

Centro Universitário de Patos - UNIFIP
Curso de Medicina
v. 4, n. 4, out/dez 2019, p. 1254-1266.
ISSN: 2448-1394



ALTERAÇÕES DA MICROBIOTA VAGINAL NA GESTAÇÃO E SEU SIGNIFICADO CLÍNICO: REVISÃO DE LITERATURA

VAGINAL MICROBIOTA CHANGES IN PREGNANCY AND ITS CLINICAL MEANING: REVIEW

Aleson Pereira de Sousa
Universidade Federal da Paraíba – UFPB - João Pessoa – Paraíba – Brasil
aleson_155@hotmail.com

Daniele Barbosa de Medeiros
Centro Universitário de Patos –UNIFIP - Patos – Paraíba – Brasil
dhany_BHI@hotmail.com

Laísa Vilar Cordeiro
Universidade Federal da Paraíba –UFPB - João Pessoa – Paraíba – Brasil
laisavilar@gmail.com

Vanessa Morais Muniz
Universidade Federal da Paraíba – UFPB - João Pessoa – Paraíba – Brasil
nessammuniz@hotmail.com

Abrahão Alves de Oliveira Filho
Universidade Federal de Campina Grande – UFCG - Patos – Paraíba – Brasil
abrahao.farm@gmail.com

RESUMO

Objetivo: o presente estudo analisou a recente literatura reunindo informações que possam contribuir para o conhecimento sobre as alterações da microbiota vaginal na gestação e seu significado clínico.

Método: trata-se de uma revisão narrativa da literatura realizada no ano de 2019. Para a sua produção, foram consultadas as bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Publicações Médicas (PubMed), Medline e biblioteca virtual Scientific Electronic Library online (SCIELO), foram utilizados os Descritores em Ciência da Saúde (DECS): *microbiota vaginal, vaginose, vaginite e gestação*.

Resultados: as mulheres e principalmente gestantes acometidas por vaginoses e vaginite devem seguir o tratamento até o estabelecimento da sua cura. Este acompanhamento deve avaliar aspectos clínicos e microbiológicos, a microbiota residente deve se recompor em 30 dias. Portanto, a avaliação da sintomatologia, pH vaginal, teste das aminas (Whiff), teste do KOH, e da recolonização do epitélio vaginal pelos *Lactobacillus* (exame bacterioscópico). Mas o exame de cultura de secreção vaginal continua sendo o mais sensível para diagnóstico das alterações em microbiota vaginal, este nos permite evidenciar o tipo de micro-organismo invasor, seu grau de crescimento e potencial efeito contra antibióticos pré-estabelecidos no combate ao seu desenvolvimento patológico.

Conclusão: durante o período gestacional deve-se acompanhar a mulher e suas mudanças fisiológicas ao longo do desenvolvimento do feto, episódios de vaginose

bacteriana são comuns o seu tratamento adequado é o mais eficiente para evitar complicações ou dificuldades para mãe e seu filho.

Palavras-chaves: Microbiota Vaginal. Vaginose. Vaginite. Gestação.

ABSTRACT

Objective: the present study analyzed the recent literature gathering information that may contribute to the knowledge about changes in the vaginal microbiota in pregnancy and its clinical significance.

Method: this is a narrative review of the literature conducted in 2019. For its production, the following databases were consulted: Virtual Health Library (VHL), Medical Publications (PubMed), Medline and Virtual Library Scientific Electronic Library (SCIELO), the Health Science Descriptors (DECS) were used: vaginal microbiota, vaginosis, vaginitis and pregnancy.

Results: women and especially pregnant women affected by Vaginosis and Vaginitis should follow treatment until their cure is established. This follow-up should evaluate clinical and microbiological aspects; the resident microbiota should recover within 30 days. Therefore, the evaluation of symptomatology, vaginal pH, amine test (Whiff), KOH test, and vaginal epithelium recolonization by *Lactobacillus* (bacterioscopic examination). But examination of vaginal secretion culture remains the most sensitive for diagnosing changes in vaginal microbiota, which allows us to highlight the type of invasive microorganism, its degree of growth and potential effect against pre-established antibiotics in combating its pathological development.

Conclusion: during the gestational period should follow the woman and her physiological changes along the development of the fetus, episodes of bacterial vaginosis are common and its appropriate treatment is the most efficient to avoid complications or difficulties for mother and her child.

Keywords: Vaginal Microbiota. Vaginosis. Vaginitis. Gestation.

1. Introdução

O estudo de Döderlein sobre a microbiota cérvico-vaginal foi o marco inicial para desvendar o processo fisio-patológico que os micro-organismos influenciavam em cavidades com mucosa dos organismos. Ele descreveu a presença de lactobacilos, fundamentais para manutenção do equilíbrio do meio vaginal, mantendo o pH ideal baixo e inibindo o crescimento de outros micro-organismos por possuir tais bactérias comensais de forma equilibrada^{1,2}.

A microbiota cérvico-vaginal normal é um dos mecanismos de defesa contra o crescimento e ascensão de patógenos invasores. Os lactobacilos, devido à produção de ácido láctico, peróxido de hidrogênio e outras substâncias antimicrobianas, exercem papel importante nesta defesa local. No período gestacional há um desequilíbrio da microbiota vaginal, principalmente pela mudança de fatores internos e externos condicionantes no aparecimento de quadros como a vaginose bacteriana, favorecendo a colonização por micro-organismos associados a complicações da evolução na gestação^{3,4}.

O período gestacional é caracterizado por uma fase de mudanças. Tais situações podem levar a uma desorganização das defesas celulares, já que a partir da fertilização, iniciam-se várias transformações no organismo da mulher. Essas alterações se estendem

Journal of Medicine and Health Promotion. 2019; 4(4): 1254-1266.

por toda a gestação até o período da amamentação, destacando que as alterações imuno-hematológicas se tornam as mais importantes, evidenciadas pelo aumento do volume do líquido extracelular, intersticial e plasmático⁵.

Embora os mecanismos de defesa e a quebra da barreira imunológica do Trato Genital Feminino (TGF) não estejam totalmente elucidados, devido à complexidade de fatores internos e externos envolvidos nos processos fisio-patológicos, sabe-se que a presença de bactérias patogênicas na endocérvice uterina de gestantes está associada à colonização maciça do TGF e à presença de inflamação das membranas fetais (âmnio e córion – corioamnionite), ainda que subclínica pode causar danos fetais⁶.

Acredita-se que os agentes etiológicos responsáveis pela infecção neonatal grave são originados principalmente de mães com o TGF colonizado. Há ascensão destes patógenos pela endocérvice, atingindo a decídua, membranas fetais, líquido amniótico e feto⁷.

Neste contexto, os micro-organismos carregados pelas mães presente em sua microbiota vaginal tem sido alvo de interesse em diversos estudos sobre todo o conjunto de modificações que podem levar à morbidade e mortalidade de neonatais. Além disto, a identificação precoce das bactérias presentes em secreções vaginais permite a realização de profilaxia evitando uma possível via de transmissão vertical, podendo ser prescrito o uso de antibióticos, caso necessário para o tratamento⁸.

Há uma tendência mundial em buscar meios para uma profilaxia de patologias que acometem o TGF em gestantes para impedir possíveis sepse neonatais; a sepse neonatal por se tratar de doença rápida evolução, pode levar os neonatos a óbito antes que o diagnóstico etiológico seja estabelecido. Entre as medidas profiláticas neonatais estão o rastreamento de patógenos no TGF das gestantes, e o uso de antibióticos pelas mesmas, em algumas situações⁴.

Os estudos geralmente focam em apenas um micro-organismo, sem investigar simultaneamente outros micro-organismos ou as interações entre eles. Além do mais, no Brasil, pesquisas nesta linha são raras. O estudo da colonização endocervical, não somente influencia a atividade de concepção gestacional, como é a importante para a microbiota desde a implantação, desenvolvimento e por fim na concepção do indivíduo. Gestantes com ruptura prematura de membranas (RPM) ou trabalho de parto prematuro (TPP), são mais susceptíveis as alterações de microbiota e os riscos para sepse neonatal⁹.

O objetivo deste estudo foi analisar a recente literatura reunindo informações no intuito de fornecer elementos que possam contribuir para o conhecimento científico sobre as alterações da microbiota vaginal na gestação e seu significado clínico. Abordando aspectos fisiológicos e patológicos das mudanças que a microbiota vaginal sofre durante a variação dos fatores internos e externos devido ao período de gestação; também

relatar as diversas formas de diagnóstico e monitoramento do quadro de vaginites e vaginoses em mulheres gestantes que realizam exames preventivos nos laboratórios de análises clínicas.

2. Métodos

Este estudo é caracterizado como uma revisão narrativa da literatura realizada no ano de 2019. Para a sua produção, foram consultadas as bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Publicações Médicas (PubMed), Medline e biblioteca virtual Scientific Eletronic Library online (SCIELO), foram utilizados os Descritores em Ciência da Saúde (DECS): *microbiota vaginal*, *vaginose*, *vaginite* e *gestação*.

3. Resultados

3.1 Microbiota Cérvico-Vaginal

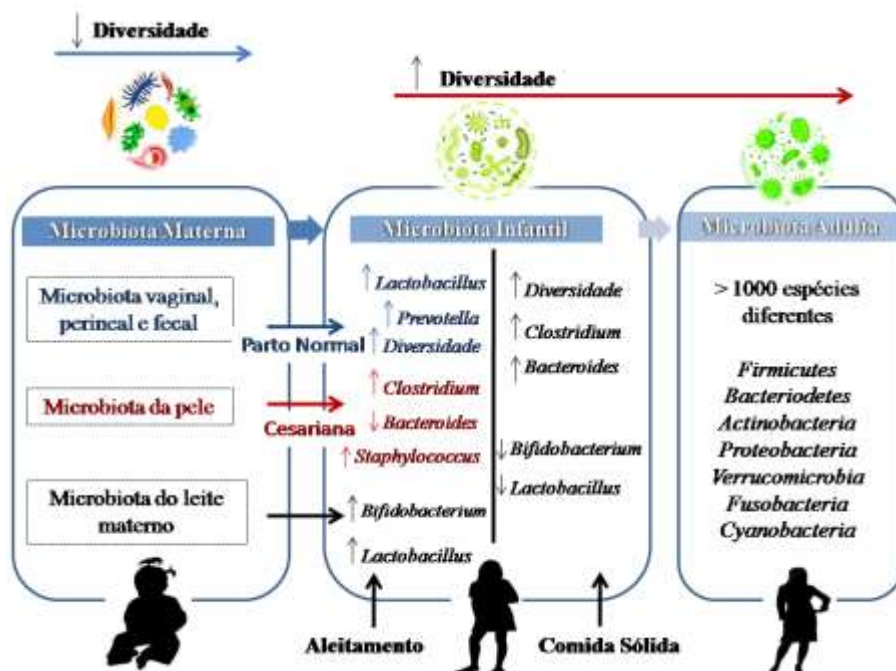
O estudo das interações entre os organismos e o seu habitat é traçado por profissionais e especialistas em ecologia, uma ciência que busca elucidar a biologia e forma de desenvolvimento do ser vivo no meio em que se desenvolve. Assim, a ecologia vaginal abrange complexas interações entre os diferentes micro-organismos, entre a sua microbiota vaginal e o TGF com suas mudanças na estreita relação fisiológico-patológico das condições de fatores variantes que esse meio sofre ao longo do tempo¹⁰.

O TGF possui diversos aspectos que sofrem modificações através dos ciclos hormonais que as mulheres estão sujeitas a passar no seu período fértil. A maturidade e espessura do epitélio escamoso da vagina, quantidade do conteúdo vaginal, estrutura celular do epitélio de revestimento ou transição e o pH são distintos nas fases do ciclo fértil feminino. Assim a microbiota vaginal sofre diversas alterações de acordo com o status hormonal fisiológico em que se encontra o TGF¹¹.

Após o nascimento, a microbiota humana é desenvolvida através do contato e interação do seu sistema com os compostos orgânicos necessários a vida do novo indivíduo. O mecanismo dinâmico estabelecido após o parto é realizado pelos micro-organismos da superfície humana ou dentro do nosso corpo em relação naturalmente simbiótica com seu sistema imune¹².

Atualmente há um vasto conhecimento sobre os tipos de organismos, sua abundância e distribuição na relação fisio-patológica em várias partes do corpo humano, mas ainda temos que entender muito melhor como esses mecanismos são influenciados, sua interação uns com os outros ou quais deles desempenham papéis funcionais fundamentais na relação saúde-doença da humanidade¹³.

Figura 1 - Mudança da microbiota durante o desenvolvimento da vida



Fonte: Adaptado de Gallego e Salminen¹⁴

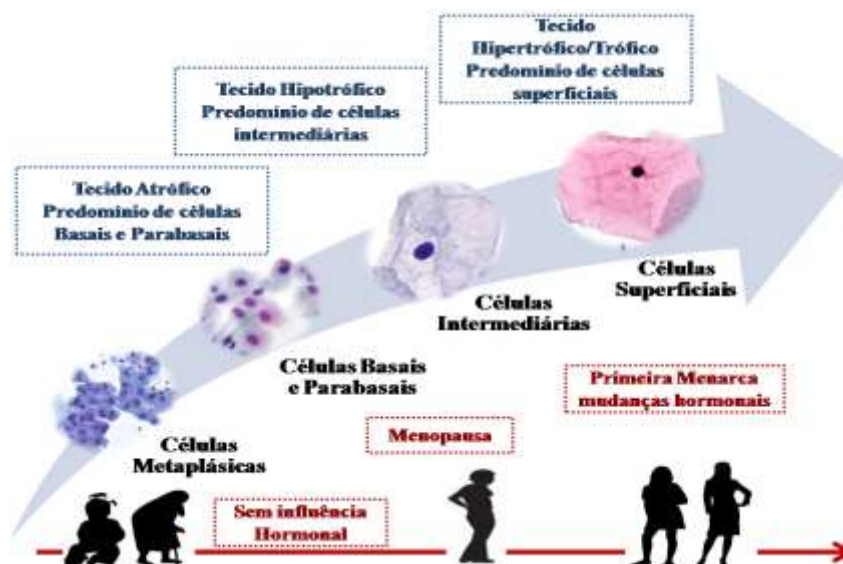
O desenvolvimento da microbiota pode ser visto na Figura 1. A microbiota materna muda entre o primeiro e o terceiro trimestre durante a gravidez e nos primeiros meses após o parto, podendo transferir cepas, substâncias orgânicas e químicas para o lactente. No começo, já antes do nascimento, o indivíduo entra em contato com os fluídos corporais maternos através da placenta e do líquido amniótico onde há o primeiro contato com micro-organismos. O contato prévio pode ser influenciado pelo modo de entrega através da microbiota perineal, vaginal e fecal por parto normal ou contágio cutâneo por cesariana^{15,16}.

Os primeiros meses de vida são extremamente importantes para reconhecimento, adaptação e desenvolvimento imunológico da criança, os principais grupos bacterianos são condicionados pelo modo de entrega e pelo padrão de consumo alimentar. Gradualmente, com a introdução de alimentos sólidos, a diversidade bacteriana irá aumentar para que o padrão e imunológico sejam suficientes em futuras interações no desenvolvimento da vida adulta após vários anos^{14,15}.

O desenvolvimento genital feminino e o funcionamento do ambiente vaginal permitem compreender os mecanismos envolvidos na relação patógeno-hospedeiro. A mucosa vaginal é revestida por epitélio pavimentoso estratificado em cinco camadas (basal, parabasal, intermediária e superficial) espesso rico em glicogênio, uma camada de tecido conjuntivo subjacente. A composição e renovação epiteliais são controladas pelos mecanismos de controle do ciclo celular e modulados por fatores fisiológicos (hormônios sexuais) e patológicos (trauma, infecções, substâncias)^{17,18}.

A Figura 2 demonstra o processo de evolução epitelial da cérvix feminina, a influência hormonal e grau de maturação das células que representam a cérvix uterina irão influenciar diretamente na microbiota residente.

Figura 2 - Processo de evolução epitelial da cérvix feminina - grau de maturação celular



Fonte: Autoria própria (2019)

Após o nascimento há um alto nível de estrógenos provenientes da circulação materna tornando o epitélio espesso, com células ricas em glicogênio, o que confere alto grau de acidez ao meio vaginal permanecendo por cerca de duas semanas de vida. Surgem em pequeno número *Staphylococcus*, *Enterococcus* e *Difteróides*, adquiridos durante o parto ou através de aleitamento materno. O alto nível de estrógeno favorece a colonização por *Lactobacillus* originando um pH de 4,5. A infância segue com o chamado silêncio genital, devido à baixa atividade hormonal o epitélio representativo atrófico (células profundas basais e parabasais)¹⁹.

Na puberdade, o estímulo de estrogênio ocorre aumentando a vascularização epitelial e a atividade celular se modifica, ocorrendo um espessamento da mucosa vaginal com acúmulo de glicogênio e conseqüentemente estabelecendo uma microbiota lactobacilar, diminuindo o pH e aumentando o conteúdo vaginal²⁰.

O período gestacional observa-se uma intensificação na ação progesterônica com proliferação de células intermediárias e concomitante diminuição gradual das células acidófilas cariopícnóticas – Superficiais; no segundo e terceiro trimestres gestacional há o predomínio do epitélio hipotrófico, as células intermediárias com maior depósito de glicogênio foram descritas como naviculares por Papanicolaou²¹.

No fim da gestação o epitélio vaginal a camada intermediária possui altos níveis de glicogênio e de acidez vaginal, meios necessários para nutrir células que são responsáveis pelo bom funcionamento da placenta e evitar infecções oportunistas. O aumento da população de *Lactobacillus* e decréscimo do número de micro-organismos anaeróbios demonstram a diferença significativa na frequência da microbiota entre grávidas e não-grávidas, são aumentos populacionais de micro-organismos comensais, causando isolados de corrimentos assintomáticos por cocos, bacilos e *Lactobacillus*²².

Durante o período pós-parto o epitélio vaginal sofre regressão rápida e intensa, ausência da proliferação da camada profunda (células basais e parabasais), redução da camada intermediária, queda do teor de glicogênio nas células, pH vaginal neutro a alcalino (facilita episódios de corrimentos por microrganismos oportunistas), ocorrendo uma atrofia vaginal intensa nas lactantes. Em situações recorrentes de vaginite atrófica pós-parto, caracterizada por queimação, secura disúria, dispareunia, dor pós-coito. Tal quadro sintomatológico regride progressivamente à medida que a intensidade da lactação diminui e a influência de hormônios recomeça nos ciclos reprodutivos femininos normais^{11,21}.

No período de menopausa há uma flutuação quanto ao padrão de desenvolvimento epitelial na mulher, as sugestivas mudanças hormonais trazem maior susceptibilidade a infecções. Na pós-menopausa os níveis estrogênicos circulantes diminuem drasticamente, assim o epitélio passar a ser atrófico (células profundas: basais e parabasais), a diminuição da camada intermediária e do glicogênio contribui para elevação do pH vaginal. Este quadro induz os casos de vaginite atrófica o qual pode ser revertido com uso de terapia hormonal estrogênica por via vaginal ou sistêmica. Tal diminuição do glicogênio epitelial leva à substituição dos *Lactobacillus* presentes na cérvix por: cocos Gram-positivos, difteróides, enterobactérias e organismos anaeróbios^{11,22}.

3.2 Processo Fisiopatológico Da Microbiota Em Gestantes

O TGF é anatomicamente susceptível ao desenvolvimento de micro-organismos, por possuir o canal uretral curto na cavidade vaginal com mucosa residente, em uma região próxima ao ânus, logo, o índice de infecções geniturinárias é maior em indivíduos do sexo feminino. A vulva assegura condições ideais através das barreiras físicas contra infecções bacterianas, como: pilosidade, formações labiais e a integridade do assoalho pélvico^{23,24}.

No mundo, cerca de 130 a 175 milhões de casos de infecções urinárias ocorrem por ano. No Brasil, a infecções urinárias são comumente encontradas na prática médica, correspondendo em média a 50% ou mais dos casos avaliados. O principal agente

responsável por essas infecções é *Escherichia coli*, bactéria de origem entérica que representa cerca de 80% dos casos. As mulheres são susceptíveis a infecções urinárias. Cerca de 40% terão algum episódio em algum momento de suas vidas, inclusive na gestação, e 20% delas serão recorrentes^{25,26,27}.

Na mucosa vaginal há ação de canais intercelulares que permite o trânsito de macromoléculas, fluidos e células entre a lâmina basal e o lúmen vaginal e vice-versa. Assim a concentração de células linfóides no epitélio vaginal acompanha as mudanças que ocorre no seu meio como: o ciclo menstrual, atividade sexual e gestação²⁷.

Após o nascimento a microbiota vaginal normal surge com o aparecimento de lactobacilos em meio ao pH vaginal ácido. A mudança do pH para neutro se mantém até a puberdade, onde se observa uma microbiota mista de cocos e bacilos. Durante a puberdade, os lactobacilos aeróbios e anaeróbios reaparecem em grande número mantendo o pH ácido, por meio da produção de ácidos resultantes da fermentação de carboidratos, como o glicogênio originando o ácido láctico. Depois do período da menopausa, os lactobacilos diminuem em número e reaparece uma microbiota mista, através da variação nos níveis de estrogênio, o qual estimula a produção de glicogênio ao longo dos ciclos reprodutivos femininos^{28,29}.

A microbiota comensal do canal vaginal impede a colonização por outros micro-organismos, que podem ser patogênicos. Essa defesa da mucosa vaginal é realizada por competição pelos receptores nas células epiteliais da mucosa; competição por nutrientes; produção de peróxido de hidrogênio, que mantém o pH vaginal que varia (3,5 - 4,5); produção de substâncias nocivas a outras bactérias, como bacteriocinas²⁸.

Lactobacillus spp. (lactobacilos aeróbicos e anaeróbicos) são o principal componente da microbiota vaginal normal, mas esta microbiota também apresenta: *Peptococcus spp*, *Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium vaginale*, *Candida albicans*, *Bacteroides spp*, *Eubacterium spp*, *Escherichia coli*, *Streptococcus spp*, dentre outros micro-organismos, os quais podem aumentar com a variação da presença dos lactobacilos e, eventualmente, vir a favorecer infecções secundárias²⁹.

O desequilíbrio imune e a mudança dos constituintes da microbiota vaginal ocasionam episódios de vaginose bacteriana (VB), caracterizada por um corrimento branco, fino e homogêneo, pH vaginal acima de 4.5, síndromes fisiológicas que regridem com ação do equilíbrio imune. A vaginite não específica caracterizada por secreção vaginal acinzentada, de odor fétido, com pH mais elevado que o normal, tendo como principal agente causal a *Gardnerella vaginalis*, quadro que pode evoluir com outros agentes patológicos associados. Em grávidas, quadros sintomáticos de VB têm sido relacionados a vários efeitos desfavoráveis, incluindo endometrites, doenças pélvicas inflamatórias. Tais micro-organismos característicos do VB podem evoluir do TGF através da cérvix, resultando em infecção fetal³⁰.

Candidíase Vulvo Vaginal (CVV) é a infecção fúngica mais encontrada no TGF, estima-se que aproximadamente 75% das mulheres em idade reprodutiva apresentaram um episódio de CVV geralmente causado pelo gênero *Candida sp*, enquanto 40-45% relataram ocorrência de mais de um episódio durante a gestação, contudo outros fungos, como os dos gêneros *Blastomyces*, *Alternaria* e *Aspergillus*, podem provocar um quadro de vaginites³¹.

Além de vaginites ocasionados por bactérias *Gardnerella vaginalis* e fungos *Candida sp*, há infecções freqüentes do TGF por parasitas como *Trichomonas vaginalis*, na sua forma trofozoítica pode colonizar a microbiota vaginal. A tricomoníase é relatada como uma das ocorrências corriqueiras durante o período gestacional, condições como pH vaginal levemente ácido (5,5 a 5,8) facilita o desenvolvimento do parasita. Além disso, a tricomoníase na gestação promove abertura para outros agentes que produzem infecção neonatal ou puerperal, aumentando a probabilidade de ruptura prematura da membrana gerando conseqüentemente parto prematuro³².

Visto que as alterações da microbiota vaginal estão condicionadas a fatores endógenos (idade, ciclo menstrual, variação hormonal) e fatores exógenos (início de atividade sexual, uso de contraceptivos, hábitos alimentares, estilo de vida). Durante o período gestacional há mudanças fisiológicas visto como VB, estas síndromes transitórias podem trazer facilidade para desencadear processos patológicos que apresentam maiores riscos a gestantes e seu filho.

3.3. Técnicas de Diagnóstico da Alteração de Microbiota Vaginal

A origem do corrimento vaginal é um sintoma multifatorial, e que pode ser associado em diferentes infecções; o diagnóstico preciso sobre a desordem de microbiota e os tratamentos adequados deverão ser individualizados. Devendo evitar tratamentos baseados apenas em sintomas e/ou universalmente padronizado, pois aumenta a possibilidade de se prescrever uma terapêutica errada, modificar e tornar resistente micro-organismo presente na mucosa vaginal³³.

Torna-se extremamente relevante elaborar o diagnóstico das vulvovaginites, em que se busca uma melhor e mais completa investigação quanto aos seus fatores desencadeadores de ocorrências patológicas, como pode ser visto na figura 3 a atuação do microbiologista no diagnóstico de Infecções do TGF. A inserção de exames complementares como: mensuração do pH vaginal, teste das aminas (Whiff), teste do KOH, exame a fresco (corados pelo método de Gram) e a realização de culturas de secreções vaginais, auxiliam principalmente no estudo simplificado da microbiota vaginal e na busca de tratamentos mais eficazes³⁴.

O significado e valor dado a estes exames complementares na prática diária para tomada de decisão clínica de tratamentos têm sido relativamente pequenos. Os especialistas mostram maior preocupação com o tratamento sintomático e o controle da VB, negligenciando a visão de que o restabelecimento e o equilíbrio da microbiota vaginal fisiológica, seriam a melhor forma de evitar surtos de recorrências de vaginoses e vaginites³⁵.

Figura 3 - Atuação do microbiologista no diagnóstico de Infecções do TGF



Fonte: Autoria própria (2019)

Entre os exames para diagnóstico de infecções do TGF o padrão-ouro em análise, detecção e precisão de resultados está na cultura microbiológica de secreção vaginal. Diferentemente dos exames complementares, este nos permite evidenciar o tipo de micro-organismo invasor, seu grau de crescimento e potencial efeito contra antibióticos pré-estabelecidos no combate ao seu desenvolvimento patológico. As vaginoses e vaginites são, sem dúvida alguma, as causas mais freqüente de corrimento vaginal e a que tem a maior chance de promover complicações no TGF nas mulheres em ciclo hormonal normal, alterado ou gravídico³⁶.

Logo pacientes gestantes devem fazer o acompanhamento pré-natal e realizar todos os exames necessários para tratamento de forma correta de episódios pontuais de VB que possam aparacer durante as mudanças que o TGF sofre no período gestacional. A colonização endocervical, não somente influencia a atividade na concepção gestacional, como também microbiota residente age desde a implantação, desenvolvimento e por fim na concepção do indivíduo. Gestantes RPM ou trabalho de parto prematuro TPP, são mais susceptíveis as alterações de microbiota e os riscos para sepse neonatal⁹.

4. Conclusão

As mulheres e principalmente gestantes acometidas por vaginoses e vaginite devem seguir o tratamento até o estabelecimento da sua cura. Este acompanhamento deve avaliar aspectos clínicos e microbiológicos, a microbiota residente deve se recompor em 30 dias. Portanto, a avaliação da sintomatologia, pH vaginal, teste das aminas (Whiff), teste do KOH, e da recolonização do epitélio vaginal pelos *Lactobacillus* (exame bacterioscópico). Mas o exame de cultura de secreção vaginal continua sendo o mais sensível para diagnóstico das alterações em microbiota vaginal, este nos permite evidenciar o tipo de micro-organismo invasor, seu grau de crescimento e potencial efeito contra antibióticos pré-estabelecidos no combate ao seu desenvolvimento patológico. Durante o período gestacional deve-se acompanhar a mulher e suas mudanças fisiológicas ao longo do desenvolvimento do feto, episódios de VB são comuns o tratamento adequado é o mais eficiente para evitar complicações ou dificuldades para mãe e seu filho.

Referências

1. Klebanoff, SJ, et al. Control of the microbial flora of the vagina by H2O2-generating lactobacilli. *Journal of Infectious Diseases*. 1991; 164(1):94-100.
2. Miquelão, AKMB, Nasser, TF, de Oliveira, CEC, Watanabe, MAE, de Oliveira, KB. Análise de infecção cervico-vaginal em indivíduos normais. *Biosaúde*. 2010;12(1/2):14-24.
3. Verstraelen, H et al. Modified classification of Gram-stained vaginal smears to predict spontaneous preterm birth: a prospective cohort study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2007;196(6):528-e1.
4. Lajos, GJ et al. Colonização bacteriana do canal cervical em gestantes com trabalho de parto prematuro ou ruptura prematura de membranas. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* [Internet]. 2008 Aug [cited 2019 Oct 15]; 30(8): 393-399. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032008000800004&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-72032008000800004>;
5. Modott, MTC et al. Iron deficiency anemia in pregnancy: controversies in iron supplementation. *Medicina (Ribeirão Preto. Online)*. 2015; 48(4):401-407.
6. Čuržik, D, Dražančić, A, Hrgović, Z Nonspecific aerobic vaginitis and pregnancy. *Fetal diagnosis and therapy*. 2001; 16(3):187-192.
7. Romero, R, Gotsch, F, Pineles, B, Kusanovic, JP. Inflammation in pregnancy: its roles in reproductive physiology, obstetrical complications, and fetal injury. *Nutrition reviews*. 2007; 65(suppl_3), S194-S202.

8. Verani, JR, Mcgee, L, Schrag, SJ. Prevenção da doença estreptocócica do grupo B perinatal. Relatório Semanal de Morbidade e Mortalidade (MMWR), Diretrizes Revisadas do CDC, Recomendações e Relatórios. 2010;59,(RR10): 1-32.
9. Ovalle, A et al. Administração de antibióticos a pacientes com trabalho de parto prematuro e membranas íntegras: há efeito benéfico em pacientes com inflamação endocervical ?. O Jornal de Medicina Materno-Fetal e Neonatal. 2006;19(8):453-464.
10. Novaes, P. Infecção amniótica em gestantes atendidas em hospitais públicos de Vitória, ES. Estudo da prevalência, fatores de risco, diagnóstico, anatomia patológica e desfecho reprodutivo. [Tese]. Espírito Santo: NDI, Universidade Federal do Espírito Santo; 2003.
11. Souza, CMRDO. Infecção vaginal: determinantes, microbiota, inflamação e sintomas: estudo descritivo com autocoleta diária ao longo do ciclo menstrual. [Tese]. Universidade Federal do Espírito Santo, 2009.
12. Van Best, N, Hornef, MW, Savelkoul, PH, Penders, J. On the origin of species: factors shaping the establishment of infant's gut microbiota. Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews. 2015; 105(4): 240-251.
13. Jordán, F et al. Diversity of key players in the microbial ecosystems of the human body. Scientific reports. 2015;5:15920.
14. Gallego, CG, Salminen, S. Novel probiotics and prebiotics: how can they help in human gut microbiota dysbiosis?. Applied Food Biotechnology. 2016; 3(2):72-81.
15. Rodríguez, JM et al. A composição da microbiota intestinal ao longo da vida, com ênfase no início da vida. Ecologia microbiana em saúde e doença. 2015;26(1):26050.
16. Cabrera-Rubio, R, Collado, MC, Laitinen, K, Salminen, S, Isolauri, E, Mira, A. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. The American journal of clinical nutrition. 2012; 96(3):544-551.
17. Vargas, PRMD. Diagnóstico histológico das neoplasias escamosas intra-epiteliais e invasivas. In: Câncer do colo do útero. 2008; 321-359.
18. Veeh, RH et al. Detection of Staphylococcus aureus biofilm on tampons and menses components. The Journal of infectious diseases. 2003; 188(4): 519-530.
19. Diegoli, MSC, Da Fonseca, AM, Diegoli, CA, Pinotti, JA. A double-blind trial of four medications to treat severe premenstrual syndrome. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 1998; 62(1):63-67.
20. Silva, CMLD, Gigante, DP, Carret, MLV, Fassa, AG. Estudo populacional de síndrome pré-menstrual. Revista de Saúde Pública. 2006; 40:47-56.
21. Bressan Filho, NP. Modificações gravídicas locais. Neme, B. Obstetrícia básica. São Paulo: Sarvier. 2000; 37-42.
22. Mello, AD, Neme, B. Puerpério: fisiologia e assistência. Neme B. Obstetrícia básica. 2a ed. São Paulo: Sarvier. 2000; 218-28.

23. Lopes, AC. Tratado de Clínica Médica, Ed. Roca Ltda., São Paulo. 2009; 1:696-699.
24. Masson, P, Matheson, S, Webster, AC, Craig, JC. Meta-analyses in prevention and treatment of urinary tract infections. Infectious disease clinics of North America. 2009; 23(2):355-385.
25. Veronesi, R, Focaccia, R. Tratado de infectologia: v. 2. 2009:363-391.
26. Júnior, N, Zeratti Filho, A, Reis, BR. Urologia fundamental. São Paulo. 2010.
27. Santos, CC, Madeira, HS, da Silva, CM, Teixeira, JJV, de Peder, LD. Prevalência de infecções urinárias e do trato genital em gestantes atendidas em Unidades Básicas de Saúde. Revista de Ciências Médicas. 2019; 27(3):101-113.
28. Reid, G. et al. Oral use of Lactobacillus rhamnosus GR-1 and L. fermentum RC-14 significantly alters vaginal flora: randomized, placebo-controlled trial in 64 healthy women. FEMS Immunology & Medical Microbiology. 2003; 35(2):131-134.
29. Silvino, MCM, Giraldo, PC, Vicentini, RMR, Eleutério Júnior, J. Microbiota vaginal no pré e pós-operatório de cirurgias ginecológicas. DST J Bras Doenças Sex Transm. 2006; 18:168-71.
30. Hay, P, Czeizel, AE. Asymptomatic trichomonas and candida colonization and pregnancy outcome. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. 2007; 21(3):403-409.
31. Bonfanti, G, de Lima Gonçalves, T. Prevalência de Gardnerella vaginalis, Candida spp. e Trichomonas vaginalis em exames citopatológicos de gestantes atendidas no Hospital Universitário de Santa Maria-RS. Saúde (Santa Maria). 2010; 36(1):37-46.
32. Tamrakar, R. et al. Associação entre espécies de Lactobacillus e bactérias relacionadas à vaginose bacteriana, e escores de vaginose bacteriana em gestantes japonesas. Doenças infecciosas BMC. 2007;7(1):128.
33. Allen-Davis, JT, Beck, A, Parker, R, Ellis, JL, Polley, D. Assessment of vulvovaginal complaints: accuracy of telephone triage and in-office diagnosis. Obstetrics & Gynecology. 2002; 99(1):18-22.
34. Landers, DV, Wiesenfeld, HC, Heine, RP, Krohn, MA, Hillier, SL. Predictive value of the clinical diagnosis of lower genital tract infection in women. American journal of obstetrics and gynecology. 2004; 190(4):1004-1008.
35. Witkin, SS, Linhares, IM, Giraldo, P, Ledger, WJ. An altered immunity hypothesis for the development of symptomatic bacterial vaginosis. Clinical infectious diseases. 2007; 44(4):554-557.
36. Giraldo, PC, et al. O frequente desafio do entendimento e do manuseio da vaginose bacteriana. J Bras Doenças Sex Transm. 2007; 19(2):84-91.