

Andreia Cristina Ferreira Ribeiro

O Papel das Infecções Bacterianas no Parto Prematuro

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Olga Maria Antunes Rodrigues Carvalho Cardoso e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Andreia Cristina Ferreira Ribeiro, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº2009009727, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 11 de Setembro de 2014

(Andreia Cristina Ferreira Ribeiro)

Coimbra,

11 de Setembro de 2014

A Tutora da Monografia:

(Professora Doutora Olga Maria Antunes Rodrigues Carvalho Cardoso)

A Aluna:

(Andreia Cristina Ferreira Ribeiro)

AGRADECIMENTOS

Neste que foi um dos últimos passos da minha vida académica, não poderia deixar de agradecer a todos aqueles que contribuíram para a sua concretização nos mais diferentes, mas igualmente importantes, aspetos. Por isso, um grande obrigada:

Aos meus pais e irmão por todo o amor, apoio, afeto, confiança e tudo o que fizeram e fazem por mim.

À Professora Olga Cardoso, por toda a ajuda e disponibilidade.

Aos meus amigos de sempre e aos que Coimbra me deu, por partilharem momentos inesquecíveis comigo e por todos os ombros que me disponibilizaram quando precisei.

A toda a minha família, em especial à minha avó que estará sempre comigo, por serem o reflexo exímio daquilo que a palavra significa.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, todo o seu corpo docente e não docente, por terem feito destes cinco anos uma vida de pleno conhecimento.

E por fim, mas não menos importante, a Coimbra... Por tudo!

RESUMO

O parto prematuro é uma das grandes intercorrências obstétricas, constituindo a maior causa de morbidade e mortalidade perinatal. Das múltiplas causas que podem provocar parto prematuro, a infecção uterina provocada por bactérias é, de fato, o único processo patológico para o qual foi estabelecido uma relação causal inequívoca com o parto prematuro.

A via ascendente de invasão bacteriana representa a principal forma de infecção uterina, desencadeando uma resposta inflamatória exagerada mediada por citocinas – como por exemplo, interleucina (IL) -1, IL-6, IL-8, IL-10 e TNF- α – que, por sua vez, irá ser responsável por um conjunto de acontecimentos (ruptura de membranas, contrações uterinas e amadurecimento do colo do útero) que vão culminar em trabalho de parto prematuro. Infecções comuns, como vaginose bacteriana e corioamnionite, possuem métodos de diagnóstico e tratamentos já protocolizados, no entanto, o número de nascimentos prematuros relacionados com estes eventos ainda representa uma percentagem bastante elevada.

Dado isto, torna-se imperativo apostar no diagnóstico precoce do parto prematuro provocado por infecção para que seja possível um tratamento eficaz, preventivo e impeditivo do nascimento prematuro. Este diagnóstico pode ser realizado através da identificação de citocinas, no soro materno e na secreção cervical, que desempenham um papel de marcadores de diagnóstico. A relação entre determinados genótipos e a ocorrência e/ou características de diferentes patologias também tem sido investigada permitindo o reconhecimento de parâmetros preditivos e a definição de novas estratégias terapêuticas.

Palavras-chave: Parto Prematuro, Infecções Bacterianas, Citocinas, Marcadores da Infecção.

ABSTRACT

Preterm delivery is a major obstetric complications, being the leading cause of perinatal morbidity and mortality. Multiple reasons can cause preterm delivery but, bacterial uterine infection is, in fact, the only pathological process for which was established a clear causal relationship with the preterm delivery.

The ascending pathway of bacterial invasion is the main way of uterine infection, triggering an exaggerated inflammatory response mediated by cytokines - such as interleukin (IL) -1, IL-6, IL-8, IL-10 and TNF- α - which, in turn, will be responsible for a set of events (rupture of membranes, uterine contractions and cervical maturity) that will end up in preterm labor. Diagnostic methods and treatments of common infections like bacterial vaginosis and chorioamnionitis have already filed, however, the number of premature births related to such events still accounts a very high percentage.

Accordingly, it's urgent to find an early diagnosis of premature birth caused by infection for an effective and preventive treatment of it. This diagnostic can be performed through the identification of cytokines, in maternal serum and cervical secretions, that play a role as diagnostic markers. The relationship between certain genotypes and the occurrence and / or features of different diseases has also been investigated allowing the recognition of predictive parameters and the definition of new therapeutic strategies.

Keywords: Preterm birth, Bacterial Infections, Cytokines, Markers of Infection.

ABREVIATURAS

EPI – do inglês, Extremely Premature Infants

IL – Interleucina

LPI – do inglês, Late Preterm Infants

LPS – Lipopolissacarídeo

PAF – Fator de Ativação Plaquetar

PPROM – do inglês, Preterm Premature Rupture of Membranes

PP – Parto Prematuro

TNF- α – do inglês, Tumor Necrosis Factor

TPP – Trabalho de Parto Prematuro

VB – Vaginose Bacteriana

VPT – do inglês, Very Premature Infants

ÍNDICE

I. INTRODUÇÃO	8
II. EPIDEMIOLOGIA DO PARTO PREMATURO	9
III. ETIOLOGIA E PATOGÊNESE	10
IV. INFEÇÃO, RESPOSTA INFLAMATÓRIA E PARTO PREMATURO	
4.1) Evidências de causalidade	12
4.2) O papel do sistema imunológico	12
V. BACTÉRIAS COMO AGENTES CAUSADORES DE PARTO PREMATURO	15
5.1) Vaginose Bacteriana	18
5.2) Corioamnionite	19
VI. MARCADORES DA INFEÇÃO e PROGNÓSTICO DE POSSÍVEL PARTO PREMATURO	21
6.1) Citocinas como indicadores de infecção	21
6.2) Suscetibilidade Genética	21
VII. CONCLUSÃO	23
VIII. BIBLIOGRAFIA	24

I. INTRODUÇÃO

A prematuridade resulta de circunstâncias diversas e imprevisíveis, acarretando às famílias e à sociedade em geral um custo social e financeiro de difícil mensuração. Exige da estrutura assistencial capacidade técnica e equipamentos nem sempre disponíveis e afeta diretamente a estrutura familiar alterando as expectativas e anseios que permeiam a perinatalidade. É difícil avaliar os componentes que influenciam e são influenciados pelo complexo processo do nascimento prematuro.

A mortalidade e a morbidade neonatal são maiores entre os recém-nascidos prematuros, além disso, a percentagem econômica associada a estes nascimentos é significativa na medida em que o parto prematuro (PP) demanda assistência e cuidados de maior nível de complexidade, especialmente relativos ao bebê. A imaturidade geral do recém-nascido prematuro pode levar à disfunção em qualquer órgão e este também poderá sofrer de comprometimento ou intercorrências ao longo do seu desenvolvimento.

Conhecer e compreender o complexo processo do PP e os fatores que nele interferem é fundamental para uma assistência de qualidade não só à mãe mas também ao feto. A otimização e racionalização do atendimento prestado em todas as etapas do ciclo reprodutivo, dando prioridade a ações de prevenção, recuperação e manutenção da vida e a identificação de fatores de risco associados ao desenvolvimento do PP, possibilita direcionar e adotar medidas preventivas e curativas de forma adequada à realidade.

Aproximadamente metade dos nascimentos prematuros está associada à infecção e quando esta ocorre no ambiente intrauterino desencadeia a cascata inflamatória materna e fetal, que pode levar à prematuridade e às suas consequências.¹

Esta monografia tem como objetivo abordar os principais mecanismos de infecção bacteriana que culminam em PP e quais as bactérias envolvidas nos mesmos, bem como a resposta inflamatória do organismo em presença de infecção bacteriana e os métodos de diagnóstico e tratamento em infecções bacterianas mais específicas como a vaginose bacteriana (VB) e a corioamnionite. Por fim, pretende realizar uma abordagem mais específica dos diferentes marcadores de infecção que poderão ser utilizados como diagnóstico precoce de PP e qual a possível suscetibilidade genética associada aos mesmos.

II. EPIDEMIOLOGIA DO PARTO PREMATURO

Um bebê é considerado prematuro quando o nascimento deste ocorre antes que se cumpram as 37 semanas de gestação.^{2,3,4} Embora não haja um consenso na determinação de uma hierarquia que defina o grau de prematuridade dos recém-nascidos, segundo a Organização Mundial de Saúde a divisão deverá ocorrer em função da idade gestacional:

- *Extremely Premature Infants* (EPT): quando o nascimento se dá antes das 28 semanas;
- *Very Premature Infants* (VPT): o nascimento ocorre entre a 28^a e 32^a semanas;
- *Late Preterm Infants* (LPI): o bebê nasce após as 32 semanas de gestação e ainda antes das 37.²

Estas categorias refletem diferenças muito marcadas na probabilidade de sobrevivência do recém-nascido, na necessidade e nos custos de cuidados intensivos e nos efeitos a longo prazo na saúde. Existem diferentes classificações fundadas na manifestação clínica do PP que suscitam muitas incertezas, não refletindo a importância da classificação subjacente.⁴

Estima-se que todos os anos nasçam 15 milhões de bebês prematuros^{2,3} e destes 84% são LPI, 10% VPT e apenas 5% nascem antes das 28 semanas de gestação (EPT).³ Apesar de mais de 60% dos nascimentos prematuros ocorrerem em África e no Sul da Ásia, este é um problema global. Nos países em desenvolvimento, uma média de 12% dos nascimentos são prematuros, em comparação com 9% nos países desenvolvidos. Na figura 1 podem ver-se os dez países com o maior número de nascimentos prematuros, com grande destaque para a Índia, com mais de 3 milhões de nascimentos prematuros.²

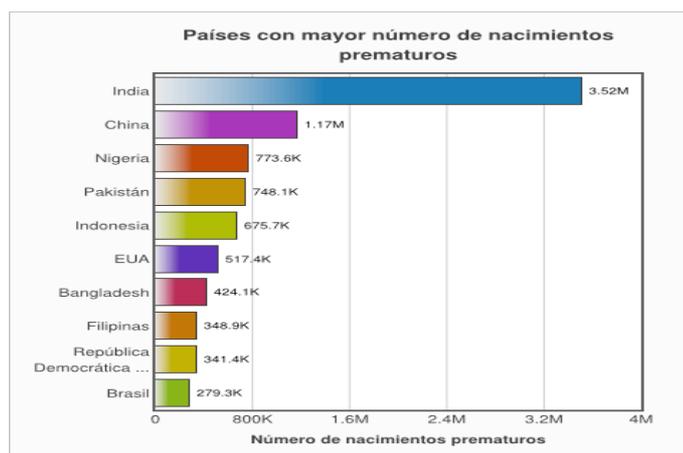


Figura 1 – Países com maior número de nascimentos prematuros. [Fonte: Adaptado de WHO, 2013]²

Nos Estados Unidos houve um aumento de 21% na proporção global de nascimentos prematuros desde 1990, sendo que em 2006 atingiu o pico de 12,8% nos LPI, posteriormente, este valor diminuiu para 11,7% em 2011.³

Na Europa, as taxas têm vindo a aumentar e desde a década de 70 até ao ano de 2011 quase duplicaram, alcançando índices de 7 e 8%.⁵

III. ETIOLOGIA E PATOGÉNESE

O PP pode resultar de três condições clínicas: nascimento prematuro por indicação médica (iatrogénico), Ruptura Prematura de Membranas (*Preterm Premature Rupture of Membranes - PPRM*) e nascimento prematuro espontâneo (idiopático).⁶

O **nascimento prematuro por indicação médica** está relacionado com complicações maternas tais como hipertensão severa da mãe e descolamento prematuro da placenta, mas também situações que comprometem o bem-estar fetal como o atraso do crescimento intrauterino e uma gestação múltipla, podem levar a casos de prematuridade iatrogénica (tabela I).⁶

A **PPROM**, geralmente seguida de trabalho de parto prematuro (TPP), representa cerca de 25% de todos os PP.^{6,7} Esta condição ocorre mais frequentemente na população desfavorecida e entre as mulheres afro-americanas e, apesar de a infeção ser a principal causa de PPRM, muitas vezes é precedida de TPP espontâneo (tabela I).⁶

O **nascimento prematuro espontâneo ou idiopático** é o mais frequente e, nas populações sem fatores de risco estabelecidos, representa 50% a 70% de todos os PP. Alguns dos fatores de risco relatados num pequeno estudo incluíam fatores sociais e estilo de vida como causas de PP espontâneo (tabela I).⁶

Devido à complexidade de sinais e sintomas que podem ser gerados por múltiplas etiologias, alguns autores têm vindo a utilizar a palavra “síndrome” no sentido de enfatizar que o PP tem múltiplas causas.^{5,8}

Evidências clínicas e trabalhos de investigação^{7,9} sugerem que um determinado número de processos fisiopatológicos podem levar a uma via final comum que resulta em TPP espontâneo:

- Ativação prematura do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal materno ou fetal;

Tabela I – Fatores de risco etiológicos associados com o parto prematuro [Fonte: Adaptado de Montquin J.M., 2003]⁶

Medically induced preterm birth
Maternal
Pregnancy hypertension and vascular disorder
Medical acute illness or chronic conditions
Obstetrical complication
Antepartum bleeding
Maternal age > 35 years
Fetal
Intrauterine growth restriction
Unstable fetal condition
Fetal anomaly
Multiple pregnancies
Preterm premature rupture of membranes
Infection
Uterine distension
Cervical anomalies
Afro-American ethnicity
Disadvantaged population
Spontaneous preterm birth
Previous preterm birth, preterm labour
Low body mass, poor weight gain
Strenuous physical workload, ergonomic factors
Uterine anomalies
Psychosocial stress
Lifestyle, smoking
Drug abuse
Maternal age < 18 years
Unknown

- Doença vascular útero-placentária e hemorragia decidual;
- Distensão uterina patológica;
- Fenómenos alérgicos;
- Desordens cervicais;
- Desordens hormonais;
- Resposta inflamatória exagerada/infecção.

Os mecanismos da doença para cada causa subjacente são complexos e as vias de sinalização moleculares implicadas em quatro destes mecanismos são apresentadas na Figura 2.⁹

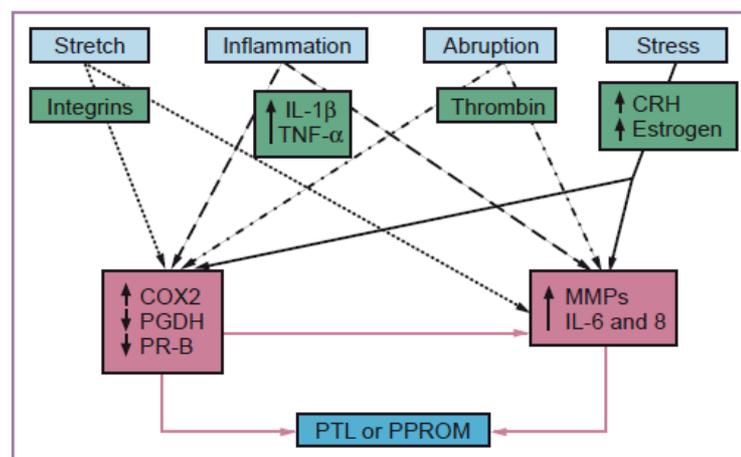


Figura 2 – Mecanismos bioquímicos responsáveis pelas principais vias de PP. [Fonte: Adaptado de De Camargo RPS, Simões JÁ, et al, 2009]⁹

O nascimento prematuro é a principal causa de mortalidade entre os recém-nascidos e a segunda causa de morte entre crianças com menos de 5 anos. Aproximadamente 70% dos PP ocorrem como resultado de TPP espontâneo (45%) ou PPRM (25%)^{2,7} e estima-se que cerca de 40% dos PP espontâneos são causados por infecções.¹ Por essa razão, é importante a compreensão do mecanismo pelo qual a infecção desencadeia o trabalho de parto e qual o papel das bactérias nos processos fisiopatológicos que culminam em nascimento prematuro.

IV. INFEÇÃO, RESPOSTA INFLAMATÓRIA E PARTO PREMATURO

4.1 Evidências de Causalidade

Recentes descobertas de processos fisiopatológicos relacionados com a perturbação da quiescência uterina e a indução de alterações cervicais, com ou sem ruptura das membranas, identificaram algumas vias plausíveis de se encontrarem relacionadas com causas inflamatórias/infeciosas.⁶

Na verdade, a infecção é o único processo patológico para o qual foi estabelecido uma relação causal inequívoca com o PP. De entre as muitas evidências que o confirmam, destacam-se as seguintes:

- (1) A infecção intrauterina ou a administração sistémica de produtos microbianos (endotoxinas bacterianas) em fêmeas grávidas resulta em TPP e nascimento;
- (2) Infecções maternas extrauterinas, como a pielonefrite e a doença periodontal, estão associadas a PP;
- (3) Infecções intrauterinas subclínicas são consistentemente associadas ao TPP e nascimento prematuro;
- (4) As mulheres grávidas com infecção intra-amniótica ou inflamação (definida como uma elevação de concentrações de citocinas pró-inflamatórias no fluido amniótico) possuem um risco de PP espontâneo subsequente;
- (5) A antibioterapia de infecções intrauterinas ascendentes pode evitar o PP em modelos experimentais de corioamnionite;
- (6) O tratamento da bacteriúria assintomática pode evitar o PP.⁹

A infecção sistémica materna e a infecção periodontal estão associadas ao PP, mas na realidade constituem uma causa muito pouco frequente. Evidências demonstraram que a principal causa de PP é a infecção uterina.⁵

4.2 O papel do sistema imunológico

As citocinas são as responsáveis pelo desencadeamento tanto do parto a termo como do PP, estando mais aumentadas neste último por este estar quase sempre associado a uma infecção.⁵

A inflamação trata-se de um processo altamente coordenado que se dá com o objetivo de proteger o indivíduo de uma ameaça. Quando controlada, a inflamação é benéfica, mas quando descontrolada, torna-se prejudicial. Os seus mediadores, *quimiocinas* tais como interleucina(IL)-8, as *citocinas pró-inflamatórias* (IL-1 β , fator de necrose tumoral - TNF- α), e

outros (como por exemplo, o fator de ativação plaquetar - PAF) desempenham um papel central no PP induzido pela infecção.

Quando as bactérias são degradadas pelos macrófagos ou outras células apresentadoras de antígeno, libertam-se lipopolissacarídeos (LPS), componente da membrana externa da bactéria, cuja porção lipídica (lípidio A) é capaz de gerar a libertação de citocinas. No caso das bactérias *gram* positivas, foi postulado um mecanismo similar levado a cabo por fragmentos de peptidoglicano e ácido teicoico da cápsula bacteriana.⁵

Evidências obtidas de diferentes estudos e que apoiam a influência da **IL-1** no PP, incluem o seguinte:

- A IL-1 é produzida pela decídua em resposta a produtos bacterianos;
- IL-1 α e IL-1 β estimulam a produção de prostaglandinas pelo âmnio e pela decídua;
- As concentrações de IL-1 β e IL-1 α e a bioatividade IL-1-like parecem estar aumentadas no fluido amniótico de mulheres com infecção e em TPP;
- A IL-1 β intravenosa estimula as contrações uterinas;
- A administração de IL-1 em animais grávidos induz o TPP e este efeito pode ser bloqueado pela administração do seu antagonista natural, o antagonista do recetor da IL-1 (IL-1ra).⁹

O papel do **TNF- α** nos mecanismos de PP é semelhante e abrange o seguinte:

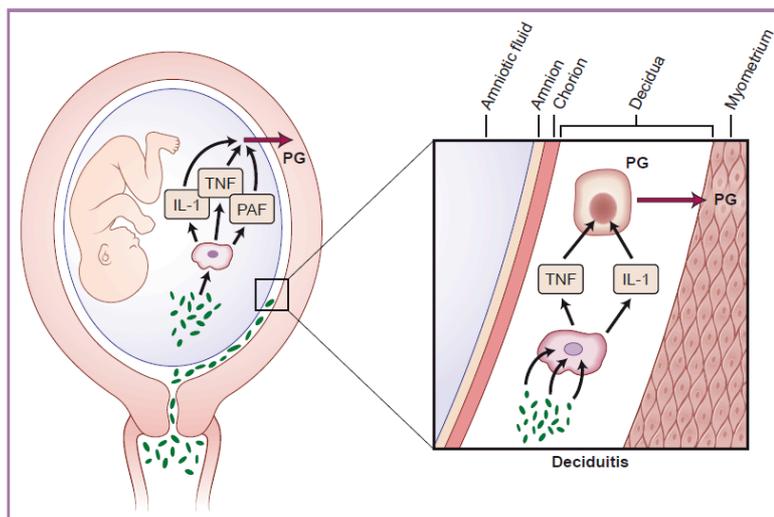
- O TNF- α estimula a produção de prostaglandinas pelo âmnio, decídua, e miométrio;
- A decídua pode produzir TNF- α em resposta a produtos bacterianos;
- A bioatividade do TNF- α e as concentrações imunorreativas no fluido amniótico são elevados em mulheres com infecção intra-amniótica e em TPP;
- O TNF- α pode estimular a produção de metaloproteases de matriz, as quais estão implicadas na rutura da membrana;
- A aplicação de TNF- α no colo do útero induz alterações que se assemelham a um amadurecimento do colo do útero;
- O TNF- α pode induzir o PP quando administrado por via sistémica a animais em período de gestação;
- O TNF- α e IL-1 β aumentam a expressão de IL-8 por células deciduais, e esta quimiocina é fortemente expressa por células deciduais na presença de corioamnionite.⁹

Em suma, as infecções desencadeiam uma resposta inflamatória nos tecidos materno e fetal, mediada pela produção de citocinas inflamatórias, como a IL-1 e o TNF- α . As citocinas induzem a libertação de prostaglandinas, aumentando a contratilidade uterina, favorecendo a

ruptura das membranas fetais, a modificação e dilatação do cólon do útero e, finalmente, o PP.¹⁰ A Figura 3 demonstra os mecanismos envolvidos no PP, no contexto da infecção.

Figura 3 – **Mecanismos bioquímicos e celulares envolvidos na iniciação de TPP em casos de infecção intrauterina.**

IL-1 - interleucina-1; TNF - Fator de Necrose Tumoral; PG – Prostaglandinas; PAF – Fator de ativação plaquetar. [Fonte: Adaptado de Romero R. and Lockwood C.J., 2009]⁹



Outras citocinas e quimiocinas - IL-6, IL-8, IL-10, IL-16, IL-18, fator inibidor da migração dos macrófagos, expressão e segregação de células T reguladas pela sua ativação -, também têm sido envolvidos na indução de PP pela infecção.⁹

Acredita-se que a **IL-10** representa um papel primordial na manutenção da gestação. A sua produção está significativamente diminuída na placenta a termo em comparação com os demais trimestres da gestação, isto sugere que a sua diminuição é um evento fisiológico que favorece o trabalho de parto. Foi comprovada também a participação da IL-10 na patogênese do PP associado à infecção. A IL-10 inibe a ciclooxigenase tipo 2 (COX-2) em placentas de mulheres com PP e corioamnionite, mas não entre as placentas a termo. Em concordância com esta observação, a administração de IL-10 em modelos animais com infecção está associada aos melhores resultados na gestação.¹⁰

Foram determinados níveis elevados de IL-6 e IL-8 em células placentárias, na secreção vaginal ou no líquido amniótico de mulheres com parto prematuro associado à infecção. O aumento de IL-6 no líquido amniótico, em particular, tem sido relacionado à corioamnionite, à PPRM e à diminuição do tempo de latência entre as mulheres com PPRM.¹⁰

IL-6: A sua bioatividade e concentração estão elevadas no líquido amniótico e plasma fetal em casos de PP, infecção uterina e PPRM. É detetável no líquido amniótico e, em mulheres com infecção intra-amniótica, os seus níveis estão mais elevados.⁵

IL-8: É produzida no âmnio e no córion em resposta ao LPS bacteriano. É uma quimiocina com atividade de quimiotaxia e ativação de neutrófilos e linfócitos T. Embora não estimule a produção de prostaglandinas, potencia os efeitos pro-inflamatórios de outras citocinas. A sua concentração está também elevada em casos de PP e em prematuros com infecção.⁵

A redundância da rede de citocinas implicadas no parto é tal que o bloqueio de uma única citocina é insuficiente para evitar o PP (no contexto da infecção). Por exemplo, em ratinhos *knockout*, o TPP após exposição à infecção pode ocorrer para o recetor tipo I da IL-1, sugerindo que a IL-1 é suficiente, mas não é estritamente necessária para o início do parto, no contexto da infecção/inflamação intra-amniótica. No entanto, o bloqueio de ambas as vias de sinalização (ou seja, IL-1 e TNF- α) num modelo duplo de ratinhos *knockout* foi associado com uma diminuição da taxa de nascimento prematuro após a introdução de microrganismos.⁹

V. BACTÉRIAS COMO AGENTES CAUSADORES DE PARTO PREMATURO

Aparentemente, os microrganismos patogénicos podem invadir o útero migrando da vagina pelas trompas de falópio, ou através de contaminação direta do útero durante procedimentos invasivos como a amniocentese e a obtenção de amostras das vilosidades coriônicas ou mesmo por disseminação hematogénica até à placenta.¹

Torna-se, então, imperativo compreender a influência bacteriana nos mecanismos fisiopatológicos que levam ao PP espontâneo e/ou ao PP precedido da rutura das membranas.

A maioria dos microrganismos encontrados no útero em associação com o TPP é proveniente da vagina e/ou do colo do útero. Em mulheres com TPP e membranas intactas, as bactérias mais comumente encontradas são microrganismos vaginais de baixa virulência como: *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis*, *Peptostreptococcus spp.* e espécies bacteróides. Agentes patogénicos de maior virulência, como *Neisseria gonorrhoeae* e *Chlamydia trachomatis*, raramente são encontrados nestes casos de PP.¹

As bactérias podem ter um papel direto na patogénese do PP. Algumas, como por exemplo, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, Bacteróides, e *Enterobacter*, produzem proteases, elastases e colagenases que podem degradar as membranas fetais. As bactérias

são também responsáveis pela produção da fosfolipase A2, a qual conduz à síntese de prostaglandinas e de endotoxinas, substâncias que, por estimularem as contrações uterinas, podem causar TPP

(Figura 4).⁷

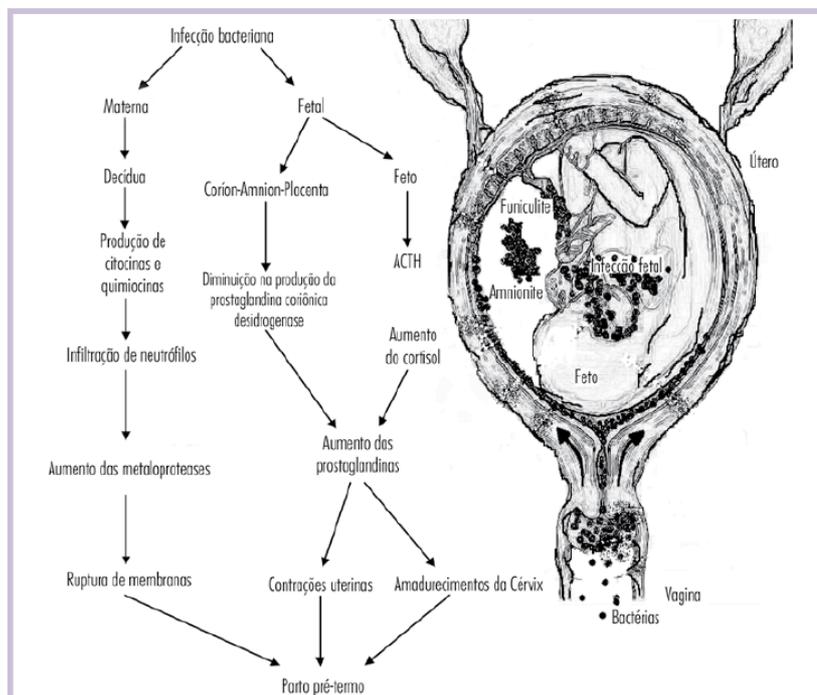


Figura 4 – **Fisiopatologia do PP de causa infecciosa.**

ACTH – Hormona Libertadora de Corticotrofina

[Fonte: Adaptado de Lockwood C.J., 2007]¹

Por outro lado, a infecção crônica diminui a atividade das prostaglandinas desidrogenases do tecido coriônico, levando a um aumento dos níveis de prostaglandinas que, ao atingirem o miométrio, provocam contrações uterinas precoces. Em contrapartida, nos fetos atingidos pela infecção, ocorre um aumento na produção hipotalâmica e placentária da hormona libertadora de corticotrofina (ACTH), culminando com o aumento na produção de cortisol pelas glândulas adrenais do feto, o que também contribui para produção aumentada de prostaglandinas (Figura 3).¹

Como já foi referido no ponto anterior, as infecções também desencadeiam uma resposta inflamatória no tecido materno, mediada pela produção de citocinas inflamatórias, substâncias que estimulam a síntese e libertação de prostaglandinas e favorecem a migração, infiltração e ativação de neutrófilos, culminando com a síntese e libertação de metaloproteases e outras substâncias bioativas. Estas modificam o colagénio do cólon do útero, tornando-o menos resistente, enfraquecendo a membrana corioamniônica o que vai favorecer a sua rutura (Figura 3).

As vias apresentadas para a invasão bacteriana da cavidade amniótica são quatro: **ascendente** – desde a vagina até ao colo do útero -, a **hematogénea transplacentária** (por infecção sistémica), a **retrógrada** – desde a cavidade peritoneal - e a **inserção accidental por procedimentos invasivos** (e.g. amniocentese). De todas elas, a via mais frequente de infecção uterina é a ascendente.⁵

A figura 5 pretende demonstrar as diferentes fases de infecção intrauterina ascendente.

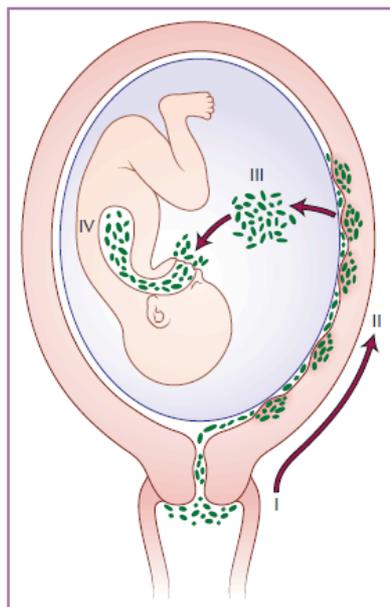


Figura 5 – **Via de ascensão da infecção intrauterina.**

Fase I - referente a uma alteração na flora bacteriana da vagina e/ou colo do útero (VB);

Fase II - os microrganismos estão localizados entre o âmnio e córion (corioamnionite);

Fase III - representa infecção intra-amniótica (amnionite);

Fase IV - invasão fetal. Os locais mais comuns de ataque bacteriano são a pele e o trato respiratório fetal.

[Fonte: Adaptado de Romero R. and Lockwood C.J., 2009]⁹

Dados clínicos e laboratoriais mostram uma ligação entre PP e a presença de agentes patogénicos de ambos os tratos: geniturinário e sistémico. Por exemplo:

- A avaliação da flora vaginal de 759 mulheres grávidas durante o primeiro trimestre de gestação demonstrou que, aquelas sem alterações da flora vaginal, tinham um menor risco (75%) de parto antes das 35 semanas, do que aquelas em que a flora vaginal se encontrava anormal. A ausência de lactobacilos e a presença de **VB** foram ambas associadas a um risco aumentado de duas vezes de nascimento prematuro, enquanto que a vaginose causada por cocos *gram* positivos aeróbios foi associada a um aumento de três vezes no risco de PP;
- A **Corioamnionite**, tanto clínica como subclínica, é muito mais comum em PP do que em partos normais e é responsável por 50% dos casos de PP depois das 30 semanas de gestação.⁷

5.1 VAGINOSE BACTERIANA

Etiologia

A VB é uma das infecções genitais mais comuns, causada pela alteração da flora bacteriana na zona genital da mulher. Dá-se por um aumento excessivo de parte das bactérias que se encontram habitualmente na vagina e está associada a resultados adversos na gestação, tendo sido também observada a sua associação com o PP.

As causas da VB não se conhecem com certeza. Crê-se que estejam relacionadas com uma deficiente higiene íntima, seja pela utilização de sabonetes com fragrâncias muito fortes ou pela aplicação constante de duches vaginais, o que pode levar a irritação e hipersensibilidade localizada. Na realidade, sofrer desta doença não está relacionado com um contágio. Existem evidências que o PP é mais frequente entre mulheres com alteração da microflora vaginal. Porém, ainda é controverso se a infecção vaginal é realmente a causa do desencadeamento do PP.¹¹

Os agentes etiológicos associados à vaginose são: *Gardnerella vaginalis*, *Gardnerella mobiluncus*, *Mycoplasma hominis*, *Prevotella spp* e *Atopobium vaginae*.¹² A escassez ou ausência de *Lactobacillus spp* é também um indicador de VB, uma vez que este tipo de bactérias constitui a grande parte da flora vaginal.^{11,13}

Diagnóstico

O diagnóstico da VB pode ser feito através de coloração Gram (indicativo de VB quando há presença dos agentes etiológicos acima indicados ou escassez/ausência de *Lactobacillus spp* e também através da presença *clue-cells* no exame bacteriológico) e por cultura de exsudato vaginal (o aparecimento de algumas colónias na cultura não indica necessariamente que exista infecção, uma vez que os microrganismos que causam VB estão presentes na flora vaginal normal).¹³

Existem testes rápidos que permitem detetar um aumento da atividade da neuraminidase bacteriana no corrimento vaginal associada com VB no entanto, a presença exclusiva desta enzima não constitui um diagnóstico de VB.

Tratamento

O tratamento só deveria ser principiado quando o diagnóstico etiológico estivesse disponível, no entanto, a impetuosidade dos sintomas faz com que se inicie o tratamento apenas com o diagnóstico clínico. Quanto às mulheres assintomáticas, não há unanimidade

relativa ao tratamento destas, no entanto, se a mulher é sintomática ou possui um antecedente de PP, a VB pode tratar-se com:

- a) Metronidazol (via oral 500mg/12h, 7 dias ou via vaginal, em forma de óvulos, 500mg/dia, 5-7 dias);
- b) Tinidazol (via oral 1g/dia, 5 dias);
- c) Clindamicina (via vaginal, creme 2% uma vez ao dia durante 5-7 dias).^{12,13}

As diretrizes referentes ao metronidazol e à clindamicina tópicos são de eleição durante o primeiro trimestre da gravidez.¹³

Com o objetivo de avaliar o *impacto do tratamento da VB durante o período pré-natal de baixo risco na prevenção da prematuridade e outras complicações perinatais*, foi realizado um estudo com 785 grávidas de baixo risco (resultado da bacterioscopia da secreção vaginal).⁸

Foram identificados três grupos de mulheres: 580 sem VB durante a gravidez, 134 com VB tratada com imidazólicos (metronidazol, tinidazol, ou secnidazol) durante a gestação, e 71 com VB não tratada.

Os resultados do estudo foram os seguintes:

- O PP ocorreu em 5,5% do grupo de mulheres sem VB, 22,5% do grupo com VB não tratada, e 3,7% do grupo com VB tratada;
- A razão de risco para as complicações perinatais no grupo com VB não tratada durante a gestação foi: 7,5 (intervalo de confiança, IC, de 95%: 1,9-34,9) para PPRM, 3,4 (IC de 95%: 1,4-8,1) para TPPT, 6,0 (IC de 95%: 1,9-19,7) para PPT e 4,2 (IC de 95%: 1,2-14,3) para baixo peso ao nascer.

Com este estudo pode-se concluir que o tratamento da VB reduz significativamente os índices de prematuridade e outras complicações perinatais entre as grávidas de baixo risco, independentemente da história prévia de PP.⁸ Isto salienta a importância do tratamento da VB no sentido da prevenção do PP.

5.2 CORIOAMNIONITE

Etiologia

A corioamnionite subclínica é muito mais comum em PP e alguns autores referem que esta se verifica em 80% de todos os casos de corioamnionite. Dá-se o nome de corioamnionite subclínica ou histológica ao conjunto de alterações inflamatórias da placenta, cordão umbilical e das membranas ovulares que ocorrem em resposta à invasão de microrganismos do líquido amniótico, sem que haja presença de sintomas.⁵

A duração do parto, a rutura de membranas e o número de exames vaginais aumentam o risco de infecção ascendente que pode culminar em corioamnionite.¹⁴

A corioamnionite poderá ser:

- Infecção monomicrobiana causada por: *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes* ou *Haemophilus influenzae*.
- Infecção polimicrobiana causada por um conjunto de bactérias: flora mista aeróbia (*Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus spp.*, *Escherichia coli*, *Gardenerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*) e flora mista anaeróbia (*Prevotella*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Clostridium*, *Pepstreptococcus spp.*).¹⁴

Diagnóstico

Doentes com corioamnionite clínica apresentam febre superior a 37,8°C (sem outro foco aparente), associada a amniorreia purulenta, contrações uterinas, dor uterina, taquicardia materna ou fetal e leucocitose.

O diagnóstico pode ser realizado através de amostras de líquido amniótico obtido por amniocentese transabdominal onde se determina a IL-6 e glucose (<15mg/dL), e se realiza contagem leucocitária (>30 leucócitos/mm³), coloração de *Gram* e cultura.

Tratamento

Início imediato de antibioterapia com associação de ampicilina 2g/6h por via intravenosa e gentamicina 5mg/kg/dia. Em caso de alergia aos β-lactâmicos, a ampicilina pode ser substituída por clindamicina 600mg/8h IV ou claritromicina 500mg/12h IV.¹⁴

VI. MARCADORES DA INFEÇÃO e PROGNÓSTICO DE POSSÍVEL PARTO PREMATURO

A magnitude e distribuição do PP são difíceis de estimar mas, em 2011, dos 13 milhões de nascimentos prematuros, 1,3 milhões eram potencialmente reversíveis.⁵ Isto reflete a importância de um diagnóstico precoce do PP no sentido de tomar decisões para diminuir o acontecimento do mesmo.

Os indicadores do PP podem ser classificados em primários e secundários. Dentro dos primeiros encontram-se: o diagnóstico de fibronectina fetal na secreção cérvico-vaginal e a diminuição do colo do útero diagnosticado por exame ultra-sonográfico transvaginal. Os indicadores secundários, que confirmam o papel da infecção intrauterina na patogénese do nascimento prematuro, são a VB e os níveis elevados de citocinas pro-inflamatórias.⁵

Vários estudos abordaram o valor preditivo da associação entre citocinas e os marcadores primários sendo verificado que:

- A associação entre a diminuição do colo do útero e valores séricos de TNF- α desempenha um papel preditivo bastante útil em mulheres com PP recorrentes;
- A combinação de valores elevados de IL-6 e alteração do comprimento do colo do útero foi capaz de diagnosticar o PP num período de 7 dias.⁵

6.1 CITOCINAS COMO INDICADORES DE INFEÇÃO

Na revisão da literatura, propõe-se que as citocinas pró-inflamatórias no soro são significativamente maiores em mulheres grávidas em TPP em comparação com gestações com partos a termo.⁵

Outros estudos sugerem que os níveis elevados de **IL-6** no plasma materno podem ser considerados como marcadores capazes de detetar um quadro clínico precoce de PP.

A medição de **IL-8** no soro materno (níveis elevados no soro materno têm sido associados com PP) e de IL-6 na secreção cervical pode ser uma combinação de sucesso para diagnosticar corioamnionite.⁵

6.2 SUSCETIBILIDADE GENÉTICA

Tem vindo a ser abordada a suscetibilidade genética de ter PP e já foram descritos vários polimorfismos de genes de citocinas em oligonucleotídeos com participação na fisiopatologia do PP, em especial na presença de infecção. Entre eles destacam-se polimorfismos no gene da IL-6 e do TNF- α .¹⁰

Em relação à IL-6, elemento crítico da resposta inflamatória do hospedeiro à infecção, foi descrito uma variante alélica do gene desta citocina na posição-174. A expressão do genótipo CC relativo à IL-6, relacionado ao fenótipo de baixa produção, foi associada à menor incidência de PP, em especial em mulheres grávidas há menos de 34 semanas.

Em 2006, alguns autores observaram uma correlação entre a expressão do genótipo da IL-6 (-174) G/G ou G/C, caracterizador de um fenótipo de alta produção, e PP com infecção urinária, VB ou doença sexualmente transmissível.¹⁰

Segundo alguns autores, a apresentação da variante alélica TNF- α 2 em homozigose para adenina (A/A) na posição -308, que está relacionada ao fenótipo de alta secreção desta IL, foi associada ao maior risco de corioamnionite e PP, em especial quando a VB estava presente.¹⁰

As diferenças étnicas têm demonstrado importantes implicações na expressão dos polimorfismos de genes das citocinas. Num estudo com mulheres em PP, analisou-se a frequência de polimorfismo de IL-6(-174) C numa amostra populacional constituída por mulheres brancas e negras. Foi observado que a variante alélica C/C, relacionada à baixa produção de IL-6, foi significativamente maior apenas entre as brancas. Outros autores observaram que a associação entre TNF- α 2 e PP foi significativamente maior entre as afroamericanas em relação às caucasianas.¹⁰

VII. CONCLUSÃO

Na sociedade contemporânea, a prematuridade deveria constituir uma das prioridades de saúde dos governos devida a sua prevalência em alguns países e as graves consequências individuais, familiares, sociais, assistenciais e económicas que ela acarreta.

As infeções uterinas são capazes de desencadear uma resposta inflamatória exagerada que culmina em PP. E, apesar de existirem métodos de diagnóstico e tratamentos protocolizados para aquelas que são mais frequentes, como VB e corioamnionite, estas continuam a ser responsáveis por grande parte dos nascimentos prematuros que ocorrem todos os anos.

A relação entre determinados genótipos e a ocorrência de diferentes patologias, bem como a importância das citocinas como marcadores de infeção e diagnóstico prévio de PP, têm sido investigadas. Este tipo de abordagem poderá contribuir para o conhecimento da fisiopatologia da infeção bacteriana no PP, permitindo o reconhecimento de parâmetros preditivos e a definição de novas estratégias terapêuticas no sentido de diminuir a, ainda elevada, percentagem de nascimentos prematuros que se verifica a nível global.

VIII. BIBLIOGRAFIA

- [1] GONÇALVES AKS, FREIRE ACTB, et al., **O papel das infecções genitais na fisiopatologia do trabalho de parto pré-termo**, Revista FEMINA, Agosto 2007; 35 (8). P. 501-505.
- [2] WHO, **Preterm birth**, November 2013. [Acedido a 10 de Julho de 2014] Disponível na Internet em: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en.
- [3] MANDY GT, **Incidence and mortality of the premature infant** 2014. UpToDate: 2014, Abril 2014. [Acedido a 7 de Julho de 2014] Disponível na Internet em: <http://www.uptodate.com/contents/incidence-and-mortality-of-the-premature-infant>.
- [4] LUMLEY J, **Defining the problem: the epidemiology of preterm birth**. BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology, April 2003; 110 (20). P. 3-7.
- [5] RODRIGUEZ LM and RAMIREZ V E G, **Relación de las citoquinas proinflamatorias con la corioamnionitis subclínica y el parto pretérmino**. Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología. 2011; 37(4), P. 562-576.
- [6] MONTQUIN J-M, **Classification and heterogeneity of preterm birth**. BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology, April 2003; 110 (20). P. 30-33.
- [7] LOCKWOOD CJ, **Pathogenesis of spontaneous preterm birth** 2014. UpToDate: 2014, Junho 2014. [Acedido a 7 de Julho de 2014] Disponível na Internet em: <http://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-spontaneous-preterm-birth>.
- [8] DE CAMARGO RPS, SIMÕES JÁ, et al, **Impact of treatment for bacterial vaginosis on prematurity among Brazilian pregnant women: a retrospective cohort study**, Sao Paulo Med J. 2005; 123(3), P. 108-112.
- [9] ROMERO R and LOCKWOOD CJ, **Pathogenesis of spontaneous preterm labor** in: CREASY RK, RESNIK R, et al, *Creasy and Resnik's maternal fetal medicine: principles and practice*. Philadelphia: Saunders, 2009. ISBN: 978-1-4160-4224-2, P. 521-527.
- [10] MOURA EA, DAHER S, et al, **Aspectos imunogenéticos do parto pré-termo espontâneo**, Revista FEMINA, Setembro 2009; 37(9). P. 499-503.

[11] CARVALHO MHB, BITTAR RE, et al, **Associação da Vaginose Bacteriana com o Parto Prematuro**, RBGO, 2001; 23(8). P. 529-533.

[12] GILBERT DN et al, The Sanford Guide to antimicrobial therapy 2012 - 42nd Edition, ISBN: 978-1-930808-72-0, P. 25; 26; 68.

[13] MENSA J, GATELL JM, et al, Guia de terapéutica antimicrobiana 23^aEd. Barcelona: Antares, 2014. ISBN: 978-84-88825-13-1, P. 639-641.

[14] MENSA J, GATELL JM, et al, Guia de terapéutica antimicrobiana 23^aEd. Barcelona: Antares, 2014. ISBN: 978-84-88825-13-1, P. 474-475.