



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
DEPARTAMENTO DE SAÚDE MATERNO INFANTIL
MESTRADO PROFISSIONAL EM SAÚDE DA MULHER E DA CRIANÇA

KARINNE CISNE FERNANDES REBOUÇAS

**O TRATAMENTO DE VAGINOSE BACTERIANA NA GESTAÇÃO PODE REDUZIR
A INCIDÊNCIA DE TRABALHO DE PARTO PREMATURO? UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

FORTALEZA

2018

KARINNE CISNE FERNANDES REBOUÇAS

**O TRATAMENTO DE VAGINOSE BACTERIANA NA GESTAÇÃO PODE REDUZIR
A INCIDÊNCIA DE TRABALHO DE PARTO PREMATURO? UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Projeto apresentado ao Programa de Pós-Graduação do Departamento de Saúde Materno Infantil da Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Saúde da Mulher e da Criança.

Área de concentração: Atenção à Saúde Materna e Perinatal.

Orientador: José Eleutério Júnior

Co-orientadora: Raquel Autran Coelho

FORTALEZA

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- R24t Rebouças, Karinne Cisne Fernandes.
 O tratamento de vaginose bacteriana na gestação pode reduzir a incidência de trabalho de parto prematuro? : Uma revisão sistemática e metanálise / Karinne Cisne Fernandes Rebouças. – 2018.
 66 f. : il.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Mestrado Profissional em Saúde da Mulher e da Criança, Fortaleza, 2018.
 Orientação: Prof. Dr. José Eleutério Júnior.
 Coorientação: Profa. Dra. Raquel Autran Coelho.
1. vaginose bacteriana. 2. metronidazol. 3. clindamicina. 4. gravidez. 5. trabalho de parto prematuro. I. Título.

CDD 610

KARINNE CISNE FERNANDES REBOUÇAS

**O TRATAMENTO DE VAGINOSE BACTERIANA NA GESTAÇÃO PODE REDUZIR
A INCIDÊNCIA DE TRABALHO DE PARTO PREMATURO? UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Projeto apresentado ao Programa de Pós-Graduação do Departamento de Saúde Materno Infantil da Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Saúde da Mulher e da Criança.

Área de concentração: Atenção à Saúde Materna e Perinatal

Orientador: José Eleutério Júnior

Coorientadora: Raquel Autran Coelho

Aprovada em: ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. José Eleutério Júnior (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Francisco Edson de Lucena Feitosa
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Ana Katherine da Silveira Gonçalves de Oliveira
Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN)

Profa. Dra. Raquel Autran Coelho (Co-orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Aos meus pais, Ricardo e Kátia, que, desde minha infância, tanto me incentivam nos estudos.

Ao meu marido, Tiago, que me apoiou ao longo desse desafio, compreendendo meus momentos de ausência.

Ao meu querido filho, Rafael, que me faz perceber, cada dia mais, a leveza da vida através de seus olhos de criança.

AGRADECIMENTOS

Aos meus orientadores, Dr. José Eleutério Júnior e Dra. Raquel Autran, que me conduziram com maestria e amizade ao longo desse projeto, fazendo com que todo o caminho fosse bem mais leve e prazeroso do que eu imaginava.

À todos os médicos, estudantes e funcionários que compõem a Maternidade Escola Assis Chateaubriand, por fazerem dela um ambiente de trabalho tão acolhedor e que tanto me incentiva a estudar.

RESUMO

Parto prematuro é uma das complicações obstétricas mais frequentes e até 40% dos casos parecem estar relacionados a infecção intrauterina, por ascensão a partir do trato genital inferior. Dentre os agentes cérvico-vaginais relacionadas ao desencadeamento de trabalho de parto prematuro (TPP), podemos citar aqueles relacionados à vaginose bacteriana (VB). Assim, é lógico considerar o uso de antibióticos para prevenção de prematuridade. Os muitos estudos feitos para comprovar esta hipótese, entretanto, têm obtido resultados contraditórios, provavelmente por falhas metodológicas. **Objetivos:** Avaliar se o tratamento de gestantes com vaginose bacteriana diminui a incidência de trabalho de parto prematuro (TPP). **Metodologia:** O estudo consistiu em uma revisão sistemática da literatura, seguida de metanálise, com pesquisa bibliográfica realizada nos bancos de dados eletrônicos Pubmed, Bireme, Google Acadêmico, Scopus, Web of Science, Science Direct, Scielo, Nature, New England, Repositório Portugal e Omics. Foram pesquisados estudos publicados entre 01 de janeiro de 1990 até 20 de dezembro de 2017, de qualquer desenho, cuja população fosse de gestantes com vaginose (por critérios de Amsel ou bacterioscopia), sem outros fatores de risco conhecidos para TPP. A intervenção deve ter sido metronidazol ou clindamicina (oral ou vaginal), feita até 28 semanas idade gestacional, comparada com placebo ou nenhum tratamento. O desfecho estudado deve ter sido a incidência de TPP. Todos os estudos foram avaliados pelo escore de Jadad. A medida de efeito utilizada foi o Odds ratio (OR), calculado com um intervalo de confiança (IC) de 95%, com valores de $p < 0,05$ considerados estatisticamente significativos. A heterogeneidade entre os estudos foi avaliada pelo I^2 -estático. Todas as análises estatísticas foram realizadas com Software Review Manager 5.3 (Copenhague, Dinamarca). **Resultados:** Foram selecionados 9 estudos para a revisão sistemática e 8 foram submetidos a metanálise. Todos foram ensaios clínicos randomizados com escore de Jadad ≥ 3 . A metanálise, que incluiu 2 artigos com metronidazol oral e 6, com clindamicina vaginal mostrou que estes tratamentos não diminuíram a incidência de TPP (OR= 0,97; IC 95% 0,79-1,19; $I^2=0\%$). Apenas um estudo foi identificado com uso de clindamicina oral e este mostrou benefício da medicação em diminuir prematuridade (OR 0,31, IC 95% 0,15-0,64). Pela análise do funnel plot, este ensaio foi excluído da metanálise, pois geraria grande heterogeneidade. **Conclusões:** O estudo atual identificou um resultado promissor com uso de clindamicina oral para tratamento de vaginose na gestação, visando diminuir trabalho de parto prematuro. Tal resultado deve ser interpretado com cautela, pois foi baseado em apenas um ECR, mas há respaldo na literatura para tal hipótese.

Palavras-chave: vaginose bacteriana, metronidazol, clindamicina, gravidez, trabalho de parto prematuro

ABSTRACT

Preterm delivery is one of the most frequent obstetric complications, with up to 40% of cases appearing to be related to intrauterine infection, ascending via the lower genital tract. Among the cervicovaginal agents related to the onset of preterm labor (PTL), we must also mention those associated with bacterial vaginosis (BV). Thus, it is logical to consider the use of antibiotics in order to prevent prematurity. Many studies have been done to prove this hypothesis; however, they obtained contradictory results, likely due to methodological failures. **Objectives:** To evaluate if the treatment of pregnant women with BV reduces the incidence of PTL. **Methods:** The study consisted of a systematic review of the literature and a meta-analysis. Bibliographic research was carried out in the electronic databases: Pubmed, Bireme, Google Scholar, Scopus, Web of Science, Science Direct, Scielo, Nature, New England Journal of Medicine, Repository Portugal, and Omics. Published studies were conducted between January 1, 1990 and December 20, 2017, using many designs, including the population of pregnant women with vaginosis (Amsel criteria or bacterioscopy), without other known risk factors for PTL. The intervention was likely metronidazole or clindamycin (oral or vaginal), used up to 28 gestational weeks, compared to placebo or no treatment. The assessed outcome was the incidence of PTL. All studies were evaluated using the Jadad score. A measure of probability of analysis (OR), calculated with 95% confidence interval (CI), and values of $p < 0.05$ were considered statistically significant. Heterogeneity between studies was assessed by I^2 -static, and all statistical analyses were performed with Software Review Manager 5.3 (Copenhagen, Denmark). **Results:** Nine studies were selected for systematic review and 8 were submitted to meta-analysis. All were randomized clinical trials with a Jadad score ≥ 3 . The meta-analysis, which included 2 articles with oral metronidazole and 6, with vaginal clindamycin, showed that these treatments did not decrease the incidence of PTL (OR = 0.97, 95% CI 0.79-1.19, $I^2=0\%$). Only one study was identified using oral clindamycin, which showed the medication's benefit in decreasing prematurity (OR 0.31, 95% CI 0.15-0.64). With an analysis of the funnel plot, this assay was excluded from the meta-analysis, as it would generate too much heterogeneity. **Conclusions:** The current study identified a promising outcome using oral clindamycin for treatment of vaginosis during pregnancy to reduce preterm labor. This finding should be interpreted with caution, however, since it was based on only one trial. Nonetheless, there is support in the literature for such a hypothesis, which justifies subsequent studies with the same drug.

Key words: bacterial vaginosis, metronidazole, clindamycin, pregnancy, premature obstetric labor

LISTA DE ABREVIATURAS

CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
FNf	Fibronectina Fetal
IG	Idade Gestacional
IMC	Índice de Massa Corpórea
RNPT	Recém-Nascido Pré-Termo
TPP	Trabalho de parto Prematuro
VB	Vaginose Bacterina

TABELA

Tabela 1.	Característica dos estudos selecionados	36
------------------	---	----

FIGURA

Figura 1	Fluxograma dos Estudos Seleccionados	26
-----------------	--	----

GRÁFICOS

Gráfico 1	Estimativas dos estudos.....	28
Gráfico 2	Estimativas dos subgrupos separando por droga e via.....	29

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
1.1. Revisão de Literatura	12
1.2 Justificativa	20
1.3. Problema	21
1.4. Hipótese	21
2. OBJETIVOS	22
2.1. Objetivo Geral	22
2.2. Objetivos Específicos	22
3. METODOLOGIA	23
3.1. Delineamento	23
3.2 Estratégia de busca e Seleção dos artigos	23
3.3. Critérios de Inclusão e Exclusão	24
3.4. Controle de Qualidade	24
3.5. Análise dos Dados	25
3.6. Aspectos Éticos	25
4. RESULTADOS	26
5. DISCUSSÃO	31
CONCLUSÃO	35
REFERÊNCIAS	37
APÊNDICE A	45
APÊNDICE B	47
APÊNDICE C	49
ANEXO A	65

1. INTRODUÇÃO

1.1. Revisão de Literatura

Trabalho de parto prematuro (TPP) é um grande problema em obstetrícia, tanto pela sua elevada incidência; pois afeta 5 a 18% das gravidezes no mundo, como pelo seu impacto em termos de morbimortalidade infantil: é uma das principais causas de morte perinatal e é responsável por cerca de metade da morbidade dentre os neonatos (BLENCOWE, 2012; LAWN, 2010).

Os recém-nascidos pré-termo (RNPT) apresentam um maior risco de morbimortalidade tanto a curto como a logo prazo, estando, ainda, mais vulneráveis a alterações no desenvolvimento (IAMS, 2008; SAIGAL, 2013).

Apesar dos avanços no manejo clínico dos prematuros, incluindo o uso de ventiladores mecânicos pediátricos e surfactantes, que têm contribuído para uma melhora dramática no seu prognóstico; os RNPT ainda estão vulneráveis a diversas complicações. A medida que diminui a IG (idade gestacional) e o peso ao nascimento, aumentam as chances de hemorragia periventricular, ventilação mecânica prolongada, retinopatia da prematuridade, displasia broncopulmonar, dentre outros. As anormalidades neurológicas, embora sejam transitórias em 40-80% dos casos, desaparecendo no segundo ano de vida; também podem evoluir com sequelas severas e definitivas, como deficiência visual e auditiva e paralisia cerebral, que são detectadas em 4-20% dos RNPT de extremo baixo peso. Os atrasos significativos no desenvolvimento também são evidentes em 16% dos casos (FUENTEFRÍA, 2017).

Pesquisadores têm apontado que o atraso do desenvolvimento motor, consequência da prematuridade, pode aparecer em idades posteriores, com dificuldades na realização de atividades da vida diária e no meio acadêmico, sendo que, nesta última, pode comprometer o desempenho escolar. É possível ainda, que, na faixa etária até um ano de idade, as alterações motoras sejam questões que propiciam o desenvolvimento de comportamentos anormais. Outras consequências da prematuridade também têm sido estudadas, como no desenvolvimento geral e ou

em áreas específicas (desempenho intelectual, social e de linguagem) (RODRIGUES, 2011).

Em países desenvolvidos, o TPP espontâneo é 4 vezes mais frequente que os casos iatrogênicos (LARSSON, 2006).

O TPP idiopático é uma síndrome complexa, com vários fatores de risco conhecidos e outros apenas suspeitados, incluindo questões bioquímicas, imunológicas, histopatológicas, anatômicas e infecciosas (KEKKI, 2001).

A etiologia do trabalho do TPP geralmente é desconhecida, mas estima-se que em até 40% dos casos estejam relacionados a infecção intrauterina (OLIVER, 2013; GOLDENBERG, 2008; RIGGIS, 2004), cuja via mais provável é a ascensão a partir do trato genital inferior (RIGGS, 2004; LAMONT, 2011).

Na fisiopatogenia do TPP as infecções crônicas parecem ter um papel mais relevante. O início da gestação parece ser o período mais propício para o estabelecimento de uma resposta inflamatória que pode ser o gatilho para a parturição (GOLDENBERG, 2008; LAMONT, 2011; JEFFERSON, 2012). Os organismos detectados no útero antes da ruptura da membrana são tipicamente de baixa virulência, contribuindo para a cronicidade da infecção e a ausência de sinais inflamatórios evidentes (GOLDENBERG, 2000; 2008). Assim, o tratamento em fases avançadas da gestação teria um efeito limitado na prevenção do parto prematuro, pois o dano decorrente da resposta inflamatória não seria totalmente reversível (OLIVER, 2013).

Dentre os microorganismos cérvico-vaginais relacionadas ao desencadeamento de trabalho de parto prematuro, podemos citar *Chlamydia trachomatis* (PENHA, 2011), *Trichomonas vaginalis* (COTCH, 1997) e anaeróbios relacionados ao decréscimo da lactobacilos e desequilíbrio da flora vaginal (LEITICH, 2003).

O decréscimo de lactobacilos e desequilíbrio da flora vaginal estão intrinsecamente associados a vaginose bacteriana (VB), síndrome na qual ocorre diminuição da quantidade de *Lactobacillus sp.* concomitante a elevação de organismos anaeróbios, do tipo *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* e *Bacteroides*, *Ureaplasma*, *Mycoplasma*, entre outros (LINHARES, 1994). Sua prevalência na população em geral é elevada, ficando em torno de 10-20% (MEAD, 1993), com

cerca de 50% dos casos sendo assintomáticos (MCCAY, 1995). O diagnóstico pode ser clínico, utilizando os critérios de Amsel (AMSEL, 1983) ou laboratorial.

O diagnóstico clínico, por critérios de Amsel, consiste na presença de mais de 20% de “clue cells” no exame microscópico do conteúdo vaginal em solução salina, além de dois dos três seguintes critérios: pH vaginal maior que 4.5, odor de aminas após adição de hidróxido de potássio à preparação em solução salina e conteúdo vaginal de aparência homogênea e fina (AMSEL, 1983).

Dentre os métodos laboratoriais o “padrão ouro” é a bacterioscopia, através da avaliação do escore de Nugent. Este método avalia a quantidade de *Lactobacillus* sp. (0 a 4 pontos), de morfotipos de *Gardnerella vaginalis* e *Bacteroides* (0 a 4 pontos) e de *Mobiluncus* (0 a 2 pontos). Os escores de 0 a 3 são interpretados como flora normal; de 4 a 6, flora intermediária e de 7 a 10, como vaginose bacteriana (SCHWBKE, 1996).

O tratamento de VB segundo o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), na sua última publicação sobre o assunto, de 2015, está indicado apenas para mulheres com sintomas e pode ser feito com metronidazol oral ou vaginal, clindamicina oral ou vaginal ou tinidazol oral, com taxas de cura semelhantes (CDC, 2015). O metronidazol e a clindamicina são permitidos na gestação, em qualquer trimestre, uma vez que diversos estudos primários e metanálises já confirmaram que o uso destes não está associado com teratogenicidade (BURTIN, 1995; PIPER, 1993; ESCHENBACH, 1984). As formulações citadas e as vias de administração (oral e vaginal) parecem ter efetividade semelhante quando utilizadas durante a gestação (CDC, 2015).

Eschenbach *et al.*, (1984), foi pioneiro na investigação da associação entre VB e trabalho de parto prematuro (TPP). Seu estudo incluiu 57 mulheres com TPP (≤ 37 semanas) ou com recém-nascidos de baixo peso e 114 mulheres com parto a termo. No primeiro grupo, 49% das mulheres apresentavam VB e, no segundo, a taxa foi de 24%; demonstrando, desta forma, que a VB poderia estar associada a prematuridade.

Estudos posteriores mostraram que VB também poderia estar associada a perdas gestacionais de primeiro trimestre (RALPH, 1999), a um acréscimo de 2 a 7 vezes no risco de abortamento tardio, TPP (MCGREGOR & HAY, 1994; HILLIER, 1995; LLANHI, 1996; KURKI, 1992), rotura prematura de membranas,

corioamnionite, colonização do líquido amniótico, crianças de baixo peso ao nascer e endometrite pós-parto (SILVER, 1989; MARTIUS, 1990).

Em estudo prévio de metanálise, com 18 artigos, constatou-se que o diagnóstico de VB no início da gestação eleva o risco de TPP (RR= 2,19) e aborto espontâneo (RR= 9,91). Riscos ainda maiores foram observados quando o rastreamento foi realizado com menos de 20 (RR= 4,20) e 16 (RR= 7,55) semanas de gestação (LEITCH, 2003).

Artigos têm confirmado que o risco de TPP aumenta quanto mais precoce for a detecção da flora vaginal anormal (LAMONT, 2004). Em uma pesquisa longitudinal, mulheres com diagnóstico precoce de VB na gestação tiveram um risco acrescido em 21% de evento obstétrico adverso, enquanto que essa chance foi de apenas 11% nas que desenvolveram a afecção tardiamente (RIDUAN, 1993).

A plausibilidade da associação entre VB e TPP vem do fato de que a vaginose está associada a um aumento na concentração vaginal de citocinas pró-inflamatórias, embora a VB em si não seja considerada uma condição inflamatória (WENNERHOLM, 1998; SPANDORFER, 2001). Admite-se que a flora vaginal alterada com vaginose produza endotoxinas que tornam algumas mulheres mais suscetíveis a iniciarem a cascata de citocinas e prostaglandinas que desencadeiam o TPP (MORRIS, 2001; LAJOS, 2008). Pode haver ainda uma ascensão dos microrganismos, infectando a cérvix, a placenta e o líquido amniótico, além de existir a possibilidade de produção de proteases pelos microrganismos que compõem a VB, as quais determinariam a rotura de membranas (MARTINS, 1990). Foi constatado que a produção de mucinases e sialidases (enzimas mucolíticas), pelos agentes presentes na vagina, é maior nas mulheres com VB. Essas enzimas poderiam interferir com a fisiologia dos tecidos, favorecendo a instalação de doença inflamatória pélvica, esterilidade e dor pélvica crônica. (RIGGIS, 2004; MCGREGOR, 2000).

Sabendo, então, que a colonização vaginal anormal no início da gestação é preditiva de TPP é lógico considerar o uso de antibióticos na prevenção de prematuridade relacionada a infecções (ESCHENBACH, 1984; HAY & HALST, 1994; HILLIER & MEIS, 1995; LAMONT, 2004; RIDUAN, 1993; MCGREGOR, 2000; GRAVETT, 1986; WENNERHALM, 1997; GRATACOS, 1998; MCDONALD, 1992). Os muitos estudos feitos para comprovar esta hipótese, entretanto, têm obtido resultados contraditórios, provavelmente devido à complexidade da situação e

dificuldade de contemplar todas as variáveis e aspectos associados a prematuridade, o que implicaria em falhas metodológicas dos vários estudos previamente realizados (LAMONT, 2015).

Diversos artigos que falharam em demonstrar benefício obstétrico no tratamento da VB incluíram gestantes com outros fatores de risco para prematuridade. Um princípio fundamental dos ensaios clínicos randomizados é que todas as pacientes incluídas devem potencialmente se beneficiar do tratamento proposto. Logo, nos estudos que visam uso de antibióticos para reduzir trabalho de parto prematuro, deveria-se incluir apenas pacientes cujo risco de prematuridade seja provavelmente secundário a infecções, sob pena de se encontrar resultados falsamente negativos (LAMONT, 2011).

Um grande ensaio clínico randomizado (PREMET) publicado em 2006, ganhou bastante repercussão, pois teve que ser interrompido devido ter se observado aumento da incidência de TPP nas pacientes utilizando metronidazol. Esse estudo, entretanto, foi feito com metronidazol empírico (sem exames diagnósticos de VB) e em pacientes com outros fatores de risco para prematuridade (fibronectina fetal positiva, parto prematuro prévio, anormalidades uterinas ou cerclagem) (SHENNAN, 2006).

Briery *et al.*, (2011) publicou que o tratamento de vaginose bacteriana em gestantes com fibronectina fetal (FNf) positiva não diminui a evolução para TPP. Essa conclusão, entretanto, não pode ser extrapolada para a população sem outros fatores de risco. Há evidências de que a FNf seja um marcador de infecção silenciosa do trato genital superior, indicando que estas pacientes já teriam sofrido ascensão do processo inflamatório e, assim, os danos não seriam irreversíveis (ANDREWS, 2003).

A idade gestacional ao uso do antibiótico também parece ser um fator importante. A medicação precisa ser usada cedo o suficiente para que a erradicação do microorganismo seja seguida de resolução de qualquer resposta inflamatória antes que suas conseqüências estejam instaladas (dano a membrana corioamniótica, invasão microbiana da cavidade amniótica, invasão microbiana e inflamação fetais) (FIDEL, CAUCI & DONDERS, 2003; CAREY, 2005; GOMES, 1998; GOTSCH, 2007; KIM, 2009).

Outro ponto importante é que infecção como causa de TPP tardio é infrequente, embora esteja presente em grande parte dos TPP até 30 semanas de

gestação, e esses são justamente os casos associados a maior morbi-mortalidade neonatal (GOLDENBERG, 2000). Assim, se rastreio e tratamento acontecerem após 24 semanas de IG, talvez perca-se a chance de prevenir tais eventos (LAMONT, 2015).

A possibilidade de resolução espontânea da VB também é outro aspecto contra o rastreio tardio. Um estudo mostrou que um terço das gestantes não tratadas curam a VB espontaneamente (UGWUMADU, 2004), embora mesmo assim persista a associação com TPP, sugerindo que, uma vez o dano tendo ocorrido, secundário a infecção e inflamação, ele persiste (ROSENSTEIN, 2000; BERG, 1999; CASSELL, 1983, GERBEN, 2003; GRAY, 1992; HOROWETZ, 1995; NGUYEN & PERNI, 2004). Assim, um rastreio tardio pode não identificar tais casos. Algumas revisões sistemáticas, entretanto, não levaram esse fator em consideração. Okun *et al.*, (2005), concluiu em sua revisão que não há evidência que o tratamento da VB diminua a incidência de TPP, mas tal estudo incluiu trabalhos cujos tratamentos haviam sido feitos no segundo e terceiro trimestres de gestação.

A indicação para o uso do antibiótico e qual o antimicrobiano utilizado também têm sido aspectos bastante heterogêneos entre os estudos. Muitos trabalhos testaram, na verdade, a hipótese de antibiótico empírico, sem qualquer investigação de vulvovaginite, na intenção de diminuir o risco de TPP (GONDENBERG, 2006; HAUTH, 1995). Há também um estudo indicando tratamento baseado em teste de pH vaginal auto coletado, que não é um método diagnóstico padronizado para VB (SUNGKAR, 2012). Trabalhos feitos com medicações não validadas para tratamento de vaginose, também têm sido publicados (GONDENBERG, 2006; HAUTH, 1995). Esses estudos têm sido incluídos nas revisões sistemáticas, não permitindo inferir corretamente se o tratamento de VB melhora ou não a incidência de TPP, pois, para tal, é necessária a utilização de diagnóstico e tratamento já consolidados.

Um estudo de 1995, feito para avaliar o uso de antibióticos na incidência de TPP, utilizou no grupo de tratamento metronidazol e eritromicina (HAUTH, 1995). Um grande ensaio clínico randomizado, duplo cego, multicêntrico, publicado em 2006, ganhou bastante repercussão como evidência de que o uso de antimicrobianos não previne TPP, entretanto, foi feito utilizando a mesma combinação de medicamentos, para pacientes sem diagnóstico de VB, com 24 semanas de gestação (GOLDENBERG, 2006).

A possível necessidade de seguimento das pacientes tratadas, para confirmar se o tratamento foi efetivo e identificar possíveis recorrências, que necessitem retratamento, também não vem sendo adequadamente valorizada. Os antibióticos preconizados levam a cura da VB na maioria das mulheres, mas a condição pode recorrer ou persistir em até 50% dos casos, sendo necessário um segundo curso de tratamento 3 a 6 semanas após, que costuma ser eficaz (LAMONT, 2011). Em um estudo, VB persistiu em 31% (115 de 375) e recorreu em 7% (26 de 375) da população avaliada. A taxa de trabalho de parto prematuro e infecção periparto foi quase 3 vezes maior nas mulheres em que a VB persistiu ou recorreu na gravidez, comparada às mulheres curadas (KEKKI, 2001). A única revisão sistemática que abordou esse tópico, entretanto, mostrou que o retratamento não teve efeito significativo na incidência de TPP (LAMONT, 2011).

Muitos trabalhos têm incluído flora vaginal intermediária à bacterioscopia (Nugent entre 4 e 6) como indicação de tratamento, embora estudos mostrem que mulheres com vaginose (Nugent ≥ 7) respondem melhor aos antimicrobianos e, portanto, antibióticos para prevenção de TPP secundário as infecções deveriam ser administrados apenas a mulheres com forte evidência de colonização vaginal anormal (NUGENT, 1991).

Um outro possível fator de confusão seria a necessidade de repetir o rastreamento, mais tardiamente na gestação, mesmo o primeiro teste tendo sido negativo. Um grande estudo prospectivo, com 9025 mulheres, publicado em 2007 mostrou que menos de 1% das mulheres com flora normal ao início da gestação desenvolve VB ainda na gravidez, mostrando, assim, que o rastreamento uma única vez já seria suficiente (LARSON, 2007).

O índice de massa corpórea (IMC) da gestante também poderia influenciar a resposta aos antimicrobianos. Uma análise secundária de estudo multicêntrico envolvendo 1497 gestantes rastreadas e tratadas para VB antes de 23 semanas demonstrou que a prevalência de VB persistente após o tratamento independe do IMC (MASTROBATTISTA, 2008).

Em um levantamento mais recente, dos últimos 10 anos, identificou-se três revisões sistemáticas sobre o tema, ainda com resultados divergentes entre si, além de diversas revisões narrativas trazendo críticas metodológicas aos estudos anteriores, o que sugere que o tema permanece sem definição (LAMONT, 2011; HAAHR, 2016; BROCKLEHURST, 2013).

A revisão publicada pela Cochrane, em 2013, incluiu uma metanálise e avaliou 21 ensaios clínicos randomizados, concluindo que não há evidência que o rastreamento e tratamento de toda gestante com VB possa prevenir TPP. Esse trabalho, entretanto, incluiu estudos onde o tratamento para VB havia sido feito em qualquer idade gestacional, que compararam tratamento com ausência de tratamento, placebo ou ainda com outros tratamentos não preconizados; não excluiu co-infecções nem outros fatores de risco para TPP, incluiu flora intermediária na indicação de tratamento, utilizou qualquer tratamento para vaginose como suficiente para inclusão (e não apenas tratamentos padronizados) e não avaliou a importância do controle de cura. Na própria conclusão do estudo, comenta-se sobre a grande heterogeneidade entre as pesquisas, o que pode ter confundido a conclusão final. Mesmo com diversas avaliações de subgrupo, este estudo não avaliou, em separado, ensaios apenas com tratamento de VB (excluindo pacientes com flora intermediária e outros fatores de risco para TPP) usado até segundo trimestre de gestação (BROCKLEHURST, 2013).

Outra revisão sistemática, publicada em agosto de 2016, trouxe uma recomendação contrária ao tratamento da VB na gestação com o intuito de reduzir TPP, tanto em grávidas de alto como de baixo risco (HAAHR, 2016). Esse estudo, entretanto, recebeu uma crítica em publicação posterior, sugerindo que esta conclusão foi errônea e baseada em dois erros metodológicos: (a) inclusão de um estudo não publicado que realizou diagnóstico pouco confiável de VB e (b) a exclusão de um estudo importante que avaliou o uso de clindamicina precoce na gravidez (LAMONT, 2017).

Um estudo um pouco anterior, de 2011, também de metanálise, encontrou resultados diferentes. Este, avaliou apenas artigos que utilizaram clindamicina antes de 22 semanas de gestação, embora ainda tenha incluído tratamento para flora intermediária. O mesmo buscou na literatura desde 1960, sem restrições de linguagem e identificou 5 estudos nos seus critérios de inclusão, totalizando 2346 mulheres. A conclusão foi que clindamicina administrada a gestante com VB, antes de 22 semanas, diminui significativamente a incidência de TPP. Esse estudo demonstrou que seria necessário o tratamento de 40 gestantes com flora vaginal anormal, utilizando clindamicina, antes de 22 semanas de IG, para prevenir um caso de TPP (LAMONT, 2011).

Ainda na última década, diversos artigos têm refletido sobre os resultados conflitantes das revisões sistemáticas, sugerindo que estas estão chegando a conclusões limitadas devido à inclusão de estudos heterogêneos. Lamont (2015) concluiu que os principais fatores de confusão nos estudos têm sido: (a) uso de antibióticos não padronizados para VB, (b) tratamento tardio na gestação e por isso incapaz de influenciar seu desfecho, (c) diferentes métodos diagnósticos utilizados e inclusão de vários graus de anormalidade de flora vaginal e (d) abrangência de mulheres cujo risco para parto prematuro era devido a fatores não infecciosos e, portanto, menos propensas a responder ao tratamento. Esses outros fatores de risco, confundidores, seriam principalmente: (a) TPP prévio de etiologia indeterminada, (b) baixo peso materno, (c) detecção de fibronectina fetal, *Ureaplasma sp.*, *Streptococcus agalactiae* ou *Trichomonas vaginalis*. Esse mesmo autor pontuou que, até o momento, nenhuma revisão sobre o tema focou simultaneamente na escolha ideal do antimicrobiano, das pacientes e do momento de intervenção e ressalta que, o que se pode concluir das grandes revisões atuais é que antibióticos inapropriados, administrados tardiamente na gestação, em mulheres sem evidência de VB, não previne TPP relacionado a infecção (LAMONT, 2011).

Segundo Joergensen *et al.*, (2014) não se deve então, pelas revisões atuais, concluir que nenhum antibiótico, em nenhuma circunstância, é eficaz para diminuir TPP nas pacientes com VB. São necessárias pesquisas subsequentes, exatamente para identificar subgrupos de pacientes com tal afecção em que o tratamento seja efetivo para prevenir suas sequelas.

1.2. Justificativa

Tendo em vista as grandes repercussões do TPP e sua etiologia ainda não claramente definida, é interessante que as pesquisas sobre o tema continuem, em busca de um foco de intervenção capaz de diminuir a incidência de prematuridade e suas desastrosas consequências (FACHINI, 2005). Há inúmeros artigos científicos buscando avaliar o efeito do tratamento de vaginose bacteriana na incidência de TPP, embora com resultados conflitantes. As diversas revisões feitas para tentar esclarecer a questão têm incluído estudos muito heterogêneos, o que pode estar

levando a conclusões errôneas. É necessária uma revisão sistemática com rigorosos critérios de inclusão, baseada nos conhecimentos prévios da literatura, para dirimir esse questionamento.

1.3. Problema

O tratamento de gestantes com VB (diagnosticada por bacterioscopia ou critérios de Amsel e sem outros fatores de risco para TPP), feito antes de 28 semanas de IG, utilizando metronidazol ou clindamicina, diminui a incidência de TPP, comparando com grávidas cuja VB recebeu apenas placebo ou nenhum tratamento?

1.4. Hipótese

O tratamento de gestantes com VB, feito com metronidazol ou clindamicina (oral ou vaginal), na idade gestacional máxima de 28 semanas, indicado quando houver diagnóstico por bacterioscopia ou critérios de Amsel, em comparação com placebo ou nenhum tratamento, em pacientes sem outros fatores de risco para prematuridade, diminui a incidência de TPP.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Avaliar se o tratamento com clindamicina ou metronidazol, antes de 28 semanas, em gestantes com VB, sem outros fatores de risco, diminui a incidência de TPP.

2.2. Objetivos Específicos

- Avaliar se há diferença em o tratamento da VB ter sido feito com metronidazol ou clindamicina, na incidência de trabalho de parto prematuro.
- Avaliar diferença entre vias de administração do tratamento na redução de TPP
- Avaliar se o fato de ter sido feito controle de cura, com retratamento, se necessário, interfere na incidência de TPP.
- Divulgar os resultados da pesquisa em um artigo de revisão sistemática e metanálise.
- Criar um material didático, voltado aos médicos e estudantes de medicina da Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC), orientando a necessidade, ou não, de rastreio de VB na gestação, bem como a conduta mais adequada nos casos positivos.

3. METODOLOGIA

3.1. Delineamento

O estudo consistirá em uma revisão sistemática da literatura, seguida de metanálise. Tal delineamento foi escolhido por se tratar de um tema com muitos estudos originais já realizados, entretanto, com resultados conflitantes.

3.2 Estratégia de busca e Seleção dos artigos

Seguindo as diretrizes de relatórios preferenciais para revisões sistemáticas e metanálises (PRISMA) (MOHER, 2015), realizamos uma ampla pesquisa bibliográfica de bancos de dados eletrônicos Pubmed, Bireme, Google Acadêmico, Scopus, Web of Science, Science Direct, Scielo, Nature, New England, Repositório Portugal e Omics para identificar ensaios clínicos que avaliassem se o tratamento da vaginose, com clindamicina ou metronidazol, antes de 28 semanas, em gestantes com VB, sem outros fatores de risco, diminui a incidência de TPP no período de 01 de janeiro de 1990 até 20 de dezembro de 2017. Foram utilizados os seguintes descritores da pesquisa e suas combinações: ("gardnerella vaginalis" OR gardnerella OR "bacterial vaginosis") AND (metronidazole OR clindamycin). As listas de referência associadas a todos os estudos encontrados na pesquisa foram utilizadas para identificar outras publicações potencialmente relevantes. Foram incluídos apenas artigos nos idiomas inglês, português e espanhol.

Os títulos e resumos foram selecionados por dois pesquisadores independentes. Quando houve discordâncias, um terceiro pesquisador foi consultado. Os resumos selecionados tiveram seus artigos completos lidos na íntegra, também pelos dois pesquisadores iniciais, a fim de selecionar os estudos a incluir na revisão. Na presença de divergências nessa etapa, o terceiro pesquisador também foi acionado.

Os dados recuperados dos estudos incluíram Autor, Ano de publicação, País, o Desenho do estudo, Método de diagnóstico, IG ao tratamento e Tratamento.

Os artigos tiveram suas informações extraídas de forma padronizada, através de uma ficha de extração de dados (APÊNDICE A).

3.3. Critérios de Inclusão e Exclusão

Para serem incluídos na revisão sistemática, os estudos primários tiveram de: 1) ter um grupo controle; 2) ter um grupo de casos de gestantes diagnosticadas com VB por bacterioscopia ou critérios de Amsel; 3) não ter pacientes com outros fatores de risco conhecidos para TPP; 4) ter sua intervenção sendo metronidazol ou clindamicina (oral ou vaginal); 5) ter a administração do antibiótico sido feita até 28 semanas de idade gestacional; 6) ter tido esse tratamento comparado com placebo ou nenhuma intervenção; 7) ter seu desfecho principal como sendo a incidência de trabalho de parto prematuro (≤ 37 semanas); 8) ser um ensaio clínico. Foram excluídos estudos que utilizaram antimicrobianos também para flora vaginal intermediária (Nugent 4 a 6), sem ser possível selecionar apenas os casos de VB, e aqueles que empregaram outros tipos de antibióticos ou por outras vias de administração.

3.4. Controle de Qualidade

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos foi realizada mediante a aplicação do escore de Jadad (JADAD, 1996), o qual é baseado nos seguintes critérios: randomização (2–0), cegamento (2–0), perdas de seguimento e desistências (1–0). Para cada resposta sim ou não, os valores 1 ou 0 foram atribuídos. Nesta análise, foram considerados estudos de boa qualidade aqueles com escore ≥ 3 . Tal avaliação foi utilizada para definir o peso das conclusões da revisão atual.

3.5. Análise dos Dados

Foi avaliado o efeito do uso de antibióticos na prevenção do desfecho desfavorável (prematuridade) na gravidez, calculando subsequentemente o Odds ratio (OR), para estimar o risco geral correspondente. Para determinar OR, utilizamos um intervalo de confiança (IC) de 95% com valores de $p < 0,05$ considerados estatisticamente significativos.

A heterogeneidade entre os estudos foi avaliada pelo I^2 -estático (<25%, sem heterogeneidade, 25%-50%, heterogeneidade moderada, >50%, forte heterogeneidade), utilizando modelos de análise de efeitos. Adicionalmente, foi construído o gráfico em funil de Egger para avaliar um potencial risco de viés de publicação. Todas as análises estatísticas foram realizadas com Software Review Manager 5.3 (Copenhague, Dinamarca).

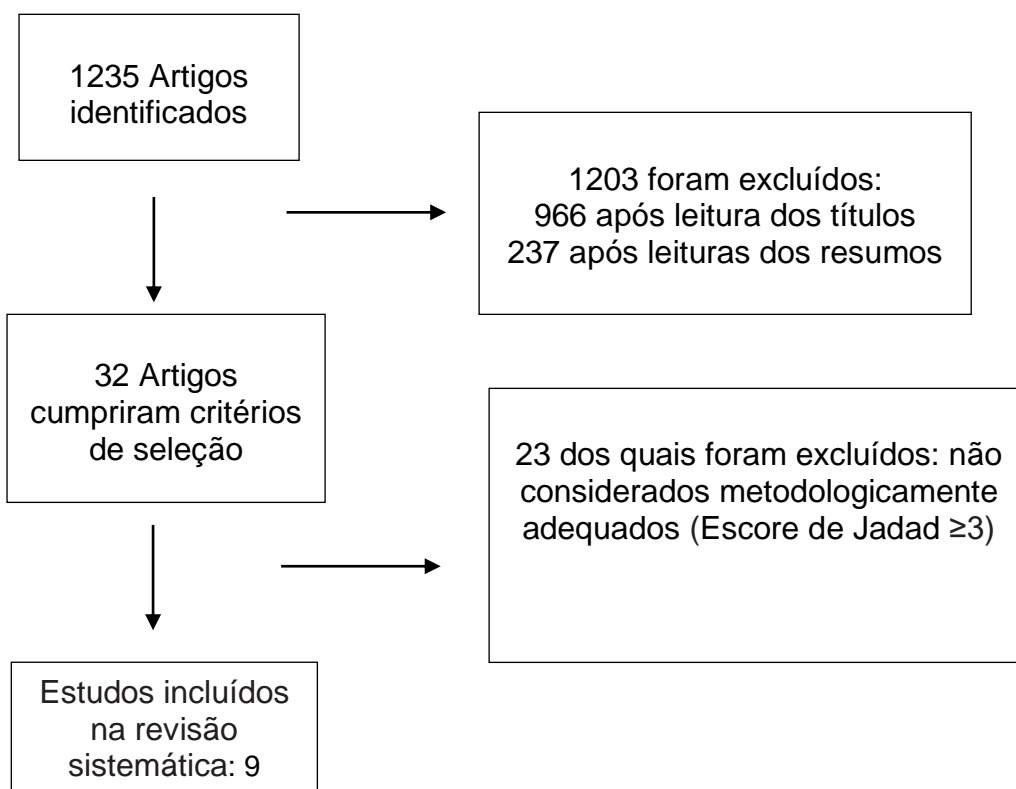
3.6. Aspectos Éticos

De acordo com o documento "Perguntas e Respostas" elaborado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) que pode ser encontrado no sítio http://conselho.saude.gov.br/web_comissoes/conep/index.html as pesquisas envolvendo apenas dados de domínio público, que não identifiquem os participantes da pesquisa, ou apenas revisão bibliográfica, sem envolvimento de seres humanos, não necessitam aprovação por parte do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP/CONEP).

4. RESULTADOS

Considerando todas as bases de dados analisadas, foram identificados 1659 títulos, dos quais restaram 1235, após retirada das duplicatas. Dentre estes, 269 foram selecionados e tiveram seus resumos lidos. Após com tal análise, 32 artigos foram escolhidos para leitura integral (Figura 1).

Figura 1: Fluxograma dos Estudos Selecionados



Dos 32 trabalhos selecionados, 23 foram excluídos pelos motivos a seguir: tratamento incluindo tinidazol e secnidazol, não sendo possível separar os casos tratados apenas com metronidazol; estudos apenas com casos de vaginose com outros fatores de risco para TPP (dois artigos com fFN positiva e outro com TPP prévio); 6 artigos nos quais o grupo controle eram pacientes não rastreadas para VB (e não aquelas com diagnóstico e não tratadas); um estudo que se tratava de publicação preliminar de um trabalho maior já incluído na revisão, 3 artigos onde a VB foi tratada com medicações diversas, não sendo possível selecionar apenas os casos tratados com metronidazol ou clindamicina; 5 trabalhos que estudaram flora

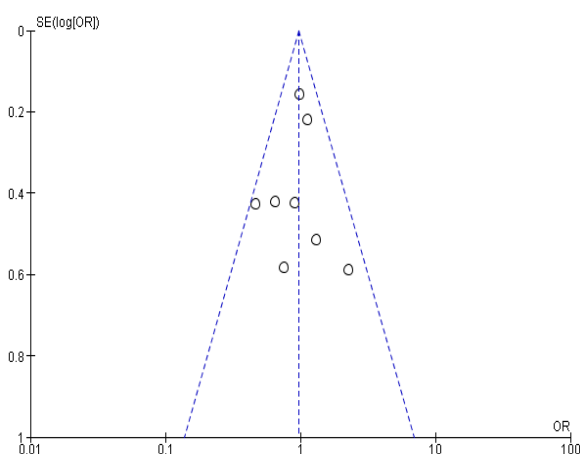
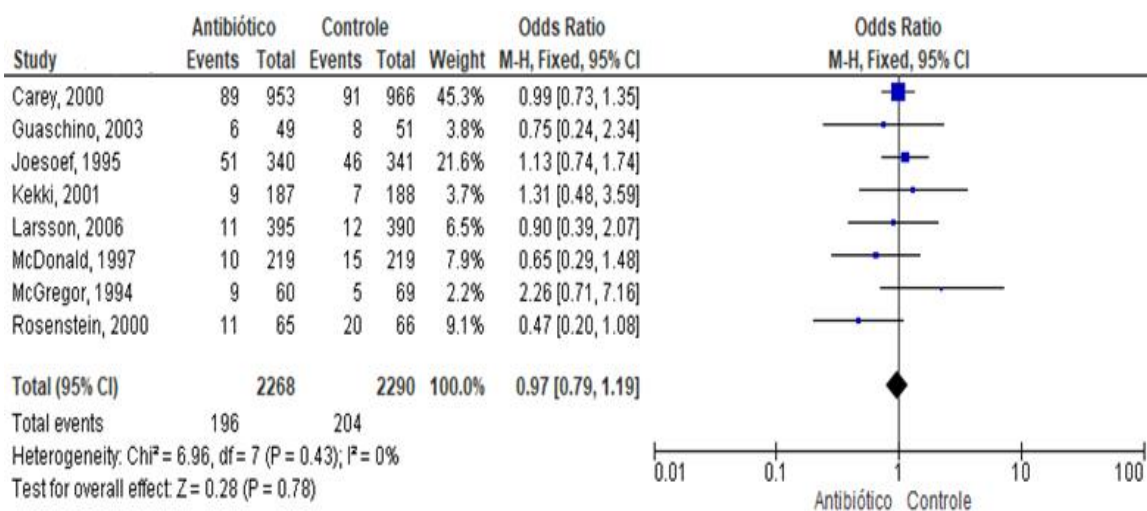
intermediária em conjunto com vaginose e nos quais não foi possível selecionar apenas os casos de VB, 3 estudos que eram, na verdade, comentários de artigos que já estavam incluídos e um em que o tratamento havia sido feito em qualquer trimestre, não sendo possível separar aqueles feitos antes de 28 semanas. A busca complementar na lista de referências dos artigos lidos na íntegra, não identificou estudos adicionais.

Nove artigos foram incluídos na revisão sistemática, sendo que um deles não pode ser submetido à metanálise, pois geraria uma heterogeneidade comprometedora dos resultados (Tabela 1).

Os nove artigos desta revisão foram ensaios clínicos randomizados, com escore de Jadad ≥ 3 .

Considerando os 8 trabalhos da metanálise, foram estudadas 4558 mulheres. Nenhum dos estudos incluídos mostrou significância estatística no uso de antibióticos para diminuir a incidência de trabalho de parto prematuro. O resultado da metanálise, conseqüentemente, também foi sem benefício no tratamento (OR= 0,97; IC 95% 0,79-1,19; $I^2=0\%$) (Gráfico 1).

Avaliando fatores, que, conforme revisão prévia da literatura, pudessem ser decisivos para que o tratamento atingisse seu objetivo de diminuir a prematuridade, identificamos que 5 estudos tiveram diagnóstico pelo padrão-ouro (critérios de Nugent), 5 utilizaram tratamentos conforme orientação atual do CDC, 4 fizeram antibiótico antes de 23 semanas de IG, 3 fizeram controle de cura e retratamento se novo exame alterado e 6 tiveram como desfecho apenas trabalho de parto prematuro espontâneo. Não foi encontrado, entretanto, nenhum ensaio na literatura que preenchesse todos esses requisitos simultaneamente.

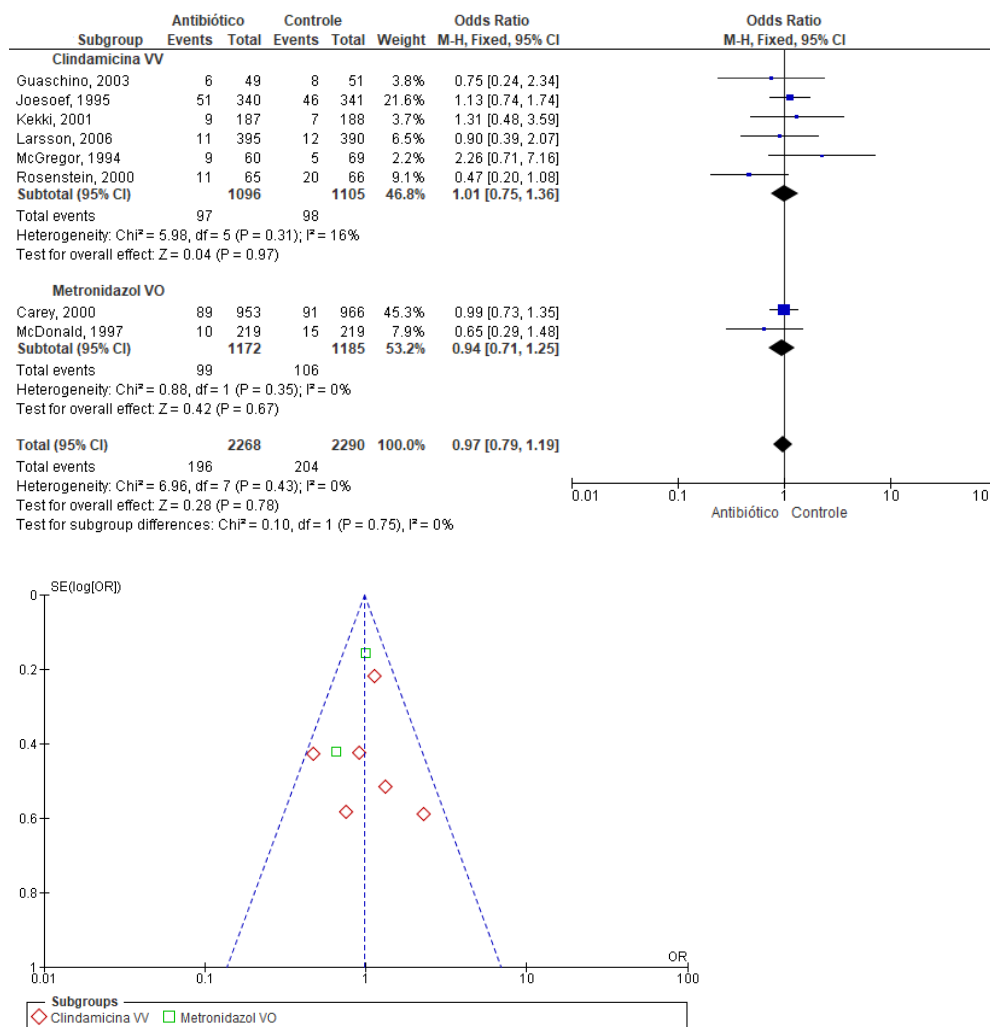
Gráfico 1. Estimativas dos estudos

Visando avaliar os diferentes esquemas de tratamentos, foram analisados separadamente os artigos que utilizaram clindamicina ou metronidazol, separados por via de administração.

Não foram identificados estudos com metronidazol vaginal que preenchessem os critérios desta revisão.

Os dados dos estudos com clindamicina vaginal e metronidazol oral foram estudados em metanálise (gráfico 2).

Gráfico 2. Estimativas dos subgrupos separando por droga e via



O grupo da clindamicina oral apresentou apenas um estudo, sendo o único que demonstrou significância estatística no tratamento (UGWUMADU, 2003). Neste ensaio, que avaliou 410 gestantes com VB, identificamos um subgrupo apenas de pacientes com vaginose (excluindo-se os casos de flora intermediária), no qual a incidência de TPP espontâneo e abortamento após 13 semanas foi 11/207, comparado com 31/203, no grupo controle. O estudo não traz avaliação de estimativa de risco para este subgrupo, mas pudemos calcular utilizando o mesmo software da metanálise (OR 0,31, IC 95% 0,15-0,64). Pela análise do funnel plot, este ensaio foi excluído da metanálise, pois geraria grande heterogeneidade. Devido ser esse, entretanto, o único artigo com clindamicina oral e o único deste estudo que mostrou benefício no uso do antibiótico, o mantivemos na revisão sistemática, com a finalidade de estimular novos ensaios com a mesma droga, para confirmar os benefícios.

Há, ainda, outros dados interessantes, nestes mesmos 9 estudos, que serão apresentados separadamente.

No único estudo que utilizou clindamicina VO (UGWUMADU, 2003) foi demonstrado que nas pacientes com escore de Nugent de 10 há maior impacto do tratamento na diminuição de TPP e abortamento tardio (incidência nos grupos tratamento e placebo, respectivamente, para Nugent 7, 8, 9 e 10: 3% e 14%, 6% e 7%, 6% e 15%, 5% e 36%).

McDonald (1997) mostrou que, apesar de o antibiótico não ter diminuído a incidência de prematuridade, houve menos morbidade dentre os prematuros do grupo tratamento, embora em números não estatisticamente significativos: admissão na UTI neonatal (1 no grupo tratamento e 4 no placebo OR 0,24; IC 95% 0,00- 2,76) e tempo de permanência na enfermaria (2x50 dias; $p=0,18$).

Larsson (2006) identificou um significativo prolongamento da gestação dentro os 11 nascidos prematuros do grupo tratamento (média de 247,6 x 215 dias, $p=0,024$), bem como menos nascimentos antes de 33 semanas completas nesse mesmo grupo (1/11 x 5/12, OR 0,14; IC 95% 0,02-0,95). O total de dias em UTI dos recém-nascidos do grupo controle também foi maior (223x70 dias, $p=0,14$). Um número significativamente menor de neonatos com baixo peso (abaixo de 2500g) foi identificado no grupo intervenção ($p=0,009$).

Kekki (2001) repetiu a bacterioscopia após 1 semana do tratamento e, novamente, entre 30 e 36 semanas (apesar de não ter feito novamente tratamento nos casos positivos). Com este desenho, foi identificado que a taxa de TPP foi significativamente maior no grupo em que a VB recorreu após a cura (4/26 x 2/121; OR 9,3; IC 95% 1,6-53,5).

5. DISCUSSÃO

O estudo atual identificou um resultado promissor com uso de clindamicina oral para tratamento de vaginose na gestação, visando diminuir trabalho de parto prematuro. Tal resultado deve ser interpretado com cautela, pois foi baseado em apenas um ECR, mas há respaldo na literatura para tal hipótese.

Um EC não randomizado (McGREGOR, 1995), utilizou clindamicina oral por 7 dias, para pacientes com VB diagnosticada em qualquer trimestre, por critérios de Amsel. Este ensaio não pode ser incluído no estudo atual, devido ao tratamento tardio, mas trouxe resultados semelhantes aos que identificamos. No grupo intervenção, a incidência de TPP espontâneo foi 3/168 (1,7%), enquanto que no controle, 13/147 (8,8%) ($p=0,004$; RR 0,2, IC 95% 0,1-0,7).

Apesar de clindamicina e metronidazol serem igualmente recomendados para tratamento de vaginose sintomática, seus espectros antimicrobianos não são idênticos (LAMONT, 2011). A Clindamicina tem maior atividade contra *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis* e *Mobiluncus spp.* quando comparada com nitroimidazólicos (PETRINA, 2017), o que justifica o achado de ter sido mais efetiva quanto maior o grau de anormalidade da flora vaginal no estudo de Ugwumadu (2003). Dentre mulheres com o mais alto escore de Nugent (10), as quais têm o maior desequilíbrio do ecossistema e nas quais *Mobiluncus spp.* é mais frequentemente encontrado, aquelas que receberam clindamicina tiveram 5,4% de TPP e abortamento tardio, comparado com 35,7% nas que receberam placebo (UGWUMADU, 2003). Esta observação está de acordo com a análise de subgrupo de outro estudo, no qual mulheres com Nugent entre 7 e 10 responderam melhor a clindamicina do que aquelas com flora intermediária (Nugent score 4–6) (LAMONT, 2003).

Um artigo subsequente, publicado em 2004, pelo mesmo autor que demonstrou benefício na clindamicina oral; trouxe uma análise do conteúdo vaginal após o uso do antibiótico, nas mesmas 462 mulheres incluídas no estudo inicial. A avaliação foi feita 2 semanas após o tratamento e nas semanas 20, 24, 28, 32, e 36 de IG, utilizando os critérios de Nugent. Essa subanálise confirmou a eficácia da clindamicina nesta população, com 90% dos casos de flora anormal erradicados

após o tratamento e manutenção de flora normal em dois terços das pacientes durante o restante da gravidez (UGWUMADU, 2004).

Em se falando de via de administração, embora a terapia tópica seja suficientemente efetiva no tratamento das manifestações vaginais de VB, uma medicação oral parece realmente necessária para diminuir a associação com TPP (GLANTZ, 1997), pois apenas de forma sistêmica se conseguiria reverter o efeito de microorganismos que já ascenderam ao útero (McGREGOR, 1994).

A metanálise de Lamont *et al.*, (2011) chegou a resultados semelhantes à atual. Este autor incluiu estudos com tratamento para flora intermediária e aqueles em que o grupo controle eram pacientes não rastreadas, tendo considerado apenas tratamentos com clindamicina e realizados até 22 semanas. Mesmo com os diferentes critérios de inclusão e, conseqüentemente, muitos artigos distintos dos que obtivemos nesta revisão, Lamont também só identificou benefício na diminuição de prematuridade com o uso da clindamicina oral (baseado no mesmo estudo de Ugwumadu).

Com a hipótese que de este benefício da clindamicina sistêmica seria baseado na redução de corioamnionite, o mesmo autor, Ugwumandu, procedeu a uma análise secundária dos dados de 126 pacientes incluídas no ECR original. Foram comparadas as incidências de corioamnionite histológica entre as pacientes que receberam antibiótico e o grupo placebo. Não houve, entretanto, diferença significativa entres os desfechos obstétricos das pacientes com e sem inflamação histológica, nem antes nem depois do ajuste pelo grupo de tratamento. Segundo o autor, entretanto, o pequeno tamanho da amostra não permitiu descartar que a associação exista (UGWUMADU, 2006).

Buscando novamente avaliar o benefício da clindamicina oral na prematuridade causada por VB, há um grande ECR sendo conduzido. O protocolo do estudo, que foi publicado em 2015, destaca que serão avaliadas em torno de 10.000 mulheres, com rastreio de vaginose por auto-coleta vaginal, realizada entre 13 e 19 semanas de IG, sendo o material avaliado pelo método de Nugent. Todos os casos do grupo intervenção com escore maior ou igual a 4 serão tratados com clindamicina oral 300 mg 2 vezes ao dia por 5 dias, com controle de cura e retratamento, se necessário, após 3 semanas. O grupo controle serão pacientes não

rastreadas para vaginose. Os desfechos a serem avaliados serão trabalho de parto prematuro espontâneo, abortamento tardio, morte fetal intraútero, sepse e mortalidade neonatal e baixo peso ao nascer (LEE, 2015).

Há algumas diferenças entre este protocolo e o trabalho de Ugwumadu (2003), sendo a principal que o grupo controle do novo estudo serão pacientes não rastreadas (e não aquelas com VB sem tratamento). Com este desenho, se a incidência de VB ou TPP na população for abaixo do esperado, o rastreamento pode não interferir significativamente na taxa global de prematuridade. Segundo Glantz (1997), mesmo considerando que a VB duplica a incidência de TPP e que o tratamento traz de volta esta incidência à sua linha de base, o rastreamento só se mostra benéfico em populações com altas taxas de VB e parto prematuro; pois embora a redução absoluta de TPP não dependa da incidência de prematuridade na população, o número de prematuros realmente evitados pelo rastreamento, depende.

A outra diferença é que no estudo em condução serão tratados tanto os casos de flora intermediária e VB. Uma análise de subgrupos, entretanto, é capaz de separar facilmente tais resultados.

Embora haja estudos mostrando que há valor em repetir o rastreio, bem como o tratamento, se necessário, após o uso de clindamicina para VB na gestação, no intuito de melhorar taxas de cura (LAMONT, 2012), nesta metanálise esse não se mostrou ser um fator determinante para atingir menores incidências de TPP, à semelhança de outras revisões (LAMONT, 2011). No estudo atual, o único artigo que mostrou benefício no uso do antibiótico não tinha feito exames de controle e os três que o fizeram, não mostraram resultados significativos estatisticamente.

É possível que mesmo com os estudos em andamento não se consiga diminuição de TPP com o uso de antibióticos, pois existe a hipótese de o genótipo materno tenha interferência nesse risco.

Já foi demonstrado que polimorfismos no gene do fator de necrose tumoral estão associados a TPP espontâneo e que a presença de VB amplifica o risco nesta população com genótipo susceptível. O estudo de Macones *et al.*, (2004) levanta a hipótese de que seria necessária essa interação de fatores genéticos com fatores ambientais (p. ex, VB) para promover o TPP. Gomez *et al.*, (2010) também

evidenciou que o risco de parto prematuro associado a polimorfismo em outros genes que regulam a resposta inflamatória (proteína quinase C alpha, fms-like tirosina quinase 1 e interleucina 6) também é modificado por fatores ambientais, como a vaginose.

Como os ECR, até o momento, não têm levado em consideração essa característica materna, talvez a seleção de pacientes que experimentaríamos o benefício do tratamento é que esteja errada (LAMONT, 2011). O perfil de citocinas inflamatórias varia entre mulheres com VB, com algumas produzindo tais substâncias bem mais que outras. O desfecho obstétrico nesses grupos de pacientes pode variar e essas diferenças podem explicar, em parte, os resultados negativos dos estudos. É possível que o valor preditivo do Nugent possa ser otimizado estudando a resposta inflamatória de cada paciente ou seu genótipo (LAMONT, 2011).

Ainda falando de genoma e proteoma, McGregor *et al.*, (1994) demonstrou que pacientes com VB têm maior atividade de mucinase e sialidase e que o uso de clindamicina vaginal diminuiu a atividade que ambas apenas temporariamente. Estas enzimas mucolíticas são mecanismos de virulência de diversos patógenos. A produção destas substâncias por microrganismos cérvico-vaginais tem papel na perturbação das defesas cervicais e intrauterinas da mãe, possibilitando a ascensão microbiana. Os desfechos obstétricos, neste estudo, tiveram correlação com a presença destas enzimas e especificamente a atividade vaginal persistente de sialidade durante o seguimento da gestação, aumentou significativamente o risco de TPP. O autor conclui que são necessários mais estudos para definir quais os fatores associados a essa produção persistente de enzimas e que talvez apenas o uso de medicações sistêmicas seja capaz de efetivamente reduzir a produção de enzimas mucolíticas e o risco de prematuridade.

O principal receio do uso frequente de clindamicina oral é o risco de *C. difficile*; apesar de esta complicação também ser associada a outros antibióticos (MCFARLAND, 2008). Ainda assim, por não ser uma droga inócua, além dos custos envolvidos na indicação rotineira, são necessários novos estudos, para confirmar a hipótese atual de benefício.

6. CONCLUSÃO

O estudo atual não identificou benefício no uso de clindamicina vaginal ou metronidazol oral, quando feito em gestantes com vaginose, antes de 28 semanas, com objetivo de diminuir prematuridade. Não foram identificados estudos com metronidazol vaginal, compatíveis com os critérios de inclusão adotados. O uso de clindamicina oral, neste mesmo contexto, foi o único que mostrou reduzir TPP; entretanto, como esta conclusão foi baseada em apenas um ensaio clínico, necessita-se aguardar novos estudos para confirmar tal hipótese.

Tabela 1. Característica dos estudos selecionados

Autor/ano	País	Tipo de estudo	Método Diagnóstico	IG ao tratamento	Tratamento	Controle de cura	Re-tratamento	Controle	Desfecho	Jadad
Carey, 2000	EUA	ECR duplo cego	Nugent	16 a 23 semanas e 6 dias	Metronidazol 2g/dia, VO, 4 dias	Sim	Não	Placebo	TPP espontâneo	5
Guaschino, 2003	Itália	ECR	Hilier	14 a 25 semanas	Clindamicina VV 7 dias	Sim	Não	Nenhuma intervenção	TPP	3
Joesoef, 1995	Indonésia	ECR duplo cego, multicêntrico	Nugent	14 a 26 semanas	Clindamicina VV, 7 dias	Sim	Não	Placebo	TPP	5
Kekki, 2001	Finlândia	ECR duplo cego, multicêntrico	Spiegel	12 a 19 semanas	Clindamicina VV, 7 dias	Sim	Não	Placebo	TPP	5
Larsson, 2006	Suécia	ECR, duplo cego	Nugent e Hay/Ison	10 a 15 semanas	Clindamicina VV, 7 dias	Sim	Sim	Nenhuma intervenção	TPP e abortamento > 16 semanas	3
McDonald, 1997	Austrália	ECR duplo cego, multicêntrico	Gram (não especifica o método)	16 a 27 semanas	Metronidazol 800mg/d, VO, 2 dias	Sim	Sim	Placebo	TPP espontâneo	5
MCGregor, 1994	EUA	ECR, duplo cego	Nugent e Amsel	16 a 27 semanas	Clindamicina, V V, 7 dias	Sim	Não	Placebo	TPP	5
Rosenstein, 2000	Inglaterra	ECR, duplo cego	Gram (não especifica o método)	16 a 20 semanas	Clindamicina, V V, 3 dias	Sim	Sim	Placebo	Abortamento, TPP, BPN, infecção	5
Ugwumadu, 2003	Inglaterra	ECR, duplo cego	Nugent	12 a 22 semanas	Clindamicina 600mg/d, VO, 5 dias	Não	Não	Placebo	TPP e abortamento > 13 semanas	5

*BPN= baixo peso ao nascer

*EUA= Estados Unidos da América

REFERÊNCIAS

- AMSEL, R.; TOTTEN, P.A.; SPIEGEL, C. A. et al. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. **Am J Med. Washington**, v. 74, n. 1, p. 14-22, Jan 1983.
- ANDREWS, W. W.; GOLDENBERG, R. L. What we have learned from an antibiotic trial in fetal fibronectin positive women. **Semin Perinatol. Birmingham**, v. 27, N. 3, P. 231-238, Jun 2003.
- BERG, T. G.; PHILPOT, K. L.; WELSH, M. S. et al. Ureaplasma/Mycoplasma-infected amniotic fluid: pregnancy outcome in treated and nontreated patients. **J Perinatol. Omaha**, v.19, n. 4, p. 275-277, Jun 1999.
- BLENCOWE, H.; COUSENS, S.; OESTERGAARD, Z. M.; C et al. National, Regional and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. **Lancet, South Africa**, v. 379, n. 9832, p. 2162-2172, June 2012.
- BRIERY, C. M.; CHAUHAN, S. P.; MAGANN, E. F. et al. Treatment of bacterial vaginosis does not reduce preterm birth among high-risk asymptomatic women in fetal fibronectin positive patients. **J Miss State Med Assoc. Shreveport**, v. 52, n. 3, p. 72-75, Mar 2011.
- BROCKLEHURST, P.; GORDON, A.; HEATLEY, E. et al. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. **Cochrane Database Syst Rev. London**, v. 32, n. 1, Jan 2013. CD000262.
- BURTIN, P.; TADDIO, A.; ARIBURNU, O. et al. Safety of metronidazole in pregnancy: a meta-analysis. **Am J Obstet Gynecol. Canadá**, v. 172, n. 2 Pt 1, p. 525-529, Feb 1995.
- CAREY, J. C.; KLEBANOFF, M. A. Is a change in the vaginal flora associated with an increased risk of preterm birth?. **Am J Obstet Gynecol. Phoenix**, v. 192, n. 4, p. 1341-1346, Apr 2005.
- CAREY, J. C.; KLEBANOFF, M. A.; HAUTH, J. C. et al. Metronidazole to prevent preterm delivery in pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis, National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. **N Engl J Med. Oklahoma City**, v. 324, n. 8, p. 534-540, Feb 2000.
- CASSELL, G. H.; DAVIS, R. O.; WAITES, K. B. et al. Isolation of Mycoplasma hominis and Ureaplasma urealyticum from amniotic fluid at 16-20 weeks of gestation: potential effect on outcome of pregnancy. **Sex Trans Dis. United States**, v. 10, (Suppl 4), p. 294-302, Oct-Dec 1983
- CAUCI, S.; GUASCHINO, S.; DE ALOYSIO, D. et al. Interrelationships of interleukin-8 with interleukin-1beta and neutrophils in vaginal fluid of healthy and bacterial vaginosis positive women. **Mol Hum Reprod. Italy**, v. 9, n. 1, p. 53-58, Jan 2003.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. Disponível em: <https://www.cdc.gov/std/tg2015/bv.htm> Acessado em 22 de jan 2018.

COTCH, M. F.; PASTOREK, J. G.; NUGENT, R. P. et al. Trichomonas vaginalis associated with low birth weight and preterm delivery. **Sex Transm Dis**. Maryland, v. 24, n. 6, p. 353-360, Jul 1997.

DONDERS, G. G.; VEREECKEN, A.; BOSMANS, E. et al. Vaginal cytokines in normal pregnancy. **Am J Obstet Gynecol**. Belgium, v. 189, n. 5, p. 1433-1438, Nov 2003.

ESCHENBACH, D. A.; GRAVETT, M. G.; CHEN, K. C. et al. Bacterial vaginosis during pregnancy. An association with prematurity and postpartum complications. **Scand J Urol Nephrol Suppl**, England, v. 86, p. 231-223, 1984

FACHINI, A. M.; GIRALDO, P.; ELEUTÉRIO JR, J. et al. Vaginose bacteriana e trabalho de parto prematuro: Uma associação não muito bem compreendida DST. **J Bras Doenças Sex Transm**. São Paulo, v. 17, n. 2, p. 149-152, Nov 2005.

FIDEL, P.; GHEZZI, F.; ROMERO, R. et al. The effect of antibiotic therapy on intrauterine infection-induced preterm parturition in rabbits. **J Matern Fetal Neonatal Med**. Louisiana, v. 14, n. 1, p. 57-64, Jul 2003.

FUENTEFRIA, R. D.N.; SILVEIRA, R. C.; PROCIANOY, R. S. Motor development of preterm infants assessed by the Alberta Infant Motor Scale: systematic review article. **J Pediatr (Rio J)**. Rio Grande do Sul, v. 93, n. 4, p. 328-342, Aug, 2017.

GERBER, S.; VIAL, Y.; HOHLFELD, P. et al. Detection of Ureaplasma urealyticum in second-trimester amniotic fluid by polymerase chain reaction correlates with subsequent preterm labor and delivery. **J Infect Dis**. New York, v. 187, n. 3, p. 518-521, Feb 2003.

GLANTZ, J. C. Screening and treatment of bacterial vaginosis during pregnancy: a model for determining benefit. **Am J Perinatol**. New York, v. 14, n. 8, p. 487-490, Sep 1997.

GOLDENBERG, R. L.; CULHANE, J. F.; IAMS, J. D. et al. Epidemiology and causes of preterm birth. **Lancet**. Philadelphia, v. 371, n. 9606, p. 74-84, Jan 2008.

GOLDENBERG, R. L.; HAUTH, J. C.; ANDREWS, W. W. Intrauterine infection and preterm delivery. **N Engl J Med**. Birmingham, v. 342, n. 20, p. 1500-1507, May 2000.

GOLDENBERG, R. L.; MWATHA, A.; READ, J. S. et al. The HPTN 024 Study: the efficacy of antibiotics to prevent chorioamnionitis and preterm birth. **Am J Obstet Gynecol**. Birmingham, v. 194, n. 3, p. 650-661, Mar 2006.

GÓMEZ, L. M.; SAMMEL, M. D.; APPLEBY, D. H. et al. Evidence of a gene-environment interaction that predisposes to spontaneous preterm birth: a role for asymptomatic bacterial vaginosis and DNA variants in genes that control the inflammatory response. **Am J Obstet Gynecol**. Philadelphia, v. 202, n. 4, p. 386 e1-6, Apr 2010.

GOMEZ, R.; ROMERO, R.; GHEZZI, F. et al. The fetal inflammatory response syndrome. **Am J Obstet Gynecol**. Michigan, v. 179, n. 1, p. 194-202, Jul 1998.

GOTSCH, F.; ROMERO, R.; KUSANOVIC, J. P. et al. The fetal inflammatory response syndrome. **Clin Obstet Gynecol**. Maryland, v. 50, n. 3, p. 652-658, Sep 2007.

GRATACÓS, E.; FIGUERAS, F.; BARRANCO, M. et al. Spontaneous recovery of bacterial vaginosis during pregnancy is not associated with an improved perinatal outcome 1971. **Acta Obstet Gynecol Scand**. Catalunya, v. 77, n. 1, p. 37-40, Feb 1997.

GRAVETT, M. G.; NELSON, H. P.; DEROUEN, T. et al. Independent associations of bacterial vaginosis and *Chlamydia trachomatis* infection with adverse pregnancy outcome 1969. **JAMA**. United States, v. 256, n. 14, p. 1899-1903, 1986.

GRAY, D. J.; ROBINSON, H. B.; MALONE, J. et al. Adverse outcome in pregnancy following amniotic fluid isolation of *Ureaplasma urealyticum*. **Prenat Diagn**. Ohio, v. 12, n. 2, p. 111-117, Feb 1992.

GUASCHINO, S.; RICCI, E.; FRANCHI, M. et al. Treatment of asymptomatic bacterial vaginosis to prevent pre-term delivery: a randomised trial. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**. Italy, v. 110, n. 2, p. 149-152, Oct 2003.

HAAHR, T.; ERSBØLL, A. S.; KARLSEN, M. A. et al. Treatment of bacterial vaginosis in pregnancy in order to reduce the risk of spontaneous preterm delivery - a clinical recommendation. **Acta Obstet Gynecol Scand**. Denmark, v. 95, n. 8, p. 850-860, Aug 2016.

HAUTH, J. C.; GOLDENBERG, R. L.; ANDREWS, W. W. et al. Reduced incidence of preterm delivery with metronidazole and erythromycin in women with bacterial vaginosis. **N Engl J Med**. Birmingham, v. 333, n. 26, p. 1732-1736, Dec 1995.

HAY, P. E.; LAMONT, R. F.; TAYLOR-ROBINSON, D. et al. Abnormal bacterial colonisation of the genital tract and subsequent preterm delivery and late miscarriage. **BMJ**. Middlesex, v. 308, n. 6924, p. 295-298, Jan 1994.

HILLIER, S. L.; NUGENT, R. P.; ESCHENBACH, D. A. et al. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. **N Engl J Med**. Seattle, v. 333, n. 26, p. 1737-1742, Dec 1995.

HOLST, E.; GOFFENG, A. R.; ANDERSCH, B. Bacterial vaginosis and vaginal micro-organisms in idiopathic premature labor and association with pregnancy outcome. **J Clin Microbiol**. Sweden, v. 32, n. 1, p. 176-186, Jan 1994.

HOROWITZ, S.; MAZOR, M.; ROMERO, R. et al. Infection of the amniotic cavity with *Ureaplasma urealyticum* in the midtrimester of pregnancy. **J Reprod Med**. Israel, v. 40, n. 5, p. 375-379, May 1995.

IAMS J. D.; ROMERO, R.; CULHANE, J. F. et al. Primary, secondary and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. **Lancet**. Ohio, v. 371, n. 9607, p. 164-175, Jan 2008.

JADAD, A. R.; MOORE, R. A.; CARROLL, D. et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? **Control Clin Trials**. Reino Unido, v. 17 n. 1, p. 1-12, Feb 1996.

JEFFERSON, K. K. The bacterial etiology of preterm birth. **Adv Appl Microbiol**. Virginia, v. 80, p. 1-22, 2012.

JOERGENSEN, J. S.; KJÆR WEILE, L. K.; LAMONT, R. F. The early use of appropriate prophylactic antibiotics in susceptible women for the prevention of preterm birth of infectious etiology. **Expert Opin Pharmacother**. Denmark, v. 15, n. 15, p. 2173-2191, Oct 2014.

JOESOEUF, M. R.; HILLIER, S. L.; WIKNJOSASTRO, G. et al. Intravaginal clindamycin treatment for bacterial vaginosis: effects on preterm delivery and low birth weight. **Am J Obstet Gynecol**. Atlanta, v. 173, n. 5, p. 1527-1531, Nov 1995.

KEKKI, M.; KURKI, T.; PELKONEN, J. et al. Vaginal clindamycin in preventing preterm birth and peripartal infections in asymptomatic women with bacterial vaginosis: a randomized, controlled trial. **Obstet Gynecol**. Finland v. 97, n. 5 Pt 1, p. 643-648, May 2001.

KIM, S. K.; ROMERO, R.; CHAIWORAPONGSA, T. et al. Evidence of changes in the immunophenotype and metabolic characteristics (intracellular reactive oxygen radicals) of fetal, but not maternal, monocytes and granulocytes in the fetal inflammatory response syndrome. **J Perinat Med**. Detroit, v. 37, n. 5, p. 543-552, 2009.

KURKI, T.; SIVONEN, A.; RENKONEN, O. V. et al. Bacterial vaginosis in early pregnancy and pregnancy outcome. **Obstet Gynecol**. Finland, v. 80, n. 2 p. 173-177, Aug 1992.

LAJOS, G. J.; PASSINI JUNIOR, R.; NOMURA, M. L. et al. Colonização bacteriana do canal cervical em gestantes com trabalho de parto prematuro ou ruptura prematura de membranas. **Rev. Bras. Ginecol**. Obstet. Rio de Janeiro, v.30, n 8, Aug. 2008.

LAMONT R. F.; NHAN-CHANG, C. L.; SOBEL, J. D. et al. Treatment of abnormal vaginal flora in early pregnancy with clindamycin for the prevention of spontaneous preterm birth: a systematic review and meta-analysis. **Am J Obstet Gynecol**. Bethesda v. 205, n. 3, p. 177- 190, Sep 2011.

LAMONT, R. F. Advances in the Prevention of Infection-Related Preterm Birth. **Front Immunol**. London v. 6, p. 566, Nov 2015.

_____. Bacterial vaginosis. In: Critchley H, Bennett P, Thornton S, editors. **Preterm Birth**. London: RCOG Press p. 163-80, 2004.

LAMONT, R. F.; DUNCAN, S. L.; MANDAL, D. et al. Intravaginal clindamycin to reduce preterm birth in women with abnormal genital tract flora. **Obstet Gynecol**. London, v. 101n. 3, p. 516-522, Mar 2003.

LAMONT, R. F.; JONES, B. M.; MANDAL, D.; HAY, P. E.; SHEEHAN, M. The efficacy of vaginal clindamycin for the treatment of abnormal genital tract flora in pregnancy. **Infect Dis Obstet Gynecol**. London, v. 11, n. 4, p. 181-189, 2003.

LAMONT, R. F.; KEELAN, J. A.; LARSSON, P. G. et al. The treatment of bacterial vaginosis in pregnancy with clindamycin to reduce the risk of infection-related preterm birth: a response to the Danish Society of Obstetrics and Gynecology guideline group's clinical recommendations. **Acta Obstet Gynecol Scand**. London, v. 96, n. 2, p. 139-143. Feb 2017.

LAMONT, R. F.; TAYLOR-ROBINSON, D.; BASSETT, P. Rescreening for abnormal vaginal flora in pregnancy and re-treating with clindamycin vaginal cream significantly increases cure and improvement rates. **Int J STD AIDS**. London, v. 23, n 8, p. 565-569, Aug 2012.

LARSSON, P. G.; FÅHRAEUS, L.; CARLSSON, B. et al. Predisposing factors for bacterial vaginosis, treatment efficacy and pregnancy outcome among term deliveries; results from a preterm delivery study. **BMC Womens Health**. Sweden, v. 22, n. 7, p. 20, Oct 2007

_____. Late miscarriage and preterm birth after treatment with clindamycin: a randomised consent design study according to Zelen. **BJOG**. Sweden, v. 113, n. 6, p. 629-637. Jun 2006.

LAWN, J. E.; LAWN, J.; GRAVETT, M. G. et al. Global report on preterm birth and stillbirth: definitions, description of the burden and opportunities to improve data. **BMC Pregnancy and Childbirth**. South Africa v. 10 Suppl 1:S1 Feb 2010.

LEE, A. C. C.; QUAIYUM, M. A.; MULLANY, L. C. et al. Screening and treatment of maternal genitourinary tract infections in early pregnancy to prevent preterm birth in rural Sylhet, Bangladesh: a cluster randomized trial. **BMC Pregnancy Childbirth**. Bangladesh, v 156, p. 326 Dec 2015

LEITICH, H.; BODNER-ADLER, B.; BRUNBAUER, M. et al. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis. **Am J Obstet Gynecol**. Vienna, v. 189, n. 1, p 139-147, Jul 2003.

LINHARES IM, BAGNOLI VR, HALBE HW. Vaginose bacteriana, candidose e tricomoníase. In: Halbe, HW. **Tratado de Ginecologia**. 2a ed, São Paulo: Rocca. 1994. p. 875-80.

LLAHI-CAMP, J. M.; RAI, R.; ISON, C. et al. Association of bacterial vaginosis with a history of second trimester miscarriage. **Hum Reprod**. London, v. 11, n. 7, p. 1575-1578, Jul 1996.

MACONES, G. A. Parry, S.; Elkousy, M. et al. A polymorphism in the promoter region of TNF and bacterial vaginosis: preliminary evidence of gene-environment interaction in the etiology of spontaneous preterm birth. **Am J Obstet Gynecol**. Philadelphia, v. 190, n 6, p. 1504-1508 discussion 3A, Jun 2004

MARTIUS, J.; ESCHENBACH, D. A. The role of bacterial vaginosis as a cause of amniotic fluid infection, chorioamnionitis and prematurity ± a review. **Arch Gynecol Obstet**. Würzburg, v. 247, n. 1, p.1-13, 1990.

- MASTROBATTISTA, J. M.; KLEBANOFF, M. A.; CAREY, J. C. et al. The effect of body mass index on therapeutic response to bacterial vaginosis in pregnancy. **Am J Perinatol**. Texas. v. 25, n. 4, 233-237, Apr 2008.
- MCCOY, M. C.; KATZ, V. L.; KULLER, J. A. et al. Bacterial vaginosis in pregnancy: an approach for the 1990s. **Obstet Gynecol Surv**. Chapel Hill, v. 50, n. 6, p. 482-488, 1995.
- MCDONALD, H. M.; O'LOUGHLIN, J. A.; JOLLEY, P. et al. Prenatal microbiological risk factors associated with preterm birth. **BJOG**, Australia, v. 99, n. 3, p. 190-196, Mar 1992.
- MCDONALD, H. M.; O'LOUGHLIN, J. A.; VIGNESWARAN, R. et al. Impact of metronidazole therapy on preterm birth in women with bacterial vaginosis flora (*Gardnerella vaginalis*): a randomised, placebo controlled trial. **Br J Obstet Gynaecol**. North Adelaide, v. 104, n. 12, p. 1391-1397, Dec 1997.
- MCFARLAND, L. V. Antibiotic-associated diarrhea: epidemiology, trends and treatment. **Future Microbiol**. Seattle, v. 3, n. 5, p. 563-578, Oct 2008.
- MCGREGOR, J. A.; FRENCH, J. I. Bacterial vaginosis in pregnancy. **Obstet Gynecol Surv**. Colorado, v. 55 (5 Suppl 1):S1-19, May 2000.
- MCGREGOR, J. A.; FRENCH, J. I.; JONES, W. et al. Bacterial vaginosis is associated with prematurity and vaginal fluid mucinase and sialidase: results of a controlled trial of topical clindamycin cream. **Am J Obstet Gynecol**. Denver, v. 170, n 4, p. 1048-1059; discussion 1059-60, Apr 1994.
- MCGREGOR, J. A.; FRENCH, J.I.; PARKER, R. et al. Prevention of premature birth by screening and treatment for common genital tract infections: results of a prospective controlled evaluation. **Am J Obstet Gynecol**. Denver v. 173, n. 1, p.157-67, Jul 1995.
- MEAD, P. B. Epidemiology of bacterial vaginosis. **Am J Obstet Gynecol**. Vermont v. 169 2 Pt 2, p. 446-449, Aug 1993.
- MEIS, P. J.; GOLDENBERG, R. L.; MERCER, B. et al. The preterm prediction study: significance of vaginal infections. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. **Am J Obstet Gynecol**. Winston-Salem. v. 173, n. 4, p. 1231-1235, Oct 1995.
- MOHER, D.; LIBERATI, A.; TETZLAFF, J. et al. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. **Epidemiol. Serv. Saúde**. Brasília, v. 24, n. 2, abr-jun 2015.
- MORRIS, M.; NICOLL, A.; SIMIMS, I. et al. Bacterial vaginosis: a public health review. **Br J Obstet Gynaecol**. London, v. 108, n. 5, p. 439-450, May 2001.
- NGUYEN, D. P.; GERBER, S.; HOHLFELD, P. et al. *Mycoplasma hominis* in mid-trimester amniotic fluid: relation to pregnancy outcome. **J Perinat Med**. New York, v. 32, n. 4, p. 323-326, 2004.

- NUGENT, R. P.; KROHN, M. A.; HILLIER, S. L. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. **J Clin Microbiol.** Maryland, v. 29, n. 2, p. 297-301, Feb 1991.
- OKUN, N.; GRONAU, K. A.; HANNAH, M. E. Antibiotics for bacterial vaginosis or *Trichomonas vaginalis* in pregnancy: a systematic review. **Obstet Gynecol.** Canada, v. 105, n. 4, p. 857-868, Apr 2005.
- OLIVER, R. S.; LAMONT, R. F. Infection and antibiotics in the aetiology, prediction and prevention of preterm birth. **J Obstet Gynaecol.** London, v. 33, n. 8, p. 768-775, Nov 2013.
- PENHA, M. J.; SILVA, M. A.; FLORÊNCIO G. L. D. et al. Perinatal morbidity and mortality associated with chlamydial infection: a meta-analysis study. **Braz J Infect Dis.** Rio Grande do Norte, v. 15, n. 6, p. 533-539, Nov-Dec 2011.
- PERNI, S. C.; VARDHANA, S.; KORNEEVA, I. et al. *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in midtrimester amniotic fluid: association with amniotic fluid cytokine levels and pregnancy outcome. **Am J Obstet Gynecol.** New York, v. 191, n. 4, p. 1382-1386, Oct 2004.
- PETRINA, M. A. B.; COSENTINO, L. A.; RABE, L. K. et al. Susceptibility of bacterial vaginosis (BV)-associated bacteria to secnidazole compared to metronidazole, tinidazole and clindamycin. **Anaerobe.** Pittsburgh, v. 115-119, Oct 2017.
- PIPER, J. M.; MITCHEL, E. F.; RAY, W. A. Prenatal use of metronidazole and birth defects: no association. **Obstet Gynecol.** Nashville, v. 82, n. 3, p. 348-352, Sep 1993.
- PROSPERO. International prospective register of systematic reviews. Disponível em: <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/> Acessado em 25 de jan 2018.
- RALPH, S. G.; RUTHERFORD, A. J.; WILSON, J. D. Influence of bacterial vaginosis on conception and miscarriage in the first trimester: cohort study. **BMJ.** Leeds v. 319, n. 7204, p. 220-223, Jul 1999.
- RIDUAN, J. M.; HILLIER, S. L.; UTOMO, B. et al. Bacterial vaginosis and prematurity in Indonesia: association in early and late pregnancy. **Am J Obstet Gynecol.** Atlanta, v. 169, n. 1, p. 175-178, Jul 1993.
- RIGGS, M. A.; KLEBANOFF, M. A. Treatment of vaginal infections to prevent preterm birth: a meta-analysis. **Clin Obstet Gynecol.** Bethesda, v. 47, n. 4, p. 796-807, Dec 2004.
- RODRIGUES, O. M. P. R.; BOLSONI-SILVA, A. T. Effects of the prematurity on the development of lactentes. **Rev. Bras. Crescimento desenvolve.** Hum. São Paulo, v.1n. 1, p. 111-121, Jan 2011
- ROSENSTEIN, I. J.; MORGAN, D. J.; LAMONT, R. F. et al. Effect of intravaginal clindamycin cream on pregnancy outcome and on abnormal vaginal microbial flora of pregnant women. **Infect Dis Obstet Gynecol.** London, v. 8, n. 3-4, p. 158-165, 2000.
- SAIGAL, S.; DOYLE, L.W. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. **Lancet.** Canada, v. 19;371, n. 9608, p. 261-269, Jan 2008

SCHWEBKE, J. R.; HILLIER, S. L.; SOBEL, J. D. et al. Validity of the vaginal gram stain for the diagnosis of bacterial vaginosis. **Obstet Gynecol**. Alabama, v. 88, n. 4 (Pt 1), p. 573-576, Oct 1996.

SHENNAN, A.; CRAWSHAW, S.; BRILEY, A. et al. A randomised controlled trial of metronidazole for the prevention of preterm birth in women positive for cervicovaginal fetal fibronectin: the PREMETS Study. **BJOG**. London, v. 113, n. 1, p. 65-74, Jan 2006.

SILVER, H. M.; SPERLING, R. S.; ST GIBBS, R. S. Evidence relating bacterial vaginosis to intraamniotic infection. **Am J Obstet Gynecol**. San Antonio v. 161, n. 3, p. 808-812.

SPANDORFER, S. D.; NEUER, A.; GIRALDO, P. C. et al. Relationship of abnormal vaginal flora, proinflammatory cytokines and idiopathic infertility in women undergoing IVF. **J Reprod Med**. New York, v. 46, n. 9, p. 806-810, Sep 2001.

SUNGKAR, A.; PURWOSUNU, Y.; AZIZ, M. F.; PRATOMO, H.; SUTRISNA, B.; SEKIZAWA, A. Influence of early self-diagnosis and treatment of bacterial vaginosis on preterm birth rate. **Int J Gynaecol Obstet**. Jakarta, v. 117, n. 3, p. 264-267, Jun 2012.

UGWUMADU, A.; MANYONDA, I.; REID, F. et al. Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomised controlled trial. **Lancet**. London, v. 361, n. 9362, p. 983-988, Mar 2003.

UGWUMADU, A.; REID, F.; HAY, P. et al. Natural history of bacterial vaginosis and intermediate flora in pregnancy and effect of oral clindamycin. **Obstet Gynecol**. London, v. 104, n. 1, p. 114-119, Jul 2004.

UGWUMADU, A.; REID, F.; HAY, P. et al. Oral clindamycin and histologic chorioamnionitis in women with abnormal vaginal flora. **Obstet Gynecol**. London, v. 107, n. 4, p. 863-868, Apr 2006.

WENNERHOLM, U. B.; HOLM, B.; MATTSBY-BALTZER, I. et al. Interleukin-1alpha, interleukin-6 and interleukin-8 in cervico/vaginal secretion for screening of preterm birth in twin gestation. **Acta Obstet Gynecol Scand**. Göteborg, v. 77, n. 5, p. 508-514, May 1998.

_____. Fetal fibronectin, endotoxin, bacterial vaginosis and cervical length as predictors of preterm birth and neonatal morbidity in twin pregnancies. **Br J Obstet Gynaecol**. Göteborg, v. 104, n. 12, p. 1398-1404, Dec 1997.

Apêndice A- Ficha de extração de dados

Autor, ano:

País da pesquisa:

Revista de publicação:

Critério para inclusão no grupo tratamento (método diagnóstico):

Idade gestacional (IG) ao rastreamento:

Outros fatores de risco para trabalho de parto prematuro (TPP):

Desconhecidos ()

Presentes () Quais:

Ausentes () Quais descartados:

Medicação utilizada no grupo intervenção:

Metronidazol () Clindamicina () Outro () Qual:

Via de tratamento: () Oral () Vaginal

Duração do tratamento:

IG ao tratamento:

Controle de cura: Não () Sim ()

Método utilizado:

Momento realizado (IG ou tempo após o tratamento inicial):

Tratamento se teste positivo: Não () Sim ()

Qual tratamento:

Via de tratamento:

Duração do tratamento:

IG à repetição do tratamento:

Intervenção no grupo controle: Nenhuma () Placebo () Outra () Qual:

Desfecho principal:

TPP (). Definição utilizada:

Outros:

Número de participantes com vaginose:

Grupo intervenção:

Grupo controle:

Ensaio clínico:

Não (). Qual desenho?

Sim ()

Randomizado? Sim () Não ()

Resultados:

Conclusão: Incluir () Excluir ().

Motivo da exclusão:

Apêndice B – Produto da tese: Material didático voltado aos médicos e estudantes de medicina da Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC)

Trabalho de parto prematuro (TPP) é um grande problema em obstetrícia, tanto pela sua elevada incidência como pelo impacto em termos de morbimortalidade neonatal, com repercussões tanto a curto como a longo prazo.

Sua etiologia ainda não é completamente compreendida, mas estima-se que até 40% dos casos estejam relacionados a infecção, cuja via mais provável é a ascensão a partir do trato genital inferior.

Vários microrganismos têm sido estudados como potencialmente relacionados a prematuridade. A associação de vaginose bacteriana (VB) com TPP espontâneo já é bem documentada na literatura. Uma metanálise de 2003 demonstrou que o risco de TPP espontâneo duplica em pacientes com VB na gestação, podendo ser ainda maior quanto mais precoce for o estabelecimento da vaginose.

Tratar a VB, entretanto, ainda não é comprovadamente eficaz a fim de trazer a incidência de TPP à sua linha basal.

Diversas revisões e metanálises têm sido feitas, com resultados contraditórios. Há muitos estudos sobre o assunto; entretanto, são todos muito heterogêneos: uso de diferentes antibióticos, em períodos diversos da gestação, administrados a vários perfis de pacientes (por vezes com outros fatores de risco independentes para prematuridade).

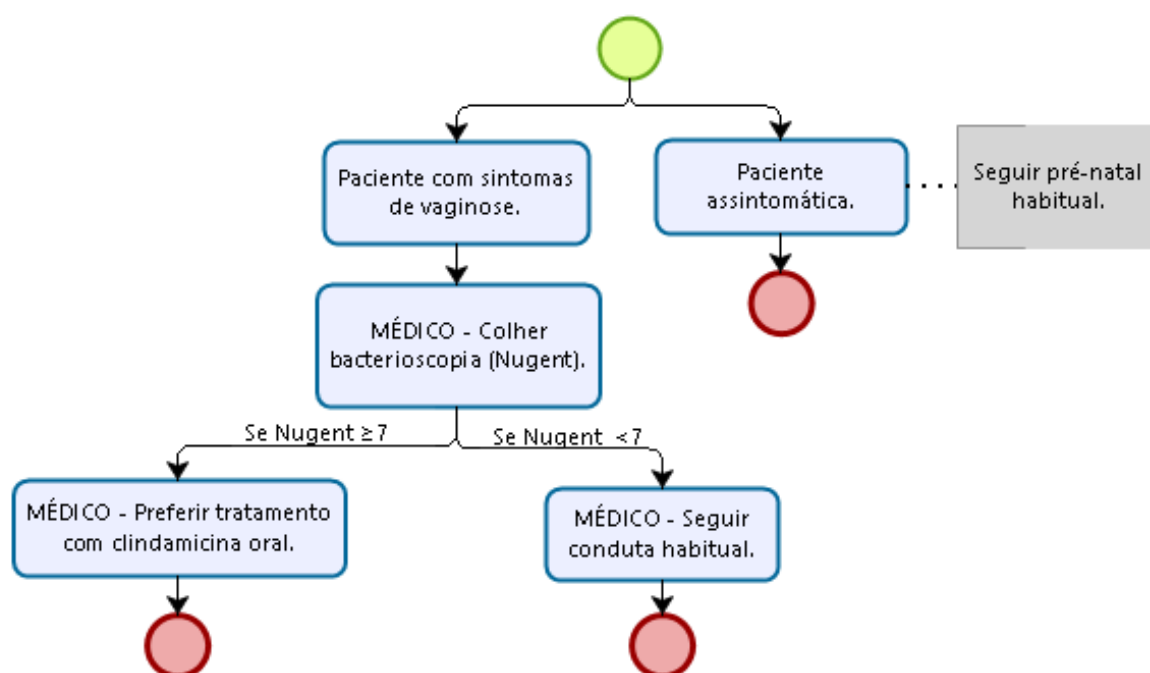
Apenas uma estratégia tem se mostrado promissora, embora ainda não comprovada. Trata-se do tratamento destes casos com clindamicina oral: a medicação, sendo administrada a gestantes com vaginose confirmada, parece diminuir a incidência de TPP.

Uma das justificativas para tal é que a clindamicina tem um espectro maior contra os microrganismos relacionados à VB, além de, em sendo administrada por via sistêmica, poder atingir o meio intra-uterino, tratando uma possível corioamnionite subclínica relacionada a VB.

Esta hipótese, entretanto, deriva de poucos ensaios clínicos e, portanto, necessita de novos e maiores estudos para confirmação.

Sendo assim, até o momento, não há indicação de rastreio de gestantes para vaginose bacteriana, pois não há consenso que algum tratamento possa diminuir a incidência de TPP espontâneo secundário a VB.

FLUXO - CONDUTA EM PACIENTES GESTANTES COM SUSPEITA DE VAGINOSE



Referências

LAMONT, R. F. Advances in the Prevention of Infection-Related Preterm Birth. **Front Immunol.** London v. 6, p. 566, Nov 2015.

LAMONT R. F.; NHAN-CHANG, C. L.; SOBEL, J. D. et al. Treatment of abnormal vaginal flora in early pregnancy with clindamycin for the prevention of spontaneous preterm birth: a systematic review and meta-analysis. **Am J Obstet Gynecol.** Bethesda v. 205, n. 3, p. 177- 190, Sep 2011.

LEITICH, H.; BODNER-ADLER, B.; BRUNBAUER, M. et al. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis. **Am J Obstet Gynecol.** Vienna, v. 189, n. 1, p 139-147, Jul 2003.

MCGREGOR, J. A.; FRENCH, J. I.; JONES, W. et al. Bacterial vaginosis is associated with prematurity and vaginal fluid mucinase and sialidase: results of a controlled trial of topical clindamycin cream. **Am J Obstet Gynecol.** Denver, v. 170, n 4, p. 1048-1059; discussion 1059-60, Apr 1994.

MCGREGOR, J. A.; FRENCH, J.I.; PARKER, R. et al. Prevention of premature birth by screening and treatment for common genital tract infections: results of a prospective controlled evaluation. **Am J Obstet Gynecol.** Denver v. 173, n. 1, p.157-67, Jul 1995.

UGWUMADU, A.; MANYONDA, I.; REID, F. et al. Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomised controlled trial. **Lancet.** London, v. 361, n. 9362, p. 983-988, Mar 2003.

Apêndice C – Artigo científico:**ASSESSING THE IMPACT OF ANTIBIOTICS FOR TREATING BACTERIAL
VAGINOSIS IN PREGNANCY: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS**

(short (running) title: Bacterial vaginosis and pregnancy)

Karinne Cisne Fernandes Rebouças, M.D.¹

José Eleutério Junior, Ph.D.¹

Raquel Autran Coelho Peixoto, Ph.D.¹

Ana Katherine da Silveira Gonçalves, Ph.D.²

Ana Paula Ferreira Costa, PhD³

- 1- Maternal and Child Health Department – Federal University of Ceará – Fortaleza – Brazil
- 2- Obstetrics and Gynecology Department – Federal University of Rio Grande do Norte – Natal – Brazil
- 3- Postgraduate Program in Health Sciences - Federal University of Rio Grande do Norte- Natal - Brazil

Corresponding author:

Karinne Cisne Fernandes Rebouças

Mariana Furtado Leite St 1045/1702 (Bluesky), Fortaleza -CE, Brazil

Zip code 60811-030, Phone: 55-85-996013312, E-mail:karinnecisne@yahoo.com.br

Conflict of Interest statement: there is no conflict of interest

Disclosure of grants or other funding: the authors had no commercial or other associations that might pose a conflict of interest in connection with the article.

ABSTRACT

Aims: To evaluate whether the treatment of pregnant women with bacterial vaginosis reduces the incidence of preterm labor (PTL). **Methods:** The study consisted of a systematic review and meta-analysis. We analyzed articles whose population consisted of pregnant women with vaginosis treated with metronidazole or clindamycin up to 28 weeks gestational age, compared with placebo or no treatment, and evaluating the incidence of PTL between the groups. All statistical analyzes were performed using Software Review Manager 5.3. **Results:** Nine studies were selected for systematic review, of which eight were submitted to meta-analysis. We found that vaginal clindamycin and oral metronidazole did not decrease the incidence of PTL (OR = 0.97, 95% CI 0.79–1, 19; I² = 0%). Only one study was found that used oral clindamycin, and this reported decreasing prematurity in the treatment group (OR 0.31, 95% CI 0.15–0.64). However, this study was excluded from the meta-analysis because its inclusion would generate great heterogeneity. **Conclusion:** The current study identified a promising outcome with the use of oral clindamycin for the treatment of vaginosis during pregnancy to reduce PTL.

Keywords: Bacterial vaginosis, metronidazole, clindamycin, pregnancy, premature obstetric labor.

Introduction

Previous studies have shown that the diagnosis of bacterial vaginosis (BV) in early pregnancy increases the risk of preterm labor (PTL) [1]. Thus, it would be logical to consider the use of antibiotics in the prevention of prematurity related to this condition. Although many studies have addressed this hypothesis, their findings have been contradictory [2].

Several articles have reflected on the conflicting results of systematic reviews, suggesting that they are reaching limited conclusions due to the inclusion of heterogeneous studies. Lamont [2] concluded that the main confounding factors in the studies have been: (a) use of non-standard antibiotics for BV; (b) late treatment in pregnancy and, therefore, unable to influence their outcome; (c) the use of different diagnostic methods and inclusion of various degrees of vaginal flora abnormality; and (d) coverage of women whose risk for preterm birth was due to noninfectious factors and, therefore, less likely to respond to treatment.

To date, no review on the subject seems to have focused simultaneously on the optimal choice of antimicrobial agent, patients, and timing of intervention, thus limiting the conclusions that can be drawn from the current reviews to: inappropriate antibiotics administered late in gestation in women without evidence of BV does not prevent infection-related PTL [3].

Thus, subsequent research is needed precisely to identify subgroups of BV patients where treatment is effective to prevent its sequelae [4].

Material(s) and Method(s)

This study consisted of a systematic literature review, followed by meta-analysis.

Following the PRISMA guideline (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses) [5], we carried out a bibliographic search on the databases of Pubmed, Bireme, Google Scholar, Scopus, Web of Science, Science Direct, Scielo, Nature, New England, Repository Portugal, and Omics. We searched for studies of any design, published between January 1, 1990 and December 20, 2017. The following search descriptors and their combinations were used: ("*Gardnerella vaginalis*" OR "gardnerella" OR "bacterial vaginosis") AND (metronidazole OR clindamycin). Reference lists associated with all studies found in the survey were used to identify other potentially relevant publications. Only articles in English, Portuguese, and Spanish were included.

The inclusion criteria were: 1) to have a group of cases of pregnant women diagnosed with BV by bacterioscopy or Amsel criteria; 2) not having patients with other known risk factors for PTL; 3) interventions of metronidazole or clindamycin (oral or vaginal); 4) antibiotics given up to 28 weeks of gestational age; 5) having this treatment compared to a placebo or no intervention control group; and 6) incidence of PTL (≤ 37 weeks) as the main outcome. We excluded studies that also used antimicrobials for intermediate vaginal flora, in which it was not possible to select only cases of BV, and those that used other types of antibiotics or other routes of administration.

Two investigators independently determined the eligibility of each study. Disagreements were resolved by consulting a third researcher.

The Jadad score [6] was used to evaluate the methodological quality of the studies. Good-quality studies were those with a Jadad score ≥ 3 .

The effect of the use of antibiotics in the prevention of prematurity was evaluated by calculating the odds ratio (OR) to estimate the corresponding risk. To

determine this, we used a 95% confidence interval (CI) with p-values < 0.05 considered statistically significant. The heterogeneity between the studies was evaluated by the I^2 -static, using effects analysis models. In addition, Egger's funnel chart was constructed to assess the risk of publication bias. All statistical analyzes were performed with Software Review Manager 5.3.

Results

Of the 32 selected papers (Figure 1), 23 were excluded because of patients with other risk factors for PTL (n = 3), the control group included patients not screened for BV (n = 6), vaginosis was treated with medications other than clindamycin and metronidazole (n = 4), intermediate flora was considered together with vaginosis (n = 5), treatment done after 28 weeks (n=1) or were not original articles (n = 4). A complementary search in the reference lists of the articles read in full did not identify additional studies of interest.

Nine articles were included in the systematic review [7-15], all of which were randomized clinical trials (RCT) with a Jadad score ≥ 3 (Table 1); however, of these, only eight could be subjected to meta-analysis. In the meta-analysis, 4558 women were studied. We detected no benefit from antibiotic treatment in reducing the incidence of PTL (OR, 0.97; 95%CI, 0.79–1.19; I^2 , 0%) (Figure 1).

Five studies used the diagnosis gold standard (Nugent criteria), four had antibiotics before 23 weeks of gestational age (GA), three had control of cure and retreatment if needed, and six had the only outcome as spontaneous PTL (Table 1). However, no article in this literature review met all of these requirements simultaneously.

No selected study used vaginal metronidazole, six used vaginal clindamycin, and two used oral metronidazole. Only one article used oral clindamycin, which was the only study to report a statistically significant difference between the treatment and control group [15]. In this trial, which evaluated 410 pregnant women with BV, we identified a subgroup of only vaginosis patients (excluding cases of intermediate flora), in which the incidence of spontaneous PTL and miscarriage after 13 weeks was 5.31% (11/207), compared to 15.27% (31/203) in the control group. The study does not provide an estimate of risk for this subgroup, but we were able to calculate this using the same meta-analysis software (OR, 0.31; 95%CI, 0.15–0.64). By analysis of the funnel plot, this assay was excluded from the meta-analysis because its inclusion would generate great heterogeneity. Due to this being the only article with oral clindamycin and the only one in this study that reported a benefit of treatment, we retained it in the systematic review to stimulate new trials with the same drug.

Discussion

The current study identified a promising outcome using oral clindamycin for the treatment of vaginosis during pregnancy to reduce PTL. Although this result should be interpreted with caution (since it was based on only one RCT), there is support in the literature for such a hypothesis.

A non-randomized clinical trial used oral clindamycin for 7 days for patients with BV diagnosed in any trimester by Amsel criteria. Although this assay could not be included in the current study due to late treatment, it reported results similar to those identified here. In the intervention group, the incidence of spontaneous PTL

was 1.7% (3/168), whereas in the control the incidence was 8.8% (13/147) ($p = 0.004$, RR 0.2, 95% CI 0.1–0.7) [16].

Although clindamycin and metronidazole are also recommended for the treatment of symptomatic vaginosis, their antimicrobial spectra are not identical [3]. Compared with nitroimidazole, clindamycin has higher activity against *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis*, and *Mobiluncus* spp. [17], which likely accounts for the finding that the greater the degree of abnormality of the vaginal flora, the more effective it is. Among women with the highest Nugent score (10), which have the greatest imbalance of the ecosystem and in which *Mobiluncus* spp. is more frequently found, those receiving clindamycin had a PTL and late abortion rate of 5.4%, compared with 35.7% in those receiving placebo [15].

Although topical therapy is effective in the treatment of vaginal manifestations of BV, oral medication seems to be necessary to decrease the association with PTL [18]. This is because only a systemic treatment could reverse the effect of microorganisms that have already ascended the uterus [13].

Based on the hypothesis that this benefit of systemic clindamycin would be based on the reduction of chorioamnionitis, the same author performed a secondary analysis of data from 126 patients included in the original RCT [15]. The incidence of histological chorioamnionitis was evaluated when comparing patients receiving antibiotics and the placebo group. There was, however, no significant difference between the obstetric outcomes of patients with and without histological inflammation, either before or after adjustment by the treatment group. However, according to the author, because of the small sample size, it is not possible to rule out the existence of the association [19].

The meta-analysis of Lamont et al. reported similar findings to those reported here. Lamont et al. also included studies with treatment for intermediate flora and those in which the control group were patients not screened for BV, considering only clindamycin treatments and performed up to 22 weeks. Even with different inclusion criteria and, consequently, including many articles different from those analyzed in this review, Lamont also identified only benefit in reducing prematurity with oral clindamycin (based on the same Ugwumadu study highlighted in our review) [3].

Although there are studies showing improved cure rates from repeating the screening and treatment (if necessary) after the use of antibiotics for BV in pregnancy [20], this meta-analysis did not prove this to be a determinant factor to achieve lower incidences of PTL, which is in line with the findings of other reviews [3]. We found, in this review, that the only study reporting a benefit in the use of antibiotics had not included control tests; those studies that did include controls did not detect a statistically significant benefit of using antibiotics.

The principal fear associated with the frequent use of oral clindamycin is the risk of *C. difficile* [21]. Therefore, because it is not a harmless drug, besides the costs involved in the indication of screening, further studies are necessary to confirm the current hypothesis of benefit.

Conclusion

The current study did not identify a benefit from the use of vaginal clindamycin or oral metronidazole when given to pregnant women with vaginosis before 28 weeks to reduce prematurity. In one study, oral clindamycin was reported to reduce PTL; therefore, further studies will be needed to confirm this hypothesis.

References

- 1- Leitch H, Bodner-Adler B, Brunbauer M, Kaider A, Egarter C, Husslein P: Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189(1):139-47.
- 2- Lamont RF: Advances in the Prevention of Infection-Related Preterm Birth. *Front Immunol* 2015;6:566.
- 3- Lamont RF, Nhan-Chang CL, Sobel JD, Workowski K, Conde-Agudelo A, Romero R: Treatment of abnormal vaginal flora in early pregnancy with clindamycin for the prevention of spontaneous preterm birth: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205(3):177-90.
- 4- Joergensen JS, Kjær Weile LK, Lamont RF: The early use of appropriate prophylactic antibiotics in susceptible women for the prevention of preterm birth of infectious etiology. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15(15):2173-91.
- 5- Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al: Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev* 2015;4:1.
- 6- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al: Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17(1):1-12.
- 7- Carey JC, Klebanoff MA, Hauth JC, Hillier SL, Thom EA, Ernest JM, et al: Metronidazole to prevent preterm delivery in pregnant women with asymptomatic

bacterial vaginosis. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med* 2000;342(8):534-40.

8- Guaschino S, Ricci E, Franchi M, Frate GD, Tibaldi C, Santo DD, et al: Treatment of asymptomatic bacterial vaginosis to prevent pre-term delivery: a randomised trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;110(2):149-52.

9- Joesoef MR, Hillier SL, Wiknjosastro G, Sumampouw H, Linnan M, Norojono W, et al: Intravaginal clindamycin treatment for bacterial vaginosis: effects on preterm delivery and low birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173(5):1527-31.

10- Kekki M, Kurki T, Pelkonen J, Kurkinen-Räty M, Cacciatore B, Paavonen J: Vaginal clindamycin in preventing preterm birth and peripartal infections in asymptomatic women with bacterial vaginosis: a randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol* 2001;97(5 Pt 1):643-8.

11- Larsson PG, Fåhraeus L, Carlsson B, Jakobsson T, Forsum U, Sweden PsgotSHCRo: Late miscarriage and preterm birth after treatment with clindamycin: a randomised consent design study according to Zelen. *BJOG* 2006;113(6):629-37.

12- McDonald HM, O'Loughlin JA, Vigneswaran R, Jolley PT, Harvey JA, Bof A, et al: Impact of metronidazole therapy on preterm birth in women with bacterial vaginosis flora (*Gardnerella vaginalis*): a randomised, placebo controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104(12):1391-7.

13- McGregor JA, French JI, Jones W, Milligan K, McKinney PJ, Patterson E, et al: Bacterial vaginosis is associated with prematurity and vaginal fluid mucinase and

sialidase: results of a controlled trial of topical clindamycin cream. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170(4):1048-59; discussion 59-60.

14- Rosenstein IJ, Morgan DJ, Lamont RF, Sheehan M, Doré CJ, Hay PE, et al: Effect of intravaginal clindamycin cream on pregnancy outcome and on abnormal vaginal microbial flora of pregnant women. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2000;8(3-4):158-65.

15- Ugwumadu A, Manyonda I, Reid F, Hay P: Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361(9362):983-8.

16- McGregor JA, French JI, Parker R, Draper D, Patterson E, Jones W, et al: Prevention of premature birth by screening and treatment for common genital tract infections: results of a prospective controlled evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173(1):157-67.

17- Petrina MAB, Cosentino LA, Rabe LK, Hillier SL: Susceptibility of bacterial vaginosis (BV)-associated bacteria to secnidazole compared to metronidazole, tinidazole and clindamycin. *Anaerobe* 2017;47:115-9.

18- Glantz JC: Screening and treatment of bacterial vaginosis during pregnancy: a model for determining benefit. *Am J Perinatol* 1997;14(8):487-90.

19- Ugwumadu A, Reid F, Hay P, Manyonda I, Jeffrey I: Oral clindamycin and histologic chorioamnionitis in women with abnormal vaginal flora. *Obstet Gynecol* 2006;107(4):863-8

20- Lamont RF, Taylor-Robinson D, Bassett P: Rescreening for abnormal vaginal flora in pregnancy and re-treating with clindamycin vaginal cream significantly increases cure and improvement rates. *Int J STD AIDS* 2012;23(8):565-9.

21- McFarland LV: Antibiotic-associated diarrhea: epidemiology, trends and treatment. *Future Microbiol* 2008;3(5):563-78.

Figure 1- Selected Studies Flowchart

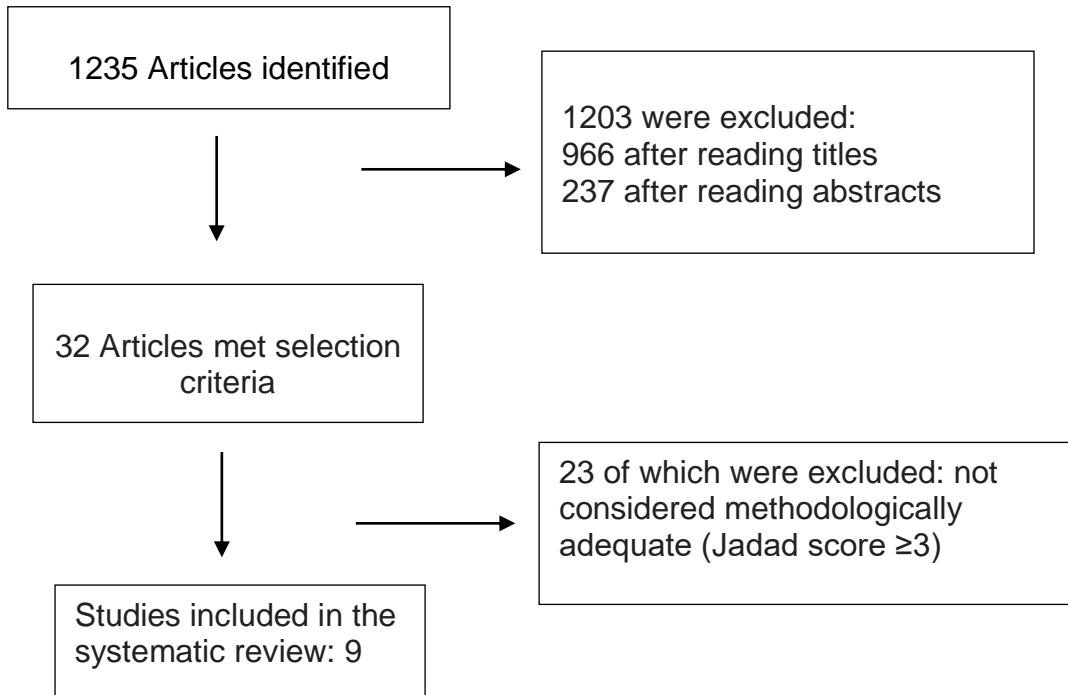


Table 1- Characteristics of selected studies

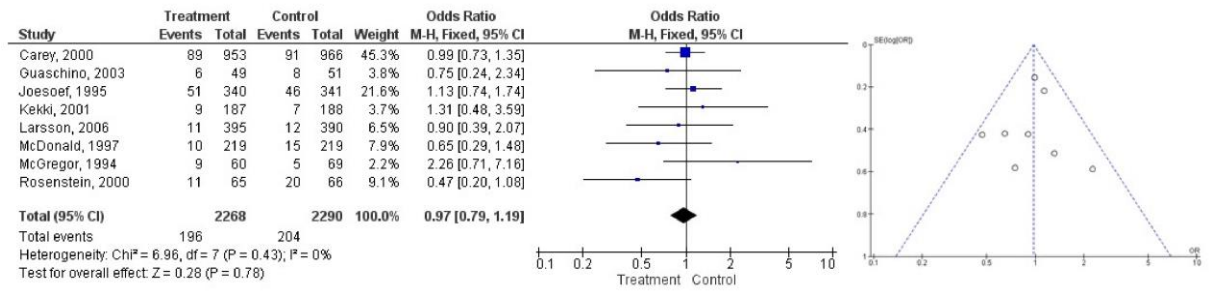
Author, year	Country	Type of study	Diagnostic Method	GA at treatment	Treatment	Control of cure	Re-treatment	Control	Outcome	Jadad
Carey, 2000	The USA	Double-blind RCT	Nugent	16 to 23 weeks and 6 days	Oral metronidazole 2g/day, 4 days	Yes	No	Placebo	Spontaneous PTL	5
Guaschino, 2003	Italy	RCT	Hilier	14 to 25 weeks	Vaginal clindamycin, 7 days	Yes	No	No treatment	PTL	3
Joeseof, 1995	Indonesia	Multicentric, Double-blind RCT	Nugent	14 to 26 weeks	Vaginal clindamycin, 7 days	Yes	No	Placebo	PTL	5
Kekki, 2001	Finland	Multicentric, Double-blind RCT	Spiegel	12 to 19 weeks	Vaginal clindamycin, 7 days	Yes	No	Placebo	PTL	5
Larsson, 2006	Sweden	Double-blind RCT	Nugent and Hay/Ison	10 to 15 weeks	Vaginal clindamycin, 7 days	Yes	Yes	No treatment	PTL and miscarriage > 16 weeks	3
McDonald, 1997	Australia	Multicentric, Double-blind RCT	Gram (unspecified method)	16 to 27 weeks	Oral metronidazole 800mg/day, 2 days	Yes	Yes	Placebo	Spontaneous PTL	5
McGregor, 1994	The USA	Double-blind RCT	Nugent and Amsel	16 to 27 weeks	Vaginal clindamycin, 7 days	Yes	No	Placebo	PTL	5
Rosenstein, 2000	The United Kingdom	Double-blind RCT	Gram (unspecified method)	16 to 20 weeks	Vaginal clindamycin, 3 days	Yes	Yes	Placebo	Miscarriage, PTL, LBW, infections	5

	om									
Ugwuma du, 2003	The Unite d Kingd om	Double -blind RCT	Nugent	12 to 22 weeks	Oral clindamyci n 600mg/da y,5 days	No	No	Placebo	PTL and miscarriage > 13 weeks	5

* USA = United States of America

* LBW = low birth weight

Graph 1- Estimates of the studies



ANEXO A- Confirmação de envio do artigo ao periódico científico

06/02/2018

Janela de impressão

Assunto: Gynecologic and Obstetric Investigation Submission Received

De: goi@karger.com

Para: karinnecisne@yahoo.com.br

Data: terça-feira, 6 de fevereiro de 2018 22:19:54 BRT

Dear Dr. Karinne Rebouças:

Thank you for submitting your manuscript entitled "ASSESSING THE IMPACT OF ANTIBIOTICS FOR TREATING BACTERIAL VAGINOSIS IN PREGNANCY: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS" to "Gynecologic and Obstetric Investigation"; the submission number is: 12554. Your submission will now be checked by the editorial office. Once this has been done, you will receive a confirmation mail from the editorial office.

If you have any queries please send an email to: goi@karger.com.

With kind regards,

Editorial Office