esvaecimento e dilatação; monitorização das contrações uterinas; detecção de fibronectina fetal no muco cervical ou vaginal; interleucina 1-alfa; interleucina 6; interleucina 8; proteína-C-reativa e microalbumina. Entretanto, todos estes métodos realizam um diagnóstico precoce e não são, de fato, verdadeiros marcadores preditivos (ANDERSEN et al., 1990; LOCKWOOD, SENYEI, DISCHE, 1991; GOLDENBERG, 1992; KEIRSE & VAN HOVEN, 1993; BURRUS, ERNEST, VEILLE, 1995; FOULON et al., 1995; KEIRSE, 1995; BITTAR et al., 1996; GOFFENG et al., 1996; GOLDENBERG et al., 1996a; GOLDENBERG et al., 1996b; MASSÉ, FOREST, MOUTQUIN, 1996; MORRISON et al., 1996; MURTHA et al., 1996; CHIEN et al., 1997; FARON et al., 1997; PEACEMAN et al., 1997; WENNERHOLM et al., 1997; GRANDI et al., 1998; WENNERHOLM et al., 1998).

Em contrapartida, tem se encontrado com freqüência, a associação entre algumas infecções cervicovaginais durante a gravidez com RPM e prematuridade. Já na metade do século, um estudo caso-controle comparou a histopatologia da membrana amniótica próxima ao orifício interno do colo

uterino, após o parto de gestantes a termo e com membranas íntegras, com a de gestantes apresentando RPM. Encontraram no grupo com RPM evidências de infecção em todos os casos, o que não se repetiu no grupo controle. Concluíram que a infecção no trato reprodutor feminino pode causar RPM e induzir ao parto prematuro, e ser este processo responsável por muitas mortes perinatais que se poderiam prevenir (KNOX, WICKSBURG, HOERNER, 1950).

Mais recentemente, tais dados vêm sendo repetidamente confirmados e, dentre as infecções ligadas a complicações perinatais, destacam-se as por vaginose bacteriana (VB), estreptococo do grupo B, gonococo, clamídia e tricomonas (GRAVETT et al., 1986; KEIRSE, 1995; MEIS et al., 1995; STRAY-PEDERSEN, 1997; RADDI & LORENCETTI, 1998; SIMÕES et al., 1998b; SIMÕES et al., 1999).

Além disso, a VB parece ter um papel relevante ao predispor o desenvolvimento de uma infecção ascendente no trato genital, atingindo o corioâmnio e líquido amniótico (LA) e, eventualmente, causando RPM e prematuridade (McGREGOR, 1988; MARTIUS & ESCHENBACH, 1990; GIBBS et al., 1992; HOLST, GOFFENG, ANDERSCH, 1994; HILLIER et al., 1995; MEIS et al., 1995; URBINA et al., 1995; SIMÕES, 1997; GRANDI et al., 1998; BROCKLEHURST, HANNAH, McDONALD, 1999). Mesmo nos casos em que se realizou o diagnóstico de VB durante a gestação, com posterior remissão espontânea confirmada pelo Gram, persistiu o risco elevado para complicações perinatais (GRATACÓS et al., 1998).

A vaginose bacteriana vem sendo muito estudada por esta ligação com infecções ovulares, prematuridade e infecções puerperais. Entretanto, alguns pontos ainda permanecem desconhecidos ou controversos a esse respeito, cabendo aqui uma breve revisão histórica para o melhor entendimento desta patologia, particularmente no que diz respeito ao diagnóstico, tratamento e associação com as complicações perinatais.

Em 1894, DODERLEIN descreveu a presença de um lactobacilo na flora vaginal normal (DODERLEIN, 1894). Sabe-se hoje que estes lactobacilos têm um papel fundamental no equilíbrio da flora vaginal, ao produzirem ácido láctico que, por sua vez, inibe o crescimento de outros microorganismos, através da manutenção de um pH vaginal baixo (HILLIER et al., 1992). Logo, em 1914, Curtis postulou que o corrimento vaginal estava freqüentemente associado à presença de *Bacteroides*, *Mobiluncus* (descrito como bastão curto) e outros cocos anaeróbicos (CURTIS, 1914). Sugeriu, ainda, naquela mesma época, que os anaeróbicos estariam envolvidos na endometrite pós-parto, dados que só foram confirmados muito depois (HILLIER et al., 1988).

Em 1955, GARDNER & DUKES publicaram um estudo clínico epidemiológico clássico sobre vaginite. Descreveram um novo microorganismo que chamaram de *Haemophilus vaginalis* (hoje *Gardnerella vaginalis*, em honra ao seu descobridor, Gardner). Acreditavam ser este agente causador da previamente chamada 'vaginite inespecífica' (cumprindo os quatro postulados de Kock) e propuseram o nome de 'vaginite por *Haemophilus vaginalis*'. Descreveram também as características clínicas da síndrome, que são ainda

hoje, as bases do diagnóstico para VB (GARDNER & DUKES, 1955). Eles falharam somente em observar a concomitante e complexa microbiologia presente na VB, que já havia sido previamente sugerida por Curtis e que foi posteriormente confirmada e descrita mais detalhadamente nos anos 70 (ESCHENBACH, 1993).

Com os avanços na microbiologia, a taxonomia da *Gardnerella vaginalis* ficou claramente estabelecida por estudos genéticos (GREENWOOD & PICKETT, 1980). Utilizando-se de meios seletivos, demonstrou-se que a quase totalidade (98-100%) das mulheres com VB tinha cultura positiva para *Gardnerella vaginalis*; mas, por outro lado, ficou claro que a *Gardnerella vaginalis* poderia ser também isolada em até 40% a 50% das mulheres sem qualquer evidência de vaginite ou cervicite (TOTTEN et al., 1982). Além disso, ficou cada vez mais evidente o importante envolvimento de vários outros anaeróbicos no processo infeccioso, além da *Gardnerella vaginalis*, nas pacientes com esse tipo de vaginite e, portanto, passou-se a utilizar o termo vaginose bacteriana para sua denominação (SPIEGEL et al., 1980; HILLIER et al., 1993).

Dessa forma, o conceito atual de VB é de uma condição clínica onde a flora vaginal normal, caracterizada pelo predomínio de lactobacilos, é substituída por altas concentrações de germes aeróbicos e anaeróbicos, especialmente *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides sp.*, *Peptoestreptococcus sp.*, *Mobiluncus sp.* e *Mycoplasma hominis*.

Os critérios clínicos para o diagnóstico desta condição são a presença de um corrimento fluido, homogêneo; pH vaginal maior que 4,5; liberação de odor de peixe quando adicionado hidróxido de potássio (KOH) a 10% ao fluido vaginal; e presença de células epiteliais da vagina fortemente cobertas por bactérias, chamadas “clue cells”. Considera-se, porém, suficiente para o diagnóstico, a presença concomitante de três desses critérios ou apenas os dois últimos, considerados de maior peso (AMSEL et al., 1983).

Por motivos práticos, e para uma melhor e mais objetiva padronização, alguns autores têm proposto métodos para simplificar o diagnóstico de VB através do exame bacterioscópico, isoladamente, sendo necessário, para tanto, a presença das “clue cells” e/ou aumento quantitativo de *Gardnerella vaginalis* e/ou *Mobiluncus sp* somadas à redução quantitativa dos lactobacilos (SPIEGEL, AMSEL, HOLMES, 1983; JOA GRANADOS et al., 1991; NUGENT, KROHN, HILLIER, 1991; SPIEGEL, 1991; HILLIER et al., 1992; THOMASON et al., 1992; HERNANDEZ & MORAGA, 1997; MARTINEZ, OVALLE, RAMIREZ, 1997; BROCKLEHURST et al., 1999). Entre os dois extremos, ou seja, flora vaginal normal e VB, reconhece-se ainda um terceiro tipo de flora, intermediária ou de transição, que tanto pode regredir para flora normal em cerca de um terço dos casos, evoluir para VB em outro terço, quanto permanecer desta forma, como se demonstrou em um estudo em gestantes (HILLIER et al., 1992).

Outros esforços vêm sendo realizados para se encontrar meios práticos de diagnosticar VB. Dentre eles, um avaliou a detecção da enzima

prolina aminopeptidase no fluido vaginal, encontrando sensibilidade de 78,8% e especificidade de 91,9% (MARTINEZ et al., 1997). Outro estudou a elevação do pH associada à liberação de odor de peixe com adição do KOH, encontrando sensibilidade de 81% e especificidade de 74% (ALEIXO NETO et al., 1994). Ambos concluíram que os métodos são rápidos, objetivos e econômicos, porém a confirmação bacterioscópica é bem mais precisa.

Além da possibilidade de diferentes formas diagnósticas da VB, outra dúvida ainda maior na literatura diz respeito à possível transmissibilidade por via sexual, aceita até recentemente e hoje considerada improvável. Alguns autores admitem a hipótese de que seja uma doença sexualmente transmissível (DST), pelo achado concomitante de *Gardnerella vaginalis* e “clue cells” no sêmen dos parceiros, acreditando ser o homem capaz de infectar e reinfectar a mulher (VILLEGAS CASTREJÓN et al., 1995; ANDRADE ROCHA, 1997). A maior incidência de VB entre as profissionais do sexo e mulheres com múltiplos parceiros reforça esta hipótese (MEAD, 1993). Todavia, nenhum estudo conseguiu demonstrar claramente que o tratamento dos parceiros sexuais conseguiu diminuir a recorrência de VB nas mulheres (MENGEL et al., 1989). Além do mais, tem se demonstrado a presença da VB em 12% de mulheres virgens (BUMP & BUESCHING, 1988). Há, no entanto, aceitação mais ampla de que o desequilíbrio da flora vaginal, por fatores desconhecidos, culmine com redução da população de lactobacilos e desenvolvimento dos anaeróbios, independentemente do contato sexual (HILLIER et al., 1993).

Vêm sendo recentemente estudadas evidências iniciais de que uma infecção viral possa atacar os lactobacilos vaginais *in vivo* em mulheres, diminuindo sua população e possibilitando o surgimento da VB. Surge novamente, com isto, uma outra hipótese para o comportamento da VB como DST, em que os anaeróbicos não estariam de fato envolvidos no contágio, mas sim um vírus (*fagus*) seria o verdadeiro agente transmitido sexualmente (PAVLOVA et al., 1999; TAO et al., 1999).

No que diz respeito ao melhor tratamento para VB, houve um grande avanço com a constatação de que o metronidazol, utilizado para o tratamento da tricomoníase, também tratava a VB, nos casos em que ambas estavam presentes. Desde então, vários estudos confirmaram sua boa eficácia e o metronidazol, por via oral ou vaginal, tem sido aceito como o tratamento de escolha para VB em mulheres não grávidas (ESCHENBACH, 1993).

Já durante a gravidez, persiste ainda certa insegurança na sua utilização, por parte de alguns profissionais. Neste sentido, duas recentes metanálises concluíram que parece não haver associação entre uso de metronidazol durante a gestação e um aumento de risco de teratogenicidade, baseado na análise de 30 anos de experiência (BURTIN et al., 1995; CARO-PATON et al., 1997).

Várias drogas são comprovadamente ineficazes no tratamento da VB, dentre elas a ampicilina oral, eritromicina, tetraciclina, sulfa via vaginal, povidine e preparados ácidos (ESCHENBACH, 1993). Alguns estudos sugerem tratamentos alternativos como o iogurte e o lactato gel. Apesar dos bons

resultados, mais estudos são necessários para comprovar sua eficácia no tratamento da VB (ANDERSCH et al., 1986; NERI, SABAH, SAMRA, 1993). A clindamicina por via oral é considerada outra alternativa válida e segura para o tratamento da VB durante a gestação (GREAVES, et al., 1988).

Com relação às conseqüências perinatais, após alguns estudos controversos sobre essa possibilidade, a VB esteve associada a parto prematuro e feto de baixo peso, independentemente de outros fatores de risco já conhecidos, num estudo com 10.397 gestantes, atendidas em sete centros médicos norte-americanos. Essas mulheres não tinham nenhum risco médico reconhecido para parto prematuro e o diagnóstico de VB foi realizado através de exame bacterioscópico do conteúdo vaginal e medida do pH entre a 23^a e a 26^a semana de gestação (HILLIER et al., 1995). Outro estudo que investigou 2.929 gestantes para detectar infecções vaginais também concluiu que a presença de VB na 28^a semana de gestação esteve associada a risco aumentado de parto prematuro espontâneo (MEIS et al., 1995).

Teoricamente, a fisiopatologia que explica a indução do trabalho de parto prematuro (TPP) por infecção começa com a colonização da vagina e cérvix por microorganismos que depois ascendem para a decídua e membranas fetais e/ou invadem o LA diretamente. As endotoxinas (lipopolissacarídeos) produzidas por estas bactérias induzem à formação de citoquinas, especialmente a interleucina 1-beta, que provocam a liberação de prostaglandinas e, assim, induzem o TPP (ROMERO et al., 1988; ROMERO et al., 1989; MacDONALD, KOGA, CASEI, 1991; MacDONALD & CASEI, 1993).

O papel central das prostaglandinas em desencadear o TPP, em particular a PgE_2 e $PgF_{2\alpha}$, já está bem documentado e suporta as observações de que as prostaglandinas desencadeiam contrações uterinas e esvaecimento do colo uterino em qualquer idade gestacional. O ácido aracdônico, precursor primário da PgE_2 e $PgF_{2\alpha}$, é encontrado em concentrações aumentadas no LA de mulheres em trabalho de parto (TP). Além disto, a injeção intra-amniótica de ácido aracdônico estimula o TP e inibidores da sintetase de prostaglandinas também inibem o TP (CUNNINGHAM et al., 1997).

Assim, estabeleceu-se na literatura que a vaginose bacteriana no início da gestação pode predizer a ocorrência de TPP, parto prematuro e RPM com moderada sensibilidade, especificidade relativamente alta e valor preditivo negativo alto, porém com baixo valor preditivo positivo. Dessa forma, a VB prediz pobremente tais desfechos adversos, mas sua ausência é um sinal confiável de baixa probabilidade de ocorrência destes resultados (KURKI et al., 1992).

Por isso, tem se proposto o rastreamento da VB durante o acompanhamento pré-natal, seguido de tratamento, quando diagnosticada, por ser a VB assintomática em 50% dos casos e estar associada a um aumento significativo da ocorrência de TPP, parto prematuro e RPM. Além disso, o diagnóstico de VB é barato e pode ser feito rapidamente (MINKOFF et al., 1984; URBINA et al., 1995; LEVETT, 1995; McCOY et al., 1995; SIMÕES, 1997; STRAY-PEDERSEN, 1997; WOODROW & LAMONT, 1998).

Esta recomendação, contudo, não é aceita universalmente. As evidências atuais não têm conseguido sustentar o rastreamento indiscriminado da VB no pré-natal, tendo alguns autores sugerido reservá-lo às gestantes com antecedentes de parto prematuro, o que é um importante e reconhecido fator de risco para prematuridade (BROCKLEHURST et al., 1999).

Por isso, começou a surgir na literatura a preocupação de conhecer o que ocorreria frente a duas linhas de terapias antimicrobianas para VB na gravidez: a primeira, durante o TPP, e a segunda, na vigência de VB diagnosticada na gestação.

O tratamento de mulheres com 34 semanas ou menos de gestação e hospitalizadas por TPP, com clindamicina, e independentemente do diagnóstico de VB, prolongou significativamente a gestação, quando comparadas ao grupo placebo, reduzindo ainda a incidência de RPM (McGREGOR, FRENCH, SEO, 1991).

Mais recentemente, um ensaio clínico multicêntrico de 112 mulheres com gestações únicas e hospitalizadas por TPP sem rotura de membranas, randomizou-as para tratamento com ampicilina e metronidazol ou placebo. Mostrou ter o uso destes antibióticos prolongado significativamente a gestação, porém não apresentou efeitos sobre a ocorrência de infecções maternas ou morbidade por infecção neonatal (SVARE et al., 1997).

Por outro lado, um ensaio clínico multicêntrico, duplo cego e randomizado, avaliou a efetividade do uso de ampicilina e amoxicilina em mulheres hospitalizadas por TPP, entre a 24^a e a 34^a semana de gestação.

Durante esta investigação, não se utilizaram tocolíticos ou esteróides e concluiu-se que a antibioticoterapia não foi efetiva para prevenir o parto prematuro (COX et al., 1996).

Uma metanálise de sete ensaios clínicos avaliou o efeito da antibioticoprofilaxia em gestantes com TPP e concluiu que os resultados não sustentam o uso rotineiro de antibioticoterapia na vigência de TPP (EGARTER et al., 1996). Além disso, uma revisão recente concluiu não haver, no uso de antibióticos para TPP com membranas íntegras, benefícios gerais para os resultados neonatais. Sendo assim, este tratamento não deveria ser ainda rotineiramente recomendado (KING & FLENADY, 1998).

Dentre os estudos para avaliação do uso de antibióticos para o tratamento de VB durante a gestação, um ensaio clínico randomizado comparou o uso de metronidazol por dois dias ao placebo, para avaliar a eficácia em suprimir VB por longo tempo. Houve no grupo placebo, persistência de VB em 72% dos casos na 28ª semana de gestação e 57% na 32ª. Já, no grupo tratado com metronidazol houve supressão a longo prazo (2-3 meses) em 87% das mulheres (McDONALD et al., 1994).

Realizou-se um ensaio clínico duplo cego, controlado com placebo, para avaliar a eficácia do tratamento de VB em gestantes com história pregressa de parto prematuro ou RPM. Concluiu ele que o tratamento com metronidazol, por via oral, por sete dias, foi efetivo em reduzir o parto prematuro (MORALES, SCHORR, ALBRITTON, 1994).

Da mesma forma, em gestantes com antecedentes de parto prematuro e peso menor do que 50 Kg (risco aumentado para prematuridade), e avaliadas quanto à presença ou não de VB prévia e após tratamento, um ensaio clínico duplo cego e randomizado encontrou diminuição das taxas de parto prematuro no grupo que apresentou VB e utilizou metronidazol e eritromicina, quando comparadas ao grupo com VB tratada com placebo (HAUTH et al., 1995).

Contrariamente, outro ensaio multicêntrico, randomizado e controlado por placebo, com 879 gestantes assintomáticas, com diagnóstico de VB na 19ª semana de gestação e tratadas com metronidazol por dois dias, não encontrou redução nas taxas de prematuridade em população de baixo risco. Já entre as mulheres com parto prematuro prévio, houve diminuição no risco de parto prematuro (McDONALD et al., 1997). Entretanto, uma possível explicação para a baixa eficácia em tratar a VB e prevenir o parto prematuro pode estar relacionada às baixas dosagens utilizadas neste estudo (McCLEAN, 1998). Outros dois ensaios clínicos controlados por placebo avaliaram o tratamento de VB na gestação com creme vaginal de clindamicina a 2% e concluíram não ser este regime eficaz em reduzir o risco de complicações perinatais (McGREGOR et al., 1994, JOESOEUF et al., 1995).

Uma metanálise recente, envolvendo cinco ensaios clínicos com 1.504 mulheres incluídas, comparou os tratamentos de VB na gestação ao placebo e concluiu que as evidências atuais não sustentam o rastreamento e tratamento sistemáticos de VB em todas as mulheres grávidas para prevenir o

parto prematuro e suas conseqüências. Para as mulheres com parto prematuro anterior, houve contudo, evidências de que o rastreamento e o tratamento da VB podem prevenir que uma parte destas mulheres apresente novo episódio de parto prematuro (BROCKLEHURST et al., 1999).

Um ensaio clínico recente, com 1953 gestantes com VB assintomática tratadas duas vezes com 2g de metronidazol ou placebo, concluiu que o tratamento não reduz a ocorrência de parto prematuro e outras complicações perinatais (CAREY et al., 2000).

Em nosso meio, na Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), encontrou-se um risco significativamente aumentado para complicações perinatais entre gestantes assintomáticas com diagnóstico de VB. O risco de TPP, parto prematuro e baixo peso ao nascer foi respectivamente sete, oito e seis vezes maior neste grupo, quando comparado ao grupo sem infecção (SIMÕES et al., 1998b; SIMÕES et al., 1999).

Em função das evidências da literatura até a época, e dos resultados encontrados na população de gestantes usuárias dos serviços de pré-natal da UNICAMP, introduziu-se em meados de 1996, a pesquisa rotineira das infecções cervicovaginais através da bacterioscopia, teste das aminas e medida do pH no fluido vaginal, na primeira consulta e no início do terceiro trimestre da gestação (ANEXO 1). Após a confirmação de VB, passou-se a recomendar o tratamento. Para tanto, apesar de não se ter estabelecido uma padronização, a primeira opção tem sido o metronidazol oral, 750mg ao dia, por sete dias. Estas mudanças na conduta do serviço representaram uma aplicação prática dos

estudos publicados, com o objetivo de reduzir as complicações perinatais, em especial a prematuridade.

Até o momento, o impacto e as conseqüências deste rastreamento e tratamento de VB no pré-natal não foram avaliados. Houve, realmente, uma redução na frequência de complicações perinatais após o diagnóstico e tratamento rotineiro de VB durante o pré-natal de baixo risco? Terá esta possível redução ocorrido apenas entre as mulheres com história de parto prematuro prévio? Houve redução na ocorrência de infecção puerperal e nos dias de internação dos RN em unidade semi-intensiva e intensiva?

A necessidade de resposta a estas perguntas motivou a realização do presente estudo a fim de comparar a ocorrência das complicações perinatais em gestantes com VB tratada no pré-natal, com aquelas sem VB e, ainda, com aquelas portadoras de VB não tratada.

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral

Avaliar o impacto do tratamento da VB rastreada durante o pré-natal de baixo risco em prevenir a prematuridade.

2.2. Objetivos específicos

- 2.2.1. Comparar a ocorrência de RPM-PT, TPP, parto prematuro e baixo peso ao nascer nos grupos de gestantes sem VB, com VB tratada no pré-natal, e com VB não tratada.
- 2.2.2. Verificar se a ocorrência de complicações perinatais diminuiu após a padronização da rotina de diagnóstico e tratamento de VB no pré-natal.
- 2.2.3. Avaliar a associação entre os resultados perinatais com outras possíveis variáveis confundidoras, tais como idade, hábito de fumar, tipo de trabalho, paridade, antecedente de prematuridade, ITU, e tipo de parto.

- 2.2.4.** Verificar se as ocorrências de infecção puerperal e corioamnionite diminuíram após a padronização da rotina de diagnóstico e tratamento de VB no pré-natal.
- 2.2.5.** Verificar se há diferenças na via de administração do antibiótico imidazólico em relação à ocorrência de complicações perinatais.
- 2.2.6.** Avaliar alguns parâmetros de eficiência, comparando-se alguns resultados perinatais secundários entre os diferentes grupos: índice de Apgar, permanência do RN em unidade de terapia intensiva e semi-intensiva neonatais, e morbimortalidade neonatal.

3. Sujeitos e Métodos

3.1. Tipo do estudo

Realizou-se um estudo tipo coorte retrospectivo para os grupos sem VB e com VB tratada; e um ensaio clínico retrospectivo (abordagem antes e depois) não aleatorizado para a comparação entre os grupos com VB tratada e com VB não tratada.

3.2. Tamanho da amostra

Considerando-se a prevalência de parto prematuro em Campinas em gestantes sem infecção cervicovaginal em torno de 6% (BICALHO-MARIOTONI & BARROS FILHO, 1997) e em gestantes com VB de 30% (SIMÕES, 1997), com erros $\alpha = 0,01$ e $\beta = 0,05$ para grupos de tamanhos desiguais (1:3), calculou-se o tamanho amostral de 65 gestantes com VB e 196 gestantes sem esta infecção. Da mesma forma, considerando-se a proporção de prematuridade em mulheres com VB sem tratamento de 30% (SIMÕES, 1997) e com tratamento de 5% (McDONALD, et al., 1997), com $\alpha = 0,05$ e $\beta = 0,05$, o tamanho amostral calculado foi de 54 casos.

3.3. Critérios e procedimentos para seleção dos sujeitos

Foram estudadas, retrospectivamente 785 mulheres, divididas em três grupos. Dois grupos foram constituídos por mulheres que tinham recebido assistência pré-natal no PNN/HC/UNICAMP e PNA/CAISM/UNICAMP durante a última gestação e ultimado o parto na Maternidade do CAISM/UNICAMP, após janeiro de 1997, época em que a rotina de investigação e tratamento da VB no serviço se encontrava padronizada; e um terceiro grupo, utilizando-se dados de gestantes com VB sem tratamento, neste mesmo período, somados a dados de um estudo anteriormente realizado no mesmo serviço, que investigou a ocorrência de complicações perinatais em gestantes assintomáticas com e sem infecções cervicovaginais, e identificou grupo de mulheres com VB que, pelo desenho do estudo, não foram tratadas. Os três grupos foram assim constituídos:

- Grupo sem VB: **580** puérperas sem VB detectada na gestação
 - Grupo com VB tratada: **134** puérperas com diagnóstico e tratamento de VB durante a gestação.
 - Grupo com VB não tratada: **71** puérperas com VB não tratada no pré-natal; 36 identificadas neste novo período após janeiro de 1997 e 35 no período anterior à rotina de rastreamento e tratamento da VB.

3.3.1. Critérios de inclusão

Incluíram-se as puérperas que receberam assistência pré-natal no Ambulatório de Pré-Natal Normal do HC/UNICAMP e Pré-natal de Adolescentes do CAISM/UNICAMP, com início antes da 25^a semana de gestação, com resultado de bacterioscopia do conteúdo vaginal colhida no serviço até a 34^a semana de gestação e com o parto ultimado na Maternidade do CAISM/UNICAMP, após janeiro de 1997. Foram também incluídas 35 mulheres com parto anterior a esta data, portadoras de VB e não tratadas, participantes de outro estudo realizado anteriormente no serviço.

3.3.2. Critérios de exclusão

Excluíram-se as puérperas que no decurso da última gestação apresentaram uma ou mais das seguintes intercorrências: diabetes, hipertensão arterial de qualquer etiologia, gestação gemelar, polidrâmnio, placenta prévia, descolamento prematuro de placenta, RN malformados, infecção genital por tricomonas, clamídia ou gonococo. Realizou-se a exclusão pelo preenchimento de um “check list” (ANEXO 2).

Excluíram-se, ainda, aquelas cujos dados necessários não tinham sido adequadamente registrados.

3.4. Variáveis e conceitos

A seguir, serão apresentadas as variáveis que foram analisadas, com suas respectivas categorias:

3.4.1. Variável independente

- **Vaginose bacteriana:** ausente (grupo sem VB)
presente e tratada (grupo com VB tratada)

Critério para diagnóstico da VB: gestantes portadoras de conteúdo vaginal com achado de “clue cells” e/ou acentuada diminuição da população de lactobacilos e aumento da população de anaeróbios, em especial a *G. vaginalis*, no exame bacterioscópico da secreção vaginal (NUGENT et al., 1991).

- **Tratamento para VB:** ausente (grupo com VB não tratada)
presente (grupo com VB tratada)

Critérios de tratamento da VB: tal tratamento foi considerado presente ou ausente. A presença do tratamento foi categorizada em:

1. Uso de antibiótico imidazólico por via oral (metronidazol por via oral, ≥ 750 mg ao dia, por sete dias; ou 2g por via oral, em dose única; ou secnidazol por via oral, 2g em dose única; ou tinidazol por via oral, 2g em dose única).

2. Uso de antibiótico imidazólico por via tópica (uma aplicação de creme vaginal contendo metronidazol ou tinidazol, por sete dias ou mais).
3. Uso de antibióticos imidazólicos com associação da via oral e tópica.
4. Não especificado (quando as anotações foram insuficientes para a correta categorização).

3.4.2. Variáveis dependentes

- **Rotura prematura das membranas no pré-termo:** rotura das membranas ovulares ocorridas antes de 37 semanas de gestação e antes de iniciado o trabalho de parto: presente ou ausente.
- **Trabalho de parto prematuro:** contrações uterinas regulares e persistentes antes de 37 semanas de gestação, acompanhadas de modificações cervicais e que necessitaram receber tratamento com tocolíticos habituais em regime de internação hospitalar: presente ou ausente.
- **Parto prematuro:** recém-nascido com menos de 37 semanas (259dias) de gestação: presente ou ausente. Determinou-se a idade gestacional pela data da última menstruação, ecografia obstétrica precoce e/ou exame do RN pelo método de Capurro

(CAPURRO et al., 1978). Optou-se pelo dado mais confiável, quando houve alguma discrepância entre elas.

- **Peso do recém-nascido:** peso em gramas ao nascimento.
- **Baixo peso ao nascer:** peso do recém-nascido abaixo de 2500g: presente ou ausente.
- **Morbidade neonatal:** complicações no período neonatal que tenham levado à internação em unidade semi-intensiva e/ou intensiva (UTI) neonatal (exemplos: desconforto respiratório, PIG, GIG, anóxia perinatal, hipoglicemia, prematuridade, sepsis, etc.): presente ou ausente.
- **Mortalidade neonatal precoce:** óbito ocorrido no período neonatal até sete dias: presente ou ausente.
- **Número de dias de internação em UTI neonatal.**
- **Número de dias de internação em unidade semi-intensiva neonatal.**
- **Infecção puerperal:** identificada clinicamente como endometrite e/ou infecção de ferida cirúrgica e que necessitou de internação hospitalar para tratamento: presente ou ausente.
- **Infecção ovular:** identificada clinicamente através de febre materna, líquido amniótico com fisometria ou recém nascido com infecção (pneumonia, sepsis, etc.) e que necessitou de internação hospitalar para antibioticoterapia: presente e ausente.

- **Índice de Apgar:** pontuação de 0-10 anotada no primeiro e quinto minuto após o nascimento: 0-6 ou de 7-10 (APGAR, 1953).

3.4.3. Variáveis de controle

- **Idade:** idade da mulher (em anos completos) na data do parto.
- **Cor:** classificada em branca, e não branca.
- **Estado marital:** situação conjugal da gestante no momento do parto (com companheiro fixo ou sem companheiro fixo).
- **Tipo de trabalho:** com pequeno esforço (serviço doméstico, trabalho sedentário), médio (cozinha industrial, diarista doméstica) ou grande (lavoura).
- **Escolaridade:** anos completos de estudo formal no momento do parto.
- **Hábito de fumar:** hábito presente ou ausente durante a gestação.
- **Número de cigarros:** número de cigarros por dia.
- **Número de gestações:** total de gestações, incluindo a atual, os abortos, as gestações de termo e prematuras com fetos vivos ou mortos.
- **Número de partos normais:** total de partos via vaginal e após a 20ª semana, incluindo-se fetos vivos e mortos.

- **Número de abortos:** número de gestações interrompidas antes da 20^a semana de gestação.
- **Antecedente de prematuridade:** presente ou ausente.
- **Antecedente de ITU tratada nesta gestação:** presente ou ausente.
- **Presença de vulvovaginite por cândida concomitante nesta gestação:** presente, ou ausente.
- **Uso de outros antibióticos que não os definidos para vaginose bacteriana:** sim ou não.
- **Tipo do parto atual:** via de resolução de parto atual: vaginal ou cesárea.

3.5. Instrumento para coleta de dados

Desenvolveu-se previamente, para o estudo, uma ficha pré-codificada e contendo as variáveis necessárias ao estudo (ANEXO 3). Nela, foram registrados os dados da evolução clínica das mulheres constantes de seu prontuário clínico e ficha obstétrica. Estes dados foram posteriormente processados, formando-se, assim, o banco de dados. A ficha foi pré-testada pelo pesquisador, em uma amostra de 50 puérperas.

3.6. Coleta e processamento de dados

Os dados foram coletados pelo pesquisador na ficha pré-codificada, com uma numeração de caso própria, sem nenhum dado que pudesse identificar a paciente. Buscaram-se as Fichas Obstétricas de partos ultimados na Maternidade do CAISM/UNICAMP para a identificação das mulheres que tinham recebido a assistência pré-natal no PNN/HC/UNICAMP e PNA/CAISM/UNICAMP. Assim, selecionaram-se os prontuários clínicos no SAME, que foram incluídos na coleta de dados. Coletaram-se ainda os dados nos prontuários dos RN internados na UTI e unidade semi-intensiva.

Visando à identificação temporária para localizar os prontuários, em casos de reavaliações, os números do HC e da ficha correspondente foram anotados em livro próprio que ficou sob o cuidado exclusivo do pesquisador até o final do processamento e análise dos dados, quando finalmente foi destruído. A atividade de coleta perdurou por sete meses, tempo suficiente para serem obtidos os dados das mulheres que se encaixaram nos critérios de inclusão e exclusão para os grupos do estudo.

Após a coleta das informações, as fichas pré-codificadas foram revisadas manualmente para detecção de possíveis erros ou inconsistências. Neste caso, recorreu-se às fontes para a confirmação dos dados e correção da informação.

Os dados foram digitados no programa Microsoft Access e o arquivo resultante foi submetido a testes de consistência das informações através dos programas Epi Info e Excel, obtendo-se o arquivo final para análise dos dados.

3.7. Análise estatística

Para a análise univariada inicial, foram determinadas as frequências das variáveis nos três grupos, construindo-se tabelas, e as comparações feitas através do teste do Qui quadrado (χ^2) e exato de Fisher para variáveis categóricas e análise de variância para variáveis quantitativas (ARMITAGE, 1974). Calculou-se a Razão de Risco (RR) com seu intervalo de confiança (IC) 95% para as principais variáveis dependentes estudadas. Em seguida, e apenas para a comparação entre os grupos com VB tratada e VB não tratada, procedeu-se à análise multivariada para controlar o possível efeito confundidor das variáveis que se mostraram diferentemente distribuídas entre os grupos (HOSMER & LEMESHOW, 1989). O nível de significância estatística admitido foi menor do que 0,05. Para estes procedimentos, utilizaram-se os programas Excel, Epi-Info e SPSS-PC+.

Análise de regressão logística múltipla

Variáveis dependentes:

Modelo 1: Rotura prematura de membranas (sim: 1/ não: 0)

Modelo 2: Trabalho de parto prematuro (sim: 1/ não: 0)

Modelo 3: Parto prematuro: idade gestacional <259 dias (sim: 1/ não: 0)

Modelo 4: Recém-nascido de baixo peso: peso ao nascer <2500 g
(sim: 1/ não: 0)

Variáveis preditoras:

- Grupo (mulheres com VB não tratada: 1/ com VB tratada: 0)
- Idade (anos)
- Estado marital (com companheiro: 1/ sem companheiro: 0)
- Cor/ raça (branca: 0/ outra: 1)
- Escolaridade (até 4 anos: 0/ > 4 anos: 1)
- Tipo de trabalho (médio ou grande esforço: 1/ pequeno esforço: 0)
- Hábito de fumar (sim: 1/ não: 0)
- Prematuridade pregressa (sim: 1/ não: 0)
- Tratamento para I.T.U. nesta gestação (sim: 1/ não: 0)
- Tratamento para vulvovaginite nesta gestação (sim: 1/ não: 0)
- Uso de outros antibióticos nesta gestação (sim: 1/ não: 0)
- Tipo de parto (normal: 1/ cesárea: 0)
- Rotura prematura de membranas no pré-termo (sim: 1/ não: 0) *
- Trabalho de parto prematuro (sim: 1/ não: 0) **
- Parto prematuro: idade gestacional <259 dias (sim: 1/ não: 0) ***

* Variável preditora nos modelos 2, 3 e 4.

** Variável preditora nos modelos 3 e 4.

*** Variável preditora no modelo 4.

Obs.: o número de recém-nascidos válidos para a análise múltipla, excluindo-se os ignorados, foi de 159.

3.8. Aspectos éticos

Os dados foram colhidos do prontuário das mulheres, observando-se o sigilo médico através da identificação da paciente somente pelo número seqüencial do caso. Para a eventual necessidade de identificação e acesso ao prontuário, foi usado um livro de registro para serem anotados os números do HC e do caso, ficando este registro sob cuidado exclusivo do pesquisador até o final do processamento e análise dos dados, quando finalmente foi destruído. Foram seguidas as diretrizes estabelecidas pela “Declaração de Helsinki” (WORLD MEDICAL ASSOCIATION, 1996) e os termos da Resolução 196/96 (BRASIL, 1996).

O projeto deste estudo foi previamente aprovado pela Comissão de Pesquisa do DTG/UNICAMP e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FCM/UNICAMP.

4. Resultados

Durante o período de coleta de dados, foram identificadas 580 puérperas que preencheram os critérios de elegibilidade ao estudo e sem VB, e 134 com VB tratada. Identificaram-se, ainda, 36 puérperas com diagnóstico de VB não tratada durante a gestação, às quais se somaram os dados de outras 35 constantes do banco de dados de outro estudo do mesmo serviço (SIMÕES, 1997) para constituir o grupo com VB não tratada.

Para avaliar a existência de homogeneidade da amostra, inicialmente serão apresentados os resultados da caracterização da mesma, comparando-se os três grupos do estudo. Em seguida, os resultados das principais variáveis dependentes pela análise univariada, pela análise múltipla de regressão logística, complicações infecciosas, avaliação de esquemas de tratamento e, por último, resultados referentes aos recém-nascidos.

4.1. Caracterização da amostra

Houve diferença significativa entre os grupos analisados no que diz respeito à média etária e às diferentes faixas etárias (Tabela 1). As mulheres

com VB tinham uma média etária menor. Não houve, no entanto, diferença entre os grupos com VB tratada e não tratada.

TABELA 1

DISTRIBUIÇÃO PORCENTUAL DAS MULHERES, POR FAIXA ETÁRIA E GRUPOS

Faixa etária (anos)	Sem VB %	VB tratada %	VB não tratada %	P
≤ 19	18,1	27,6	26,8	0,004*
20 – 29	45,7	48,5	52,1	
≥ 30	36,2	23,9	21,1	
Média ± DP	26,6 ± 6,9	24,8 ± 6,9	24,3 ± 6,1	0,002**
Total	580	134	71	

* $\chi^2= 15,2$
**ANOVA

VBt X VBnt $\Rightarrow \chi^2= 0,29$ p= 0,866

Não houve diferença significativa entre os grupos quando comparados pelo estado marital (Tabela 2). Mais de 80% das mulheres nos três grupos tinham um companheiro fixo. Da mesma forma, não houve diferença significativa entre os grupos quando comparados pela cor (Tabela 2). Cerca de 65% das mulheres nos três grupos eram brancas. Também não houve diferença significativa entre os grupos estudados quando comparados pelo tipo de trabalho e grau de esforço físico. Apenas a minoria das mulheres nos três grupos tinha atividades laboriais classificadas como de grande esforço (Tabela 2). Com relação ao hábito de fumar, os grupos apresentaram diferenças significativas. As mulheres com VB apresentaram taxas mais elevadas de

fumantes, independente do tempo e quantidade (Tabela 2). Esta diferença não foi significativa entre os grupos com VB tratada e não tratada ($p= 0,184$).

TABELA 2
DISTRIBUIÇÃO PORCENTUAL DAS MULHERES, SEGUNDO CARACTERÍSTICAS
SÓCIO-DEMOGRÁFICAS NOS GRUPOS

Característica	Sem VB	VB tratada	VB não tratada	p
	%	%	%	
Com companheiro fixo	88,8	84,3	85,9	0,321
Cor branca	63,8	65,7	62,1	0,861*
Grande esforço (Trab.) [#]	6,2	7,1	2,8	0,134**
Hábito de fumar ^{##§}	15,7	22,7	32,4	0,001***
Total	580	134	71	

$\chi^2= 2,27$

* $\chi^2= 0,30$

** $\chi^2= 7,02$

*** $\chi^2= 13,8$

[#]Faltaram informações de 34 casos no grupo sem VB, 8 no grupo com VB tratada e 1 no grupo com VB não tratada

^{##}Faltaram informações de 5 casos no grupo sem VB e 2 no grupo com VB tratada

[§]VBt X VBnt $\Rightarrow \chi^2= 1,76$ $p= 0,184$

A grande maioria das mulheres nos três grupos tinha até oito anos de escola formal. Houve diferença significativa entre os grupos, com maior concentração de mulheres que estudaram apenas até a quarta série, no grupo com VB não tratado (Tabela 3).

TABELA 3**DISTRIBUIÇÃO PORCENTUAL DAS MULHERES, POR ANOS DE ESCOLARIDADE NOS GRUPOS**

Escolaridade (anos)	Sem VB	VB tratada	VB não tratada	p
	%	%	%	
0-4	27,8	20,0	54,3	0,000003
5-8	45,8	61,6	31,4	
9-11	21,9	14,4	14,3	
≥ 12	4,5	4,0	-	
Total*	543	125	70	

 $\chi^2= 35,79$

* Faltam informações para 47 casos

O antecedente de ITU tratada na gestação atual foi mais freqüente no grupo de mulheres com VB não tratada, no qual esteve presente em cerca de um terço dos casos (Tabela 4). Já o diagnóstico de vulvovaginite por cândida foi mais freqüente nos dois grupos com VB, embora esta diferença não tenha sido significativa (Tabela 4). Em relação ao uso de outros antibióticos durante a gravidez, não houve diferença significativa entre os três grupos (Tabela 4), nem apenas entre os dois grupos com VB. Cerca de 10% das mulheres os utilizaram.

TABELA 4

DISTRIBUIÇÃO PORCENTUAL DAS MULHERES, POR ANTECEDENTES DE ITU, CANDIDÍASE OU USO DE ANTIBIÓTICO E GRUPOS

Antecedente	Sem VB %	VB tratada %	VB não tratada %	p
ITU	15,3	11,2	30,6	0,016
Candidíase	23,3	28,4	38,9	0,06*
Uso de antibiótico	11,0	8,2	13,9	0,516**
Total	580	134	36***	

$\chi^2=8,19$

* $\chi^2=5,44$

** $\chi^2=1,32$

***Faltam informações para 35 casos.

Pouco mais de 10% das mulheres nos três grupos tinham antecedentes de prematuridade (Tabela 5), sem diferença significativa entre os grupos.

TABELA 5

DISTRIBUIÇÃO PORCENTUAL DAS MULHERES, POR ANTECEDENTES DE PREMATURIDADE E GRUPOS

Antecedente de prematividade	Sem VB %	VB tratada %	VB não tratada %	p
Sim	12,1	10,4	7,0	0,424
Não	87,9	89,6	93,0	
Total	580	134	71	

$\chi^2=1,72$

A Tabela 6 mostra o número de gestações, paridade e número de abortos das mulheres nos três grupos (Tabela 6). Houve um predomínio de um menor número de gestações e partos entre as mulheres do grupo com VB não tratada, sem significação estatística.

TABELA 6
DISTRIBUIÇÃO PORCENTUAL DAS MULHERES, PELO NÚMERO DE GESTAÇÕES,
PARTOS E ABORTOS NOS GRUPOS

	Sem VB %	VB tratada %	VB não tratada %	p
Nº gestações				
1	29,8	35,8	40,8	0,094
≥2	70,2	64,2	59,2	
Paridade				
1	36,4	43,3	47,9	0,080*
≥2	63,6	56,7	52,1	
Abortos				
0	75,0	76,9	73,2	0,836**
≥1	25,0	23,1	26,8	
Total	580	134	71	

$\chi^2= 4.71$
 $^*\chi^2= 5.03$
 $^{**}\chi^2= 0.36$

O parto por cesárea foi um pouco menos freqüente no grupo com VB tratada, mas esta diferença também não foi significativa (Tabela 7).

TABELA 7

DISTRIBUIÇÃO PORCENTUAL DAS MULHERES, PELO TIPO DE PARTO E GRUPOS

Tipo de parto	Sem VB %	VB tratada %	p	VB não tratada %	p*
Parto vaginal	60,9	70,1	0,057	57,7	0,103
Cesárea	39,1	29,9		42,3	
Total	580	134		71	

$\chi^2= 3,62$
* $\chi^2= 2,65$

4.2. Resultados referentes às principais variáveis perinatais pela análise univariada

Inicialmente, ao se compararem os grupos sem VB e com VB tratada, não houve diferenças significativas quanto à ocorrência de RPM-PT, TPP, parto prematuro e baixo peso ao nascer, com razões de risco variando de 0,64 a 1,34 vezes (Tabela 8).

TABELA 8**DISTRIBUIÇÃO PORCENTUAL DAS MULHERES, SEGUNDO OS RESULTADOS PERINATAIS E GRUPOS**

Complicações Perinatais	Sem VB %	VB tratada %	p	Razão de Risco	IC 95 %
RPM-PT	1,6	2,2	0,478 [§]	1,34	0,50-3,61
TPP	7,6	8,2	0,949*	1,07	0,62-1,86
Parto prematuro	5,5	3,7	0,401**	0,71	0,31-1,63
Baixo peso (< 2500g)	6,2	3,7	0,267***	0,64	0,64-1,47
Total	580	134			

§Fisher

* $\chi^2= 0,00$ ** $\chi^2= 0,71$ *** $\chi^2= 1,23$

Entretanto, ao se compararem os grupos com VB tratada e VB não tratada, as ocorrências de RPM-PT, TPP, parto prematuro e RN de baixo peso foram significativamente maiores no grupo não tratado, evidenciando-se razões de risco de 3,4 a 7,5 vezes maiores (Tabela 9).

TABELA 9

DISTRIBUIÇÃO PORCENTUAL DAS MULHERES, SEGUNDO OS RESULTADOS PERINATAIS E GRUPOS

Complicações Perinatais	VB tratada %	VB não tratada %	p	Razão de Risco	IC 95 %
RPM-PT	2,2	16,9	0,0001	7,55	1,90-34,93
TPP	8,2	28,2	0,0001*	3,43	1,46-8,15
Parto Prematuro	3,7	22,5	0,00002**	6,04	1,97-19,76
Baixo peso (<2500g)	3,7	15,5	0,003***	4,15	1,27-14,35
Total	134	71			

$\chi^2=14,71$

* $\chi^2=14,41$

** $\chi^2=17,85$

*** $\chi^2=8,92$

4.3. Resultados referentes às principais variáveis perinatais pela regressão logística múltipla

A análise múltipla por regressão logística comparando os grupos com VB tratada e não tratada identificou como fatores estatisticamente associados à RPM-PT, a idade mais jovem e o pertencer ao grupo de VB não tratada (modelo 1 de regressão, Tabela 10). Para o TPP, identificou a RPM-PT e o pertencer ao grupo de VB não tratada (modelo 2 de regressão, Tabela 11). Já associados ao parto prematuro, o modelo 3 de regressão identificou os fatores RPM-PT e TPP (Tabela 12). Finalmente, para a ocorrência de RN de baixo peso, o modelo 4 de regressão identificou apenas o parto prematuro como fator estatisticamente associado (Tabela 13). A figura 1 resume estas associações.

TABELA 10**FATORES ASSOCIADOS À RPM-PT (MODELO 1)**

Variável	Coef.	E.P. coef.	p
Idade (anos)	-0,173	0,029	<0,001
Grupo (vaginose bacteriana não tratada)	1,662	0,797	0,037

TABELA 11**FATORES ASSOCIADOS AO TPP (MODELO 2)**

Variável	Coef.	E.P. coef.	p
RPM-PT	2,034	0,845	0,016
Grupo (vaginose bacteriana não tratada)	1,235	0,512	0,016
Constante	-2,430	0,327	<0,001

TABELA 12**FATORES ASSOCIADOS AO PARTO PREMATURO (MODELO 3)**

Variável	Coef.	E.P. coef.	p
RPM-PT	5,698	1,528	<0,001
TPP	3,775	1,142	<0,001
Constante	-4,940	1,004	<0,001

TABELA 13**FATORES ASSOCIADOS À OCORRÊNCIA DE RECÉM-NASCIDO DE BAIXO PESO (MODELO 4)**

Variável	Coef.	E.P. coef.	p
Parto prematuro	3,401	0,790	<0,001
Constante	-3,583	0,507	<0,001

FIGURA 1**RESUMO DAS ASSOCIAÇÕES PELA ANÁLISE DE REGRESSÃO LOGÍSTICA MÚLTIPLA**

	Idade jovem	VB não tratada	RPM-PT	TPP	Parto prematuro
RPM-PT	+	+	-	-	-
TPP	-	+	+	-	-
Parto prematuro	-	-	+	+	-
Baixo peso (<2500g)	-	-	-	-	+

(+) = associação presente

(-) = associação ausente

4.4. Complicações infecciosas e tipo de tratamento

Não houve nenhum caso de infecção puerperal ou infecção ovular no grupo com VB tratada e foram pouco freqüentes. Todavia, a ocorrência de infecção puerperal esteve significativamente aumentada grupo com VB não tratada quando comparado ao de VB tratada (Tabela 14). A infecção ovular comportou-se da mesma forma.

TABELA 14**OCORRÊNCIA DE INFECÇÃO PUERPERAL E INFECÇÃO OVULAR, SEGUNDO GRUPOS**

	Sem VB	VB tratada	p	VB não tratada	p*
	n (%)	n (%)		n (%)	
Infecção puerperal	5 (0,9)	-	0,589**	4 (5,6)	0,013**
Infecção ovular	1(0,2)	-	0,812**	2(2,8)	0,045**
Total	580		134	71	

p = Sem VB X VB tratada

p*= VB tratada X VB não tratada

**Teste exato de Fisher

Para avaliar as diferentes vias de prescrição do tratamento, foram agrupados e comparados os sub-grupos com uso de imidazólicos por via oral, por via tópica vaginal, pelas duas vias associadas e pela via não especificada. A presença de parto prematuro esteve significativamente aumentada no sub-grupo com prescrição de imidazólico vaginal. Já no sub-grupo com a via não especificada, houve aumento significativo do baixo peso ao nascer (Tabela 15).

TABELA 15

**DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DAS COMPLICAÇÕES PERINATAIS,
SEGUNDO VIA DE PRESCRIÇÃO DO ANTIBIÓTICO IMIDAZÓLICO NO GRUPO
COM VAGINOSE BACTERIANA TRATADA**

Via de prescrição	Oral n (%)	Vaginal n (%)	Oral e vaginal n (%)	Não especificada n (%)	p
RPM-PT	-	1(2,2)	-	2(9,5)	0,084
TPP	3(11,5)	2(4,4)	5(11,9)	1(4,8)	0,580*
Parto prematuro	-	5(11,1)	-	-	0,016**
Baixo peso (<2500g)	-	1(2,2)	1(2,4)	3(14,3)	0,046***
Total	26	45	42	21	

$\chi^2=6,65$

* $\chi^2=2,32$

** $\chi^2=10,27$

*** $\chi^2=8,02$

4.5. Resultados perinatais secundários

Ao se compararem os dias de internação em UTI neonatal, houve aumento significativo de permanência por dois dias ou mais, no grupo com VB não tratada (Tabela 16). O mesmo ocorreu para os dias de internação em unidade semi-intensiva, sem alcançar, porém, significância estatística.

TABELA 16

DIAS DE INTERNAÇÃO EM UTI E UNIDADE SEMI-INTENSIVA NEONATAL NOS GRUPOS

Dias de Internação	Sem VB n (%)	VB tratada n (%)	p	VB não tratada n (%)	p'
UTI					
0	568 (97,9)	133 (99,3)	0,560	67(94,4)	0,049**
1	2 (0,3)	-		-	
≥2	10 (1,8)	1 (0,7)		4(5,6)	
Semi-intensivo					
0	546 (94,1)	130 (97,0)	0,347*	65(91,5)	0,085**
1	4 (0,7)	-		-	
≥2	30 (5,2)	4 (3,0)		6(8,5)	
Total	580	134		71	

$\chi^2=1,16$

* $\chi^2=2,11$

**Fisher

p= sem VB x VBt

p'= VBt x VBnt

Da mesma forma, não houve diferença significativa quando comparados os índices de APGAR entre os grupos, tanto o de primeiro quanto o de quinto minuto (Tabela 17). A morbidade neonatal esteve significativamente aumentada tanto no grupo sem VB, quanto no grupo com VB não tratada, quando comparadas separadamente ao grupo com VB tratada (Tabela 17). Em nenhum dos grupos houve registro de morte neonatal precoce.

TABELA 17

**DISTRIBUIÇÃO PORCENTUAL DO ÍNDICE DE APGAR AO 1º E 5º MINUTOS
E MORBIDADE NEONATAL NOS GRUPOS**

	Sem VB (%)	VB tratada (%)	p	VB não tratada (%)	p'
APGAR no 1º minuto					
0-6	11,4	9,7	0,685	12,7	0,676*
7-10	88,6	90,3		87,3	
APGAR no 5º minuto					
0-6	0,7	2,2	0,126**	1,4	0,569**
7-10	99,3	97,8		98,6	
Morbidade	13,9	6,7	0,032#	18,3	0,020##
Total	580	134		71	

$\chi^2=0,16$
 $^*\chi^2=0,17$
 ** Fisher
 $^{\#}\chi^2=4,56$
 $^{\#\#}\chi^2=5,36$

4.6. Resultados dos sub-grupos sem antecedente de prematuridade

Ao se analisarem os sub-grupos, excluindo-se os casos com antecedente de prematuridade, houve diferença significativa na distribuição de RPM-PT, maior tanto no sub-grupo com VB tratada comparada ao sem VB, quanto no sub-grupo com VB não tratada comparada ao com VB tratada. As outras variáveis principais não apresentaram diferença na primeira comparação, mas sim na segunda (Tabela 18).

TABELA 18

DISTRIBUIÇÃO PORCENTUAL DAS VARIÁVEIS PRINCIPAIS E SECUNDÁRIAS NOS SUB-GRUPOS SEM ANTECEDENTE DE PREMATURIDADE

	Sem VB n (%)	VB tratada n (%)	p	VB não tratada n (%)	p'
RPM-PT	1(0,2)	3(2,5)	0,026*	12(18,2)	0,0005**
TPP	29(5,7)	10(8,3)	0,383***	17(25,7)	0,002#
Parto prematuro	17(3,3)	5(4,2)	0,588*	14(21,2)	0,0006##
Baixo peso (<2500g)	26(5,1)	5(4,2)	0,849###	9(13,6)	0,037*
Infecção puerperal	3(0,6)	-	0,529*	4(6,1)	0,015*
Infecção ovular	1(0,2)	-	0,809*	1(1,5)	0,215*
Morbidade neonatal	27(5,3)	4(3,3)	0,509 ^δ	5(7,6)	0,284*
Total	510	120		66	

*Fisher

** $\chi^2=12,09$

*** $\chi^2=0,76$

$\chi^2=9,06$

$\chi^2=11,69$

$\chi^2=0,04$

^δ $\chi^2=0,43$

5. Discussão

Os resultados desse estudo permitiram demonstrar que o diagnóstico e o tratamento da VB incluídos na rotina de atendimento num serviço de pré-natal de baixo risco tiveram um impacto bastante favorável em diminuir a ocorrência de prematuridade e de todas as outras complicações perinatais avaliadas. Essas complicações foram significativamente menos frequentes no grupo de gestantes com VB tratada do que naqueles com VB sem tratamento. Além disso, as frequências das mesmas foram muito similares entre o grupo de mulheres com VB tratada e aquelas sem VB. Esse fato reforça a idéia de que o tratamento correto da VB durante o pré-natal faz com que essas mulheres apresentem risco de prematuridade como se a infecção não tivesse ocorrido.

As mulheres deste estudo foram gestantes com e sem diagnóstico bacterioscópico de VB, e com e sem tratamento para a mesma. Os três grupos de mulheres se mostraram homogêneos de uma maneira geral, exceto quanto à idade, hábito de fumar, escolaridade e antecedente de ITU. E, quando comparados apenas os grupos com VB (tratada e não tratada), estas diferenças não foram significativas para a idade e hábito de fumar. Dessa maneira, pode-se dizer que a comparação destes dois últimos grupos, em especial, não sofreu

a possível interferência dessas variáveis, que poderiam ter agido como confundidoras, uma vez que podem potencialmente estar relacionadas à prematuridade (McGREGOR et al., 1990).

A média etária das mulheres mostrou distribuição heterogênea entre os grupos, com concentração de mulheres mais jovens nos grupos com VB. Mas, na comparação entre tais grupos, não houve diferença significativa. No estudo anterior, quando avaliado isoladamente, também houve uma maior concentração de mulheres no grupo com VB abaixo de 20 anos, porém esta diferença não foi significativa (SIMÕES, 1997). A idade jovem é, de fato, considerada um fator de risco para prematuridade (McGREGOR et al., 1990; McGREGOR et al., 1995; KEIRSE, 1995). Contudo, entre adolescentes, um estudo mais antigo mostrou que a VB esteve presente em aproximadamente 23% das mulheres, não se diferenciando de outros grupos etários (BELL, FARROW, STAMM, 1985).

Outro estudo mostrou ter a idade jovem se comportado como fator de risco isolado para endometrite puerperal (com VB controlada), e sugere que possa haver relação com a flora vaginal anormal, com o estado imunológico da mãe ou fatores desconhecidos (WATTS et al., 1990). A vagina da adolescente geralmente não atingiu, ainda, um grau completo de maturidade, o que pode contribuir para uma maior suscetibilidade às infecções genitais. Além disso, a atividade sexual bem como a troca mais freqüente de parceiros sexuais entre as adolescentes constituem importantes fatores de risco para todas as infecções genitais, principalmente as DST. Na população aqui estudada o

número de mulheres com companheiro fixo foi predominante (mais de 80%) e homogêneo em todos os grupos.

Pode-se supor também uma possível interferência da VB como variável confundidora em estudos antigos para avaliação de risco para prematuridade em adolescentes, numa época em que a VB não era ainda bem conhecida e estudada. De qualquer maneira, no presente estudo a idade mais jovem da mulher esteve associada significativamente à RPM-PT em gestantes com vaginose bacteriana pela análise multivariada, reforçando outros trabalhos que mostraram o mesmo (McGREGOR et al., 1990; WATTS et al., 1990; KEIRSE, 1995; McGREGOR et al., 1995;).

Outra variável que mostrou distribuição irregular entre os grupos foi o hábito de fumar, também mais freqüente entre as mulheres com VB. Não houve, mais uma vez, diferença quando comparados apenas os grupos com VB. O estudo anterior também mostrou maior número de mulheres com hábito de fumar no grupo com VB, sem alcançar, porém, significação estatística (SIMÕES, 1997). Por isto, talvez se justifique um estudo mais detalhado especificamente dirigido para investigar a possível associação entre fumo e VB, embora uma vasta revisão sobre a epidemiologia da VB não tenha apontado o fumo como fator de risco para essa infecção (MEAD, 1993). Diante disto, e sabendo que o efeito deletério do tabagismo ao feto é conhecimento popularmente difundido, pode-se supor que os hábitos de vida deste grupo de mulheres poderiam influenciar a presença de VB. Talvez mulheres que

continuem fumando durante a gestação apresentem outros comportamentos que possam levar à VB.

O grupo de puérperas com diagnóstico de VB sem tratamento esteve associado à escolaridade inferior a 5 anos de estudo, com presença de mais da metade das mulheres deste grupo nesta estratificação. Esta associação parece, no entanto, mais relacionada ao não tratamento que à presença de VB já que, no modelo de regressão, as variáveis principais do estudo não se associaram à escolaridade. A VB foi também inversamente associada à escolaridade em estudo na cidade de Belo Horizonte, que sugeriu relação entre este resultado e hábitos de higiene ou sexuais (ALEIXO NETO et al., 1994). O baixo nível sócio-econômico e a maior concentração de mulheres jovens neste grupo talvez também tenham influenciado estes achados.

A última variável de controle com distribuição heterogênea entre os grupos estudados foi a de antecedente de ITU, mais freqüente no grupo de mulheres com VB não tratada. Sabe-se que a bacteriúria assintomática e a infecção urinária são fatores de risco para prematuridade (KEIRSE, 1995). Mas, no modelo de regressão, não houve associação entre o antecedente de ITU e as variáveis principais do estudo. O adequado tratamento dessa infecção durante a gestação provavelmente reduziu o risco de complicações perinatais conseqüentes à colonização bacteriana do trato urinário. Todavia, os antibióticos normalmente utilizados para essa finalidade não são efetivos contra a VB, pois essa se manteve associada às principais complicações, mesmo no grupo com antecedente de ITU tratada.

Todas as outras variáveis de controle tiveram distribuição homogênea na amostra. Entretanto, tanto as mulheres não brancas quanto as com antecedente de aborto já foram associadas a maior risco para VB em estudo prévio, o que não se repetiu no atual (GRAVETT et al., 1986).

O diagnóstico de VB tem sido realizado de várias maneiras, segundo diferentes autores e diferentes épocas. Todavia, o que está bem claro é que o mesmo não deve se basear apenas na presença de sintomas ou simplesmente na observação clínica do corrimento vaginal, através do exame especular. Esse tipo de abordagem tem se mostrado bastante deficiente em diagnosticar corretamente a VB (SIMÕES et al., 1998a).

Para se identificar a VB tem sido mais aceita a utilização dos critérios clínicos associados à bacterioscopia (AMSEL et al., 1983), ou apenas dos achados no esfregaço vaginal corado pelo método de Gram, segundo critérios de NUGENT (NUGENT et al., 1991), ou ainda pela presença de “clue cells” e diminuição dos lactobacillus (THOMASON et al., 1992). Neste estudo, foram utilizados os últimos métodos por serem mais passíveis de padronização, pois foram realizados por pessoal treinado e mais especializado. Solicitou-se a bacterioscopia como parte da rotina dos exames do pré-natal e foi colhida e realizada no Laboratório de Microbiologia do HC/Unicamp. Além disso, a medida de pH e o teste das aminas só foram realizados em poucos casos e, desta forma, só se considerou o resultado da bacterioscopia para o diagnóstico da VB nesse estudo.

Talvez, num futuro não muito distante, à medida que os obstetras se convençam da importância de pesquisar e tratar adequadamente a VB durante a gestação, se consiga uma divulgação maior do hábito de medir o pH vaginal e de realizar o teste das aminas em todas as gestantes, como parte do exame ginecológico inicial e obrigatório em todo atendimento pré-natal. Tal fato tem se mostrado como um eficiente e viável rastreamento inicial da VB. Já existe, inclusive, um recente trabalho em que a própria gestante foi responsável por monitorizar periodicamente o seu pH vaginal, através de “auto-medida” que se mostrou associada a uma redução de prematuridade na Alemanha (HOYME et al., 1999).

Apesar do desenho inicial do estudo tipo coorte retrospectivo, mais da metade das mulheres elegíveis e pré-selecionadas, com pré-natal e parto realizados no serviço, não se encaixaram no estudo, pela ausência do resultado da bacterioscopia. Parte destas mulheres iniciou o pré-natal tardiamente, outra não compareceu para a coleta de exames. O último fato, principalmente, pode ter atuado como viés na seleção de sujeitos, talvez com uma subestimação dos grupos com VB, e ainda mais do grupo não tratado, no qual a idade mais jovem e a baixa escolaridade estiveram mais presentes, podendo, assim, ter comprometido a avaliação das frequências.

Apesar da padronização para rastreamento diagnóstico e tratamento da VB durante o pré-natal (ANEXO 1), na prática muitos entraves dificultaram sua disponibilidade até o momento do parto. As mulheres sem o resultado teriam uma tendência maior, igual ou menor de terem VB comparadas às que

tiveram o resultado? Essas perguntas ficam até o presente sem resposta. Além disto, outro problema que dificultou tanto a seleção de sujeitos quanto a coleta de dados foi o da qualidade das informações nos prontuários, incluindo má caligrafia e o registro incompleto das informações importantes para este estudo. À luz destas limitações serão discutidos, a seguir, os resultados perinatais principais do estudo.

Como já se citou, as gestantes com VB que foram tratadas durante o pré-natal tiveram resultados perinatais bastante semelhantes aos das gestantes sem VB. Em contrapartida, aquelas com VB e que não foram tratadas, apresentaram resultados completamente diferentes e muito mais desfavoráveis. A ocorrência de RPM-PT, TPP, parto prematuro e baixo peso ao nascer foi significativamente maior no grupo de gestantes com VB não tratada do que no de VB tratada, o que estabelece concordância com outros autores que também identificaram tais evidências (HILLIER et al., 1995; MCGREGOR et al., 1995; SIMÕES et al., 1998b; SIMÕES et al., 1999). Não foi maior, contudo, no grupo de gestantes com VB tratada do que no grupo sem VB.

A RPM-PT ocorreu 7,5 vezes mais no grupo com VB não tratada que no grupo com VB tratada. Não houve diferença significativa entre o grupo tratado e o sem VB. Já existe uma recente publicação demonstrando que o diagnóstico e tratamento de VB durante o pré-natal reduziram o risco de RPM nas mulheres com risco aumentado para prematuridade (BROCKLEHURST et al., 1999). Além de ter sido o mais forte resultado dentre as principais variáveis perinatais aqui estudadas pela análise univariada, a RPM-PT esteve também

associada à ocorrência de TPP e parto prematuro pela análise de regressão logística múltipla. Pode-se supor que isso signifique que, em grande parte dos partos prematuros ocorridos no grupo com VB não tratada, ela tenha inicialmente causado a RPM-PT e, por conseguinte, TPP, e finalmente o parto prematuro de um RN de baixo peso, numa cadeia lógica de eventos sucessivos. Deve-se ressaltar, ainda, que o antecedente de prematuridade foi similar entre os grupos e não apareceu como significativamente associado às variáveis dependentes pela análise multivariada.

Também a ocorrência de TPP mostrou-se 3,4 vezes maior no grupo com VB não tratada que no grupo de mulheres tratadas para esta infecção. Apesar de ter apresentado a menor razão de risco dentre as variáveis perinatais principais, foi a ocorrência perinatal mais freqüente para todos os grupos. Não houve, ainda, diferença significativa quando comparados os grupos com VB tratada e sem VB. Os fatores associados ao TPP na análise de regressão múltipla foram a RPM-PT e o pertencer ao grupo com VB não tratada. Considera-se a VB como fator de risco isolado para TPP (HILLIER et al., 1995) e, com o diagnóstico e tratamento da VB, em mulheres com prematuridade pregressa, já se admite redução deste risco conforme anteriormente citado (BROCKLEHURST et al., 1999). Além dessa confirmação, este estudo sustenta que populações de baixo risco para prematuridade talvez possam também se beneficiar com a padronização de rotinas de rastreamento e tratamento da VB, como se discutirá adiante.

O risco estimado de parto prematuro foi seis vezes maior no grupo de mulheres com VB não tratada que no grupo com VB tratada. Não houve diferença significativa entre o grupo de mulheres com VB tratada e o grupo de mulheres sem VB. Há evidências atuais de que o tratamento da VB durante a gestação reduza os riscos de complicações perinatais, em especial a prematuridade (HAUTH et al., 1995; SVARE et al., 1997), fato que, dentre as mulheres envolvidas neste estudo, também se mostrou verdadeiro, evidenciando-se a vantagem em tratar a VB durante a gestação.

Além de um benefício individual direto, prevenindo-se a prematuridade e, conseqüentemente, a morbimortalidade neonatal, existe ainda a possibilidade potencial de redução de custos financeiros dispendiosos com a atenção a estes recém-nascidos. Não se deve esquecer, também, o enorme desgaste sócio-psicológico que vivenciam os pais de um RN submetido a longo período de internação em UTI neonatal.

A incidência de RN com baixo peso ao nascer foi quatro vezes maior entre o grupo de mulheres com VB não tratada quando comparadas às mulheres com VB tratada. Porém, entre as mulheres tratadas para VB e as sem VB, não houve também diferença, com risco muito baixo para os dois grupos. Sabe-se que o baixo peso ao nascer é um dos fatores que eleva a morbidade e a mortalidade perinatal, mesmo em RN de termo (McINTIRE et al., 1999). Entende-se a maior ocorrência desta condição perinatal desfavorável, no grupo de mulheres com VB não tratada, como uma provável conseqüência da RPM-PT, do TPP e do parto prematuro, e não como uma ação direta e isolada da VB

levando ao retardo de crescimento intra-útero e ao baixo peso ao nascer. De fato, a análise de regressão múltipla neste estudo associou o parto prematuro ao baixo peso ao nascer, reforçando ainda mais essa possibilidade, como já se citou.

A infecção puerperal comportou-se como as principais variáveis do estudo, com maior ocorrência no grupo com VB não tratada e semelhante nos grupos sem VB e com VB tratada. Os nove casos de infecção puerperal ocorreram em mulheres que tiveram parto cesárea e que, portanto, receberam rotineiramente antibioticoprofilaxia. O antibiótico preconizado para essa finalidade no Serviço de Obstetrícia do CAISM/UNICAMP é a cefalosporina. Isso sugere que o fato deste agente não ser eficaz no tratamento da VB, fique também a antibioticoprofilaxia da cesárea limitada nos casos de mulheres com esta infecção por ocasião do parto. Já existem, inclusive na literatura, evidências de que a VB seja um importante fator de risco para a endometrite pós-parto cesárea, mesmo com uso de antibioticoprofilaxia (WATTS et al., 1990).

Dessa forma, não é surpreendente que a infecção puerperal mais tardia faça parte da mesma cadeia de complicações conseqüentes a uma VB não tratada. O envolvimento da VB na patogênese da infecção puerperal provavelmente deve-se aos seguintes fatores: a VB é a infecção vaginal mais freqüente, raramente diagnosticada e tratada durante a gravidez; a concentração de microorganismos na vagina está muito aumentada e microorganismos freqüentemente isolados de pacientes com endometrite

puerperal, como cocos anaeróbicos e *Bacteroides sp* são também freqüentemente envolvidos na VB, e geralmente não são sensíveis às cefalosporinas.

A infecção ovular também se comportou de modo semelhante. Sabe-se hoje que a infecção oculta do líquido amniótico acelera o desfecho de parto prematuro, além de estar associada à displasia broncopulmonar, síndrome de angústia respiratória e morte neonatal (WATTS et al., 1992). Consideraram-se apenas os casos clinicamente diagnosticados e internados, deixando-se provavelmente de registrar os casos sub-clínicos (que só poderiam ser diagnosticados através de amniocentese com cultura do LA e/ou exame anatomopatológico da placenta/anexos). Tal fato explica a baixa ocorrência desta condição na amostra que, acreditamos, poderia ser maior se houvesse uma procura mais ativa e invasiva dos casos suspeitos. Todavia, essa é uma conduta ainda bastante controversa na literatura.

Em relação ao tratamento, cumpre-se ressaltar que o controle da utilização da medicação prescrita sofreu acentuado sub-registro. Compreende-se que tal dado seria de grande importância para uma investigação deste tipo, embora não tenha sido possível nesse estudo. Assim, o que de fato se avaliou foi a intenção de tratar, e não o controle de tratamento realmente efetuado.

Com essa ressalva, quando comparadas as diversas vias de prescrição do antibiótico imidazólico, houve diferença significativa quanto à presença de prematuridade, que foi significativamente mais freqüente nas mulheres em que a VB foi tratada apenas com antibiótico via vaginal. Esse

resultado é concordante com uma recente meta-análise que mostrou discreta vantagem na via sistêmica quando comparada à tópica no tratamento da VB durante a gestação (BROCKLEHURST et al., 1999). Acredita-se, porém, que enquanto não houver um maior esclarecimento a esse respeito na literatura, seja coerente dar-se preferência à via oral, não se desprezando completamente o uso da via vaginal. Talvez o mais importante seja salientar a utilização de apenas uma das duas opções, evitando-se uma “overdose” desnecessária, particularmente nas gestantes (MMWR-CDC, 1998).

Recentemente mostrou-se que o tratamento de gestantes com VB assintomática não reduz a ocorrência de parto prematuro e outras complicações perinatais. Os autores apontam a dose utilizada (2g de metronidazol, duas vezes) como alvo de críticas ao estudo, e sugerem a avaliação de dose mais prolongada capaz, talvez, de erradicar os microorganismos do trato genital superior e, ainda, a busca de drogas alternativas (CAREY et al., 2000).

A permanência do RN em UTI neonatal foi significativamente maior no grupo de mulheres com VB não tratada. Já em unidade semi-intensiva neonatal, houve um comportamento semelhante, não alcançando, porém, significância estatística. Mesmo diante de um pequeno número de eventos para esta variável, ficou clara a associação que espelha um maior gasto em unidades especializadas de neonatologia com RN que delas necessitaram. Em se tratando do custo, as principais variáveis do estudo não têm o mesmo impacto que esta. Admite-se hoje, como se mostrou recentemente, uma redução de aproximadamente 50 dólares americanos para cada mulher em sua

assistência global (pré-natal, parto, gastos com RN, etc.), quando a rotina de rastreamento e tratamento de VB é introduzida (MULLER et al., 1999). Não foi objetivo deste estudo a avaliação da relação custo-benefício destas medidas, embora se acredite que isso deva também ser avaliado no futuro.

Como já se comentou, a literatura tem sido relativamente consensual na importância do rastreamento e do tratamento da VB apenas nas gestantes com risco aumentado para prematuridade (parto prematuro prévio). Todavia, o presente estudo mostrou que, numa análise secundária, ao se excluírem as mulheres com antecedente de prematuridade, as principais variáveis do estudo mantiveram o mesmo comportamento. Exceção ocorreu apenas para a RPM-PT que foi também significativamente maior no sub-grupo com VB tratada, do que no grupo sem VB. Assim, os resultados discutidos mostraram existir um efeito benéfico em se rastrear e tratar VB durante o pré-natal em relação às complicações perinatais, inclusive nas gestantes não consideradas de alto risco para prematuridade.

Com isto, pode-se reforçar a manutenção da rotina de se diagnosticar e tratar VB no serviço, pois parece não haver dúvida quanto ao benefício dessa conduta nas gestantes de alto risco para prematuridade (BROCKLEHURST et al., 1999). Entretanto, diante do conhecimento atual disponível ser ainda um tanto quanto controverso, também fica clara a necessidade de outros estudos semelhantes em distintas populações, antes de se recomendar uma adoção generalizada desta conduta em todos os serviços de assistência pré-natal. Desse modo, apesar de todas as possíveis limitações

desse estudo, acredita-se que este exemplo de padronização de conduta deva ser, no mínimo, testado por outros serviços.

Para tanto, sugere-se o rastreamento da VB na primeira consulta de pré-natal e próximo à 28^a semana de gestação. Quanto ao método que se irá adotar para o diagnóstico, existem basicamente três possibilidades: uso dos critérios clínicos (corrimento fluido, pH > 4,5 e teste das aminas positivo), a bacterioscopia (fresco e corada pelo método de Gram) ou a associação deles. A primeira opção para o diagnóstico é mais barata, porém exige mais a conscientização que o treinamento do profissional envolvido no atendimento da gestante. Tal método mostra sensibilidade de 81% e especificidade de 74% (ALEIXO NETO et al., 1994). Cada serviço deve, no entanto, optar pelo método diagnóstico mais adequado às suas necessidades e realidade. É inadmissível continuar tentando “adivinhar” o diagnóstico baseando-se apenas na observação do corrimento e, muito menos ainda, só naquilo de que a paciente se queixa (SIMÕES, 1998a).

Talvez dentro da nossa realidade, na prática diária, seja mais coerente e factível, de imediato, uma ampla e massiva divulgação da necessidade de, no mínimo, acrescentar a medida do pH vaginal e o teste das aminas durante o primeiro exame ginecológico de toda gestante. Isso é muito fácil, rápido e barato e, apesar de não ser o ideal, tem se mostrado poder funcionar como ótimo rastreador de VB. Os dois métodos juntos possuem alta sensibilidade, embora não sejam muito específicos. A bacterioscopia ficaria

assim, restrita aos casos com pH >4.5 e/ou teste das aminas positivo, o que certamente fica muito mais viável de ser aplicado.

Se isso fosse conseguido, um próximo passo neste processo de investigação poderá ser dado visando a esclarecer pontos aqui não elucidados, como, por exemplo, o desempenho das diversas vias de administração e de diferentes tipos de antimicrobianos. Para tanto, acredita-se que a planificação de um ensaio clínico multicêntrico e aleatorizado seria o melhor caminho para alcançar estes novos objetivos, particularmente se esta rotina de rastreamento da VB for implantada no pré-natal de outros serviços (Universidades, Prefeituras e serviços privados). Dessa maneira, poder-se-á controlar e avaliar muito mais adequada e amplamente a eficácia de cada tipo de tratamento, além dos resultados perinatais, e ainda o custo-benefício de tal padronização.

Até que isso não seja possível, sugere-se como tratamento de escolha para VB no pré-natal aquele preconizado pelo CDC: metronidazol, 250 mg VO, três vezes ao dia, durante sete dias, não havendo necessidade tanto da associação com a via tópica quanto de se tratar o parceiro sexual (MMWR-CDC, 1998).

Como se pôde observar, este estudo deixou evidente que a VB influencia negativamente os resultados perinatais, e que o seu tratamento oferece redução significativa no risco para complicações perinatais, comparáveis às mulheres sem esta infecção. Diante disso, é possível sustentar que há vantagens bem significativas em se rastrear e tratar a VB na gestação,

pelo menos em populações semelhantes a esta, pois ainda permanecem alguns pontos para serem melhor esclarecidos.

6. Conclusões

- 6.1.** A ocorrência de RPM-PT, TPP, parto prematuro e baixo peso ao nascer foi significativamente maior no grupo com VB não tratada e similar entre os grupos sem VB e com VB tratada.
- 6.2.** O rastreamento, diagnóstico e tratamento da VB no pré-natal se mostrou fortemente associado com uma diminuição na ocorrência de complicações perinatais de 3,5 a 7,5 vezes em relação ao grupo com VB não tratada.
- 6.3.** A idade mais jovem (abaixo de 20 anos) esteve associada à RPM-PT; a RPM-PT ao TPP; a RPM-PT e o TPP ao parto prematuro; e o parto prematuro à maior ocorrência de RN de baixo peso.
- 6.4.** As ocorrências de infecção puerperal e infecção ovular diminuíram significativamente após a padronização da rotina de diagnóstico e tratamento de VB no pré-natal.
- 6.5.** A ocorrência de parto prematuro ocorreu significativamente mais entre as mulheres do sub-grupo com administração de imidazólico vaginal, quando comparada às outras vias.

6.6. A permanência por dois ou mais dias em UTI neonatal foi significativamente maior no grupo com VB não tratada. A morbidade perinatal esteve significativamente aumentada, tanto no grupo sem VB quanto no grupo com VB não tratada, quando comparadas, separadamente, ao grupo com VB tratada. O tempo de permanência em unidade semi-intensiva e o índice de Apgar não estiveram associados aos grupos estudados.

7. Summary

The purpose of the current study was to evaluate the impact of diagnosis and treatment of bacterial vaginosis (BV) in a low risk pregnant women population to prevent prematurity. A total of 714 women in the postpartum period were included in this retrospective cohort study performed at the University of Campinas, Brazil, from January 1997 to March 1999. They were divided in three groups: 580 women without BV during pregnancy, 134 women with diagnosis and treatment of BV during pregnancy and 71 women with diagnosis but no treatment of BV. Univariate statistical analysis was performed with Qui square, Fisher and analysis of variance tests. Risk ratios with 95% confidence interval were calculated for the main dependent variables. Multiple regression analysis was also used to compare the groups with and without treatment of BV. There were no differences between the groups except for the mean age that was lower and smoking habit which was higher in the BV groups. The history of a treated urinary tract infection and literacy below five years were higher for the group without treatment. The risk ratios for preterm premature rupture of the membranes, preterm labor, preterm birth and low birth weight were not significantly higher when the first two groups were compared, respectively 1.34, 1.07, 0.71 and 0.64 for a treated bacterial vaginosis. Preterm birth occurred in

3.7% in the group with treated BV and in 5.5% in the group without BV. There were no significant differences regarding puerperal infection, chorioamnionitis and neonatal morbidity between these two groups. When the last two groups were compared, the risk ratios of no treatment for preterm premature rupture of the membranes, preterm labor, preterm birth and low birth weight were significantly higher, respectively 7.5, 3.4, 6.0 and 4.2 when compared with the group with a treated BV. Preterm birth occurred in 22.5% of the group without treatment and in 3.7% of the group with treatment. Preterm premature rupture of the membranes and preterm labor were associated with prematurity in multiple regression analysis. In the group without treatment, puerperal infection, chorioamnionitis and neonatal morbidity were significantly higher. It is concluded that diagnosis and treatment of BV reduced prematurity among low risk pregnant women, irrespective of the history of a previous preterm birth.

8. Referências Bibliográficas

- ALEIXO NETO, A.; ABRÃO, H.; PEIXOTO, R. M. L.; MENDONÇA, M.;
CASTRO, M. M. – Avaliação de um esquema diagnóstico prático para a
vaginose bacteriana. **J. Bras. Ginecol.**, **104**:209-12, 1994.
- AMSEL, R.; TOTTEN, P. A.; SPIEGEL, C. A.; CHEN, K. C. S.;
ESCHENBACH, D.; HOLMES, K. K. - Nonspecific vaginitis: diagnostic
criteria and microbial and epidemiologic associations. **Am. J. Med.**, **74**:14-
22, 1983.
- ANDERSCH, B.; FORSSMAN, L.; LINCOLN, L.; TORSTENSSON, P. –
Treatment of bacterial vaginosis with an acid cream: a comparison
between the effect of lactate-gel and metronidazole. **Gynecol. Obstet.**
Invest., **21**:19-25, 1986.
- ANDERSEN, H. F.; NUGENT, C. E.; WANTY, S. D.; HAYSHI, R. H. - Prediction
of risk for preterm delivery by ultrasonographic measurement of cervical
length. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **163**: 859-67, 1990.
- ANDRADE-ROCHA, F. T. – O sêmen como veículo de transmissão sexual dos
microorganismos associados à vaginose bacteriana: relato de caso. **J.**
Bras. Ginecol., **107**:211-6, 1997.
- APGAR, V. –A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant.
Curr. Res. Anesth. Analg., **32**:269-74, 1953.

- ARMITAGE, P. – **Statistical methods in medical research**. New York Willey & Sons, 1974.
- BARROS, F. C.; VICTORA, C. G.; VAUGHAN, J. P.; ESTANISLAU, H. J. – Perinatal mortality in southern Brazil: a population-based study of 7392 births. *Bull. WHO*, **65**:95-104, 1987.
- BELL, T. A.; FARROW, J. A.; STAMM, W. E. – Sexually transmitted diseases in females in a juvenile detention center. *Sex. Transm. Dis.*, **12**:140-4, 1985.
- BICALHO-MARIOTONI, G. G. & BARROS FILHO, A. A. – Nascer em Campinas: análise de dados do Sinasc, 1995. *Rev. Paul. Pediatr.*, **15**:24-30, 1997.
- BITTAR, R. E.; YAMASAKI, A. A.; SASAKI, S; GALLETTA, M. A.; ZUGAIB, M. – Determinação do risco para o parto prematuro através da detecção da febronectina fetal na secreção cérvico-vaginal e da monitorização das contrações uterinas. *Rev. Bras. Ginec. Obstet.*, **18**:165-72,1996.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde – **A mortalidade perinatal e neonatal no Brasil**. Brasília, Brasil, Julho de 1998. 41p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 196/96 sobre pesquisa envolvendo seres humanos. *Bioética* **4**:15-25, 1996.
- BRENELLI, M. A. – **Estudo epidemiológico da distribuição de peso, idade gestacional e mortalidade neonatal da população de nascidos vivos de duas maternidades da cidade de Campinas**. Campinas, 1989. [Tese – Doutorado – Universidade Estadual de Campinas].

- BROCKLEHURST, P.; HANNAH, M.; McDONALD, H. Intervention for treating bacterial vaginosis in pregnancy (Cochrane Review). In: **The Cochrane Library, Issue. 2**, 1999. Oxford: Update Software.
- BUMP, R. C. & BUESCHING, W. J. – Bacterial vaginosis in virginal and sexually active females: evidence against exclusive sexual transmission. **Am. J. Obstet. Gynecol., 158**:935-9, 1988.
- BURRUS, D. R.; ERNEST, J. M.; VEILLE, J. C. – Fetal fibronectin, interleukin-6, and C-reactive protein are useful in establishing subcategories of idiopathic preterm labor. **Am. J. Obstet Gynecol., 173**:1258-62, 1995.
- BURTIN, P.; TADDIO, A.; ARIBURNU, O.; EINARSON, T. R.; KOREN, N. – Safety of metronidazole in pregnancy: a meta-analysis. **Am. J. Obstet. Gynecol., 172**:525-9, 1995.
- CAPURRO, M. P.; KONICHEVIZKY, S.; FONSECA, O.; CALDEIRO-BARCIA, R. –A simplified method for diagnosis of gestacional age in the newborn infant. **J. Pediat., 93**:120-8, 1978.
- CAREY, J. C.; KLEBANOFF, M. A.; HAUTH, J. C.; HILLIER, S. L.; THOM, E. A.; ERNEST, J. M.; HEINE, R. P.; NUGENT, R. P.; FISHER, M. L.; LEVENO, K. J.; WAPNER, R.; VARNER, M.- Metronidazole to prevent preterm delivery in pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis. **New Engl. J. Med., 342**:534-540, 2000.
- CARO-PATON, T.; CARVAJAL, A.; MARTIN DE DIEGO, I.; MARTIN-ARIAS, L. H.; REQUEJO, A. A.; PINILLA, E. R. – Is metronidazol teratogenic? A meta-analysis. **Br. J. Clin. Pharmacol., 44**:179-82, 1997.

- CHIEN, P. F. W.; KHAN, K. S.; OGSTON, S.; OWEN, P. – The diagnostic accuracy of cervico-vaginal fetal fibronectin in predicting preterm delivery: an overview. **Br. J. Obstet. Gynaec.**, **104**:436-44, 1997.
- COX, S. M.; BOHMAN, V. R.; SHERMAN, L.; LEVENO, K. J. – Randomized investigation of antimicrobials for the prevention of preterm birth. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **174**:206-10, 1996.
- CUNNINGHAM, F. G.; McDONALD, P. C.; GANT, N. F.; LEVENO, K. J.; GILSTRAP, L. C.; HANKIND, G. D. V.; CLARK, S. L. - Preterm birth. In: **Williams Obstetrics**. 20^a ed. Stamford. Prentice-Hall, 1997. p.797-827.
- CURTIS, A. H. – On the etiology and bacteriology of leucorrhoea. **Surg. Gynecol. Obstet.**, **18**:299-306, 1914.
- DODERLEIN, A. – Die Scheidensekretuntersuchungen. **Zentralb Gynakol**, **18**:10-14, 1894.
- EASTMAN, N. J.; HELLMAN, L. M.; PRITCHARD, J. A.; WYNN, R. M. – Obstetrics in broad perspective. In: **Williams Obstetrics**. 13^a ed. Appleton-Century-Crofts. New York, 1966. p1-17.
- EGARTER, C.; LEITICH, H.; HUSSLEIN, P.; KAIDER, A.; SHEMPER, M. – Adjunctive antibiotic treatment in preterm labor and neonatal morbidity: a meta-analysis. **Obstet. Gynecol.**, **88**:303-9, 1996.
- ESCHENBACH, D. A. – History and review of bacterial vaginosis. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **169**:441-5, 1993.

FARON, G; BOULVAIN, M.; LESCRAINIER, J; VOKAER, A. – A single cervical fetal fibronectin screening test in a population at low risk for preterm delivery: an improvement on clinical indicators? **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, **104**:697-701, 1997.

FOULON, W.; VAN LIEDEKERKE, D.; DEMANET, C.; DECATTE, L.; DEWAELE, M.; NAESSENS, A. – Markers of infection and their relationship to preterm delivery. **Am. J. Perinatol.**, **12**:208-11, 1995.

GARDNER, H. L. & DUKES, C. D. – *Haemophilus vaginalis* vaginitis. A newly defined specific infection previously classified “non specific vaginitis”. **Am. J. Obstet Gynecol.**, **69**:962-76, 1955.

GIBBS, R. S.; ROMERO, R.; HILLIER, S. L.; ESCHENBACH, D. A.; SWEET, R. L. – A review of premature birth and subclinical infection. **Am. J. Obstet Gynecol.**, **166**:1515-28, 1992.

GOFFENG, A. R.; HOLST, E.; MILSOM, I.; LINDSTEDT, G.; LUNDBERG, P. A.; ANDERSCH, B. – Fetal fibronectin and microorganisms in vaginal fluid of healthy pregnant women. **Acta Obstet. Gynecol. Scand.**, **75**:520-25, 1996

GOLDENBERG, R. L. – Unresolved controversies: home uterine activity monitoring. **Birth**, **19**: 164-6, 1992.

GOLDENBERG, R. L.; MERCER, B. M.; MEIS, P.J.; COPPER, R. L.; DAS, A.; McNELLIS, D.- The preterm prediction study: fetal fibronectin testing and spontaneous preterm birth. **Obstet. Gynecol.**, **87**: 643-8, 1996a.

GOLDENBERG, R. L.; THOM, E.; MOAWAD, A. H.; JOHNSON, F.; ROBERTS, J.; CARITIS, S. N. - The preterm prediction study: fetal fibronectin, bacterial vaginosis, and peripartum infection. **Obstet. Gynecol.**, **87**: 656-60, 1996b.

GRANDI, C. A.; DiMARCO, I.; PEREGO, M. C.; BRIOZZO, G.; BOTTO, L.; FUKSMAN, R.; MAZZITELLI, N – Valor diagnóstico y pronóstico del cultivo del líquido amniótico, y lesiones placentarias en el parto prematuro. **Rev. Hosp. Matern. Infant. Ramon Sarda**, **17**: 8-24, 1998

GRATACÓS, E.; FIGUERAS, F.; BARRANCO, M; VILA, J.; CARARACH, V.; ALONSO, P. L; FORTUNY, A. – Spontaneous recovery of bacterial vaginosis during pregnancy is not associated with an improved perinatal outcome. **Acta Obstet. Gynecol. Scand.**, **77**:37-40, 1998.

GRAVETT, M. G.; NELSON, P.; DeROUEN, T.; CRITCHLOW, C.; ESCHENBACH, D. A; HOLMES, K. K. – Independent association of bacterial vaginosis and *Chlamydia trachomatis* infection with pregnancy outcome. **JAMA**, **256**:1899-1903, 1986.

GREAVES, W. L.; CHUNGAFUNG, J.; MORRIS, B.; HAILE, A.; TOWNSEND, J. L. – Clindamycin versus metronidazol in the treatment of bacterial vaginosis. **Obstet. Gynecol.**, **72**:799-802, 1988.

GREENWOOD, J. R. & PICKETT, M. J. – Transfer of *haemophilus vaginalis* Gardner and Dukes to a New Genus, *Gardnerella*: *G. vaginalis* (Gardner and Dukes) comb. nov. **Int. J. Syst. Bacteriol.**, **30**:170-8, 1980.

- HAUTH, J. C.; GOLDENBERG, R. L.; ANDREWS, W. W.; DuBARD, M. B.;
COPER, R. L. - Reduced incidence of preterm delivery with metronidazole
and erythromycin in women with bacterial vaginosis. **New Engl. J. Med.**,
333:1732-6, 1995.
- HERNÁNDEZ, F. & MORAGA, M. – Valor diagnóstico de la tinción de Gram en
las vaginosis bacterianas. **Rev. Costarric. Cienc. Méd.** **18**:49-58, 1997.
- HILLIER, S.L.; MARTIUS, J.; KROHN, M.; KIVIAT, N.; HOLMES, K. K.;
ESCHENBACH, D.A. – A case-control study of chorioamnionic infection
and histologic chorioamnionitis in prematurity. **New Engl. J. Med.**,
319:972-8, 1988.
- HILLIER, S.L.; KROHN, M.; NUGENT, R.P.; GIBBS, R.S.; Characteristics of
three vaginal flora patterns assessed by Gram stain among pregnant
women. Vaginal. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **166**:938-44, 1992.
- HILLIER, S.L.; KROHN, M.; RABE, L. K.; KLEBANOFF, S.J.; ESCHENBACH,
D.A. – The normal vaginal flora, H₂O₂-producing lactobacilli, and bacterial
vaginosis in pregnant women. **Clin. Infec. Dis.**, **16(supl.4)**: 273-81, 1993.
- HILLIER, S.L.; NUGENT, R.P.; ESCHENBACH, D.A.; KROHN, M.A.; GIBBS,
R.S.; MARTIN, D.H.; COTCH, M.F.; EDELMAN, R.; PASTOREK, J.G.;
RAO, A.V.; McNELLIS, D.; REAGAN, J. A.; CAREY, C.; KLEBANOFF, M.
A. – Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of low-
birth-weight infant. **New Engl. J. Med.**, **333**:1737-42, 1995.
- HOLST, E.; GOFFENG, A. R.; ANDERSCH, B. – Bacterial vaginosis and vaginal
microorganisms in idiopathic premature labor and association with
pregnancy outcome. **J. Clin. Microbiol.**, **32**:176-86, 1994.

HOSMER, D.W. & LEMESHOW, S. – **Applied logistic regression**. John Willey & Sons. New York, 1989. 307p.

HOYME, U.B.; GROSCH, A.; ROEMER, V.M.; SALING, E. - Reduction of prematurity by pH screening. *Int J Gynecol Obstet* **67**:44, abst 020, 1999.

ILIA, R.; LATERRA, C.; GIANELLO, K.; PRESTA, E.; ALMADA, R.; DE DIEGO, A. – Factores de riesgo, patologia asociada y características cervicales relacionadas con el éxito o fracaso de la uteroinhibición en la amenaza de parto pretérmino. *Rev. Soc. Obstet. Ginecol. B. Aires*, **75**:131-43, 1996.

JOA GRANADOS, N.; BELLABARBA, G. A.; MONZÓN, N. C.; CARMONA, O. – La coloración de Gram en el diagnóstico de vaginosis bacteriana. *Bol. Soc. Venez. Microbiol.*, **11**:3-9, 1991.

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

KEIRSE, M. J. N. C. – New perspectives for the effective treatment of preterm labor. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **173**:618-28, 1995.

KEIRSE, M. J. N. C. & VAN HOVEN, M. – Reanalysis of a multireported trial on home uterine activity monitoring. *Birth*, **20**: 117-22, 1993.

KING, J. & FLENADY, V. – Antibiotics in preterm labour with intact membranes (Cochrane Review). *The Cochrane Library, Issue 4*, 1998. Oxford: Update Software.

- KNOX, I. C.; VICKSBURG, M.; HOERNER, J. K. – The role of infection in premature rupture of the membranes. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **59**:190-4, 1950.
- KURKI, T.; SIVONEN, A.; RENKONEN, O. V.; SAVIA, E.; YLIKORKALA, O. - Bacterial vaginosis in early pregnancy and pregnancy outcome. **Obstet. Gynecol.**, **80**:173-7, 1992.
- LEVETT, P. N. – Aetiology of vaginal infections in pregnant and non-pregnant women in Barbados. **West Indian Med.**, **44**:96-8, 1995.
- LOCKWOOD, C. J.; SENYEI, A. E.; DISCHE, M.R. – Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. **N. Engl. J. Med.**, **325**: 669-74, 1991.
- MacDONALD, P. C.; KOGA, S.; CASEY, M. L. – Decidual activation in parturition: examination of amniotic fluid for mediators of the inflammatory response. **Ann. N.Y. Acad. Sci.**, **622**: 315-30, 1991.
- MacDONALD, P. C. & CASEY, M. L. –The accumulation of prostaglandins (PG) in amniotic fluids is an after effect of labor and not indicative of a role for PGE₂ or PGF_{2α} in the initiation of human parturition. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, **76**:1332-9, 1993.
- MARTINEZ, T. M. A.; OVALLE, A.S.; RAMIREZ, C. – Comparación de la tinción de Gram con la detección de prolina aminopeptidasa para el diagnóstico de vaginose bacteriana. **Rev. Chil. Obstet. Ginecol.**, **62**:107-10, 1997.
- MARTIUS, J. & ESCHENBACH, D. A. - The role of bacterial vaginosis as a cause of amniotic fluid infection, choriamnionitis and prematurity – a review. **Arch. Gynecol. Obstet.**, **247**:1-13, 1990.

- MASSÉ, J.; FOREST, J.; MOUTQUIN, J. – Microalbumin as a marker of premature delivery. **Obstet. Gynecol.**, **87**:661-3, 1996.
- McCLEAN, H. – Impact of metronidazol therapy on preterm birth in women with bacterial vaginosis flora. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, **105**:1239-40, 1998.
[Letter]
- McCOY, M. C.; KATZ, V. L.; KULLER, J. A.; KILLAM, A. P.; LIVENGOOD, C. H. - Bacterial vaginosis in pregnancy: an approach for the 1990s. **Obstet. Gynecol. Surv.**, **50**:482-8, 1995.
- McDONALD, H. M.; O'LOUGHLIN, J. A.; VIGNESWARAN, R.; JOLLEY, P. T.;
McDONALD, P. J. – Bacterial vaginosis in pregnancy and efficacy of short-course oral metronidazole treatment: a randomized controlled trial. **Obstet. Gynecol.**, **84**:343-8, 1994.
- McDONALD, H. M.; O'LOUGHLIN, J. A.; VIGNESWARAN, R.; JOLLEY, P. T.;
HARVEY, J. A.; BOF, A.; McDONALD, P. J. – Impact of Metronidazole therapy on preterm birth in women with bacterial vaginosis flora (*Gardnerella vaginalis*): a randomized, placebo controlled trial. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, **104**:1391-7, 1997.
- McGREGOR, J.A. – Prevention of preterm birth: new initiatives based on microbial-host interaction – **Obstet. Gynecol. Surv.**, **43**:1-14, 1988.
- McGREGOR, J.A.; FRENCH, J.I.; RICHTER, R.; FRANCO-BUFF, A.;
JOHNSON, A.; HILLIER, S.; JUDSON, F.N.; TODD J.K. – Antenatal microbiologic and maternal risk factors associated with prematurity. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **163**:1465-73, 1990.

- McGREGOR, J. A.; FRENCH, J. I.; SEO, K. - Adjunctive clindamycin therapy for preterm labor: Result of a double-blind, placebo-controlled trial. **Am. J. Obstet. Gynecol., 165**:867- 75, 1991.
- McGREGOR, J. A.; FRENCH, J. I.; JONES, M. S.; MILLIGAN, B. S. N.; McKINNEY, R. N. C.; PATTERSON, E.; PARKER, R. – Bacterial vaginosis is associated with prematurity and vaginal fluid mucinase and sialidase: result of a controlled trial of topical clindamicyn cream. **Am. J. Obstet. Gynecol., 170**:1048-60, 1994.
- McGREGOR, J. A.; FRENCH, J. I.; PARKER, R.; PATTERSON, E.; JONES, W.; THORSGARD, K; McFEE, J. - Prevention of premature birth by screening and treatment for common genital tract infection: results of a prospective controlled evaluation. **Am. J. Obstet. Gynecol., 173**:157-67, 1995.
- McINTIRE, D. D.; BLOOM, S. L.; CASEY, B. M.; LEVENO, K. J. – Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. **New Engl. J. Med., 340**: 1234-8, 1999.
- MEAD, P. B. – Epidemiology of bacterial vaginosis. **Am. J. Obstet. Gynecol., 169**:446-9, 1993.
- MEIS, P.J.; GOLDENBERG, R.L.; MERCES, B.; MOAWAD, A.; DAS, A.; McNELLIS, D. JOHNSON, F.; IAMS, J.D.; THOM, E.; ANDREWS, W.W. – The preterm prediction study: significance of vaginal infections. **Am. J. Obstet. Gynecol., 173**:1231-5, 1995.

- MEIS, P.J.; GOLDENBERG, R.L.; MERCES, B; IAMS, J.D.; MOAWAD, A.; MODOVNIK, M; MENARD, M. K.; CARITIS, S. N.; THURNAU, G. R.; BOTTOMS, S. F.; DAS, A.; ROBERTS, J. M.; McNELLIS, D.- The preterm prediction study: risk factors for indicated preterm births. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **178**:562-7, 1998.
- MENEZES, A. M. B.; BARROS, F. C.; VICTORA, C. G; ALVES, C.; ROCHA, C.; ABERNAZ, E.; MENEZES, F. S.; JANNKE, H. A. – Mortalidade perinatal em duas coortes de base populacional no Sul do Brasil: tendências e diferenciais. **Cad Saúde Públ.**, **12(supl. 1)**:33-41, 1996.
- MENGEL, M.B; BERG, A. D.; WEAVER, C. H.; HERMAN, D. J.; HERMAN, S. J.; HUGHES, V. L.; KOESELL, T. D. – The effectiveness of single-dose metronidazole therapy for patients and their partners with bacterial vaginosis. **J. Family Pract.**, **28**:163-71, 1989.
- MINKOFF, H.; GRUNEBAUM, A. M.; SCHWARZ, R. H.; FELDMAN, J.; CUMMINGS, M.; CROMBLEHOLME, W.; CLARK, L.; PRINGLE, G.; McCORMACK, W. – Risk factors for prematurity and premature rupture of membranes: a prospective study of the vaginal flora in pregnancy. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **150**:965-72, 1984.
- MMWR – 1998 Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases Center for Diseases Control and Prevention. **47(RR-1)**, 118p.
- MORALES, W. J.; SCHORR, S.; ALBRITTON, J. - Effect of metronidazole in patients with preterm birth in preceding pregnancy and bacterial vaginosis: A placebo-controlled, double-blind study. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **171**:345-9, 1994.

- MORRISON, J. C.; NAEF III, R. W.; BOTTI, J. J.; KATZ, M.; BELLUOMINI, J. M.; McLAUGHLIN, B. N. – Prediction of spontaneous preterm birth by fetal fibronectin and uterine activity. ***Obstet. Gynecol.***, **87**:649-55, 1996.
- MULLER, E.; BERGER, K.; DENNEMARK, N.; OLEEN-BURKEY, M. – Cost of bacterial vaginosis in pregnancy. Decision analysis and cost evaluation of a clinical study in Germany. ***J. Reprod. Med.***, **44**:807-14, 1999.
- MURTHA, M. P.; GREIG, P. C.; JIMMERSON, C. E.; ROITMAN-JOHNSON, B.; ALLEN, J.; HERBERT, W.N.P. – Maternal serum interleukin-6 concentrations in patients with preterm premature rupture of membranes and evidence of infection. ***Am. J. Obstet. Gynecol.***, **175**:966-9, 1996.
- NATIONAL CENTER FOR HEALTH STATISTICS – Advance report of final mortality statistics, 1989. ***Monthly Vital Stat. Rep.***, **40**:8, 1992.
- NERI, A.; SABAHA, G.; SAMRA, Z. – Bacterial vaginosis in pregnancy treated with yoghurt. ***Acta Obstet. Gynecol. Scand.***, **72**:17-19, 1993.
- NUGENT, R. P.; KROHN, M. A.; HILLIER, S. L. – Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of Gram stain interpretation. ***J. Clin. Microbiol.***, **29**:297-301, 1991.
- PEACEMAN, A. M.; ANDREWS, W. W.; THORP, J. M.; CLIVER, S. P.; LUKES, A.; IAMS, J. D.; COULTRIP, L.; ERIKSEN, N.; HOLBROOK, H.; ELLIOTT, J.; INGARDIA, C.; PIETRANTONI, M. – Fetal fibronectin as a predictor of preterm birth in patients with symptoms: a multicenter trial. ***Am. J. Obstet. Gynecol.***, **177**:13-8, 1997.

- PAVLOVA, S.; KILIC, A.; ALPAY, S.; TAO, L. – Vaginal *Lactobacillus* phages from women in different geographic areas. **Int. J. Gynecol. Obstet.**, **67**:48, abst 034, 1999.
- RADDI, M. S. G. & LORENCETTI, N. C. – Cervicovaginal aerobic microflora of women with spontaneous abortion or preterm delivery in Araraquara-Brazil. **Rev. Microbiol.**, **29**:1-6, 1998.
- ROMERO, R.; MAZOR, M.; KING WU, Y.; SIRTORI, M.; OYARZUN, E.; MITCHELL, M. D., HOBBS, J. C. – Infection in the pathogenesis of preterm labor. **Sem. Perinatol.**, **12**:262-79, 1988.
- ROMERO, R.; DURUM, S.; DINARELLO, C.A.; OYARZUN, E.; HOBBS, J. C.; MITCHELL, M. D. – Interleukin-1 stimulates prostaglandin biosynthesis by human amnion. **Prostaglandins**, **37**:13-22, 1989.
- SIMÕES, J. A. - **Complicações perinatais em gestantes assintomáticas com e sem infecções cervicovaginais**. Campinas, 1997. [Tese – Doutorado – Universidade Estadual de Campinas].
- SIMÕES, J. A., GIRALDO, P. C., FAUNDES, A. - Prevalence of cervicovaginal infections during gestation and accuracy of clinical diagnosis. **Infect. Dis. Obstet. Gynecol.**, **6**:129-33, 1998a.
- SIMÕES, J. A.; GIRALDO, P. C.; FAUNDES, A.; CECATTI, J. A.; CAMARGO, R. P. S. – Complicações perinatais em gestantes com e sem vaginose bacteriana. **Rev. Bras. Ginec. Obstet.**, **20**:437-41, 1998b.

- SIMÕES, J. A.; GIRALDO, P. C.; CECATTI, J. G.; CAMARGO, R. P. S.; FAUNDES, A. – Association between perinatal complications and bacterial vaginosis in Brazilian pregnant women. *Int. J. Gynecol. Obstet.*, **67**:43, abst 019, 1999.
- SINGH, G. K.; MATHEWS, T.J.; CLARKE, S. C.; YANNICOS, T.; SMITH, B. L.- Annual summary of birth, marriages, divorces, and death: **United States, 1994. National Center for Health Statistics, Monthly Vital Stat Rep** **43**:13, 1995.
- SPIEGEL, C. A.; AMSEL, R.; ESCHENBACH, D.; SCHOENKNECHT, F.; HOLMES, K. K. – Anaerobic bacteria in nonspecific vaginitis. *New Engl. J. Med.*, **303**:601-7, 1980.
- SPIEGEL, A. C.; AMSEL, R.; HOLMES, K. K. – Diagnosis of bacterial vaginosis by direct Gram stain of vaginal fluid. *J. Clin. Microbiol.*, **18**:170-7, 1983.
- SPIEGEL, C. A. – Bacterial vaginosis. *Clin. Microbiol. Rev.*, **4**:485-502, 1991.
- STRAY-PEDERSEN, B. – Is screening for genital infection in pregnancy necessary? *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, **164**:116-20, 1997.
- SVARE, J.; LANGHOFF-ROOS, J.; ANDERSEN, L. F.; KRYGER- BAGGESEN, N.; BORCH-CHRISTENSEN, H.; HEISTERBERG, L.; KRISTENSEN, J. - Ampicillin-metronidazole treatment in idiopathic preterm labour: a randomised controlled multicentre trial. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, **104**:892-7, 1997.
- TAO, L.; PAVLOVA, S.; ALPA, S.; KILIC, A. – Initial evidence for phage infection and transmission in vaginal lactobacilli. *Int. J. Gynecol. Obstet.*, **67**:49, abst 036, 1999.

- THOMASON, J. L.; ANDERSON, R. J.; GELBART, S. M.; OSYPOWSKI, P. J.; SCAGLIONE, N. J.; TABBAKH, G. E.; JAMES, J. A. – Simplified Gram stain interpretive method for diagnosis of bacterial vaginosis. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **167**:16-9, 1992.
- TOTTEN, P. A.; AMSEL, R.; HALE, J.; PIOT, P.; KING, K. – Selective differential human bilayer media for isolation of Gardnerella. **J. Clin. Microbiol.**, **15**:141-7, 1982.
- UNITED STATES. **Center for Disease Control And Prevention** - Differences in maternal mortality among black and white women. **JAMA**, **273**:370, 1995.
- URBINA, D.; ROMERO, L.; FLECHAS, L.; YUNG, G. – *Chlamidia trachomatis*, *gardnerella vaginalis* y otros microorganismos en gestantes del hospital de maternidad Rafael Calvo. **Biomédica (Bogotá)**, **15**:28-33, 1995
- VILLAR, J.; GÜLMEZOGLU, A. M.; ONIS, M. – Nutritional and antimicrobial interventions to prevent preterm birth: an overview of randomized controlled trials. **Obstet. Gynecol. Surv.**, **53**: 575-85, 1998.
- VILLEGAS CASTREJÓN, H, JIMENEZ, M. A. G.; FUENTES GARCIA, S.F.; ROMÁN, G. C.; ZUÑIGA, M. B.; RIVERA, E. F. – Infección por *Gardnerella vaginalis* en parejas heterosexuales: estudio ultraestructural en células de descamación del epitelio estratificado. **Ginecol. Obstet. Méx.**, **63**: 139-6, 1995.
- WATTS, D. H.; KROHN, M. A.; HILLIER, S. L.; ESCHENBACH, D. A. – Bacterial vaginosis as a risk factor for post-cesarean endometritis. **Obstet. Gynecol.**, **75**: 52-8, 1990.

WATTS, D. H.; KROHN, M. A.; HILLIER, S. L.; ESCHENBACH, D. A. – The association of occult amniotic fluid infection with gestational age and neonatal outcome among women in preterm labor. **Obstet. Gynecol.**, **79**: 351-7, 1992.

WENNERHOLM, U. B.; HOLM, B.; MATTSBY-BALTZER, I.; NELSEN, T.; PLATZ-CHRISTENSEN, J.; SUNDELL, G.; HOSSEINI, N; HAGBERG, H. – Fetal fibronectin, endotoxin, bacterial vaginosis and cervical length as predictor of preterm birth and neonatal morbidity in twin pregnancies. **Br. J. Obstet Gynaecol.**, **104**: 1398-404, 1997.

WENNERHOLM, U. B.; HOLM, B.; MATTSBY-BALTZER, I.; NELSEN, T.; PLATZ-CHRISTENSEN, J.; SUNDELL, G.; HAGBERG, H. – Interleukin-1alpha, interleukin-6 and interleukin-8 in cervico-vaginal secretion for screening of preterm birth in twin gestation. **Acta Obstet. Gynecol. Scand.**, **77**: 508-14, 1998.

WORLD MEDICAL ASSOCIATION, WORLD MEDICAL ASSOCIATION
DECLARATION OF HELSINKI: *Recommendations Guiding Physicians in Biomedical Research Involving Human Subjects*. Adopted by the 18th World Medical Assembly Helsinki, Finland, June 1964. Amended by the 29th World Medical Assembly, Tokyo, Japan, October 1975; 35th World Medical Assembly, Venice, Italy, October 1983; 41th World Medical Assembly, Hong Kong, and 48th General Assembly, September 1989. Somerset West, Republic of South Africa, October 1996.

WOODROW, N. & LAMONT, R. F. – Bacterial vaginosis: its importance in obstetrics. **Hosp. Med.**, **59**:447-50, 1998.

9. Bibliografias de Normatização

1. HERANI, M.L.G. – Normas para apresentação de dissertações e teses. BIREME, São Paulo, 1991. 45p.
2. Normas e procedimentos para publicação de dissertações e teses. Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP. Ed. SAD – OF. CIR/PRP/06/95 – Normas ABNT. 1995.8p.

10. Anexos

ANEXO 1

ROTINAS DE PRÉ-NATAL - UNICAMP - A PARTIR DE 1/7/1996

Rotinas	1a. consulta	Ref. após 30 dias	20/24 sem	28 sem	30 sem	32 sem	34 sem	36 sem	37 sem	38 sem	39 sem	40 sem	41 sem	42 sem
Anamnese	x	x	x	x	x	x		x	x	x	x	x	x	x
Exame clínico geral	x													
Exame obstétrico	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Exame Ginecológico	x			x										
Citologia oncótica	x	ver resultado												
Labstix				x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Batc. secre. vaginal	x	ver resultado		x	ver resultado									
pH secr.vaginal	x		x											
Teste de anima	x		x											
Tipagem sanguínea	x	ver resultado												
Coombs indireto	x	ver resultado		x (se Rh-)	ver resultado		x (se Rh-)	ver resultado						
Hemograma	x	ver resultado		x	ver resultado									
Urina I	x	ver resultado												
Urocultura	x	ver resultado												
Parasitológico	x	ver resultado												
Glicemia de Jejum	x	ver resultado		x	ver resultado									
Sorol. sífilis	x	ver resultado		x	ver resultado									
ELISA - HIV	x	ver resultado												
Sorol. Hep B (HbsAg)				x	ver resultado									
Ecografia	x (fazer com 20 sem)		ver resultado											
Vac. anti-tetânica			x		x									
Ativ.educativa	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

Obs.: Intervalo entre as consultas na 1ª. metade nunca > 6 semanas

ANEXO 2

Impacto do tratamento da vaginose bacteriana rastreada na gestação sobre a prevenção de prematuridade

Check list

Caso No. -

	sim	não
Parto na maternidade do CAISM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pré-natal no PNN/CAISM ou PNA/CAISM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sem diabetes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sem hipertensão	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sem malformações	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sem complicações obstétricas (DPP, PP)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sem gestação gemelar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sem polidrâmnio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sem tricomonas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sem clamídia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sem gonococo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Obs.: Todos os itens (sim) devem ser preenchidos para inclusão .

ANEXO 3

Impacto do tratamento da vaginose bacteriana rastreada na gestação sobre a prevenção de prematuridade

Ficha para coleta de dados

Data --

Caso No. -

IDENTIFICAÇÃO

[1]Idade

[2]Estado marital – (0)sem parceiro fixo (1)com parceiro fixo

[3]Cor (0)branca (1)não branca

[4]Escolaridade (anos completos)

[5]Tipo de trabalho (0)pequeno esforço (1)médio esforço (2)grande esforço

[6]Hábito de fumar (0)não (1)sim Número de cigarros ao dia

ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS

[7]Gesta [8]Para [9]Cesárea [10]Aborta

[11]Prematuro [12]DUM

[13]Ecografia data -- IG (semanas)

[14]Fez tratamento para I.T.U.nesta gestação (0)não (1)sim

[15]Fez tratamento para candidíase nesta gestação (0)não (1)sim

[16]Diagnóstico de vaginose bacteriana nesta gestação (0)não (1)sim

[17]Fez tratamento para vaginose bacteriana nesta gestação (0)não (1)sim

[18]Tratou vaginose bacteriana com (0)imidazólico oral

(1)imidazólico tópico (2)imidazólico tópico/oral (3)tratamento não especificado

[19]Usou outro(s) antibiótico(s) nesta gestação (0)não (1)sim

EXAMES (1 e 2)

(1) IG (semanas)

[20] **Bacterioscopia** (0)normal (1)vaginose bacteriana

(2) *Candida albicans* (3)alteração da flora sem agente (4)outro Qual ? _____

(2) IG (semanas)

[21] **Bacterioscopia** (0)normal (1)vaginose bacteriana

(2) *Candida albicans* (3) alteração da flora sem agente (4) outro Qual ? _____

RESOLUÇÃO DO PARTO

[22] **Trabalho de parto prematuro/tocólise** (0)não (1)sim

[23] **Amniorrexe prematura** (0)não (1)sim Idade gest. dias

[24] **Corioamnionite** (0)não (1)sim Idade gestacional dias

[25] **Data do parto** -- Idade gestacional dias

[26] **Tipo de parto** (0)vaginal (1)cesárea

CARACTERÍSTICAS DO RECÉM-NASCIDO

[27] **Capurro** semanas [32] **Peso** . gramas

[28] **APGAR 1° minuto** **5° minuto**

[29] **Morbidade perinatal com internação do RN** (0)ausente (1)presente

Patologia: _____

[30] **Morte perinatal** (0)ausente (1)presente Causa: _____

[31] **Contagem (em dias) de internação em berçário**

[32] **Contagem (em dias) de internação em UTI neonatal**

[33] **Infec. puerperal** (0)ausente (1)presente