

ESTUDO DA INCIDÊNCIA DE VAGINOSE BACTERIANA EM PARTURIENTES PRÉ-TERMO OU GESTANTES COM AMNIOREXE PREMATURA

Raquel G. A. Torres¹, Emerson H. Padoveze², Fernanda de L. Pedroni¹, Luiz F. de Sampaio Neto¹, Antônio Rozas³, Maria E. Z. Maluf⁴, Neil F. Novo¹

RESUMO

Objetivos: relacionar a incidência de vaginose bacteriana entre parturientes com diagnóstico de trabalho de parto prematuro ou gestantes com amniorexe prematura em Sorocaba/SP. **Metodologia:** estudamos, de setembro/2003 a junho/2004, 30 pacientes internadas com diagnóstico clínico de trabalho de parto prematuro e/ou amniorexe prematura com idade gestacional inferior a 37 semanas. Como grupo controle tivemos 30 gestantes internadas para tratamento de outras intercorrências clínicas e/ou obstétricas, pareadas com o grupo de estudo pela idade cronológica e idade gestacional. A vaginose bacteriana foi diagnosticada pelo pH vaginal superior a 4,5, liberação de odor de "peixe podre" ao adicionar KOH (10%) ao conteúdo vaginal, presença de "clue-cell" nesse material, e a caracterização de esfregaço sugestivo de vaginose bacteriana pelo método de Gram. **Resultados:** a vaginose bacteriana foi encontrada em 10,0% das pacientes do grupo de estudo e em 13,3% das pacientes do grupo controle. Encontramos também a presença de processos infecciosos vaginais, especialmente causados por leveduras, ambos achados não apresentaram significância estatística. **Conclusão:** a vaginose bacteriana não se associou de maneira significativa com a ocorrência de trabalho de parto prematuro e/ou amniorexe prematura. Trabalho subsidiado por bolsa PIBIC-CNPq.

Descritores: trabalho de parto prematuro, amniorexe prematura, vaginose bacteriana, gestante, *Gardnerella vaginalis*.

ABSTRACT

Objectives: To report the incidence of bacterial vaginosis among parturients with diagnosis of premature labor or pregnant with premature amniorrhexis in Sorocaba/SP. **Methodology:** From September/2003 to June/2004, we studied 30 patients hospitalized with diagnosis of premature labor and/or premature rupture of the membranes, with a gestational age of less than 37 weeks. Thirty pregnant women hospitalized for the treatment of other clinical and/or obstetrical problems were paired with the patients in the study group and used as controls. Bacterial vaginosis was diagnosed on the basis of a vaginal pH higher than 4,5, the release of a "rotten fish" smell when 10% KOH is added to the vaginal content, presence of a clue-cell, and by bacterioscopy of this material after fixation and Gram staining. **Results:** Bacterial vaginosis was detected in 10% of the patients in the study group and in 13.3% of the patients in the control group. We also detected infectious vaginal processes, especially those caused by yeasts, findings that didn't show a statistically significant difference between groups. **Conclusion:** bacterial vaginosis was not associated with premature labor and/or premature amniorrhexis. Research supported by a PIBIC-CNPq fellowship.

Key-words: preterm labor, preterm amniorrhexis, bacterial vaginosis, pregnant, *Gardnerella vaginalis*.

INTRODUÇÃO

A gestação que se interrompe antes de 37 semanas é definida como pré-termo, propiciando o nascimento de prematuros. Existem importantes diferenças entre as incidências de partos prematuros em diferentes países e também entre diferentes grupos de gestantes dentro de alguns países. Nos EUA, as mulheres de etnia afro-americana são desproporcionalmente mais afetadas pela prematuridade que a população branca.^{1,2}

Em nosso meio, a prematuridade também varia segundo as peculiaridades da população atendida. A Maternidade Vila Nova Cachoeirinha, em São Paulo, atingiu 14,89% em 1997, sendo que no mesmo período, a média nacional era de 9%. Poderíamos justificar a maior incidência de prematuridade na Maternidade Vila Nova Cachoeirinha pelas características de atendimento aos casos mais complexos nesse Serviço.¹

Em Sorocaba, no Berçário da Faculdade de Ciências Médicas, tivemos média mensal de 13,0% dos recém-nascidos caracterizados como pré-termo durante o 2º trimestre de 2003.

A etiologia do trabalho de parto prematuro é multifatorial, incluindo entre as prováveis causas fatores demográficos (extremos da vida reprodutiva e baixo nível socioeconômico), comportamentais (tabagismo, má nutrição, atividade física excessiva e drogadição, sendo especialmente relacionada com o uso de cocaína), ausência de atenção médica durante o pré-natal e antecedentes obstétricos desfavoráveis. Também concorrem para aumentar a possibilidade de acontecer o trabalho de parto prematuro as condições maternas, como a existência de malformações uterinas (especialmente aquelas que reduzem a luz da cavidade endometrial) e doenças do colágeno.^{1,2}

São importantes causas de prematuridade as complicações obstétricas como gestações múltiplas, cuja prematuridade será tanto mais precoce quanto maior o número de fetos, da mesma forma que situações que promovam o volume excessivo de líquido amniótico, sangramento vaginal, ainda que na primeira metade da gestação, malformações fetais e infecções.³

Segundo Pinto e Silva,¹ a associação de ruptura prematura de membranas está diretamente ligada a quadros infecciosos e ambos convergem para desencadear o trabalho de parto prematuro.

Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba, v. 8, n. 2, p. 18 - 22, 2006

1 - Acadêmico (a) do curso de Medicina - CCMB/PUC-SP

2 - Residente de Ginecologia e Obstetria - CCMB/PUC-SP

3 - Professor do Depto. de Cirurgia - CCMB/PUC-SP

4 - Professor (a) do Depto. de Morfologia e Patologia - CCMB/PUC-SP

Recebido em 15/3/2006. Aceito para publicação em 30/5/2006.

São citados como relevantes na gênese da ruptura prematura de membranas os quadros infecciosos de trato urinário, desde a bacteriúria assintomática até as pielonefrites. Infecções vaginais também representam papel relevante na ruptura prematura de membranas e parecem ser importantes fatores determinantes do trabalho de parto prematuro. São mais frequentemente citadas como envolvidas na gênese do trabalho de parto prematuro a vaginose bacteriana, infestações pelo fungo e pelo *Trichomonas vaginalis*.

A vaginose bacteriana corresponde à mudança no ecossistema vaginal, com substituição dos lactobacilos produtores de peróxido de hidrogênio por microbiota anaeróbica, especialmente caracterizada pelo aumento na proporção de *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* sp e *Mycoplasma hominis*.⁵

Consideram-se adequados para efetuar o diagnóstico de vaginose bacteriana os critérios estabelecidos em 1983 por Amsel *et al.*,⁶ que incluem a caracterização de conteúdo vaginal homogêneo, branco-acinzentado, em moderada quantidade, com a presença de pequenas bolhas; pH vaginal superior a 4.5; liberação de odor de "peixe podre" quando se adiciona solução de hidróxido de potássio a 10% ao conteúdo vaginal e detecção de "clue cell", que corresponde às células descamativas do epitélio vaginal com aspecto microscópico de citoplasma granulado e escuro, causado pelo fato da superfície celular se encontrar recoberta por inúmeras bactérias.

A *Gardnerella vaginalis* pode ser encontrada isoladamente na microbiota vaginal em 26% a 45% de gestantes saudáveis, sem estar acompanhada dos demais critérios de Amsel, contudo, mesmo quando consideramos a ocorrência de vaginose bacteriana, parece que o seu achado isolado antes da 24ª semana de gestação não se associa ao maior risco de trabalho de parto prematuro ou de ruptura prematura de membranas.⁷

Hauth *et al.*, em contraste, detectaram um aumento significativo de parto pré-termo quando o pH vaginal era maior do que 5.0.⁸

Platz-Christensen *et al.* relacionaram o efeito da vaginose bacteriana precipitando o trabalho de parto prematuro como uma situação semelhante àquela que ocorre com a ativação do ácido aracônico e ativação das prostaglandinas E2 e F2 alfa em uma corioamnionite.⁴

Portanto, há que se fazer a distinção entre o simples isolamento de *Gardnerella vaginalis* na vagina e o quadro clínico de vaginose bacteriana aparentemente naquelas mulheres de risco para trabalho de parto prematuro (gestantes com história pregressa de parto prematuro ou cuja gestação atual se associe a maior risco intrínseco). Parece ser interessante erradicar a microbiota que promove a vaginose bacteriana estimulando-se a proliferação de *Lactobacillus acidophilus*.⁹

Tendo em vista que vaginose bacteriana pode ser assintomática na metade dos casos, e que não se constitui prática clínica habitual a avaliação do conteúdo vaginal durante a gestação, e além disso os trabalhos mais frequentemente realizados analisam a situação que antecede o trabalho de parto prematuro e a ruptura prematura de membranas, interessou-nos verificar a possibilidade da presença de vaginose bacteriana em nossa casuística de pacientes internadas por estarem enfrentando o trabalho de parto prematuro e/ou a ruptura prematura de membranas.

PACIENTES E MÉTODOS

1. Pacientes

Consideramos como critérios de inclusão para participar do estudo:

- a) Ser parturiente com diagnóstico clínico e ultra-sonográfico de trabalho de parto prematuro ou gestante com ruptura prematura de membranas;
- b) Nos casos de ruptura prematura de membranas incluímos exclusivamente aquelas cuja idade gestacional fosse inferior a 37 semanas completas;
- c) Concordância em participar no estudo, submetendo-se ao exame ginecológico com a adequada assinatura do termo de consentimento pós-informação.

Não participaram do estudo as pacientes com os seguintes itens que caracterizaram os critérios de exclusão:

- a) Intercorrência obstétrica que determinasse sangramento vaginal significativo, que poderia confundir na interpretação dos resultados;
- b) Uso recente (há menos de dois dias) de creme vaginal;
- c) Uso de antibioticoterapia sistêmica que pudesse interferir nos resultados, tais como penicilina, ampicilina, eritromicina, metronidazol, clindamicina, azitromicina, cloranfenicol e trimetropin;
- d) Manifestação expressa que não desejava se submeter ao exame ginecológico.

Para fins de comparação, foram convidadas a participar, compondo o grupo controle, gestantes internadas para tratamento de outras intercorrências clínicas e/ou obstétricas, mas que não se enquadrassem em nenhum dos critérios de exclusão. As gestantes do grupo controle foram pareadas considerando-se a idade cronológica e a idade gestacional das pacientes incluídas no grupo de estudo.

2. Métodos

a) Obtenção de amostras

As pacientes incluídas no estudo eram transportadas para a sala de exame ginecológico onde, através do exame especular, se fazia a análise das peculiaridades clínicas e a colheita do conteúdo vaginal depositado no fundo de saco. Esse material era usado para o teste das aminas, a extensão do material em lâmina seca bem como a análise do pH vaginal.

b) Métodos laboratoriais

Para a avaliação do pH vaginal usamos fita indicadora de pH Universal (Merck), aplicada com pinça de Cherron no fundo de saco vaginal durante um minuto para análise imediata do pH. O teste das aminas seguiu o preconizado por Khron *et al.*,¹⁰ aplicando-se a espátula de Ayre no fundo da vagina, diluindo o material que fica aderida à ela em lâmina de vidro com três gotas de solução fisiológica para, em seguida, se colocar três gotas de solução aquosa de KOH a 10%. A caracterização do odor de "peixe podre" permitia considerar o teste positivo. A mesma espátula foi usada para realização de esfregaço sobre lâmina de vidro seca, fixada em chama de bico de Bunsen após o completo dessecação do material. A lâmina fixada foi enviada para o Laboratório de Microbiologia da Faculdade de Ciências Biológicas do Centro de Ciências Médicas e Biológicas (CCMB/PUC-SP), onde foi fixada e corada segundo as técnicas habituais para coloração pelo método de Gram. A análise dessa lâmina foi sempre submetida a um dos autores e objetivava caracterizar a denominada "clue cell". Para se firmar o diagnóstico de vaginose bacteriana se

considerou necessário, também, na leitura da bacterioscopia pelo Gram, o achado de numerosas células epiteliais, raros leucócitos, numerosos cocobacilos gram-variáveis, raros ou ausência de lactobacilos e a presença ou não de *Mobiluncus* sp.

c) Métodos estatísticos

Para a análise dos resultados foram aplicados os seguintes testes: teste do quiquadrado ou teste exato de Fischer,¹¹ com a finalidade de comparar os grupos de estudo e controle em relação ao hábito de fumar, estado marital, cor, tipo de trabalho (classificado em pequeno, médio e grande esforço), número de gestações prévias, número de partos prematuros prévios e de abortos. Para a comparação dos grupos em relação à idade cronológica das pacientes e de sua escolaridade usamos o teste de Mann-Whitney.¹¹

RESULTADOS

No período de setembro de 2003 a junho de 2004, incluímos 30 pacientes no grupo de estudo e 30 no grupo controle.

A análise das variáveis clínicas (cor, idade, estado marital, escolaridade, tipo de atividade física, tabagismo, número de gestações e de abortos) permitiu considerar como semelhantes os grupos de estudo (parturientes com ruptura

prematura de membranas e/ou trabalho de parto prematuro) e controle.

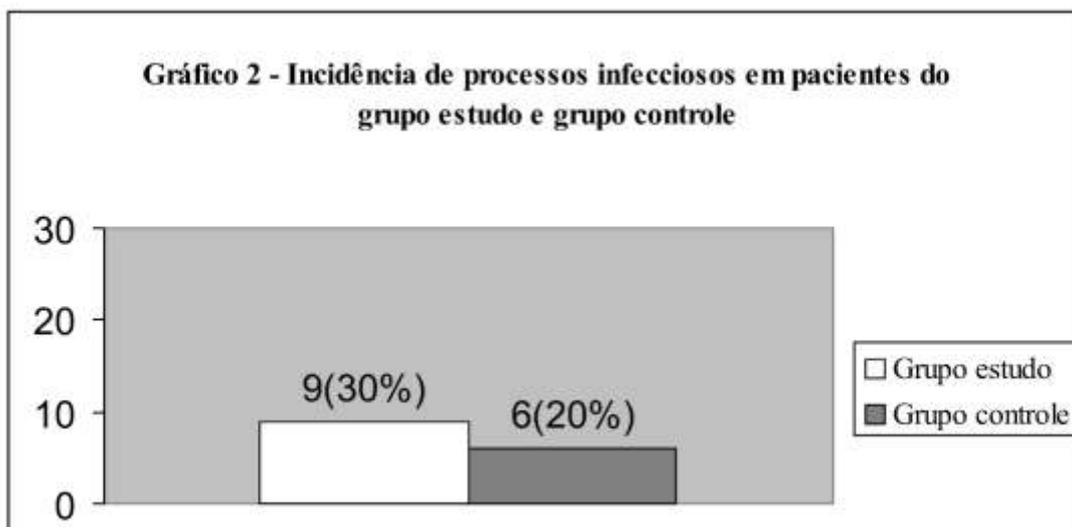
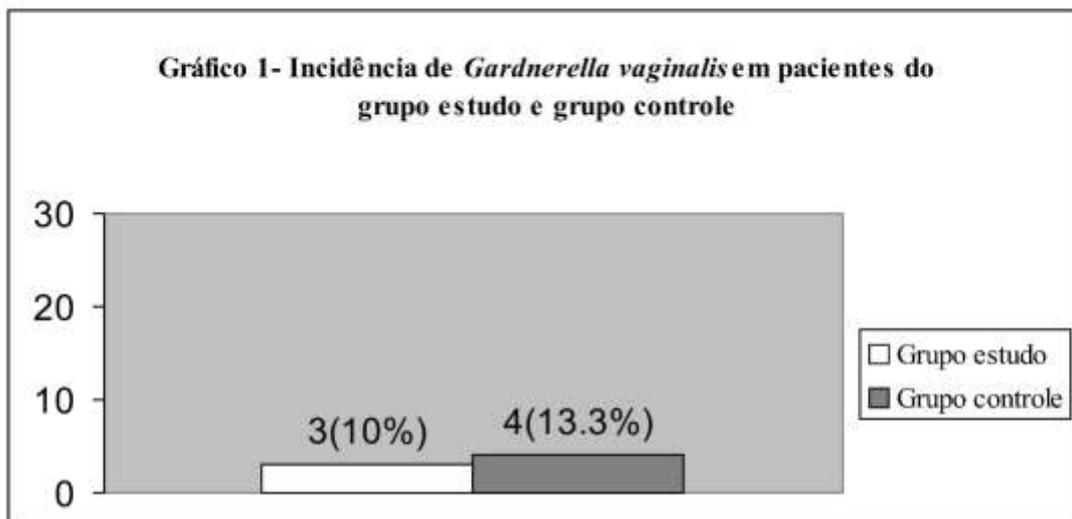
Ambos grupos apresentaram pacientes com média de idade, respectivamente, de 24.56 e 27.60 anos. Mais de 76% das pacientes incluídas no estudo eram de cor branca. Houve apenas uma paciente cuja atividade física foi caracterizada como de grande esforço físico (lavradora).

Mais de 90% tinham parceiro fixo. A grande maioria tinha mais que cinco anos de escola formal. Com relação ao hábito de fumar, mais de 83% delas, nos dois grupos, não fumavam. Cerca de 46% das pacientes estavam entre a 2ª e a 4ª gestação, e 73% delas nunca tiveram abortamento anterior.

O único achado considerado não semelhante para os dois grupos foi a maior ocorrência de trabalho de parto prematuro prévio no grupo de estudo (30%) que no grupo controle (3%).

Os achados de vaginose bacteriana para ambos grupos encontram-se no gráfico 1, e os achados de processos infecciosos vaginais encontram-se no gráfico 2.

Tivemos apenas três casos de vaginose bacteriana no grupo de estudo e quatro casos no grupo controle. A análise estatística destes resultados não revelou diferenças estatisticamente significantes entre as parturientes com trabalho de parto prematuro e/ou gestantes com ruptura prematura de membranas e as pacientes do grupo controle.



DISCUSSÃO

O trabalho de parto prematuro, associado ou não à ruptura prematura de membranas, é uma importante complicação obstétrica, variando de 4,6% no Chile até 50,0% nas regiões mais atrasadas como Bangladesh.¹

Como vimos anteriormente, existem várias situações associadas com a interrupção precoce da gravidez e o conseqüente trabalho de parto prematuro, contudo, há ocasiões em que o trabalho de parto prematuro se instala sem, aparentemente, coexistirem outras doenças. É o denominado "trabalho de parto prematuro espontâneo", com ou sem ruptura prematura de membranas.² Para esses casos são reputadas algumas condições que poderiam aumentar o risco de parto prematuro, classificadas em situações comportamentais (tabagismo, desnutrição, baixo ganho de peso na gravidez, uso de cocaína, uso de álcool, além de excesso de atividade física), fatores genéticos, processos infecciosos da cavidade âmnic e processos infecciosos genitais ou, ainda, a mudança na microbiota vaginal.²

Com relação àquelas situações que envolvem mudanças na microbiota vaginal são citados o comprometimento da endocérvice pela *Chlamydia trachomatis*, infestação vaginal pelo *Trichomonas vaginalis*, *Candida* sp e a vaginose bacteriana.⁵

Mais recentemente esses achados vêm se confirmando repetidamente, especialmente para a associação entre trabalho de parto prematuro e vaginose bacteriana.^{12,13,14,15}

Estudos sobre a microbiota vaginal normal revelam que o lactobacilo acidófilo tem fundamental importância no equilíbrio desse meio, pois é através da produção de ácido láctico que ocorrerá a inibição do crescimento de outros microrganismos; diretamente pela presença do ácido láctico ou indiretamente pela redução do pH do meio vaginal.¹⁵

Quando ocorre a vaginose bacteriana, a microbiota vaginal é substituída por altas concentrações de microrganismos aeróbicos e anaeróbicos, sendo verificado especialmente a *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* sp, *Peptostreptococcus* sp, *Mobiluncus* sp e *Mycoplasma hominis*.

Os critérios definidos por Amsel *et al.*⁶ permitem o diagnóstico clínico da vaginose bacteriana, contudo, a caracterização microbiológica da vaginose bacteriana pode ser feita também com o auxílio da bacterioscopia pelo Gram do conteúdo vaginal. O achado de escassos leucócitos em meio à flora bacteriana mista, contando com cocobacilos Gram variáveis e pobreza de lactobacilos permite a confirmação do diagnóstico de vaginose bacteriana.¹⁶

A coexistência de vaginose bacteriana e trabalho de parto prematuro permitiu a Hillier⁵ e Nugent *et al.*¹⁶ considerarem a presença de vaginose bacteriana como fator de risco isolado para o advento de trabalho de parto prematuro. De modo geral, a indução do trabalho de parto prematuro nos processos infecciosos poderia ser explicada pela ascensão de microrganismos que teriam previamente colonizado a vagina e colo uterino, comprometendo a decidua e membranas fetais, e subsequente invasão do líquido amniótico. Nesta situação pode ocorrer, então, produção de endotoxinas pelas bactérias citadas anteriormente, que induzem a formação de citocinas, provocando a liberação de prostaglandinas, induzindo, assim, o trabalho de parto prematuro. Aparentemente são as prostaglandinas as responsáveis pelas contrações uterinas e esvaecimento do colo uterino em qualquer idade gestacional.^{17,18,19,20}

Platz-Christensen *et al.* sugeriram que a vaginose

bacteriana poderia determinar o trabalho de parto prematuro por mecanismo semelhante ao da presença de bactérias colonizando o líquido amniótico.⁴

A Enfermaria de Obstetria da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba se localiza no Hospital Regional, que é referência para os casos de intercorrências clínicas e obstétricas em gestantes de Sorocaba e região. A população abrangida pelo atendimento é de cerca de dois milhões de habitantes, com média mensal de 150 partos. Assim, considerando-se a média de cerca de 13,0% dos partos como sendo trabalho de parto prematuro, teríamos cerca de 19 casos por mês. No entanto, tivemos durante todo o período estudado (set/2003 a jun/2004) apenas 94 pacientes internadas com esses diagnósticos, sendo 33 casos de ruptura prematura de membranas e 61 casos de trabalho de parto prematuro. Foi possível incluirmos apenas 30 dessas pacientes em decorrência de procurar observar os critérios de inclusão e exclusão.

Essa casuística escassa talvez seja justificada pelo fato de algumas parturientes com trabalho de parto prematuro acabarem por dar à luz em outros locais que não o Hospital Regional - especialmente se levamos em conta as grandes distâncias de nossa região e as dificuldades de acesso para esse hospital (particularmente para a parte mais pobre de nossa região) - acrescido do fato de que algumas das parturientes estavam em franco trabalho de parto, sendo inadequada a execução de exame especular com o único objetivo de participação em estudo científico.

A análise estatística permitiu caracterizar que ambos grupos eram semelhantes com relação às peculiaridades clínicas. Também não houve diferença em relação ao número de processos infecciosos nos conteúdos vaginais de ambos grupos, bem como também foram semelhantes em relação à ocorrência de vaginose bacteriana. Foi exceção a maior ocorrência de parto pré-termo prévio nas pacientes que estavam internadas por apresentarem, de novo, trabalho de parto prematuro. Esse achado é descrito em literatura e o antecedente de trabalho de parto prematuro deve ser considerado como fator de risco para prematuridade em gestação subsequente.¹

Na análise de nossos resultados, podemos considerar que o critério de pH superior a 4,5 não poderia ser usado para as gestantes com ruptura prematura de membranas, pois a totalidade dos casos teve pH igual ou superior a 7,0, sugerindo que a presença do líquido amniótico na vagina modifica esse critério.

A comparação entre o grupo de estudo e o grupo controle não revelou diferenças relativas à ocorrência de vaginose bacteriana. Acreditamos que nossos achados possam refletir o fato de que o diagnóstico de vaginose bacteriana deverá ser considerado como fator preditivo da ocorrência de trabalho de parto prematuro, uma vez que naquelas em que o processo já está instalado, as condições vaginais modificadas dificultam a caracterização da associação com o trabalho de parto prematuro.

Devem ser levados em consideração os achados de Thorsen *et al.*⁷ que, em estudo prospectivo de 3.600 mulheres, verificaram que a vaginose bacteriana não estava associada com trabalho de parto prematuro e/ou ruptura prematura de membranas. Esses autores afirmaram que, em seus resultados, o trabalho de parto prematuro diagnosticado antes de 24 semanas de gestação não tinha relação com vaginose bacteriana; é citado por esses autores que os resultados conflitantes com o restante da literatura devem ter ocorrido pelas dificuldades de se caracterizar a vaginose bacteriana exclusivamente pelos métodos laboratoriais, não usando os critérios clínicos de

Amsel.^{6,7}

Outra situação que pode ter interferido em nossos resultados foi o pequeno número de pacientes analisado. Pretendemos continuar nosso estudo, agora envolvendo apenas as gestantes no início da gestação para seguimento prospectivo da ocorrência de trabalho de parto prematuro e/ou ruptura prematura de membranas naquelas em que se faz o diagnóstico de vaginose bacteriana.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Pinto e Silva JL. Prematuridade: aspectos obstétricos. In: Neme B, editor. *Obstetria básica*. 2nd ed. São Paulo: Sarvier; 2000. p.561-72.
- Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hanks GDV, et al. editors. *Williams obstetria*. 20th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p.700-26.
- Papiernick E. Prognóstico do recém-nascido pré-termo. *Clin Obstet Ginecol*. 1984; 11: 329.
- Platz-Christensen JJ, Mattsby-Baltzer I, Thonsen P, Wiqvist N. Endotoxin and interleukin- α in the cervical mucus and vaginal fluid of pregnant women with bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1993; 169(5): 1161-6.
- Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA, Krohn MA, Gibbs RS, Martin DH, et al. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birthweight infant. *N Engl J Med*. 1995; 333(26): 1737-42.
- Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen KC, Eschenbach D, Holmes KK. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med*. 1983; 74(1): 14-22.
- Thorsen P, Jensen IP, Jeune B, Ebbesen N, Arpi M, Bremmelgaard A et al. Few microorganisms associated with bacterial vaginosis may constitute the pathologic core: a population-based microbiologic study among 3596 pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 1998; 178(3): 580-7.
- Hauth JC, Macpherson C, Carey JC, Klebanoff MA, Hillier SL, Ernest JM, et al. Early pregnancy threshold vaginal pH and Gram stain scores predictive of subsequent preterm birth in asymptomatic women. *Am J Obstet Gynecol*. 2003; 188(3): 831-5.
- Candioto CAF, Miranda JA, Rodrigues LLC, Gama CR. Infecção genital por *Gardnerella vaginalis*. *Rev FMT*. 2003; 5(1): 14-9.
- Krohn MA, Hillier SL, Eschenbach DA. Comparison of methods for diagnosing bacterial vaginosis among pregnant women. *J Clin Microbiol*. 1989; 27(6): 1266-71.
- Siegel S, Castellan Jr., NJ, editors. *Nonparametric statistics*. 2nd ed. New York: McGraw Hill; 1988. p.399.
- Gravett MG, Nelson HP, DeRouen T, Critchlow C, Eschenbach DA, Holmes KK. Independent associations of bacterial vaginosis and *Chlamydia trachomatis* infection with adverse pregnancy outcome. *JAMA*. 1986; 256(14): 1899-903.
- Keirse MJ. New perspectives for the effective treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol*. 1995; 173(2): 618-28.
- Simões JA, Giraldo PC, Cecatti JG, Camargo RPS, Faúndes A. Complicações perinatais em gestantes com e sem vaginose bacteriana. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 1998; 20(8): 437-41.
- Simões JA, Giraldo PC, Cecatti JG, Camargo RPS, Faúndes A. Association between perinatal complications and bacterial vaginosis in Brazilian pregnant women. *Int J Gynaecol Obstet*. 1999; 67(suppl 1): 43.
- Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standartized method of gram stain interpretation. *J Clin Microbiol*. 1991; 29(2): 297-301.
- MacDonald PC, Koga S, Casey ML. Decidual activation in parturition: examination of amniotic fluid for mediators of the inflammatory response. *Ann NY Acad Sci*. 1991; 622: 315-30.
- MacDonald PC, Casey ML. The accumulation of prostaglandins (PG) in amniotic fluids is an after effect of labor and not indicative of a role for PGE-2 or PGF-2 α in the initiation of human parturition. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993; 76(5): 1332-9.
- Romero R, Mazor M, Wu YK, Sirtori M, Oyarzun E, Mitchell MD, et al. Infection in the pathogenesis of preterm labor. *Semin Perinatol*. 1988; 12(4): 262-79.
- Romero R, Durum S, Dinarello CA, Oyarzun E, Hobbins JC, Mitchell MD. Interleukin-1 stimulates prostaglandin biosynthesis by human amnion. *Prostaglandins*. 1989; 37(1):13-22.

“Na ciência médica a única verdade permanente é a mudança.”

Hudson Hübner França