

GIULIANE JESUS LAJOS PINTO

**COLONIZAÇÃO ENDOCERVICAL EM GESTANTES
COM TRABALHO DE PARTO PREMATURO E/OU
RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS**

Dissertação de Mestrado

ORIENTADOR: Prof. Dr. RENATO PASSINI JÚNIOR

**UNICAMP
2005**

GIULIANE JESUS LAJOS PINTO

**COLONIZAÇÃO ENDOCERVICAL EM GESTANTES
COM TRABALHO DE PARTO PREMATURO E/OU
RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS**

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

ORIENTADOR: Prof. Dr. RENATO PASSINI JÚNIOR

**UNICAMP
2005**

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

P658c

Pinto, Giuliane Jesus Lajos

Colonização endocervical em gestantes com trabalho de parto prematuro e/ou ruptura prematura de membranas. / Giuliane Jesus Lajos Pinto. Campinas, SP: [s.n.], 2005.

Orientador : Renato Passini Júnior
Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Trabalho de parto prematuro. 2. Ruptura prematura de membrana fetais. 3. Infecções neonatais. 4. Muco cervical.
I. Passini Júnior, Renato. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

(slp/fcm)

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Aluna: GIULIANE JESUS LAJOS PINTO

Orientador: Prof. Dr. RENATO PASSINI JÚNIOR

Membros:

1.

2.

3.

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

Data: 22/07/2005

Dedico este trabalho...

*...Ao meu esposo Murilo,
meu grande amor,
pelo companheirismo e paciência.*

*...Aos meus filhos João Pedro e Ana Júlia,
por me inundarem de carinho e felicidade.*

*...Às minhas irmãs Cibele e Karina,
pelo apoio e amor incondicional.*

*...Aos meus pais Ondina e Stefan,
exemplos de luta e dedicação,
por me ensinarem a cuidar bem da semente...*

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Renato Passini Jr., orientador desta dissertação de mestrado, exemplo de seriedade e dedicação, por guiar-me nos intrincados caminhos da ciência.

À Profª. Drª. Helaine Milanez, professora de sólidos conhecimentos, médica dedicada e respeitada, minha grande amiga, pela sua presença nas bancas de qualificação e de dissertação de mestrado, colaborando neste trabalho e me incentivando na vida.

Aos Professores-Doutores Ricardo Porto Tedesco e Nelson Lourenço Maia Filho, pela disponibilidade e receptividade na participação desta banca de mestrado.

À Profª. Drª. Mary Ângela Parpinelli, pela presença constante em minha vida acadêmica e profissional, me apoiando, e por participar desta banca de mestrado.

À Profª. Drª. Eliana Amaral, chefe da divisão de Obstetrícia, que sempre acreditou em mim e me incentivou, por participar da qualificação, com suas observações valiosas.

Ao Prof. Dr. Belmiro Gonçalves, professor que sempre esteve presente em minha vida acadêmica de forma impecável, por participar da qualificação, contribuindo para o enriquecimento deste trabalho.

Aos Professores da Pós-Graduação, pela capacidade de me despertar para a ciência.

À Ana Gabriela Bortoleto, amiga e parceira de trabalho, pela disposição e auxílio na busca de dados deste estudo.

Aos colegas da divisão de Obstetrícia, pela amizade e incentivo.

Aos Residentes da Ginecologia e Obstetrícia, pela compreensão nos momentos em que fiquei ausente, escrevendo este trabalho.

Aos médicos contratados do Hospital Estadual Sumaré, pela compreensão do sentido deste trabalho e pelo empenho nas coletas de material.

Aos funcionários do laboratório do Hospital Estadual Sumaré, pelo empenho e receptividade na busca deste conhecimento.

Aos funcionários do SAME do Hospital Estadual Sumaré, por não medirem esforços na busca dos prontuários.

À Sirlei, estatística do Departamento de Tocoginecologia, pela receptividade, empenho e sabedoria.

À Wanda, bibliotecária do CAISM, pela disposição e prontidão nos momentos que precisei.

À Margarete Donadon, secretária da Comissão de Pós-Graduação, por estar ao meu lado nos momentos de aflição, trazendo-me tranqüilidade.

À Sra. Sueli Chaves, pela sua perfeição no trabalho, incentivo e disciplina.

À Conceição e à Kátia, secretárias da divisão de Obstetrícia, pelo apoio.

A todas as gestantes e seus recém-nascidos, pela inestimável contribuição à Medicina, meu reconhecimento e eterna gratidão.

“Só é útil o conhecimento que nos torna melhores”

(Sócrates)

Sumário

Símbolos, Siglas e Abreviaturas	ix
Resumo	xi
Summary	xiii
1. Introdução	15
2. Objetivos	29
2.1. Objetivo geral	29
2.2. Objetivos específicos	29
3. Publicação.....	31
4. Conclusões	57
5. Referências Bibliográficas.....	58
6. Bibliografia de Normatizações	67
7. Anexos	68
7.1. Anexo 1 – Sujeitos e Método	68
7.2. Anexo 2 – Ficha para Preenchimento dos Dados.....	78
7.3. Anexo 3 – Aspectos Éticos.....	81
7.4. Anexo 4 – Tabelas Extras	82

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

ACOG	<i>American College of Obstetrics and Gynecologists</i>
BHI	<i>Brain Heart Infusion</i>
CAISM	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
EGB	Estreptococo do Grupo B
HES	Hospital Estadual Sumaré
IC	Intervalo de Confiança 95%
IG	Idade Gestacional
IgA	Imunoglobulina A
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IL	Interleucina
ITU	Infecção de Trato Urinário
NS	Não Significativo
p	Valor-p (significância estatística)
RN	Recém-Nascido

RPM	Ruptura Prematura de Membranas
RPMP	Ruptura Prematura de Membranas Pré-Termo
RPMT	Ruptura Prematura de Membranas de Termo
RR	Risco Relativo
TPP	Trabalho de Parto Prematuro
Unicamp	Universidade Estadual de Campinas

Resumo

Objetivo: estudar a colonização bacteriana endocervical em gestantes com trabalho de parto prematuro e/ou ruptura prematura de membranas (termo e pré-termo). **Método:** 212 gestantes com trabalho de parto prematuro (TPP) e/ou ruptura prematura de membranas (RPM), internadas no Hospital Estadual Sumaré (Unicamp), foram avaliadas no período de julho de 2002 a janeiro de 2004. Na admissão hospitalar foram coletadas duas amostras do conteúdo endocervical, realizadas bacterioscopia e cultura em meios ágar-sangue ou ágar-chocolate. Foram analisadas associações da colonização endocervical com infecção de trato urinário materno, corioamnionite, uso de antibióticos, dados de parto, sofrimento fetal, prematuridade, infecção e óbito neonatais. **Resultados:** entre as mulheres estudadas, 74 (35%) tinham TPP e 138 (65%), RPM. A prevalência de colonização endocervical foi de 14,2% (IC=9,5%-18,9%), com resultados similares em TPP e RPM. Na população estudada, o microorganismo mais encontrado foi o estreptococo do grupo B (EGB) (9,4%), sendo também isolados *Candida sp* (5 casos), *Streptococcus sp* (2 casos), *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli* e *Enterococcus sp* (1 caso de cada). Das bacterioscopias analisadas, os achados mais freqüentes foram baixa prevalência de bacilos de *Dodërlein* e

elevado número de leucócitos. Em mulheres colonizadas houve maior prevalência de infecção de trato urinário (23,8% *versus* 5,4%; $p < 0,01$), infecção neonatal (25,0% *versus* 7,3%; $p < 0,01$) e óbito neonatal (dois casos entre as colonizadas; $p < 0,02$), quando comparadas às não-colonizadas. **Conclusões:** observou-se alta prevalência de colonização endocervical, sem a utilização de meios de cultura seletivos. O EGB foi o principal microorganismo isolado, reforçando a necessidade de triagem deste agente durante a gestação e nas situações de risco estudadas. Um terço das culturas positivas ocorreram por outros agentes. Estudos complementares são necessários para esclarecer a importância destes achados bacteriológicos no canal endocervical e sua associação com complicações gestacionais, sepse e mortalidade neonatais.

Palavras-chave: muco cervical; trabalho de parto prematuro; ruptura prematura de membranas fetais; infecções neonatais.

Summary

Objective: to study cervical colonization in women with preterm labor and/or premature rupture of membranes. **Method:** 212 pregnant women with preterm labor and/or premature rupture of membranes (PROM), admitted at Hospital Estadual Sumaré, during the period between July 2002 and January 2004, were studied. Two cervical samples from each woman were collected and bacterioscopy and culture in blood-agar or chocolate-agar plates were performed. Association of cervical microorganisms and urinary infection, chorioamnionitis, antibiotics use, prematurity, neonatal infection and neonatal death were evaluated. **Results:** the population evaluated consisted of 74 women with preterm labor (35%) and 138 women with PROM (preterm and term). The prevalence of cervical colonization was 14.2% (CI=9.5-18.9%), with similar results in preterm labor or PROM. Group B streptococcus was the most prevalent organism in this population (9.4%). Other organisms isolated were *Candida sp*, *Streptococcus sp*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli* and *Enterococcus sp*. The most common findings of bacterioscopy were a reduced number of lactobacilli and a great number of leukocytes. Endocervical colonization was associated with a higher occurrence of urinary tract infection (23.8% versus 5.4%; $p<0.01$), early-onset of neonatal infection (25.0%

versus 7.3%; $p < 0.01$) and neonatal mortality (2 cases in colonized women; $p < 0.02$) when compared with a negative culture of endocervical mucus. **Conclusions:** this study showed high prevalence of endocervical colonization despite of the use of a nonselective culture media. The main microorganism isolated was Group B streptococcus but other organisms were present in one third of studied population. More studies are needed to evaluate the influence of endocervical colonization in obstetrical outcome and in neonatal sepsis and mortality.

Keywords: cervical mucus; preterm labor; premature rupture of membranes; neonatal infections.

1. Introdução

Apesar dos avanços na neonatologia e na obstetrícia, a sepse em recém-nascidos ainda é a causa mais comum de mortalidade neonatal (Aggarwal et al., 2001). A sepse neonatal precoce ocorre dentro de 72 horas após o nascimento e geralmente se manifesta com desconforto respiratório e pneumonia, porém pode instalar-se rapidamente, com achados clínicos inespecíficos. A identificação de seus fatores de risco é de grande valia na prevenção, diagnóstico e tratamento, uma vez que o resultado da cultura (padrão-ouro diagnóstico) fica disponível apenas após 48 a 72 horas (Aggarwal et al., 2001; Balaka et al., 2003).

Dentre os principais fatores de risco para a sepse neonatal precoce, estão o trabalho de parto prematuro (TPP) e a ruptura prematura de membranas (RPM) (Aggarwal et al., 2001; Bergström 2003). Em um estudo que relacionou RPM e sepse em prematuros, foi observado que os nascidos pré-termo, secundários à RPM, apresentavam risco duas a três vezes maior de sepse e infecção. A diferença de risco indicou que a RPM contribuía com um aumento de cinco casos de sepse para cada 100 recém-nascidos (Levine, 1991).

Apesar de não haver etiologia definida em aproximadamente 50% dos casos (McDonald et al., 1991), há múltiplas linhas de evidência que sustentam a hipótese de infecção como um dos fatores determinantes de TPP e RPM (McGregor et al., 1988; Romero et al., 1988; Gibbs et al., 1992; Lamont e Fisk 1993; King e Flenady 2002; Kenyon et al., 2003).

A prevalência média de positividade para microorganismos, através de cultura de líquido amniótico, em mulheres com trabalho de parto prematuro e membranas íntegras é de aproximadamente 12,8%, baseado em uma revisão de 33 estudos (Gonçalves et al., 2002). Segundo esta mesma revisão, nos casos de ruptura prematura de membranas esta prevalência é estimada ao redor de 32,4%.

Quanto mais precoce for a idade gestacional em situações de TPP ou de RPM, maior a chance de ocorrer invasão microbiana na cavidade amniótica (Romero et al., 2003). A presença de infecção como patogênese do trabalho de parto prematuro é mais provável em nascimentos pré-termo que ocorrem antes de 30 semanas de gestação, podendo estar presente em até 50% dos casos, sendo subclínica em sua maioria (Garland et al., 2002; Lamont 2003).

Além disso, nos casos de RPM, o período de latência entre a amniorrexe e o parto é descrito como diretamente proporcional ao risco de infecção e sepse neonatal (Von Dadelszen et al., 2003; Khashoggi, 2004).

Em um número elevado de casos de trabalho de parto prematuro e de ruptura prematura de membranas, a corioamnionite está presente de maneira

assintomática, podendo ser diagnosticada na avaliação histológica. Zlatnik et al. (1990) estudando mulheres que tiveram parto espontâneo antes de 35 semanas de gestação, identificaram corioamnionite histológica em 51 de 95 mulheres. Esta condição foi mais comum no segundo trimestre (72%) do que entre 27 e 34 semanas de gestação (33%). Segundo Rocha et al. (2002), a corioamnionite clínica pode estar presente em cerca de 29% dos casos de ruptura prematura de membranas, sendo que esta taxa pode se elevar para até 40%, quando se faz uma avaliação histológica placentária complementar. Silva et al. (2003) chegaram a encontrar 80% de corioamnionite, ao avaliar histopatologicamente as placentas de mulheres com ruptura prematura pré-termo de membranas.

A corioamnionite é potencialmente uma séria condição para a mãe e para o feto. Mulheres com infecção intra-amniótica têm risco duas a seis vezes maior de cesárea, por sua vez aumentando o risco de endometrite (SEO et al., 1992). Furman et al. (2000) estudando mulheres com parto prematuro, encontraram taxas significativamente maiores de corioamnionite em RPM, comparadas às mulheres com membranas íntegras (16,5% *versus* 2,7%), havendo também mais endometrite e bacteremia no puerpério destas mulheres (2,8% *versus* 1,4% e 9,4% *versus* 5,0%, respectivamente).

Em um estudo que avaliou possíveis fatores de risco de sepse materna periparto, foi observado que os partos pré-termo associavam-se com risco 2,7 vezes maior de sepse, quando comparados com partos a termo. A sepse anteparto foi associada a um risco 2,6 vezes maior de parto cesárea e a sepse puerperal ocorreu 3,2 vezes mais após parto cesárea, comparando-se com os

partos vaginais (Kankuri et al., 2003). Neste trabalho, entre as hemoculturas positivas, 88% eram bactérias aeróbias e 12% anaeróbias. As espécies mais encontradas foram estreptococos do grupo B (EGB), *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*, sendo responsáveis por 68% dos casos.

Neonatos de mães com corioamnionite são de maior risco para sepse, síndrome de desconforto respiratório e mortalidade perinatal (SEO et al., 1992). Neste sentido faz-se necessário entender as possíveis formas de contaminação intra-amniótica materna e quais os microorganismos envolvidos, na tentativa de abordar melhor esta complicação neonatal.

Os microorganismos podem ganhar acesso à cavidade amniótica e ao feto das seguintes formas: ascensão da vagina e do colo, disseminação hematogênica através da placenta (infecção transplacentária), contaminação retrógrada da cavidade amniótica, via trompas de Falópio, e em procedimentos invasivos como amniocenteses, cordocenteses, biópsias de vilos coriônicos (Romero et al., 2003). A causa mais comum de infecção intra-uterina é a via ascendente (Goldenberg et al., 2000; Garland et al 2002; Bergström 2003; Romero et al., 2003).

A infecção ascendente intra-uterina possui quatro estágios. O primeiro consiste em uma mudança nas floras biológica vaginal e cervical e/ou a presença de microorganismos patogênicos na cérvix. Algumas formas de vaginose bacteriana podem ser uma manifestação precoce do estágio I (Sweet e Gibbs 2002). Uma vez que os microorganismos ganham acesso à cavidade intra-uterina, eles residem na decídua (estágio II). Uma reação inflamatória local

leva à decídua. Os microorganismos podem se alojar no córion e âmnion. A infecção pode, então, atingir vasos fetais (coriovasculite) ou progredir através do âmnion (amnionite), dentro da cavidade amniótica (estágio III). A ruptura das membranas não é um pré-requisito para infecção intra-amniótica, pois os microorganismos podem atravessar as membranas intactas. Uma vez na cavidade amniótica, as bactérias podem chegar ao feto por diferentes portas de entrada (estágio IV). Nos casos em que microorganismos atingem a circulação fetal, podem ocorrer bacteremia fetal e sepse (Romero e Mazor 1988).

A contaminação fetal, além da via ascendente, pode ocorrer através do canal de parto, sendo decorrente de aspiração de secreções vaginais (Doran e Nizet 2004).

Neste contexto, é fundamental identificar em que situações a gestante é mais susceptível à colonização e ascensão de patógenos, e qual o papel do muco cervical no mecanismo de defesa contra as infecções do trato genital inferior.

Um entendimento acurado da composição e ecologia do ecossistema microbiano vaginal em mulheres saudáveis é essencial para compreender como a flora normal reduz o risco de adquirir doenças. Este ecossistema é dinâmico, com mudanças na sua estrutura e composição sendo influenciados pela idade, ciclo menstrual, gravidez, infecções, métodos anticoncepcionais, frequência de atividade sexual, número de parceiros sexuais, assim como hábitos e práticas, como o uso de duchas vaginais (SCHWEBKE et al., 1999; Eschenbach et al. 2000; Burton e Reid 2002; Clarke et al., 2002; Ness et al., 2002).

Os lactobacilos são os membros predominantes da microflora vaginal, podendo também estar presentes *Staphylococcus aureus*, espécies de *Ureaplasma* e de *Mycoplasma*, *Corynebacterium*, estreptococos, pseudostreptococos, enterococos, *Gardnerella vaginalis*, *Escherichia coli*, *Bifidubacterium*, *Trichomonas vaginalis* e espécies de Cândia, mas em menor número (Ballows et al. 1991; Murray et al. 1998). Os lactobacilos exercem um papel importante em manter o ecossistema vaginal normal, prevenindo o supercrescimento de patógenos e de outros microorganismos oportunistas, através da produção de ácido láctico, peróxido de hidrogênio, bacteriocinas e outras substâncias antimicrobianas (Hillier, 1998; Zhou et al., 2004).

Durante a gestação, a flora vaginal pode estar alterada em uma grande porcentagem das mulheres, com possíveis complicações obstétricas e neonatais (Sweet e Gibbs 2002). Em um estudo com gestantes de termo foi encontrada vaginose bacteriana em 23% (Hillier et al., 1993). Neste trabalho foi ainda observado que 27% das gestantes tinham flora intermediária e apenas 50% dos casos apresentavam flora caracterizada como normal (predominância de *Lactobacillus*). Lactobacilos produtores de peróxido de hidrogênio foram encontrados em 5% das mulheres com vaginose bacteriana, em 35% das mulheres com flora intermediária e em 61% das mulheres com flora normal.

Nas gestantes, a presença de vaginose bacteriana e a diminuição de lactobacilos levam a um desequilíbrio da flora do trato genital inferior, favorecendo a colonização da vagina por microorganismos associados ao parto pré-termo. Usui et al., (2002), avaliando a relação entre a presença de lactobacilos

vaginais e nascimentos prematuros, verificaram que os lactobacilos foram mais comumente ausentes na vagina de mulheres que tiveram seus partos em uma fase mais precoce da gestação.

Apesar de a vaginose bacteriana estar associada ao trabalho de parto prematuro (Hillier et al., 1995; Goldenberg et al., 2000; Sweet e Gibbs 2002), não se recomenda ratreamento e tratamento de todas as gestantes, a fim de se prevenir trabalho de parto prematuro, exceto no grupo de gestantes de alto risco para prematuridade, ou seja, com antecedente de parto prematuro ou com peso pré-gestacional inferior a 50kg (ACOG, 1998; CDC, 2002). Em uma revisão feita recentemente pela biblioteca Cochrane, os autores sugerem que, para mulheres com antecedente de parto prematuro, há indícios de que o tratamento da vaginose bacteriana possa reduzir o risco de ruptura prematura de membranas e de baixo peso de nascimento (McDonald, Brocklehurst e Parsons 2005).

Ao se relacionar alteração de flora vaginal com corioamnionite e infecção neonatal, observou-se que a vaginose bacteriana e os microorganismos geralmente associados a ela, como *Peptostreptococcus* e *Bacteróides spp*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, foram mais encontrados em mulheres com TPP espontâneo com membranas íntegras. Entretanto, quando a corioamnionite e a infecção fetal ocorreram após a ruptura de membranas, os microorganismos envolvidos foram estreptococo do grupo B (EGB), *Escherichia coli* e, menos comuns, *Haemophylus influenzae* e *Streptococcus pneumoniae* (Garland et al., 2002).

A partir do conhecimento da ecologia do sistema microbiano vaginal, e da interferência de suas alterações sobre a infecção materna, fica ainda a dúvida de qual é o papel do muco cervical na prevenção da ascensão destes microorganismos.

Sabe-se que o trato genital feminino possui vários sistemas de defesa contra o risco de infecções, sendo estes complementares, aditivos e sinérgicos. Estas defesas compreendem inicialmente estratégias não imunes, passivas (síntese de muco protéico, pH, barreira epitelial) ou ativas (reação inflamatória, secreção de fatores solúveis humorais, como a lactoferrina), que são muito eficientes para limitar o agente infeccioso. Estratégias de defesa pré-imunes, tanto celulares quanto humorais, ainda mal compreendidas, também estão possivelmente envolvidas em uma proteção rápida, que ocorre antes da estimulação antigênica. Quando esta linha de defesa inicial falha, uma terceira estratégia, adquirida e específica para o patógeno, ocorre progressivamente. Nesta última estão associadas resposta imune humoral, com IgA secretória e IgM e IgG local, e resposta imune celular. A defesa do trato genital está sob influência de hormônios e da produção de várias citocinas. A imunidade sistêmica atua em um segundo plano para reforçar ou substituir a imunidade adquirida na mucosa do trato genital (Belec, 2002).

Diversos estudos têm sido realizados a fim de entender este mecanismo de defesa durante a gravidez. Em um trabalho que analisou o muco cervical, observou-se atividade antimicrobiana principalmente contra estreptococo do grupo B (EGB), *E. coli* e *Candida albicans*, em ordem decrescente de potência (Hein et al., 2001). Foi verificado que este muco não somente faz uma barreira

mecânica, mas também química, contendo inibidor de leucoprotease, lisozima, lactoferrina e neutrófilos.

A endocérvice tem sido foco de pesquisas, sendo nela reconhecidos marcadores imunológicos ligados à prematuridade e sua etiologia infecciosa, principalmente citocinas. As interleucinas 1-alfa, 1-beta, IL6 e IL8 têm função de defesa contra a infecção ascendente no muco cervical e, quando apresentam níveis altos nesta região, há associação com infecção e risco de prematuridade (Sagawa et al., 1996; Dowd et al., 2001; Lange et al., 2003; Sakai et al., 2004).

Há evidências de que alterações na flora vaginal levam ao aumento de citocinas cervicais, sendo estas observações concordantes com a hipótese de infecção ascendente do trato genital inferior na etiologia de TPP e RPM (principalmente pré-termo). Dowd et al., 2001 verificaram relação inversamente proporcional entre presença de lactobacilos e nível de IL8, e que ocorriam mais partos prematuros quando estes níveis estavam elevados. Da mesma forma, Sakai et al., (2004) encontraram 56% de lactobacilos e 83,3% de anaeróbios em vagina, quando os níveis de IL8 eram aumentados, e 84,7% de lactobacilos e 43,9% de anaeróbios quando a IL8 estava em baixos níveis na região cervical.

A secreção de IgA no muco cervical também é de particular importância durante a gravidez. Alguns estudos têm sido realizados a fim de verificar se problemas no sistema imunológico local, como a deficiência de IgA, têm relação com a hipótese de infecção materna por via ascendente cervicovaginal de microorganismos patogênicos. Abitzsch et al., (2001) verificaram que mulheres

com flora vaginal normal apresentavam concentrações cervicais de IgA significativamente maiores, quando comparadas às mulheres com colonização patogênica. Glasow et al., (2004) observaram associação entre flora vaginal anormal e diminuição de IgA (vaginal, não cervical).

O mecanismo de quebra de barreira imunológica do trato genital inferior não está totalmente esclarecido, dificultando a identificação de gestantes imunologicamente susceptíveis à prematuridade e/ou a infecções ascendentes do trato genital inferior. Além disso, esta forma de rastreamento de gestantes de risco para corioamnionite e infecção neonatal não faz parte das rotinas clínicas, estando ainda limitada a pesquisas.

Porém, a identificação de gestantes susceptíveis à corioamnionite, através do estudo da microbiologia cervicovaginal, tem sido uma medida de abordagem viável e utilizada na prática clínica. A presença de bactérias patogênicas na endocérvice uterina de gestantes está associada à colonização maciça do trato genital inferior e à presença de corioamnionite, ainda que subclínica (Curzik et al., 2001).

Silva et al., (2003) estudaram a associação entre microorganismos presentes na secreção cervical e no líquido amniótico - de mulheres com RPM pré-termo - e a presença de corioamnionite histológica. Dentre os achados, verificaram que a baixa colonização por lactobacilos, associada com intenso infiltrado leucocitário, detectados pela coloração de Gram do conteúdo endocervical, pode ser considerado um método rápido de detecção de corioamnionite em mulheres com RPM pré-termo.

Ustun et al. (2001) obtiveram culturas cervicovaginais e realizaram análise histológica das placentas de gestantes admitidas para parto. Encontraram positividade de culturas de 90% dos casos de trabalho de parto prematuro associados à ruptura de membranas, comparado com 24% nos casos com membranas íntegras. Os microorganismos mais freqüentes no canal cervical foram *S. aureus* (15,9%), estreptococo do grupo B (9,7%), *Candida albicans* (7,3%), *E. coli* (4,8%) e *Enterobacteria* (4,8%). Nesta população, os lactobacilos estavam presentes em apenas 7,3% das culturas cervicais e 8,5% das culturas vaginais. Concluíram que a colonização bacteriana patogênica da região cervicovaginal é diretamente associada à inflamação placentária, ao trabalho de parto prematuro e às culturas cervicovaginais, e que estas podem ser úteis na determinação de gestações de risco para prematuridade.

O principal agente etiológico que tem sido pesquisado, relacionado à sepse neonatal precoce e colonização materna, é o EGB (Schuchat et al., 2000). Esta bactéria pode estar presente em até 30% das gestantes, sendo que a prevalência estimada na endocérvice é entre 9% e 14% (Hordnes et al.; 1996; Regan et al., 1996; Feikin et al., 2001). Apesar da taxa de ataque neonatal deste agente ser de apenas dois casos por 1.000 nascimentos, a infecção por EGB é a causa mais comum de sepse neonatal e é responsável por morbidade e mortalidade neonatais significantes (MacKenna e Iams 1998; Beardsall et al., 2000). O EGB também está relacionado à corioamnionite, endometrite, sepse materna e infecção de trato urinário durante a gestação (Zangwill et al., 1992; Yancey et al. 1994; Krohn et al., 1999).

Algumas opções têm sido investigadas para reduzir a ocorrência de sepse neonatal por EGB, incluindo a identificação das gestantes de risco e os tratamentos pré-natal, intraparto e neonatal. O maior fator de risco para a infecção neonatal pelo EGB é a colonização materna no momento do parto, com risco relativo de 204 (Benitz, 2002). Outros fatores de risco são a prematuridade, a ruptura prematura de membranas prolongada, a presença de febre no trabalho de parto e infecção urinária por EGB na gestação (BENITZ et al., 1999; Mohammad et al., 2002; Oddie e Embleton 2002; Schrag et al., 2002).

Diversos estudos foram realizados a fim de se pesquisar a prevalência de colonização materna pelo EGB. Hordnes et al., (1996) pesquisaram colonização pelo EGB em gestantes de 17 semanas, através de culturas da cérvix uterina e do reto. Observaram taxa de colonização de 13,5%, compatível com a prevalência descrita na literatura, mesmo sendo utilizado meio de cultura não específico (ágar sangue). Feikin et al. (2001), através da análise de culturas cervicovaginais de mulheres com partos prematuros, comparados às de termo, verificaram que a colonização por EGB era mais freqüente no primeiro grupo (14% *versus* 7%). Foi observado ainda que, no momento do parto, a colonização pelo EGB era negativamente associada com a colonização por espécies de *Lactobacillus*, bactérias anaeróbias e estreptococos não hemolíticos.

Em estudos nacionais sobre a prevalência de colonização materna, realizados em gestantes de termo e pré-termo, com ou sem bolsa rota, as taxas variaram de 6% a 25,6% (Mocelin et al., 1995; Beraldo et al., 2004; Nomura, 2004). Estes estudos não avaliaram especificamente a endocérvice.

A importância da detecção de gestantes colonizadas pelo EBG é pela possibilidade de se fazer profilaxia da transmissão vertical deste agente, através do uso de antibióticos, reduzindo o risco de doença neonatal e suas seqüelas (CDC, 1996; Brozansky et al., 2000; Schuchat et al., 2001; Volumenie et al., 2001).

Por outro lado, o uso de antibiótico para profilaxia de infecção e sepse neonatal, visando aos microorganismos de maneira geral, tem sido objeto de estudos e ainda é controverso. Segundo a última revisão da biblioteca eletrônica Cochrane, nos casos de ruptura prematura pré-termo de membranas, a administração de antibióticos estaria indicada, com redução de corioamnionite materna, aumento do tempo de latência até o parto e redução de infecção neonatal, do uso de surfactante e da necessidade de O₂ (KENYON et al., 2003). Já nos casos de trabalho de parto prematuro, sem evidência clínica de infecção, ainda não foram reconhecidos benefícios maternos e fetais com o uso de antibióticos. Nesta revisão, os autores admitem a necessidade de identificar marcadores de infecção e, talvez nestes casos, a antibioticoterapia dirigida seria benéfica (King e Flenady 2002).

Há uma tendência mundial em buscar a profilaxia da sepse neonatal através de medidas sobre as gestantes, por se tratar de doença de instalação e evolução rápidas, podendo levar ao óbito neonatal antes que o diagnóstico etiológico seja estabelecido. Entre as medidas profiláticas neonatais estão o rastreamento de patógenos no trato genital inferior e o uso de antibióticos. Estudos geralmente focam apenas um microorganismo, o EGB, sem investigar

simultaneamente outros microorganismos ou as interações entre eles e, no Brasil, pesquisas nesta linha são raras.

Portanto, o estudo da colonização bacteriana endocervical - não somente abordando o EGB - em mulheres com ruptura prematura de membranas e/ou trabalho de parto prematuro (fatores de risco para sepse neonatal) pode fornecer resultados de grande utilidade, trazendo informações que faltam na literatura nacional e que podem repercutir nos atendimentos obstétrico e neonatal prestados. Para a equipe obstétrica, este conhecimento é importante na programação da melhor profilaxia para evitar a infecção neonatal. Já na área de neonatologia, ao saber com que tipo de agentes bacterianos pode-se estar lidando, é possível instituir uma terapêutica mais dirigida e eficiente.

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral

Estudar a colonização bacteriana endocervical uterina e sua associação com resultados perinatais em mulheres com trabalho de parto prematuro (TPP) e/ou ruptura prematura de membranas (RPM), atendidas no Hospital Estadual Sumaré.

2.2. Objetivos específicos

- Verificar a prevalência de colonização bacteriana endocervical, no momento da internação, em gestantes com trabalho de parto prematuro e/ou ruptura prematura de membranas;
- Identificar os microorganismos presentes na endocérvice das gestantes colonizadas;
- Avaliar achados de bacterioscopia endocervical de gestantes com trabalho de parto prematuro e/ou ruptura prematura de membranas;

- Comparar intercorrências gestacionais, como infecção de trato urinário, ocorrência de corioamnionite, uso de antibióticos, sofrimento fetal e dados do parto, em mulheres com e sem cultura endocervical positiva;
- Comparar resultados neonatais, segundo a ocorrência ou não de colonização endocervical materna.

3. Publicação

REVISTA DE SAÚDE PÚBLICA Journal of Public Health

RSP/0667

23 de junho de 2005

Ilma. Sra.
Profa. Dra. Giuliane Jesus Lajos
giuliane@unicamp.br

Senhora Colaboradora

Acusamos o recebimento do seu manuscrito submetido à publicação nesta Revista, o qual atendeu a todos os itens exigidos para esta finalidade.

" Colonização endocervical em gestantes com trabalho de parto prematuro e/ou ruptura prematura de membranas - ".

Nº de Registro: .- 5179 - **Este número é a chave para obter informações e acompanhar o processo de julgamento. Portanto, mencione-o em toda correspondência vinculada ao manuscrito.**

Seu manuscrito será encaminhado à nossa assessoria para a primeira fase de avaliação, destinada a verificar se o trabalho atende à política da Revista, sobretudo quanto às questões ligadas ao conteúdo, além de forma.

Agradecemos sua colaboração.

Nota: Favor informar-nos se há interesse em receber por e-mail as próximas correspondências referentes ao seu manuscrito.

Atenciosamente

Profa. Dra. Maria Teresinha Dias de Andrade
Editora Executiva

Faculdade de Saúde Pública da USP - Av. Dr. Arnaldo, 715 - 01246-904 - São Paulo – SP - Brasil
Fone/Fax: (011-055)3068-0539 - E-mail: revsp@usp.br - Web: <http://www.fsp.usp.br/rsp>

Título: “Colonização endocervical em gestantes com trabalho de parto prematuro e/ou ruptura prematura de membranas”

Title: “Cervical colonization in women with preterm labor and/or premature rupture of membranes”

Autores: Giuliane Jesus Lajos; Renato Passini Jr.; Ana Gabriela Bortoleto;
Maria Isabel Higasi Narvion; Adriana Eguti.

Instituição: Universidade Estadual de Campinas - Rua Alexander Fleming, 101
– Cidade Universitária Zeferino Vaz – Campinas (SP) – CEP 13084-881

- Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Ciências Médicas
- Será apresentado em dissertação de mestrado, com mesmo título, em 22/07/2005, no Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas (Unicamp)

Autor responsável: Giuliane Jesus Lajos - Rua Alexander Fleming, 101 -
Cidade Universitária Zeferino Vaz – Campinas (SP) – CEP 13084-881 –
Telefone/Fax: (19) 3788-9304 - Email: giuliane@unicamp.br

RESUMO

Objetivo: estudar a colonização endocervical em gestantes com trabalho de parto prematuro e/ou ruptura prematura de membranas. **Método:** 212 gestantes com trabalho de parto prematuro (TPP) e/ou ruptura prematura de membranas (RPM), internadas no Hospital Estadual Sumaré (UNICAMP), foram avaliadas. Na admissão hospitalar, foram coletadas duas amostras do conteúdo endocervical, e realizadas bacterioscopia e cultura em meios ágar-sangue ou ágar-chocolate. Foram analisadas associações da colonização endocervical com infecção de trato urinário materno, corioamnionite, uso de antibióticos, dados de parto, sofrimento fetal, prematuridade, infecção e óbito neonatais. **Resultados:** A prevalência de colonização endocervical foi 14,2% (IC=9,5%-18,9%), com resultados similares em TPP e RPM. O microorganismo mais prevalente na população estudada foi o estreptococo do grupo B (EGB) (9,4%), sendo também isolados *Candida sp*, *Streptococcus sp*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli* e *Enterococcus sp*. Das bacterioscopias analisadas, os achados mais freqüentes foram baixa prevalência de bacilos de *Dodërlein* e elevado número de leucócitos. Em mulheres colonizadas, houve maior prevalência de infecção de trato urinário (23,8% versus 5,4%; $p<0,01$), infecção neonatal (25,0% versus 7,3%; $p<0,01$) e óbito neonatal (dois casos entre as colonizadas; $p<0,02$), quando comparadas às não colonizadas. **Conclusões:** observou-se alta prevalência de colonização endocervical, sem a utilização de meios de cultura seletivos. O EGB foi o principal microorganismo isolado, reforçando a necessidade de triagem deste agente na gestação. Um terço das culturas positivas ocorreram por outros agentes. Estudos complementares são necessários para esclarecer a importância destes achados

bacteriológicos no canal endocervical e sua associação com complicações gestacionais, sepse e mortalidade neonatais.

Descritores: muco cervical; trabalho de parto prematuro; ruptura prematura de membranas fetais; infecções neonatais.

SUMMARY

Objective: to study cervical colonization in women with preterm labor and/or premature rupture of membranes. **Method:** 212 pregnant women with preterm labor and/or premature rupture of membranes (PROM), admitted at Hospital Estadual Sumaré were studied. Two cervical samples from each woman were collected and bacterioscopy and culture in blood-agar or chocolate-agar plates were performed. Association of cervical microorganisms and urinary infection, chorioamnionitis, antibiotics use, prematurity, neonatal infection and neonatal death were evaluated. **Results:** the population evaluated consisted of 74 women with preterm labor (35%) and 138 women with PROM (preterm and term). The prevalence of cervical colonization was 14.2% (CI=9.5-18.9%), with similar results in preterm labor or PROM. Group B streptococcus was the most prevalent organism in this population (9.4%). Other organisms isolated were *Candida sp*, *Streptococcus sp*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli* and *Enterococcus sp*. The most common findings of bacterioscopy were a reduced number of lactobacilli and a great number of leukocytes. Endocervical colonization was associated with a higher occurrence of urinary tract infection

(23.8% versus 5.4%; $p < 0.01$), early-onset of neonatal infection (25.0% versus 7.3%; $p < 0.01$) and neonatal mortality (2 cases in colonized women; $p < 0.02$) when compared with a negative culture of endocervical mucus. **Conclusions:** this study showed high prevalence of endocervical colonization despite of the use of a nonselective culture media. The main microorganism isolated was Group B streptococcus but other organisms were present in one third of studied population. More studies are needed to evaluate the influence of endocervical colonization in obstetrical outcome and in neonatal sepsis and mortality.

Keywords: cervical mucus; preterm labor; premature rupture of membranes; neonatal infections.

Introdução:

A sepse em recém-nascidos é a causa mais comum de mortalidade neonatal. A sepse neonatal precoce ocorre nas primeiras 72 horas de vida, podendo se instalar rapidamente, com achados clínicos inespecíficos. A identificação de seus fatores de risco é de grande valia na prevenção, diagnóstico e tratamento¹.

Dentre os principais fatores de risco maternos para sepse neonatal precoce, estão o trabalho de parto prematuro (TPP) e a ruptura prematura de membranas (RPM), devido à sua etiologia infecciosa em uma grande porcentagem dos casos⁴.

Acredita-se que os agentes etiológicos responsáveis pela infecção neonatal grave são originados principalmente de mães com o trato genital inferior

colonizado, havendo uma ascensão destes patógenos pela endocérvice, atingindo a decídua, membranas fetais, o líquido amniótico e o feto¹⁶.

Neste contexto, é fundamental identificar em que situações a gestante é mais susceptível à colonização e ascensão de patógenos e qual o papel do muco cervical no mecanismo de defesa contra infecções do trato genital inferior.

Sabe-se que a flora cervicovaginal normal é um dos mecanismos de defesa contra o crescimento e ascensão de patógenos. Os lactobacilos, através da produção de ácido láctico, peróxido de hidrogênio, bacteriocinas e outras substâncias antimicrobianas, exercem papel importante nesta defesa local. Na gestação, o desequilíbrio da flora vaginal, principalmente a vaginose bacteriana, favorece maior colonização por microorganismos associados ao parto prematuro²⁰.

Há evidências de que alterações na flora vaginal levam ao aumento de citocinas (IL6, IL8) na região endocervical, sendo estas informações concordantes com a hipótese de infecção ascendente do trato genital inferior na etiologia de TPP e RPM¹⁷. Além das citocinas, há mediadores humorais envolvidos na defesa do trato genital inferior, como a imunoglobulina A, produzida principalmente na endocérvice. A diminuição cervicovaginal de IgA está associada à colonização patogênica local⁸.

Embora o mecanismo de quebra de barreira imunológica do trato genital inferior não esteja totalmente esclarecido, a presença de bactérias patogênicas na endocérvice uterina de gestantes está associada à colonização maciça do trato genital inferior e à presença de corioamnionite, ainda que subclínica⁷.

O principal agente que tem sido pesquisado é o estreptococo do grupo B (EGB), por sua morbidade e mortalidade neonatais e taxas de colonização

materna que chegam até 30%⁵. Além disto, a identificação deste agente permite a realização de uma profilaxia da transmissão vertical, através do uso de antibióticos⁵.

Por outro lado, o uso de antibiótico para profilaxia de infecção e sepse neonatal, visando microorganismos de maneira geral, tem sido objeto de estudos e ainda é controverso. Nos casos de RPM, há melhora dos resultados materno-fetais com o uso de antibióticos¹¹, porém em situações de TPP sem infecção clinicamente detectável, ainda não foram evidenciados tais benefícios¹².

Há uma tendência mundial em buscar a profilaxia da sepse neonatal através de medidas sobre as gestantes, por se tratar de doença de instalação e evolução rápidas, podendo levar ao óbito neonatal antes que o diagnóstico etiológico seja estabelecido. Entre as medidas profiláticas neonatais estão o rastreamento de patógenos no trato genital inferior e o uso de antibióticos. Estudos geralmente focam em apenas um microorganismo, o EGB, sem investigar simultaneamente outros microorganismos ou as interações entre eles e, no Brasil, pesquisas nesta linha são raras.

O estudo da colonização endocervical, não somente abordando o EGB, em mulheres com ruptura prematura de membranas e/ou trabalho de parto prematuro (fatores de risco para sepse neonatal) pode fornecer resultados de grande utilidade, trazendo informações que faltam na literatura nacional e que podem repercutir no atendimento obstétrico e neonatal prestado.

Este estudo teve como objetivos pesquisar a frequência e o tipo de colonização endocervical em mulheres com trabalho de parto prematuro e/ou ruptura prematura de membranas e sua associação com alguns resultados perinatais.

Métodos

O estudo foi realizado no Hospital Estadual Sumaré, vinculado à Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) e localizado na cidade de Sumaré, Estado de São Paulo, Brasil. Foi revisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP (Processo nº 360/2003).

Através da revisão de prontuários, foram estudadas 212 mulheres com idade gestacional entre 24 e 42 semanas, internadas por trabalho de parto prematuro (TPP) e/ou de ruptura prematura de membranas (RPM), no período de julho de 2002 a janeiro de 2004. Foram critérios de exclusão: circlagem, malformações uterinas, sangramento vaginal profuso, dilatação cervical completa, bolsa amniótica herniada na vagina, malformações fetais incompatíveis com a vida e óbito fetal.

Durante o exame ginecológico de admissão hospitalar, foram coletadas duas amostras do conteúdo endocervical. Após a colocação de espéculo estéril, sem lubrificantes, e visualização do colo uterino, foi inserido um *swab* estéril dentro do canal cervical, girado 360º, retirado e aplicado em duas lâminas. Da mesma forma foi colhido um segundo *swab*, mergulhado em meio de transporte não seletivo (BHI – *Brain Heart Infusion*). Este material era levado ao laboratório no prazo máximo de trinta minutos. Com o esfregaço das lâminas, foi realizada bacterioscopia e, com o segundo *swab*, foi feita cultura em meios ágar-sangue ou ágar-chocolate. A leitura das culturas foi realizada após 24 e 48 horas da semeadura, e considerada positiva quando isolados eventuais patógenos.

Foi estimada a prevalência de colonização endocervical destas gestantes, e identificados os microorganismos presentes, através dos resultados das culturas.

Outras variáveis maternas estudadas foram bacterioscopia da secreção endocervical, número de toques antes da admissão e durante o trabalho de parto, infecção de trato urinário, suspeita de corioamnionite⁹ (alteração de leucograma, taquicardia materna, taquicardia fetal, febre materna e/ou alteração de aspecto/odor de líquido amniótico), uso de antibiótico profilático para EGB, segundo abordagem por fatores de risco⁵, uso de antibióticos terapêuticos (para tratamento de infecção urinária, intraamniótica e/ou outras), idade gestacional no parto, via de parto, indicação de cesárea e sofrimento fetal. Variáveis neonatais avaliadas: índice de Apgar de primeiro e quinto minutos, idade gestacional de nascimento (calculada pelo método de Capurro ou New Ballard), baixo peso de nascimento (<2500g), infecção neonatal precoce e óbito neonatal. As variáveis consideradas dependentes foram comparadas segundo a presença ou ausência de colonização endocervical.

Para o cálculo do tamanho amostral, assumiu-se prevalência esperada de colonização endocervical de 25%, ou seja, um exposto (colonizado) para cada três não-expostos⁷, incidência esperada de corioamnionite (incluindo as subclínicas) de 20% entre os expostos e de no máximo 5% entre os não-expostos⁶. Considerou-se erro tipo I de 5% e erro tipo II de 20%.

Na análise dos dados foi utilizado o programa SAS versão 8.2, estimando-se a prevalência de colonização endocervical, com intervalo de confiança de 95%. Para as demais variáveis foram elaboradas tabelas de freqüências e aplicados os testes Exato de Fisher e qui-quadrado.

Resultados

O grupo estudado constituiu-se de 212 gestantes, sendo que 74 (35%) apresentaram o diagnóstico inicial de TPP e 138 (65%) internaram por RPM (68 casos pré-termo e 70 de termo). Dentre as mulheres com RPM pré-termo, 29 (42,6%) desenvolveram TPP ao longo da internação. A idade gestacional média na internação foi de 34,3 semanas.

Algumas características epidemiológicas da população estudada estão representadas na Tabela 1. Pode-se observar que os grupos com e sem colonização endocervical foram homogêneos, segundo estas características.

Observou-se que a maior parte da população estudada procedia das cidades de Sumaré (57,7%) e Hortolândia (24,5%). As outras cidades referentes ao HES contribuíram com 12,5% dos casos (Nova Odessa, Santa Bárbara d'Oeste e Monte Mor) e 5,3% dos casos vinham de outras regiões. Quatro casos tiveram a procedência ignorada.

Pouco mais de um terço das gestantes tinham sido submetidas a toque vaginal antes da coleta do material endocervical. Não era critério de exclusão a presença de toques anteriores, exatamente para se avaliar se isto traria alguma influência nos resultados das culturas. O antecedente positivo de toque vaginal foi semelhante entre as mulheres colonizadas e as não colonizadas (35,7% *versus* 39,1%, respectivamente). Entre as mulheres com RPM, a mediana do tempo entre a amniorrexe e a internação foi de 4 horas, variando de duas a 216 horas.

A prevalência de colonização endocervical encontrada neste grupo de gestantes foi de 14,2% (IC = 9,5% a 18,9%). A Tabela 2 mostra a distribuição dos microorganismos encontrados nas culturas, segundo o diagnóstico de

internação. Observa-se que o EGB foi o microorganismo mais encontrado, independente do diagnóstico de internação.

Foi realizado bacterioscopia endocervical em 127 das mulheres estudadas. A Tabela 3 mostra seus achados, segundo o diagnóstico de internação. Entre os achados microbiológicos considerados alterados, os mais comuns foram bacilos de *Dodërlein* ausentes ou pouco freqüentes (+/4+), e leucócitos aumentados (++/4+ ou +++/4+). Quando a cultura endocervical era positiva, as alterações de bacterioscopia estavam presentes em 81,3% dos casos e, quando era negativa, em 62,2%. Porém, a diferença desta associação não foi estatisticamente significativa.

Das gestantes avaliadas, 77 (36,3%) receberam antibiótico para profilaxia de sepse neonatal por EGB (49 receberam penicilina cristalina e 28, ampicilina). Entre as que receberam antibioticoprofilaxia, 60 (77,9%) tinham RPM (49 pré-termo e 11 de termo), e apenas 17 (22,1%) tinham diagnóstico de TPP. A proporção de uso de antibiótico profilático foi de 34,5% entre as colonizadas, e 37% entre as não-colonizadas, não havendo diferença estatística entre os dois grupos. As mulheres colonizadas que não receberam profilaxia para EGB tinham, em sua maioria, diagnóstico de RPM a termo, sem fatores de risco para este agente e para uso de antibióticos (12 casos).

Algumas intercorrências durante a gestação foram avaliadas e representadas na Tabela 4. A única intercorrência materna associada à colonização endocervical foi infecção de trato urinário. A prematuridade, além da colonização endocervical, ofereceu associação significativamente maior com ITU (19,1% *versus* 4,8%). Observou-se que, nos casos de colonização por EGB, a associação com ITU foi

mais freqüente, quando comparado com outros microorganismos (28,6% versus 14,3%, respectivamente), porém não houve diferença estatística deste achado.

Dos casos suspeitos de corioamnionite, 15 gestantes apresentavam alteração de leucograma como único achado e quatro tinham leucograma alterado associado a alguma alteração clínica.

Entre as mulheres estudadas, 206 tiveram seu parto no HES. A média de idade gestacional no parto foi 35,7 semanas, variando de 24 a 43 semanas. A mediana do tempo da amniorrexe ao parto foi de 12 horas, variando de zero a 998 horas. O tempo médio de trabalho de parto foi 4,8 horas, variando de zero a 24 horas. A média de toques vaginais durante o trabalho de parto foi de quatro toques, variando entre zero e 13. Observou-se que 47,6% das gestantes evoluíram para parto vaginal espontâneo, 21,8% tiveram parto fórcepe e 30,6% evoluíram para cesárea. As causas mais freqüentes de cesárea foram distócia (20 casos – 31,7%), sofrimento fetal (17 casos – 27%), apresentação pélvica (15 casos – 23,8%) e iteratividade (7 casos – 11,1%). Duas mulheres foram submetidas à cesárea por infecção ovular. Não houve associações entre o tipo de parto e o resultado da cultura endocervical. Também não foi observada associação entre a presença de colonização edocervical e sofrimento fetal (6,7% nas colonizadas e 7,1% nas demais).

Ao se avaliarem as características neonatais, observou-se idade gestacional média ao nascimento de 36,5 semanas, variando de 26 a 41 semanas. O peso médio de nascimento foi 2670g, variando de 730g a 4320g. Não houve

diferenças significativas entre a ocorrência de baixo Apgar (< 7) no primeiro minuto (17,9% *versus* 19,3%) ou no quinto minuto de vida (0% *versus* 1,7%), segundo a presença ou não de colonização endocervical.

A Tabela 5 mostra alguns resultados neonatais, segundo a positividade da cultura endocervical materna. Observa-se associação estatisticamente significativa entre colonização endocervical e infecção e óbito neonatal.

Entre as mulheres com cultura endocervical positiva, a infecção neonatal foi significativamente mais freqüente quando a idade gestacional era inferior a 37 semanas (21,4% *versus* 3,6%). Ao avaliarmos segundo os microorganismos encontrados nas culturas, observou-se maior associação de infecção neonatal nos casos de EGB (33,3% *versus* 10,0%), porém sem significância estatística, pelo número reduzido de casos. Os diagnósticos mais comuns de infecção neonatal foram sepse (14 casos) e pneumonia (2 casos). Dos recém-nascidos com infecção precoce, em apenas um foi identificado o agente através de hemocultura, sendo este microorganismo igual ao da endocérvice (*Streptococcus pneumoniae*).

Os óbitos neonatais ocorreram em recém-nascidos (RN) prematuros, sendo ambos secundários à sepse. Um deles apresentava 24 semanas de idade gestacional e a mãe, cujo diagnóstico de internação era TPP com membranas íntegras, era colonizada pelo EGB e não recebeu antibiótico profilático. O outro RN tinha 34 semanas, a mãe foi admitida por TPP com ruptura de membranas há 5 horas, recebeu profilaxia para EGB e era colonizada por *Streptococcus pneumoniae*. Este microorganismo também foi isolado na hemocultura do recém-nascido.

Discussão

O principal achado deste estudo foi a associação de culturas endocervicais positivas com morbidades infecciosas materno-fetais, como infecção urinária e infecção neonatal, principalmente nos casos de prematuridade.

Inicialmente seria necessário entender porque apenas algumas gestantes apresentam colonização endocervical e, ainda, porque entre as colonizadas somente umas evoluem com complicações maternas e neonatais. Não há trabalhos na literatura que respondam claramente a esta questão. Sabe-se que os microorganismos que colonizam o trato genital inferior, muitas vezes considerados da flora normal, não reconhecidamente patógenos, podem produzir fatores (IgA proteases, neuraminidases, mucinases, fosfolipases) que quebram a barreira cervical e adentram a cavidade uterina¹⁵. Provavelmente, as mulheres mais susceptíveis à infecção do trato genital, devem ter os mecanismos de defesa locais fragilizados, incluindo a proteção realizada pela flora normal e aquela feita por citocinas e por mediadores humorais, havendo favorecimento do crescimento e da atuação de microorganismos com potencial patogênico². A ocorrência de quatro vezes mais ITU entre as mulheres colonizadas e o fato de o agente, quando identificado, ser o mesmo na endocérvice e no trato urinário, falam a favor de um problema imunológico que favoreceria o crescimento local de patógenos.

Observamos que a colonização endocervical não é somente uma alteração materna local, podendo levar a repercussões neonatais, uma vez observadas associações significativas com infecção precoce e óbito. Estas observações estão de acordo com dados da literatura e sustentam a hipótese de que os

microorganismos patogênicos podem atingir o feto por via ascendente do trato genital inferior¹⁶. Entre os neonatos com infecção precoce, houve pesquisa do agente infeccioso, através da realização de hemocultura; porém, em apenas um caso esta foi positiva (*Streptococcus penumoniae*, presente também na endocérvice materna). A baixa prevalência de hemoculturas neonatais positivas pode ser justificada pelo uso materno de antibiótico profilático, durante o período periparto. Nestes casos, a cultura endocervical materna poderia auxiliar a equipe de neonatologia, visto que seria uma das maneiras de se identificar o agente infeccioso do recém-nascido.

A escolha do conteúdo endocervical como objeto de análise baseou-se no fato da endocérvice ser um local de transição entre o meio contaminado vaginal e a cavidade uterina, estéril, e do muco cervical ser descrito como uma barreira à ascensão de germes para a cavidade uterina. Apesar de haver pouca descrição na literatura sobre qual é a microbiologia normal da endocérvice, trabalhos mostram que a presença de patógenos no colo uterino está mais relacionada à colonização maciça de trato genital inferior materna, e que, nestas situações, há maior risco de resultados obstétricos desfavoráveis¹⁵.

A técnica de cultura realizada neste estudo teve limitações quanto à avaliação de bactérias anaeróbias, que podem estar associadas ao TPP e RPM, e pelo fato de não se fazer a pesquisa do EGB em meio seletivo, que é o recomendado⁵.

Porém, optou-se por realizar as culturas endocervicais em meios não seletivos, pois a intenção era de se fazer uma pesquisa que pudesse ser aplicada nas rotinas assistenciais de instituições com menores recursos. Sabe-

se que meios de cultura seletivos são mais dispendiosos e não estão disponíveis, de modo geral, nas maternidades do Brasil e, ainda, quando se trata de colonização materna maciça por EGB, este pode ser identificado em meios de cultura convencionais¹⁵. Além disto, o estudo não foi focado apenas na investigação do EGB, mas também em buscar informações sobre a prevalência de outras bactérias e suas possíveis repercussões materno-fetais.

Ao analisarmos os resultados das culturas, podemos estimar que os meios de cultura utilizados não interferiram negativamente na avaliação da presença de EGB, principal agente associado a sepse neonatal precoce, uma vez que a prevalência deste foi de 9,4%, resultado compatível com estudos semelhantes¹⁰. Em um estudo recente, Nomura¹⁴ (2004) encontrou, utilizando meio seletivo, prevalência de EGB em reto e vagina de 25,2% em mulheres com TPP e de 34% em gestantes com RPMPT, porém não avaliou a endocérvice.

Esperava-se encontrar maior porcentagem de colonização por outros microorganismos como, por exemplo, *E. coli*. Talvez este achado se justifique pelo fato de não ter sido critério de exclusão o uso de antibiótico e, em algumas gestantes que já vinham utilizando tratamento para ITU, a presença desta bactéria colonizando a endocérvice poderia estar subestimada. Outra bactéria prevalente em estudos similares, que não foi encontrada na população estudada, é o *Staphylococcus aureus*. Outros autores, avaliando microorganismos endocervicais em mulheres com RPM pré-termo, encontraram positividade de *E. coli* que variou de 4,8% a 16% e prevalência de *S. aureus* variando de 15,9% a 32,4%^{18,21}.

Outros microorganismos foram encontrados nas culturas, porém com baixa prevalência e aparentemente sem repercussões clínicas materno-fetais.

Apesar de não haver diferenças estatisticamente significativas, as gestantes colonizadas pelo EGB tiveram maior prevalência de ITU e de infecção neonatal, quando comparadas às colonizadas pelos outros microorganismos. Acredita-se que, se houvesse uma casuística maior, talvez estes resultados seriam estatisticamente significativos. Isto reforça a necessidade de se pesquisar o EGB na gestação e em TPP e RPM.

A ausência de associação entre corioamnionite (clínica ou subclínica) e presença de colonização patogênica endocervical foi um achado não esperado. Uma das justificativas para isto pode ser o critério utilizado na definição de suspeita de corioamnionite⁹. A maioria das gestantes estudadas apresentou, como única característica, alteração de leucograma. Isto revela que apenas este critério talvez não seja um bom preditor de corioamnionite. O melhor método de avaliar a presença de infecção cório-amniótica seria a realização de cultura do líquido amniótico, com avaliação histopatológica complementar da placenta e membranas²², porém esta avaliação não foi feita neste estudo.

Na endocérvice das gestantes estudadas foram observadas, ainda, pouca prevalência de bacilos de *Dodërlein* e grande quantidade de leucócitos. Isto nos remete a um questionamento sobre o papel dos lactobacilos na manutenção do equilíbrio microbiológico, na região cervical. Apesar de na literatura se falar muito pouco sobre a flora e a celularidade da endocérvice, parece que a presença de lactobacilos no muco cervical, assim como na vagina, tem efeito protetor.

Svare et al. (1992)¹⁹, estudando a relação entre antecedente de conização cervical, colonização microbiana cervical e ruptura prematura pré-termo de membranas, comparou flora endocervical de gestantes com TPP, RPM pré-

termo e de gestantes sem estas condições (grupo controle). Encontrou positividade de 56% de bacilos de *Dodërlein* no grupo controle, havendo uma redução significativa entre as gestantes com RPM pré-termo (34%). Este estudo mostra que a diminuição de lactobacilos indica uma mudança de flora endocervical, aumentando o risco de colonização patogênica e suas repercussões.

Silva et al. (2003)¹⁸, verificaram que a baixa colonização por lactobacilos, associada com intenso infiltrado leucocitário, detectados pela coloração de Gram do conteúdo endocervical, pode ser considerado um método rápido de detecção de corioamnionite em mulheres com RPM pré-termo.

Pelos resultados encontrados, recomendamos que a pesquisa de colonização endocervical em gestantes seja utilizada na prática clínica diária, especialmente em situações de risco para corioamnionite e prematuridade, como TPP e RPM pré-termo.

Estudos complementares fazem-se necessários para definir o papel destes achados bacteriológicos no canal endocervical e suas associações a complicações gestacionais, sepse e mortalidade neonatais.

Tabelas

Tabela 1: Características epidemiológicas das mulheres estudadas, segundo o resultado da cultura endocervical

Característica	Cultura	
	Positiva	Negativa
	Média	Média
Idade materna (anos)*	23,7	23,3
Idade gestacional (semanas) *	35,0	34,2
	n (%)	n (%)
Paridade* Primigesta	10 (33,3)	91 (50,0)
Secundigesta	11 (36,7)	32 (17,6)
3 ou mais gestações	9 (30,0)	59 (32,4)

* (NS) - Teste Exato de Fisher

Tabela 2: Distribuição dos resultados da cultura endocervical, segundo o diagnóstico de internação - Trabalho de Parto Prematuro (TPP), Ruptura Prematura Pré-Termo de Membranas (RPMPT) e Ruptura Prematura de Membranas a Termo (RPMT)

Cultura	Diagnóstico de Internação			
	TPP(N=74)	RPMPT(N=68)	RPMT(N=70)	TOTAL(N=212)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	7 (9,4)	5 (7,4)	8 (11,5)	20 (9,4)
<i>Candida sp</i>	1 (1,4)	2 (2,9)	2 (2,8)	5 (2,3)
<i>Streptococcus sp</i>	1 (1,4)	0 (0)	1 (1,4)	2 (1,0)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1 (1,4)	0 (0)	0 (0)	1 (0,5)
<i>Escherichia coli</i>	1 (1,4)	0 (0)	0 (0)	1 (0,5)
<i>Enterococcus sp</i>	0 (0)	0 (0)	1 (1,4)	1 (0,5)
Ausente	63 (85,1)	61 (89,7)	58 (82,9)	182 (85,8)

Tabela 3: Distribuição dos achados de bacterioscopia encontrados em mulheres com TPP e/ou RPM, segundo o diagnóstico de internação

Achados *	Diagnóstico de Internação			
	TPP(N=47)	RPMPPT(N=41)	RPMT(N=39)	TOTAL(N=127)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<i>Dodërlein</i> diminuídos	16 (34,0)	19 (46,3)	18 (46,1)	53 (41,7)
Leucócitos numerosos	21 (44,7)	15 (36,6)	15 (38,4)	51 (40,1)
Bacilos difteróides	5 (10,6)	6 (14,6)	2 (5,1)	13 (10,2)
Leveduras	3 (6,4)	2 (4,9)	1 (2,5)	6 (4,7)
Normais	16 (34,0)	17 (41,4)	12 (30,8)	45 (35,4)

* Algumas mulheres apresentaram mais de uma alteração

Tabela 4: Proporção de mulheres que apresentaram intercorrências durante a gestação, segundo a cultura endocervical

Intercorrência	Cultura		Valor p
	Positiva	Negativa	
	n (%)	n (%)	
ITU	5/21 (23,8)	7/130 (5,4)	< 0,01*
Corioamnionite (suspeita)	4/30 (13,3)	22/182 (12,1)	NS*
Antibiótico terapêutico	4/27 (14,8)	18/175 (10,3)	NS*

* *Teste Exato de Fisher*

Tabela 5: Proporção de resultados neonatais desfavoráveis, segundo a cultura endocervical

Resultado	Cultura		Valor p
	Positiva	Negativa	
	n (%)	n (%)	
Prematuridade	13/28 (46,4)	78/172 (45,3)	NS*
Baixo peso (<2500g)	10/29 (34,5)	66/176 (37,5)	NS*
Infecção neonatal	7/28 (25,0)	13/177 (7,3)	< 0,01*
Óbito neonatal	2/29 (6,9)	0/177 (0,0)	< 0,02*

* *Teste qui-quadrado*

Referências

1. Aggarwal R, Sarkar N, Deorari AK, Paul VK. Sepsis in the newborn. *Indian J Pediatr* 2001; 68(12): 1143-7.
2. Belec L. Defenses of the female genital tract against infection. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2002 Oct; 31(6 Suppl): 4S45-4S59.
3. Benitz WE. Perinatal treatment to prevent early onset group B streptococcal sepsis. *Sem Neonatol* 2002; 7(4): 301-14.
4. Bergström S. Infection-related Morbidities in the Mother, Fetus and Neonate. *J Nutr* 2003; 133: 1656S-1660S.
5. [CDC] Centers for Disease Control And Prevention, World Health Organization. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: a public health perspective. *MMWR* 1996;45(No. RR-7).
6. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hankins GDV, Clark SL. Preterm Birth. *Williams Obstetrics*. 21th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p.696-9.
7. Curzik D, Drazancic A e Hrgovic Z. Nonspecific aerobic vaginitis and pregnancy. *Fetal Diagn Ther* 2001; 16(3): 187-92.
8. Glasow S, Stepan H, Sack U, Faber R. Cervical immunoglobulin A and altered vaginal flora in pregnant women with treated preterm delivery. *J Perinat Med* 2004; 32: 37-41.

9. Hagberg H, Wennerholm U, Sävman K. Sequelae of chorioamnionitis. *Curr Op Inf Dis* 2002; 15: 301-06.
10. Hordnes K, Tynning T, Kvam AI, Jonsson R, Haneberg B. Colonization in the rectum and uterine cervix with group B streptococci may induce specific antibody responses in cervical secretions of pregnant women. *Infect Immun* 1996 May; 64(5): 1643-52.
11. Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (2): CD001058.
12. King J, Flenady V. Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (4): CD000246.
13. McGregor JA, French JL, Lawellin D, Todd JK. Preterm birth and infection: pathogenic possibilities. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 1988; 16: 123-32.
14. Nomura ML. **Colonização materna e neonatal por estreptococo do grupo B em gestantes com trabalho de parto prematuro e/ou ruptura prematura pré-termo de membranas.** Campinas (SP); 2004. [Tese de doutorado – Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP].
15. Regan JA, Klebanoff MA, Nugent RP, Eschenbach DA, Blackwelder WC, Lou Y, et al.. Colonization with group B streptococci in pregnancy and adverse outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1354-60.

16. Romero R, Chaiworapongsa T & Espinoza J. Micronutrients and Intrauterine Infection, Preterm Birth and the Fetal Inflammatory Response Syndrome. *J Nutr* 2003; 133: 1668S-1673S.
17. Sakai M, Ishiama A, Tabata M, Sasaki Y, Yoneda S, Shiozaki A, Saito S. Relationship between cervical mucus interleukin-8 concentrations and vaginal bacteria in pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 2004 Aug; 52(2):106-12.
18. Silva MG, Peraçoli JC, Sadatsune T, Abreu ES, Peraçoli MTS. Cervical *Lactobacillus* and leucocyte infiltration in preterm premature rupture of membranes. *Int J Gynaecol Obstet*. 2003 May;81(2):175-82.
19. Svare JA, Andersen LF, Langhoff-Roos J, Jensen ET, Bruun B, Lind I, Madsen H. The relationship between prior cervical colonization, cervical microbial colonization and preterm premature rupture of the membranes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992 Oct 23;47(1):41-5.
20. Usui R, Ohkuchi A, Matsubara S, Izumi A, Watanabe T, Suzuki M, Minakami H. Vaginal lactobacilli and preterm birth. *J Perinat Med* 2002; 30(6): 458-66.
21. Ustun C, Kocak I, Baris S, Uzel A, Saltik F. Subclinical chorioamnionitis as an etiologic factor in preterm deliveries. *Int J Gynaecol Obstet* 2001 Feb; 72(2): 109-15.
22. Zlatnik FJ, Gellhaus TM, Benda JA, Koontz FP, Burmeister LF. Histologic chorioamnionitis, microbial infection, and prematurity. *Obstet Gynecol* 1990 Sep;76(3 Pt 1):355-9.

4. Conclusões

- A prevalência de colonização endocervical por microorganismos potencialmente patogênicos, em gestantes com trabalho de parto prematuro e/ou ruptura prematura de membranas, foi de 14,2%;
- O agente bacteriano mais freqüente na endocérvice destas mulheres foi o *Streptococcus agalactiae*;
- Os achados de bacterioscopia mais freqüentes, na endocérvice das gestantes com TPP e/ou RPM, foram o elevado número de leucócitos e a baixa colonização por bacilos de *Dodërlein*. No grupo com cultura endocervical positiva, estes achados estiveram mais presentes e, apesar de não diferirem significativamente das não colonizadas, parece haver um efeito protetor dos lactobacilos também na região endocervical.
- A colonização endocervical, na população estudada, associou-se à presença de infecção de trato urinário, mas não à corioamnionite, ao uso de antibiótico terapêutico, sofrimento fetal ou via de parto;
- A infecção neonatal precoce (principalmente a sepse) e o óbito neonatal estiveram associados à colonização endocervical.

5. Referências Bibliográficas

Abitzsch S, Stepan H, Sack U, Faber R. Detection of cervical immunoglobulin A in normal pregnancy. **J Perinat Med** 2001; 29:36-41.

ACOG. American College of Obstetricians and Gynecologists. Bacterial vaginosis screening for prevention of preterm delivery. *Committee Opinion* No. 198 February 1998: 26-27.

Aggarwal R, Sarkar N, Deorari AK, Paul VK. Sepsis in the newborn. **Indian J Pediatr** 2001; 68:1143-7.

Altman DG. **Practical statistics for medical research**. London: Chapman & Hall; 1991. 661p.

Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. **Curr Res Anesth Analg** 1953; 32:260-7.

Balaka B, Agbere AD, Baeta S, Kessie K, Assimadi K. Bacterial flora in the genital tract the last trimester of pregnancy. **J Gynecol Obstet Biol Reprod** 2003; 32:555-61.

Ballard JN, Koury JC, Wedig K, Wang I, Eilers-Walsman BI, Lipp R. New Ballard score expanded to include extremely premature infants. **J Pediatr** 1991; 19:417-23.

Ballows A, Hausler Jr W, Herrman K, Isenberg H, Shadomy H. Indigenous and pathogenic microorganisms of humans. *Manual of Clinical Microbiology* 5th ed. Washington: American Society for Microbiology; 1991. 8p.

Beardsall K, Thompson MH, Mulla RJ. Neonatal group B streptococcal infection in South Bedfordshire 1993-1998. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2000; 82:205-7.

Belec L. Defenses of the female genital tract against infection. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2002; 31:45-59.

Benitz WE, Gould JB, Druzin ML. Risk factors for early-onset group B streptococcal sepsis: estimation of odds ratios by critical literature review. *Pediatrics* 1999; 103:77-9.

Benitz WE. Perinatal treatment to prevent early onset group B streptococcal sepsis. *Sem Neonatol* 2002; 7:301-14.

Beraldo C, Brito ASJ, Saridakis HO, Matsuo T. Prevalência de colonização vaginal e anorretal por estreptococo do grupo B em gestantes no terceiro trimestre. *RBGO* 2004; 26:543-9.

Bergström S. Infection-related Morbidities in the Mother, Fetus and Neonate. *J Nutr* 2003; 133:1656-60.

Brasil. Ministério da Saúde - Conselho Nacional de Saúde. Resolução 196/96 sobre pesquisa envolvendo seres humanos. *Bioética* 1996; 4(supl 2): 15-25.

Brasil. Ministério da Saúde (Brasil). *Gestação de alto risco – Manual Técnico*. 3^a ed. Brasília; 2000. p48-65.

Brozanski BS, Jones JG, Krohn MA, Sweet RL. Effect of a screening-based policy on prevalence of early-onset group B streptococcal sepsis. *Obstet Gynecol* 2000; 95:496-501.

Burton JP, Reid G. Evaluation of the bacterial vaginal flora of 20 postmenopausal women by direct (nugent score) and molecular (polymerase chain reaction and denaturing gradient gel electrophoresis) techniques. **J Infect Dis** 2002; 186:1770-80.

Capurro H, Konichevizky S, Fonseca D, Caldeyro-Barcia R. A simplified method for diagnosis of gestational age in the newborn infant. **Pediatr** 1978; 93:120-4.

CDC. Centers For Disease Control And Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: a public health perspective. **MMWR** 1996; 45(No. RR-7).

CDC. Centers For Disease Control And Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. **MMWR Recomm Rep** 2002; 51:1-78.

Clarke JG, Peipert JF, Hillier SI, Heber W, Boardman L, Moench TR. et al. Microflora changes with the use of vaginal microbicide. **Sex Transm Dis** 2002; 29:288-93.

Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hankins GDV. et al. Preterm birth. **Williams Obstetrics**. 21th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p.696-9.

Curzik D, Drazancic A e Hrgovic Z. Nonspecific aerobic vaginitis and pregnancy. **Fetal Diagn Ther** 2001; 16:187-92.

Declaracion de Helsinqui de La Asociacion Medica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Edimbrugo, Escócia, 2000.

Disponível em: www.wma.net/s/policy/17c-c_s.html [acessado em 26/11/2002].

Doran KS, Nizet V. Molecular patogénesis of neonatal group B streptococcal infection: no longer in its infancy. **Mol Microbiol** 2004; 54:23-31.

Dowd J, Laham N, Rice G, Brennecke S, Permezel M. Elevated interleukin-8 concentrations in cervical secretions are associated with preterm labour.

Gynecol Obstet Invest 2001; 51:165-8.

Eschenbach DA, Thwin SS, Patton DL, Hooton TM, Stapleton AE, Agnew K. et al. Influence of the normal menstrual cycle on vaginal tissue, discharge, and microflora. ***Clin Infect Dis*** 2000; 30:901-7.

Feikin DR, Thorsen P, Zywicki S, Arpi M, Westergaard JG, Schuchat A. Association between colonization with group B streptococci during pregnancy and preterm delivery among Danish women. ***Am J Obstet Gynecol*** 2001; 184: 427-33.

Furman B, Shoham-Vardi I, Bashiri A, Erez O, Mazor M. Clinical significance and outcome of preterm prelabor rupture of membranes: population-based study. ***Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*** 2000; 92:209-16.

Garland SM, Chuileannain F, Satzke C, Robins-Browne R. Mechanisms, organisms and markers of infection in pregnancy. ***J Reprod Immunol*** 2002; 57:169-72.

Gibbs RS, Romero R, Hillier SL, Eschenbach DA, Sweet RL. A review of premature birth and subclinical infection. ***Am J Obstet Gynecol*** 1992; 166: 1515-28.

Glasow S, Stepan H, Sack U, Faber R. Cervical immunoglobulin A and altered vaginal flora in pregnant women with threatened preterm delivery. ***J Perinat Med*** 2004; 32:37-41.

Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Mechanisms of Disease: Intrauterine Infection and Preterm Delivery. ***New Engl J Med*** 2000; 342:1500-7.

Gonçalves LF, Chaiworapongsa T & Romero R. Intrauterine infection and prematurity. ***Ment Retard Dev Disabil Res Rev*** 2002; 8:3-13.

Hagberg H, Wennerholm U, Sävman K. Sequelae of chorioamnionitis. ***Curr Op Inf Dis*** 2002; 15:301-6.

Hein M, Helmig RB, Schonheyder HC, Ganz T, Uldbjerg N. An in vitro study of antibacterial properties of the cervical mucus plug in pregnancy. ***Am J Obstet Gynecol*** 2001; 185:586-92.

Hillier SL, Krohn MA, Rabe LK, Klebanoff SJ, Eschenbach DA. The normal vaginal flora, H₂O₂ producing lactobacilli, and bacterial vaginosis in pregnant woman. ***Clin Infect Dis*** 1993; 16:273-821.

Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA, Krohn MA, Gibbs RS, Martin DH, et al.. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. ***New Engl J Med*** 1995; 333:1737-42.

Hillier SL. The vaginal microbial ecosystem and resistance to HIV. ***AIDS Res Hum Retrov*** 1998; 14(Supl.1):17-21.

Hordnes K, Tynning T, Kvam AI, Jonsson R, Haneberg B. Colonization in the rectum and uterine cervix with group B streptococci may induce specific antibody responses in cervical secretions of pregnant women. ***Infect Immun*** 1996; 64:1643-52.

Kankuri E, Kurki T, Carlson P, Hiilesmaa V. Incidence, treatment and outcome of peripartum sepsis. ***Acta Obstet Gynecol Scand*** 2003; 82:730-5.

Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibiotics for preterm rupture of membranes. ***Cochrane Database Syst Rev*** 2003; (2): CD001058.

Khashoggi TY. Outcome of pregnancies with preterm premature rupture of membranes. ***Saudi Med J*** 2004; 25:1957-61.

King J, Flenady V. Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes. ***Cochrane Database Syst Rev*** 2002; (4): CD000246.

Krohn MA, Hillier SL, Baker CJ. Maternal peripartum complications associated with vaginal group B streptococcus colonization. ***J Infect Dis*** 1999; 179:1410-5.

Lamont RF, Fisk N. The role of infection in the pathogenesis of preterm labor. ***Prog Obstet Gynaecol*** 1993; 10:135-58.

Lamont RF. Infection in the prediction and antibiotics in the prevention of spontaneous preterm labour and preterm birth. **BJOG** 2003; 110(Suppl 20):71-5.

Lange M, Chen FK, Wessel J, Buscher U, Dudenhausen JW. Elevation of interleukin-6 levels in cervical secretions as a predictor of preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003 Apr; 82(4): 326-9.

Levine CD. Premature rupture of the membranes and sepsis in preterm neonates. **Nurs Res** 1991; 40:36-41.

MacKenna DS, Iams JD. Group B streptococcal infections. **Semin Perinatol** 1998; 22:267-76.

McDonald H, Brocklehurst P, Parsons J. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database System Rev* 2005 Jan 25; (1): CD000262.

McDonald HM, O'Loughlin JA, Jolley P, Vigneswaran R, McDonald PJ. Vaginal infection and preterm labour. **Br J Obstet Gynaecol** 1991; 98:427-35.

McGregor JA, French JL, Lawellin D, Todd JK. Preterm birth and infection: pathogenic possibilities. **Am J Reprod Immunol Microbiol** 1988; 16:123-32.

Mocelin CO, Carvalho DAF, Brites C, Christofolli D, Mocelin AO, Francalanza SEL, et al. Isolamento de *Streptococcus agalactiae* de gestantes na região de Londrina-PR. **RBGO** 1995; 17:915-8.

Mohammad M, Mahdy ZA, Omar J, Maan N, Jamil MA. Laboratory aspects of asymptomatic bacteriuria in pregnancy. **South Asian J Trop Med Public Health** 2002; 33:575-80.

Murray P, Rosenthal K, Kobayashi G, Pfaller M. **Microbial flora in health and disease. medical microbiology** 3th ed. St. Louis: Mosby, Inc.; 1998.

Ness RB, Hillier SL, Ritcher HE, Soper DE Stamm C, McGregor J, Bass DC, Sweet RL, Rice P. Douching in relation to bacterial vaginosis, lactobacilli, and facultative bacteria in the vagina. **Obstet Gynecol** 2002; 100:765-8.

Nomura ML. **Colonização materna e neonatal por estreptococo do grupo B em gestantes com trabalho de parto prematuro e/ou ruptura prematura pré-termo de membranas.** Campinas (SP); 2004. [Tese - Doutorado – Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP].

Oddie S, Embleton ND. Risk factors for early onset neonatal group B streptococcal sepsis: case-control study. **BMJ** 2002; 325:308-12.

Pocock SJ. *Clinical Trials: A Practical Approach*. 5th ed. Chichester: Wiley & Sons; 1987, p.266.

Regan JA, Klebanoff MA, Nugent RP, Eschenbach DA, Blackwelder WC, Lou Y, et al. Colonization with group B streptococci in pregnancy and adverse outcome. **Am J Obstet Gynecol** 1996; 174:1354-60.

Rocha JES, Tomaz ACP, Rocha DB, Bezerra AF, Lopes ALC, Breda AMO, Souza SDA. Morbidade materna e morbimortalidade perinatal associada à infecção ascendente na rotura prematura de membranas. **RBGO** 2002; 24:15-20.

Romero R, Mazor M. Infection and preterm labor. **Clin Obstet Gynecol** 1988; 31:553-84.

Romero R, Mazor M, Wu YK, Sirtori M, Oyarzun E, Mitchell MD, et al. Infection in pathogenesis of preterm labor. **Semin Perinatol** 1988; 12:262-79.

Romero R, Chaiworapongsa T, Espinoza J. Micronutrients and intrauterine infection, preterm birth and the fetal inflammatory response syndrome. **J Nutr** 2003; 133:1668-73.

Sagawa T, Furuta I, Negishi H, Kishida T, Begum S, Fujimoto S. Cytokines concentrations in the cervical mucus of pregnant women. **J Obstet Gynaecol Res** 1996; 22:517-22.

Sakai M, Ishiama A, Tabata M, Sasaki Y, Yoneda S, Shiozaki A. et al. Relationship between cervical mucus interleukin-8 concentrations and vaginal bacteria in pregnancy. **Am J Reprod Immunol** 2004; 52:106-12.

Schrag SJ, Zell ER, Lyenfield R, Roome A, Arnold KE, Craig AS, et al. A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates. **N Engl J Med** 2002; 347:233-9.

Schuchat A, Zywicki SS, Dinsmoor MJ, Mercer B, Romaguera J, O'Sullivan MJ et al. Risk factors and opportunities for prevention of early-onset neonatal sepsis: a multicentre case-control study. **Pediatrics** 2000; 105:21-6.

Schuchat A, Hilger T, Zell E, Farley MM, Reingold A, Harrison L, et al. Active bacterial core surveillance of the emerging infections program network. **Emerg Infect Dis** 2001; 7:92-9.

Schwebke JR, Richey CM, Weiss HL. Correlation of behaviors with microbiological changes in vaginal flora. **J Infect Dis** 1999; 180:1632-6.

Seo K, McGregor JA, French JI. Preterm birth is associated with increased risk of maternal and neonatal infection. **Obstet Gynecol** 1992; 79:75-80.

Silva MG, Peraçoli JC, Sadatsune T, Abreu ES, Peraçoli MTS. Cervical *Lactobacillus* and leucocyte infiltration in preterm premature rupture of membranes. **Int J Gynaecol Obstet** 2003; 81:175-82.

Sweet RL, Gibbs RS. Infectious Vulvovaginitis. **Infectious Diseases of the Female Genital Tract**. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Williams; 2002. p.48-51.

Usui R, Ohkuchi A, Matsubara S, Izumi A, Watanabe T, Suzuki M. et al. Vaginal lactobacilli and preterm birth. **J Perinat Med** 2002; 30:458-66.

Ustun C, Kocak I, Baris S, Uzel A, Saltik F. Subclinical chorioamnionitis as an etiologic factor in preterm deliveries. **Int J Gynaecol Obstet** 2001; 72:109-15.

Volumenie JL, Fernandez H, Vial M, Lebrun L, Frydman R. Neonatal group B streptococcal infection. Results of 33 months of universal maternal screening and antibioticoprofilaxis. **Eur J Gynecol Reprod Biol** 2001; 94:79-85.

Von Dadelszen P, Kives S, Delisle MF, Wilson RD, Joy R, Ainsworth L, et al.. The association between early membrane rupture, latency, clinical chorioamnionitis, neonatal infection, and adverse perinatal outcomes in twin pregnancies complicated by preterm prelabour rupture of membranes. **Twin Res** 2003; 6:257-62.

Yancey MK, Duff P, Clark P, Kurtzer T, Frentzen BH, Kubilis P. Perinatal infection associated with vaginal group B streptococcal colonization. **Obstet Gynecol** 1994; 84:816-9.

Zangwill KM, Schuchat A, Wenger JD. Group B streptococcal disease in the United States, 1990: report from a multistate active surveillance system. CDC Surveillance Summaries. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep** 1992; 41:25-32.

Zhou X, Bent SJ, Schneider MG, Davis CC, Islam MR, Forney LJ. Characterization of vaginal microbial communities in adult healthy women using cultivation-independent methods. **Microbiology** 2004; 150:2565-73.

Zlatnik FJ, Gellhaus TM, Benda JA, Koontz FP, Burmeister LF. Histologic chorioamnionitis, microbial infection, and prematurity. **Obstet Gynecol** 1990; 76: 5-9.

6. Bibliografia de Normatizações

FRANÇA, J.L.; BORGES, S.M.; VASCONCELLOS, A.C.; MAGALHÃES, M.H.A.
– **Manual para normatização de publicações técnico-científicas**. 4^a ed.,
Editora UFMG, Belo Horizonte, 1998. 213p.

Normas e procedimentos para publicação de dissertações e teses. Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP. Ed. SAD – Deliberação CCPG-001/98 (alterada 2005).

7. Anexos

7.1. Anexo 1 – Sujeitos e Método

7.1.1. Desenho do estudo

Estudo sobre a prevalência de colonização endocervical em gestantes com ruptura prematura de membranas e/ou trabalho de parto prematuro, realizado no Hospital Estadual Sumaré (Unicamp), no período de julho de 2002 a janeiro de 2004. Foi revisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp (Processo nº 360/2003).

7.1.2. Tamanho amostral

Para o cálculo do tamanho da amostra assumiu-se uma prevalência esperada de colonização endocervical de 25%, ou seja, um exposto (colonizado) para cada três não expostos (CURZIK, DRAZANCIC & HRGOVIC 2001). Considerou-se, ainda, uma incidência esperada de 20% de corioamnionite (incluindo

as subclínicas) entre os expostos e de no máximo 5% entre os não expostos (CUNNINGHAM et al. 2001).

Considerando uma probabilidade de erro tipo I igual a 5% e de erro tipo II igual a 20%, foram necessários 212 casos.

Para este cálculo, utilizou-se o programa Excel, segundo POCOCK (1987).

7.1.3. Seleção dos Sujeitos

Foram estudados os prontuários de gestantes atendidas no Hospital Estadual Sumaré (HES), com diagnóstico confirmado de trabalho de parto prematuro (TPP) e/ou ruptura prematura de membranas (RPM). Neste serviço, a coleta de cultura endocervical, em casos de TPP ou RPM, faz parte da rotina assistencial, não sendo necessário o uso do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

▪ Critérios de inclusão

- Idade gestacional entre 24 e 42 semanas;
- Hipótese diagnóstica de trabalho de parto prematuro e/ou ruptura prematura de membranas ovulares;
- Primeira internação no HES por estes diagnósticos.

▪ Critérios de Exclusão

- Diagnóstico inicial de RPM descartado ao longo da internação;
- Circlagem na gestação atual;

- Malformações uterinas;
- Malformações fetais incompatíveis com a vida;
- Óbito fetal;
- Sangramento vaginal profuso;
- Dilatação cervical total;
- Herniação de bolsa amniótica na vagina;
- Impossibilidade de se recuperar os resultados das culturas coletadas.

7.1.4. Técnica de coleta e processamento do material

A cultura do canal cervical foi obtida através da coleta de material da endocérvice, com *swab* estéril. O obstetra que internou a gestante fez exame especular (espéculo estéril, sem vaselina) visualizando o colo uterino e, então, colheu material de canal cervical com dois *swabs* consecutivos. O material do primeiro *swab* foi aplicado em duas lâminas, com as quais se realizou a bacterioscopia. O segundo *swab* era mergulhado em meio de cultura BHI, que é um meio favorecedor de crescimento bacteriano. O material colhido era levado ao Laboratório de Microbiologia do Hospital Estadual Sumaré, no prazo máximo de 30 minutos (critério de confiabilidade definido pelo laboratório), através da auxiliar de enfermagem, sendo semeado pelo biólogo em meios ágar-sangue e/ou ágar-chocolate. A partir daí, a leitura dos meios de cultura era realizada após 24 e 48 horas de semeadura, sendo isolados os eventuais patógenos, com atenção especial ao *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli* e *Neisseria gonorrhoeae*. As lâminas de bacterioscopia eram coradas pelo método de

Gram, sendo pesquisados bacilos de Dodërlein, leucócitos, leveduras, pseudo-hifas, cocobacilos Gram variáveis, cocos Gram positivos isolados e aos pares, diplococos Gram negativos e vaginose bacteriana.

7.1.5. Instrumento para coleta dos dados

Os dados foram coletados utilizando-se uma ficha pré-codificada (Anexo 2). Houve um pré-teste utilizando-se cinco prontuários de gestantes com as condições em estudo, com as correções pertinentes.

7.1.6. Coleta de dados

A pesquisadora principal, através da lista de sujeitos, buscou as informações pertinentes ao estudo nos prontuários médicos das mulheres e recém-nascidos. Este acesso foi obtido primeiramente na Enfermaria de Obstetrícia e Ginecologia e secundariamente no Serviço de Arquivo Médico (SAME).

7.1.7. Variáveis

A seguir, são apresentadas as variáveis que foram estudadas, com suas definições e categorias.

▪ Variáveis independentes

- Colonização endocervical: presença de bactérias com potencial patogênico, na cultura de secreção do canal cervical uterino – positiva (EGB, *Streptococcus sp*, *E.coli*, outros) e negativa;

- Bacterioscopia: achados de microscopia, conforme a coloração de Gram, encontrados na endocérvice da gestante – normal e alterada, podendo esta ser definida como: bacilos de *Dodërlein* diminuídos (ausente ou +), leucócitos aumentados (++ ou mais), presença de *Clue cells*, *Candida albicans*, *Trichomonas vaginalis*, bacilos difteróides, outros).

▪ Variáveis dependentes

- Infecção urinária: presença de infecção de vias urinárias na gestante, diagnosticada por urocultura positiva ($\geq 10^5$ colônias), ou já em tratamento, durante a internação – sim (indicando o agente) e não;
- Corioamnionite: presença de infecção nas membranas ovulares e/ou líquido amniótico, diagnosticada durante a internação – ausente e suspeita (febre/ leucograma alterado – leucocitose com desvio à esquerda ou leucopenia/ alteração de cor e/ou odor no líquido amniótico/ taquisfigmia / taquicardia fetal/ outros) (HAGBERG, WENNERHOLM & SÄVMAN 2002);
- Sofrimento fetal: sinais de vitalidade fetal comprometida, observado pelo obstetra, através da cardiocotografia – sim e não;
- Trabalho de parto prematuro (TPP): desenvolvimento de contrações uterinas freqüentes e regulares, com modificações cervicais (dilatação cervical maior que 2cm e/ou esvaecimento maior que 50%), antes de 37 semanas (MINISTÉRIO DA SAÚDE 2000), durante ou após a internação – sim e não;
- Antibiótico terapêutico: administração de antibiótico em esquema de tratamento de infecção (urinária, ovular e/ou outras) diagnosticada durante internação – sim (cefazolina, ampicilina, gentamicina, metronidazol, penicilina cristalina, outro) e não;

- Idade gestacional no parto: tempo de gestação, em semanas, apresentado pela mulher no dia do seu parto, calculado a partir da data da última menstruação ou quando esta informação não for confiável (ciclos menstruais irregulares, uso de anticoncepcional hormonal quando engravidou, falta de lembrança da última menstruação), verificada a partir da primeira ecografia obstétrica – 24 a 42;
- Indicação de cesárea: motivo pelo qual o obstetra optou por via de parto abdominal – nenhuma (parto vaginal)/ iteratividade/ sofrimento fetal/ infecção ovular/ falha de indução/ distócia/ pélvico/ outra;
- APGAR 1º minuto: medida das condições de vitalidade do recém-nascido no primeiro minuto de vida, segundo o índice de APGAR (1953) – 0 a 10;
- APGAR 5º minuto: medida das condições de vitalidade do recém-nascido no quinto minuto de vida, segundo o índice de APGAR (1953) – 0 a 10;
- Idade gestacional de nascimento: idade gestacional do conceito, em semanas, calculada através do método somático de CAPURRO (1978) ou New Ballard (BALLARD et al. 1991) – 24 a 42;
- Infecção precoce do RN: presença de infecção bacteriana no recém-nascido, diagnosticada clinicamente nas primeiras 72 horas de vida – sim (meningite/ cutânea/ pneumonia/ enterocolite/ sepse/ outra) e não;
- Óbito RN: ocorrência de morte neonatal – sim (causa) e não.

▪ **Variáveis de controle**

- Idade: tempo de vida em anos completos – de 12 a 45 anos;
- Tabagismo: hábito de fumar durante a gravidez – sim e não;

- Paridade: número de gestações, incluindo a gravidez atual – 1 a 15;
- Antecedente de amniorrexe prematura: ruptura de membranas amnióticas na ausência de contrações uterinas, em gestações anteriores – sim (do quarto ao nono mês) e não;
- Antecedente de RN infectado: filho em gestação pregressa que tenha nascido com infecção decorrente de corioamnionite – sim e não;
- Antecedente de parto prematuro: filho anterior que tenha nascido antes do nono mês de gestação – sim (5 a 8 meses) e não;
- Toques anteriores: quantidade de toques vaginais aos quais foi submetida a gestante do momento de ruptura de membrana ou do início do trabalho de parto prematuro até a internação – 0 a 10;
- Diagnóstico de internação: motivo pelo qual a gestante foi internada – RPM e TPP;
- Duração da amniorrexe até a internação: tempo em horas, calculado pelo obstetra, desde o início da perda vaginal de líquido amniótico, referido pela gestante, até a internação – 0 (ausência de amniorrexe) a 216;
- Antibiótico profilático: administração de antibiótico durante a internação por TPP e/ou RPM, para prevenir infecção neonatal por EGB, segundo abordagem por fatores de risco (CDC 1996) – sim (ampicilina, penicilina cristalina, outro) e não;
- Duração da amniorrexe até o parto: tempo, em horas, calculado pelo pesquisador principal, desde o início de perda vaginal de líquido amniótico, informado pela gestante, até o parto – 0 (ausência de amniorrexe) a 998;

- Toques no trabalho de parto: número de toques realizados na gestante durante os períodos de dilatação e expulsivo do trabalho de parto – 0 a 20;
- Duração do trabalho de parto: tempo, em horas, calculado a partir da dilatação cervical de 3cm até o nascimento – 1 a 48.

▪ **Variáveis descritivas**

- Procedência: cidade onde a gestante reside – Sumaré/ Hortolândia/ Santa Bárbara D'Oeste/ Nova Odessa/ Monte Mor/ outras;
- Atividade ocupacional: atividade laboral remunerada exercida pela gestante durante a gestação – sim e não;
- Idade gestacional na internação: tempo de gestação em semanas no momento da internação, calculado a partir da data da última menstruação ou, quando esta informação não for confiável (ciclos menstruais irregulares, uso de anticoncepcional hormonal quando engravidou, falta de lembrança da última menstruação) e verificado a partir da primeira ecografia obstétrica – 22 a 42;
- Tipo de parto: forma de nascimento do concepto – normal/ fórcepe/ cesárea;
- Peso RN: peso de nascimento do concepto, em gramas – 500 a 5000.

7.1.8. Definição de diagnóstico de internação

- **Trabalho de parto prematuro exclusivo:** desenvolvimento de contrações uterinas freqüentes e regulares, com modificações cervicais (dilatação

cervical maior que 2cm e/ou esvaecimento maior que 50%), antes de 37 semanas (MINISTÉRIO DA SAÚDE 2000), sem ruptura de membranas;

- **Trabalho de parto prematuro com ruptura de membranas:** desenvolvimento de contrações uterinas freqüentes e regulares, com modificações cervicais (dilatação cervical maior que 2cm e/ou esvaecimento maior que 50%), antes de 37 semanas (MINISTÉRIO DA SAÚDE 2000), com ruptura de membranas associada;
- **Ruptura prematura de membranas pré-termo:** ruptura de membranas antes de instalado o trabalho de parto, em gestação inferior a 37 semanas (MINISTÉRIO DA SAÚDE 2000);
- **Ruptura prematura de membranas de termo:** ruptura de membranas antes de instalado o trabalho de parto, a partir de 37 sermanas de gestação (MINISTÉRIO DA SAÚDE 2000).

7.1.9. Processamento e análise dos dados

▪ **Processamento dos dados**

As fichas pré-codificadas foram revisadas quanto à qualidade e legitimidade das informações. A digitação foi realizada pelo pesquisador principal, utilizando-se o programa de banco de dados desenvolvido no Epi Info 2002.

Após a limpeza e análise de consistência dos dados, foi estruturado o banco de dados final, sendo este armazenado com cópias em lugar seguro.

▪ **Análise dos dados**

A análise foi realizada com o auxílio do programa SAS, versão 8.2.

Primeiramente a prevalência de colonização endocervical foi estimada com seu respectivo intervalo de confiança de 95% (ALTMAN 1991).

Depois foi feita uma análise descritiva, com as características da amostra populacional estudada. Para variáveis categóricas, foram elaboradas tabelas de freqüências e aplicados os testes Exato de Fisher e qui-quadrado (ALTMAN 1991), para avaliar a associação entre as diferentes populações estudadas (colonizadas e não-colonizadas). Para variáveis contínuas, foi feito cálculo das médias e análise exploratória dos dados.

7.2. Anexo 2 – Ficha para Preenchimento dos Dados

“Colonização endocervical e resultados perinatais em gestantes com trabalho de parto prematuroe/ou ruptura prematura de membranas”

Ficha nº **ثقف**

SEÇÃO 1 – Antecedentes Pessoais

- 1.1. Idade: **ثقف** anos 1.2. Tabagismo na gravidez: (1) sim (2) não (9) ignorado
- 1.3. Atividade ocupacional: (1) sim (2) não (9) ignorado
- 1.4. Procedência: (1) Hortolândia (2) Sumaré
(3) Santa Bárbara D'Oeste (4) Nova Odessa
(5) Monte Mor (6) Outra _____

SEÇÃO 2 – Antecedentes obstétricos

- 2.1. Número de gestações: **ثقف**
- 2.2. Antec. RPM: (1) sim **ثقف** meses (2) não (9) ignorado
- 2.3. Antec. RN infectado: (1) sim (2) não (9) ignorado
- 2.4. Antec. parto prematuro: (1) sim **ثقف** mês (2) não (9) ignorado

SEÇÃO 3 – Internação

- 3.1. Idade gestacional: **ثقف** semanas 3.2. Diagnóstico de internação: (1) RPM (2) TPP
- 3.3. Duração da amniorrexe: **ثقف** horas 3.4. Toques anteriores: **ثقف**
- 3.5. Infecção urinária: (1) sim – agente: _____ (2) não (9) ignorado
- 3.6. Bacterioscopia endocervical:
(1) normal (2) alterada - *Dodërlein* dim / leucócitos aum / *Clue cells* /
(9) ignorado *Candida* / *Tricomonas* / difteróides / Outros
- 3.7. Cultura endocervical:
(1) Strepto B (2) Strepto sp (3) E.coli (4) Cândida
(5) Outros (6) negativa

- 3.8. Infecção ovular: (1) ausente (2) suspeita - febre / taquisfigmia / alt. liq. amniótico / alt. leucograma / taquicardia fetal / outros
- 3.9. Sofrimento fetal: (1) sim (2) não 3.10. TPP: (1) sim (2) não
- 3.11. Antibiótico profilático: (1) não (2) ampicilina
(3) penicilina cristalina (9) ign
- 3.12. Antibiótico terapêutico: (1) sim – cefazolina / ampicilina / gentamicina / metronidazol / penicilina cristalina
(2) não (9) ignorado

SEÇÃO 4 – Parto

- 4.1. Idade gestacional: ثفت semanas 4.2. Duração da amniorrexe:
 ثفت horas
- 4.3. Duração do trab.parto: ثفت horas
- 4.4. Tipo de parto: (1) normal (2) fórcepe (3) cesárea (9) ignorado
- 4.5. Indicação cesárea: (1)iteratividade (2)sofrimento fetal
(3)infecção ovular (4)distócia
(5) falha de indução (6) pélvico
(7) outro _____
(8) parto vaginal (9) ign
- 4.6. Toques no trab.parto: ثفت

SEÇÃO 5 – Resultados neonatais

- 5.1. CAPURRO: ثفت semanas 5.2. Peso: ثفت gramas
- 5.3. APGAR 1 min.: ثفت 5.4. APGAR 5 min.: ثفت
- 5.5. Infecção precoce: (1) ausente (2) cutânea (3) pneumonia (4) meningite
(5) enterocolite (6) sepse (7) outra (9) ignorada
- 5.6. Óbito: (1) sim – causa _____ (2) não (9) ignorada

SEÇÃO 6 – Identificação

- 6.1. Nome: _____

6.2. Prontuário: ففقفقف
قفقف

6.3. Número da ficha:

7.3. Anexo 3 – Aspectos Éticos

Tratando-se de pesquisa médica, envolvendo seres humanos, este estudo seguiu os princípios éticos enunciados na Declaração de Helsinque (2000). Esteve de acordo com as diretrizes e normas regulamentadas na Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde sobre Pesquisas Envolvendo Seres Humanos (MINISTÉRIO DA SAÚDE 1996).

A pesquisa de colonização endocervical faz parte da rotina assistencial do HES, não havendo custos extras para os sujeitos de pesquisa ou para o Hospital. Este procedimento não causou malefícios à gestante e tem como benefício a maior adequação de terapia em situações obstétricas de risco (RPM e TPP).

Como o estudo baseou-se na revisão de prontuários médicos e o procedimento de coleta de *swab* endocervical é realizado rotineiramente, não foi aplicado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido aos sujeitos de pesquisa.

O sigilo foi respeitado, uma vez que não houve divulgação dos nomes dos sujeitos em publicações e congressos científicos, nem associação dos resultados do estudo com nomes.

7.4. Anexo 4 – Tabelas Extras

TABELA 6

Distribuição dos achados de bacterioscopia, segundo os resultados da cultura endocervical

Bacterioscopia	Cultura			
	Positiva (N=16)		Negativa (N=111)	
	N	(%)	n	(%)
Normal	3	(18,8)	42	(37,8)
Alterada	13	(81,3)	69	(62,2)

(NS) - Teste Exato de Fisher

TABELA 7

Distribuição do antecedente de toque vaginal prévio à coleta do material da endocérvice, segundo os resultados da cultura endocervical

Toque vaginal	Cultura			
	Positiva (N=28)		Negativa (N=179)	
	N	(%)	n	(%)
Não realizado	18	(64,3)	109	(60,1)
Realizado	10	(35,7)	70	(39,1)

(NS) - Teste Exato de Fisher

TABELA 8

Proporção de algumas intercorrências maternas e neonatais, segundo a presença de estreptococo do grupo B (EGB) ou de outros microorganismos encontrados nas culturas endocervicais

Intercorrência	Microorganismos			
	EGB		Outros	
	N	(%)	n	(%)
ITU*	4/14	(28,6)	1/7	(14,3)
Infecção neonatal*	6/18	(33,3)	1/10	(10,0)
Óbito neonatal*	1/19	(5,3)	1/10	(10,0)

*(NS) - Teste Exato de Fisher

TABELA 9

Distribuição de algumas intercorrências maternas e neonatais, subdividindo as gestantes por faixas de idade gestacional, segundo os resultados das culturas endocervicais

Intercorrência	Cultura				Valor p
	Positiva		Negativa		
	n	(%)	n	(%)	
ITU					<0,03*
IG < 37 semanas	4/21	(19,1)	7/130	(5,4)	
IG ≥ 37 semanas	1/21	(4,8)	0/130	(0,0)	
Corioamnionite					NS*
IG < 37 semanas	2/30	(6,7)	20/182	(11,0)	
IG ≥ 37 semanas	2/30	(6,7)	2/182	(1,1)	
Infecção neonatal					< 0,01*
IG < 37 semanas	6/28	(21,4)	12/177	(6,7)	
IG ≥ 37 semanas	1/28	(3,6)	1/177	(0,6)	

* Teste Exato de Fisher

TABELA 10

Distribuição de algumas intercorrências maternas e neonatais, subdividindo as gestantes por diagnóstico de internação, segundo a cultura endocervical

Intercorrência	Diagnóstico de Internação						
	TPP		RPMPT		RPMT		
	Cultura		Cultura		Cultura		
	+	-	+	-	+	-	
n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ITU*	2/11 (18,2)	4/61 (6,5)	2/6 (33,3)	3/45 (6,7)	1/4 (25,0)	0/0 (0,0)	
Corioamnionite** (suspeita)	1/11 (9,1)	10/63 (15,9)	1/7 (14,3)	10/61 (16,4)	2/12 (16,7)	2/58 (3,4)	
Infecção Neonatal*	5/11 (45,4)	3/60 (5,0)	1/5 (20,0)	9/59 (15,2)	1/12 (8,3)	1/58 (1,7)	

*(p<0,05)

** (NS) - Teste Exato de Fisher