

FEBRASGO POSITION STATEMENT

Vulvovaginites em gestantes

Número 3 – 2024

A Comissão Nacional Especializada em Doenças Infectocontagiosas da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo) referenda este documento. A produção do conteúdo baseia-se em evidências científicas sobre a temática proposta e os resultados apresentados contribuem para a prática clínica.

Pontos-chave

- O microbioma vaginal em equilíbrio é o principal fator de defesa do ambiente vaginal contra infecções e os lactobacilos desempenham função primordial nesse sentido, mantendo o pH vaginal dentro da faixa de normalidade (3,8 a 4,5).
- As adaptações hormonais e imunes decorrentes da gravidez influenciam as modificações do microbioma vaginal durante a gravidez.
- O microbioma vaginal alterado predispõe à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).
- A vaginose bacteriana é a principal expressão clínica de desequilíbrio do microbioma vaginal.
- A candidíase vulvovaginal depende mais das condições do hospedeiro do que do agente etiológico.
- O *Trichomonas vaginalis* é um protozoário transmitido durante o ato sexual.
- O uso de probióticos não está liberado para uso em gestantes.

Recomendações

- Todas as queixas de modificações do conteúdo vaginal referidas pela gestante precisam ser avaliadas tanto para se descartar alteração do microbioma vaginal quanto para se afastar outras infecções genitais.
- O exame microscópico para exame direto ou corado pelo Gram deve ser sempre realizado quando se detecta alteração suspeita de infecções no conteúdo vaginal.
- Para o diagnóstico da vaginose bacteriana em nosso meio, utilizam-se os critérios de Amsel e a coloração do esfregaço do conteúdo vaginal segundo os critérios de Nugent.
- Para o tratamento da vaginose bacteriana em gestantes, prefere-se o uso de metronidazol por sete dias. Apesar de os tratamentos oral e vaginal serem eficientes, a preferência é pela via oral, por sete dias. A clindamicina por via oral também é uma opção, que é mais utilizada quando há impedimento eventual do uso do metronidazol.
- Para complementar o exame clínico no diagnóstico da candidíase vulvovaginal, está indicado o exame a fresco do esfregaço do conteúdo vaginal. A cultura e o fungigrama estão indicados apenas nas recidivas.
- A candidíase vulvovaginal em gestante deve ser tratada com derivados imidazólicos por via vaginal, por sete dias, visto que os medicamentos antifúngicos por via oral não estão liberados para uso em grávidas.
- O exame a fresco do esfregaço do conteúdo vaginal é o principal exame para confirmar o diagnóstico da tricomoníase.
- Para o tratamento da tricomoníase vaginal, a escolha recai sobre o metronidazol por via oral, por sete dias. O tratamento em dose única por via oral ou o tratamento por via vaginal apresentam resultados com maiores taxas de sucesso.
- Deve-se estabelecer a melhor estratégia em cada serviço, visando incluir o parceiro na assistência pré-natal.

Contexto clínico

Por vários motivos, as vulvovaginites são reconhecidas como entidades clínicas de extrema relevância, em decorrência de sua frequência, manifestações clínicas, repercussões psicológicas, influência negativa sobre a sexualidade, facilitação da disseminação de infecções sexualmente transmissíveis, possibilidade de sequelas e efeitos deletérios sobre o prognóstico gestacional. Apesar do avanço dos métodos diagnósticos e da disponibilidade de medicamentos, as vulvovaginites continuam desafiando os profissionais da obstetrícia, particularmente nos episódios recidivantes.^(1,2)

Considerando o sistema de defesa do ambiente vaginal às infecções, observa-se que existe diferença entre as mulheres, algumas com equilíbrio mais estável e outras com maior vulnerabilidade.⁽³⁾ De forma geral, as alterações sistêmicas e genitais durante a gravidez fazem com esse período seja considerado de maior probabilidade para adquirir essas infecções, indiretamente indicando que a gestação tornaria a mulher mais vulnerável aos agentes de transmissão sexual.⁽⁴⁾ As adaptações e modificações do sistema imune (humoral e celular), associadas à alterações hormonais verificadas durante o período gestacional, poderiam, em última análise,

responder pelas alterações da microbiota vaginal que resultam nessa maior vulnerabilidade. Como resultado dessas alterações, teoricamente, o mecanismo de defesa local estará prejudicado em todas as gestantes. No entanto, na prática, verifica-se que algumas mulheres conseguem equalizar essas modificações sem que o microbioma seja alterado a ponto de predispor ao aparecimento de vulvovaginites.^(5,6) Além dessas alterações fisiológicas, as modificações anatômicas decorrentes da retenção hídrica e da compressão dos vasos linfáticos aumentam a exsudação vaginal, influenciando diretamente no volume e nas características físicas do conteúdo vaginal. Esse detalhe pode dificultar o diagnóstico diferencial entre a infecção genital e o aumento fisiológico do conteúdo vaginal decorrente das adaptações citadas.⁽⁷⁾

Durante a gravidez, além das repercussões maternas, as vulvovaginites associam-se a desfechos obstétricos desfavoráveis como o trabalho de parto pré-termo, corioamniorrexe prematura, baixo peso ao nascer e infecção puerperal.⁽⁸⁾ É importante lembrar que as complicações do parto pré-termo representam a primeira causa de mortalidade neonatal, correspondendo a aproximadamente 35% dos 3,1 milhões de mortes neonatais que ocorrem anualmente no mundo, tendo as infecções do trato genital como importantes protagonistas dessa situação.⁽⁹⁾

Embora alguns estudos na literatura apresentem resultados por vezes controversos relativos às alterações do microbioma genital e desfechos gestacionais desfavoráveis, cumpre lembrar que tais estudos foram realizados utilizando métodos simples de identificação de microrganismos, como bacterioscopia e/ou cultura, os quais apresentam limitações em seus resultados. Pesquisas mais recentes utilizando técnicas de amplificação de genes para a identificação de microrganismos que constituem o microbioma vaginal durante a gestação têm demonstrado que a presença de flora protetora lactobacilar, constituída principalmente por *Lactobacillus crispatus*, associa-se a desfechos gestacionais favoráveis e suas alterações associam-se ao aumento a aumento da taxa de encurtamento da cérvis uterina e de ocorrência de parto pré-termo.⁽¹⁰⁾

Sem dúvida, os cuidados na prevenção e o diagnóstico e o tratamento adequados das vulvovaginites e cervicites durante o período gestacional revestem-se de extrema importância, contribuindo para o bem-estar materno e prevenindo desfechos gestacionais desfavoráveis ao binômio materno-fetal.⁽⁴⁾

Qual é a importância de conhecer o microbioma vaginal no contexto das vulvovaginites?

Os primeiros estudos sobre a microbiota vaginal foram realizados ainda no século 19, quando foram descritos os *Lactobacillus* de Döderlein no conteúdo vaginal de puérperas sem complicações infecciosas e a ausência deles em mulheres com infecção após o parto. No decorrer do tempo, a ciência demonstrou que o conhecimento do microbioma vaginal e suas alterações é fundamental não apenas para o diagnóstico

e o tratamento, mas também para dimensionar o equilíbrio do microbioma normal e seus eventuais desvios. Isso foi possível com o desenvolvimento das técnicas de microscopia, de cultivos microbiológicos específicos e da biologia molecular, que tornaram possível a identificação de novos componentes da microbiota vaginal e da grande diversidade de microrganismos aeróbios, anaeróbios e microaerófilos, que fazem parte desse ambiente microbiológico.^(10,11)

Como dito, a grande diversidade do microbioma vaginal requer um refinado equilíbrio, permitindo que germes Gram-positivos, Gram-negativos, aeróbios e anaeróbios estejam presentes na vagina de mulheres saudáveis na idade reprodutiva. Destacam-se, pela frequência, os *Lactobacillus*, diferentes espécies de cocos (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus* do grupo B, *Streptococcus* sp., *Peptococcus* e *Peptostreptococcus*), bactérias/bacilos (*Gardnerella vaginalis*, *Escherichia coli*, *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Diphtheroides*, *Propionibacterium*, *Clostridium* spp. e *Fusobacteria*), micoplasmas e fungos (*Candida albicans*), sendo a colonização predominante representada por *Lactobacillus*.⁽¹²⁾

A colonização vaginal por *Lactobacillus* sofre influência da ação estrogênica, portanto sua concentração modifica-se de acordo com as diferentes fases da vida da mulher. Durante a gravidez, ela se modifica de acordo com a idade gestacional.⁽¹³⁾ Nas recém-nascidas, que adquiriram estrogênio transplacentário, a colonização é abundante, reduzindo-se durante a infância até a menarca. Durante a vida reprodutiva e particularmente na gravidez, a concentração desses microrganismos aumenta.⁽¹⁴⁾

A manutenção do pH vaginal ácido pelos *Lactobacillus* é essencial para a manutenção do microbioma vaginal em equilíbrio (a faixa de normalidade do pH é de 3,8 a 4,5). Eles produzem bacteriocinas que impedem a proliferação de bactérias patogênicas nesse sítio e funcionam também como um componente ativo dos mecanismos de defesa local, promovendo a ativação de linfócitos auxiliares.⁽¹⁵⁾

Mais recentemente foram desenvolvidas técnicas independentes dos meios de cultura para a identificação de bactérias, as quais têm revolucionado o estudo dos microrganismos. Tais técnicas, por meio da amplificação de genes, permitem o estudo de um fragmento do 16S rRNA do DNA do genoma bacteriano. Assim, tem sido possível a identificação de um elevado número de clones bacterianos que eram até então desconhecidos no fluido vaginal de mulheres saudáveis e de mulheres com infecções genitais.⁽¹⁶⁾ Embora tais técnicas sejam mais complexas e dispendiosas do que as que utilizam apenas meios de cultura (e por isso elas têm sido mais utilizadas em pesquisas), a contribuição desses novos conhecimentos, sem dúvida, tem extrema importância para o melhor entendimento dos processos fisiopatológicos que acometem o trato genital.

Um importante avanço possibilitado pela biologia molecular foi a identificação mais detalhada da composição bacteriana da vagina e de diversas espécies de *Lactobacillus*, além do já conhecido *Lactobacillus aci-*

dophilus, como principais constituintes da flora vaginal saudável. Assim, quatro espécies de *Lactobacillus* predominam na vagina de mulheres na idade reprodutiva: *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus inners*, *Lactobacillus jensenii* e *Lactobacillus gasseri*. Por razões ainda não conhecidas, a predominância de uma das espécies é acompanhada pela escassez ou ausência de outras.^(11,16) Também existem diversas diferenças nas propriedades entre *Lactobacillus crispatus* e *Lactobacillus inners*; a predominância de *Lactobacillus crispatus* tem sido associada ao sucesso reprodutivo e a de *Lactobacillus inners*, a maior probabilidade de adventos adversos na gestação.^(17,18)

As adaptações endócrinas e imunes durante a gravidez podem influenciar a ocorrência de vulvovaginites?

O aumento da produção de hormônios pela placenta promove uma série de mudanças sobre a imunidade da gestante. Estudos *in vitro* têm demonstrado que os hormônios esteroides deprimem diversos aspectos da imunidade celular em modelos experimentais, inclusive inibindo a rejeição de enxertos e suprimindo a ativação dos linfócitos. A gonadotrofina coriônica produzida pelo trofoblasto possui ação mínima na supressão da imunidade celular, e níveis fisiológicos da alfafetoproteína secretada pelo fígado fetal para o líquido amniótico podem deprimir as respostas de proliferação de linfócitos T. Embora não haja dúvidas sobre a depressão da imunidade celular durante a gestação, não há consenso sobre a variação quantitativa, distribuição e reatividade de tais células durante esse período. Alguns autores sugerem depleção dos CD4 e aumento dos CD8, enquanto outros afirmam que a atividade das células *natural killer* é deficiente. Durante a gestação, a resposta imune sofre uma transformação importante, de modo a reduzir a atividade inflamatória, com alteração da atividade das células Th1 (pró-inflamatórias) para Th2 (anti-inflamatórias). Essa transformação do predomínio da resposta imune Th1 para Th2 é caracterizada pela diminuição da produção de citocinas, como IL-2 e interferon gama (INF γ), e pelo aumento de IL-4. A ação do complemento também está aumentada durante a gravidez. Com relação à imunidade das células B (imunidade humoral), não foram demonstradas alterações durante o período gestacional.⁽¹⁹⁾

O feto é geneticamente diferente da mãe e, para que não ocorra sua rejeição, são necessárias adaptações tanto da imunidade humoral quanto da imunidade celular. Existem evidências de que a atividade de quimiotaxia e a capacidade de aderência dos leucócitos polimorfonucleares reduzem a partir do segundo trimestre. Esses eventos biológicos poderiam explicar a menor prevalência de doenças autoimunes e a maior suscetibilidade da gestante a certas infecções. De maneira geral, pode-se dizer que na gestante a imunidade humoral permanece inalterada. Considerando a imunidade celular, alguns aspectos são preservados (como reações de imunidade retardada), mas há necessidade de supressão de aspectos seletivos dela para preservar o feto e a gravidez.

Como anteriormente exposto, os conhecimentos sobre a imunidade na gestação ainda são incompletos.⁽¹⁹⁾

O microbioma vaginal sofre alguma adaptação durante a gravidez?

Dentre os vários fatores que atuam sobre o microbioma vaginal da gestante, sobressaem as modificações endócrinas e do sistema imune, as quais promovem modificações extremamente relevantes para o processo reprodutivo.⁽¹⁵⁾ Assim, a imunidade do trato genital feminino desempenha importantes funções: combate aos microrganismos exógenos invasores e tolerância à microflora endógena presente no trato genital.⁽²⁰⁾

Apesar do aumento do estrogênio e da progesterona influenciando o microbioma vaginal, os papéis exatos desses hormônios sobre a imunidade vaginal ainda não estão definitivamente demonstrados.^(21,22) Durante a gestação, o microbioma vaginal sofre alterações no sentido de estabelecer maior estabilidade, ocorrendo menor variabilidade de microrganismos e maior concentração de espécies de *Lactobacillus*.⁽²³⁾ Provavelmente isso ocorre devido a maior produção de estrogênio, o qual induz aumento do glicogênio nas células epiteliais vaginais, o qual é metabolizado em ácido láctico, com conseqüente redução do pH vaginal. A redução do pH vaginal e o aumento da exsudação das paredes vaginais protegem a vagina contra os microrganismos patogênicos.⁽²⁰⁾ No entanto, se esse equilíbrio fino é quebrado, a redução do pH predispõe ao aparecimento de infecções fúngicas e da vaginite citolítica.

Como anteriormente mencionado, as complexas adaptações e alterações na imunidade materna durante a gestação protegem o feto e a mãe contra infecções, ao mesmo tempo que evitam a rejeição fetal pelo organismo materno. O microbioma vaginal interfere com a modulação do sistema imune e também é afetado por ele, o que resulta em maior tolerância a microrganismos. Essa inter-relação envolve aumento de citocinas anti-inflamatórias e iniciação da tolerância a endotoxinas, com conseqüente redução da resposta imune, o que favorece o desenvolvimento adequado da gestação.⁽²³⁾ Por sua vez, alterações da microbiota saudável podem, contrariamente, levar ao aumento de citocinas inflamatórias, com exacerbação da resposta imune e conseqüente indução de sequência de eventos inflamatórios, os quais podem culminar em parto pré-termo.⁽²⁴⁾ Assim, as vulvovaginites e as cervicites, por alterarem o microbioma vaginal, podem ter como conseqüência desfechos gestacionais desfavoráveis, com implicações tanto para o organismo materno quanto para o prognóstico gestacional.⁽¹⁾ No entanto, nem sempre se observa o comprometimento do prognóstico gestacional.⁽²⁵⁾

Como abordar gestantes portadoras de vaginose bacteriana?

Considera-se que a vaginose bacteriana (VB) seja a mais comum entre as disbioses vaginais (alterações da microbiota vaginal), com prevalência global de até 30% entre mulheres

na idade reprodutiva.⁽²⁶⁾ Ela caracteriza-se pela substituição dos *Lactobacillus* spp. por outras espécies bacterianas, em sua maioria anaeróbias.⁽²⁷⁾

Estudos recentes identificaram a possibilidade de formação de um biofilme polimicrobiano aderente às células epiteliais vaginais em mulheres com VB, ausente na maioria dos controles saudáveis. O evento inicial que resulta nessa mudança adversa sobre a microbiota vaginal não está completamente elucidado e tem sido um impedimento significativo tanto para a compreensão da patogênese dessa condição comum quanto para a otimização da prevenção, visto que nenhum dos tratamentos propostos para sua ruptura está liberado para uso em gestantes. Acredita-se que esse biofilme seja um dos principais fatores para explicar falhas de tratamento. Sem a ruptura do biofilme, a tendência é que as intervenções terapêuticas falhem. Da mesma forma, a manutenção do biofilme estaria ligada às recidivas da VB.⁽²⁸⁾

A presença de VB associa-se a maior probabilidade de aquisição e transmissão de agentes sexualmente transmissíveis, como a *Chlamydia trachomatis* e a *Neisseria gonorrhoeae*, existindo evidências consistentes de que ela facilita também a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).⁽²⁹⁾

Quando presente, particularmente no início da gestação, a VB tem sido associada a aumento no risco de abortamento, parto pré-termo, baixo peso ao nascer, necessidade de suporte avançado de vida (neonatal), corioamniorrexe prematura e infecção intrauterina.^(8,30) Entretanto, os resultados referentes ao mau prognóstico gestacional são contraditórios e não se confirmam em importantes publicações.⁽³¹⁾ Certamente os fatores imunes do hospedeiro com suas variações individuais e a virulência específica de cada cepa microbiana envolvida na gênese particular daquele caso de BV em gestantes parecem influenciar a ocorrência de eventos adversos e complicações.⁽³²⁾

A alta taxa de mulheres portadoras assintomáticas de VB representa um problema na prática clínica, principalmente pela associação com outras infecções ou mesmo outras alterações do microbioma vaginal.⁽¹⁾ Como não existem protocolos que recomendem o rastreamento universal da população obstétrica durante o pré-natal, imagina-se que o melhor cenário seja que as mulheres que planejam engravidar estejam com a microbiota vaginal equilibrada, dominada pelos *Lactobacillus* spp.^(27,33) Para isso, seria necessária a avaliação adequada e de fácil execução com exames microscópicos diretos do conteúdo vaginal.

O diagnóstico clínico da VB é baseado na queixa (odor desagradável e corrimento branco fluido) e no exame ginecológico. O exame com espéculo permite confirmar a presença de conteúdo vaginal de aspecto homogêneo, geralmente em pequena quantidade, de coloração esbranquiçada ou acinzentada. Mesmo nos casos de conteúdo vaginal abundante não se observam sinais de inflamação nas paredes vaginais e no colo. É importante lembrar que as modificações gravídicas podem alterar o aspecto do conteúdo vaginal fisiológico, que se apresentará mais fluido e geralmente mais abundante.^(4,27)

Sem dúvida, a queixa mais comum na VB é o odor desagradável (de peixe estragado), que exacerba após a menstruação e após a atividade sexual com ejaculado em fundo de saco vaginal. No entanto, cerca de 50% das mulheres com essa disbiose não apresentam sintomas, o que constitui um desafio para o diagnóstico.⁽³³⁾ Sabe-se que a VB não é causa isolada de disúria, dispareunia, prurido ou sinais de inflamação vaginal como edema ou eritema.⁽⁴⁾

O diagnóstico clínico da VB pode ser confirmado pela presença de pelo menos três dos quatro critérios estabelecidos por Amsel et al.,⁽³⁴⁾ como a seguir: 1) corrimento vaginal branco-acinzentado homogêneo; 2) pH vaginal $\geq 4,5$; 3) teste das aminas positivo; e 4) presença de *clue cells* (também conhecidas como “células-chave” ou “células-guia” para o diagnóstico) no exame microscópico direto do conteúdo vaginal.

Considerando os recursos subsidiários para o diagnóstico da VB, lembra-se da aferição do pH vaginal, o qual se encontra acima de 4,5.⁽³⁵⁾ A fita deve ser própria para aferir pH vaginal, normalmente com variação de 3 a 8. O pH encontra-se elevado devido a depleção acentuada ou ausência de *Lactobacillus* spp., que são os responsáveis pela produção de ácido láctico no meio vaginal. A medida do pH vaginal é realizada colocando-se fita indicadora em contato com o conteúdo vaginal da parede lateral da vagina por aproximadamente 30 segundos e comparando-o com uma escala de cores na própria embalagem da fita. É importante evitar o contato com a cérvix uterina, já que o muco cervical é alcalino e pode alterar a medida do pH. O teste de Whiff (também conhecido como teste das aminas ou teste do cheiro) é útil no diagnóstico. Ele é realizado colocando-se uma gota de conteúdo vaginal em lâmina de vidro, adicionando-se uma gota de solução de hidróxido de potássio a 10%. O teste é considerado positivo quando há a liberação de bioaminas voláteis de odor fétido, característico da VB. Tal odor ocorre porque as bactérias anaeróbias presentes na VB produzem diaminas, que, em contato com solução alcalina, se volatilizam, exalando odor fétido (putrescina, cadaverina e trimetilamina). Um exemplo *in vivo* desse detalhe bioquímico é o que ocorre quando o sêmen (alcalino) entra em contato com o conteúdo vaginal da gestante portadora de VB durante relação sexual com ejaculado em fundo de saco vaginal, exalando cheiro desagradável.⁽⁴⁾

Os critérios de Amsel et al.⁽³⁴⁾ apresentam sensibilidade inferior ao do método que se baseia na coloração do esfregaço vaginal pelo Gram e quantificado segundo os critérios e escores propostos por Nugent et al. (1991)⁽³⁶⁾ para o diagnóstico laboratorial da VB. Até o momento, a análise dos esfregaços vaginais corados pelo método de Gram e avaliados de acordo com o escore de 10 pontos de Nugent et al.⁽³⁶⁾ é considerada como padrão-ouro para esse diagnóstico. Esse escore baseia-se na atribuição de pontos de acordo com a semiquantificação de morfotipos bacterianos presentes nos esfregaços da lâmina e classificam a microbiota como: tipo I (escores 0 a 3), considerada normal; tipo II (escores 4 a 6), considerada intermediária; e tipo III (es-

cores 7 a 10), que indica diagnóstico de VB (Quadro 1).⁽³⁶⁾ Os critérios de quantificação das bactérias no esfregaço foram adaptados e divulgados por Carvalho et al. (2021)⁽³⁷⁾ (Quadro 2).

Quadro 1. Método para avaliação de esfregaços vaginais corados pelo método de Gram no diagnóstico de vaginose bacteriana

Morfologia bacteriana	Pontos por tipo morfológico				
	0	1+	2+	3+	4+
Bacilo Gram (+) Grande (Lactobacilos)	4	3	2	1	0
Bacilo Gram (-) Pequeno	0	1	2	3	4
Bacilo Gram (-) Curvo	0	1 ou 2	3 ou 4	2	2

Fonte: Modificado de Nugent et al. (1991).⁽³⁶⁾

Quadro 2. Quantificação de bactérias em lâmina

0: Ausência de bactérias
1: <1 morfotipo bacteriano presente
2: 1 a 5 morfotipos bacterianos presentes
3: 6 a 30 morfotipos bacterianos presentes
4: 30 ou mais morfotipos bacterianos presentes

Fonte: Carvalho et al. (2021).⁽³⁷⁾

Já é bem estabelecido que a VB é uma disbiose polimicrobiana da microbiota vaginal e que sua composição pode variar entre os diferentes casos. Muitas espécies de microrganismos já foram identificadas como associadas à VB, utilizando-se meios de cultura, dentre as quais se destaca a *Gardnerella vaginalis*. No entanto, as técnicas de pirosequenciamento do RNA ribossômico 16s e as técnicas biomoleculares mais recentemente estudadas (PCR multiplex, NAAT e metagenômica), além de confirmarem as espécies já identificadas por meios de cultura, tais como *Prevotella bivia*, *Mobiluncus curtisii* e *Mycoplasma hominis*, também possibilitaram a detecção de inúmeras espécies bacterianas até então não identificadas, como *Atopobium vaginae*, *Leptotrichia sp.*, *Megasphaera sp.*, *Sneathia sp.*, entre outras.^(38,39) Infelizmente, essas técnicas de biologia molecular ainda não estão disponíveis para a rotina de atendimento clínico.

Para o tratamento da VB, os esquemas propostos demonstram eficácia semelhante e podem ser utilizados durante a gravidez.^(40,41) Assim sendo, a via a ser utilizada deverá levar em consideração a comodidade da paciente, ressaltando que na gestante, se não houver limitação para a via oral, ela será priorizada. A seguir, um sumário das drogas e doses aprovadas para uso:

- Metronidazol 400 mg – por via oral de 12 em 12 horas, durante sete dias;
- Metronidazol 250 mg – dois comprimidos por via oral de 12 em 12 horas, durante sete dias;
- Metronidazol gel vaginal a 0,75% – um aplicador (5 g) por via vaginal durante sete dias;
- Clindamicina 300 mg – por via oral de 12 em 12 horas, durante sete dias;
- Fosfato de clindamicina creme vaginal a 2% – um aplicador por via vaginal (5 g) durante sete dias.

O metronidazol pode ser utilizado desde o primeiro trimestre da gestação, mesmo por via oral, nas doses acima preconizadas. Vale ressaltar que se trata de droga categoria B segundo a classificação do *Food and Drug Administration* (FDA). Em estudo de coorte de gestantes, foi verificado que, apesar de atravessar a placenta, não houve evidência de teratogenicidade ou efeitos mutagênicos do metronidazol. Com essas informações, ele é considerado de baixo risco para gestantes.⁽⁴²⁾ Os efeitos colaterais com metronidazol oral incluem gosto metálico na boca, náuseas e vômitos.⁽⁴¹⁾ De forma geral, apesar desses potenciais efeitos adversos, o metronidazol é bem tolerado pela gestante. Devido ao risco potencial de efeito *disulfiram-like*, a abstinência do álcool durante o tratamento com metronidazol tem sido orientada, mas fica aqui registrado que essa orientação é controversa, visto que a concentração da enzima aldeído desidrogenase não se altera com uso do metronidazol e seus derivados.⁽⁴³⁾

O tratamento da VB durante a gestação tem várias indicações precisas e indiscutíveis, entre elas a melhora clínica das manifestações clínicas da doença, a redução do risco de disseminação sexual do HIV e a melhora do prognóstico de alguns parâmetros perinatais.⁽⁴¹⁾ No entanto, os resultados sobre a redução das taxas de parto pré-termo não se confirmam,⁽⁴⁴⁾ sendo esse o principal argumento para não se indicar a triagem dessa disbiose em gestantes de baixo risco.⁽⁴⁰⁾

O uso de tinidazol não está autorizado durante a gestação por ser classe C pelo FDA. Dados de estudos em animais sugerem que tenha um risco moderado para o feto, embora os estudos em humanos ainda sejam limitados.⁽⁴¹⁾

Recomenda-se fortemente a realização do controle de cura, o qual pode ser feito por meio de várias técnicas, incluindo testes de biologia molecular e coloração pelo Gram, utilizando os critérios de Nugent et al.⁽³⁶⁾ Pesquisa desenvolvida por Sobel et al. (2019)⁽⁴⁵⁾ demonstrou que a maior parte das recorrências ocorre por falta de adesão e uso correto das medicações, o que pode ser detectado fazendo o controle de tratamento. De forma prática, o controle de tratamento se faz em amostra do conteúdo vaginal coletada, em média, 30 dias após o último dia de tratamento. Para essa avaliação, utiliza-se o exame microscópico direto dessa amostra corada pelo método de Gram, utilizando os critérios de Nugent et al.⁽³⁶⁾

Estudos recentes questionam a possibilidade de transmissão sexual da VB, porém até o presente momento ainda não se recomenda o tratamento concomitante do(s) parceiro(s) sexuais, especialmente no primeiro episódio.^(40,46,47)

Como abordar gestantes portadoras de candidíase vulvovaginal?

As espécies do gênero *Candida* são consideradas como comensais em humanos e podem colonizar de forma assintomática as superfícies mucosas dos tratos genital, urinário, respiratório, intestinal, bem como a cavidade oral, unhas, couro cabeludo e pele. Entretanto, em determinadas circunstâncias, o fungo deixa de ser um comensal assintomático para causar infecção. A candidíase é, portanto,

considerada uma infecção oportunista que causa doença a depender das condições do hospedeiro. A resposta imune e os *Lactobacillus* são responsáveis por manter o equilíbrio da flora vaginal, mas qualquer modificação no meio pode levar a proliferação e infecção fúngica.⁽⁴¹⁾

Conhecida como causa frequente de vulvovaginite, acredita-se que 75% das mulheres experimentarão pelo menos um episódio de candidíase durante a vida. Em mulheres não gestantes, a espécie de fungo mais comumente isolada em casos de vulvovaginites é a *Candida albicans* (70% a 89%), seguida por espécies não *albicans* como a *Candida glabrata* (4,5% a 20%) e outras com menor frequência como a *Candida tropicalis* (2,7% a 7,5%), a *Candida parapsilosis* (2,1% a 4,3%) e a *Candida krusei* (0,9% a 4,2%).^(48,49)

Premissa que se baseia em fatos indica que a gestação predis põe à candidíase vulvovaginal, evento que decorre das alterações hormonais, da maior umidade local, das alterações imunológicas características do estado gravídico e das mudanças da microbiota vaginal, que alteram o pH nesse sítio.⁽⁵⁰⁾ Outros fatores de risco são diabetes, imunossupressão, uso de glicocorticoides, antibióticos e alguns hábitos pessoais, como uso de vestes de tecido espesso (reduzindo a ventilação genital), dietas ricas em açúcar e estresse.⁽⁴⁸⁾

Existem controvérsias sobre a influência da vulvovaginite por *Candida* sobre o prognóstico gestacional. Enquanto alguns autores não confirmaram essa associação,⁽⁵¹⁾ outros associam a candidíase ao trabalho de parto pré-termo,^(52,53) deixando aberta a discussão sobre essa eventual associação.

O quadro clínico da vulvovaginite fúngica caracteriza-se principalmente por prurido de intensidade variável e corrimento genital, geralmente esbranquiçado. Sintomas como desconforto e/ou dor, disúria e dispareunia também podem estar presentes, dependendo da intensidade do processo inflamatório. No exame ginecológico é frequente serem observados hiperemia vulvar, edema e, eventualmente, fissuras. Deve-se lembrar que as modificações do trato genital características do período gestacional podem tornar os sintomas ainda mais desconfortáveis.^(4,41)

Sintomas alérgicos podem manifestar-se no trato genital como prurido e corrimento, o que é facilmente confundido com a candidíase, inclusive durante o período gestacional. Por vezes o aumento de fluxo vaginal, que ocorre na gestação em consequência das modificações no trato genital, pode causar certo grau de desconforto, levando erroneamente à suspeita de candidíase, daí a necessidade da confirmação da presença do fungo para o diagnóstico dessa afecção. Estudo em gestantes brasileiras mostrou que na maioria dos casos a infecção fúngica é pela espécie *albicans* e que a porcentagem de diagnósticos clínicos errôneos, nos quais não houve crescimento de fungo na cultura em meio de Sabouraud, é significativa.⁽⁵⁴⁾ Outras condições que podem ser confundidas com candidíase são a vaginose citolítica, o líquen escleroso e outras dermatoses vulvares.⁽³⁾ O exame especular mostra hiperemia da mucosa vaginal e presença de conteúdo vaginal esbranquiçado, em quantidade variável, de aspecto espesso ou flocular, geralmente aderido à parede vaginal.⁽⁴⁾

Como afirmado anteriormente, o diagnóstico clínico deve sempre ser confirmado na gravidez pela presença de fungos,⁽⁴¹⁾ podendo ser utilizados os seguintes recursos: 1) o pH vaginal encontra-se geralmente abaixo de 4,5; 2) com o exame a fresco, colocando-se em lâmina de vidro uma gota de conteúdo vaginal e uma gota de hidróxido de potássio a 10%, observa-se a presença de pseudo-hifas e/ou leveduras agrupadas e blastoconídeos; 3) a bacterioscopia utilizando a coloração de Gram permite identificar os elementos fúngicos anteriormente citados; 4) a cultura em meios específicos (Sabouraud ou Nickerson) permite o isolamento do fungo, a identificação de sua espécie e eventual realização do antifungograma, recomendável nos casos recorrentes.⁽⁴⁾ É importante lembrar da possibilidade do diagnóstico de vaginose citolítica, outra alteração não infecciosa decorrente da redução do pH vaginal.⁽⁵⁵⁾

O exame a fresco possui sensibilidade em torno de 50%-60%, dependendo da experiência do profissional para fazer a leitura da lâmina. Assim, o bom senso e a necessidade clínica orientarão o progresso na solicitação de exames. A positividade do exame a fresco dispensa a continuidade na investigação. Entretanto, se for negativo e existirem sintomas, está indicada a continuidade do processo diagnóstico com a bacterioscopia pelo Gram. A cultura em meio específico normalmente é reservada para os casos de recorrência, permitindo identificar a espécie fúngica e a realização do antifungograma. Os testes utilizando recursos de biologia molecular têm sido utilizados apenas para pesquisas.⁽⁴⁾

O tratamento da candidíase não recorrente durante a gravidez deve ser realizado preferencialmente com imidazólicos tópicos, preferindo-se os tratamentos com duração de sete dias ou mais. Entre as opções terapêuticas disponíveis, os medicamentos mais utilizados são o clotrimazol (creme a 1%, durante sete dias), miconazol (creme a 2%, de 7 a 14 dias) e nitrato de isoconazol (creme a 1%, durante sete dias). Desejando utilizar tratamentos mais curtos (três dias com creme ou óvulo vaginal em dose única), existem cremes e óvulos com concentrações maiores disponíveis no mercado, mas eles geralmente causam muito desconforto para a gestante. No entanto, eles podem ser uma opção para uso em não gestantes.⁽⁴⁾

Existem controvérsias com relação ao uso com segurança de antifúngicos por via oral durante a gravidez. Segundo alguns estudos, apesar de o fluconazol oral não ser a droga de primeira escolha no tratamento da candidíase durante o período gestacional, não foi evidenciado aumento do risco de malformação em fetos de gestantes expostas à droga no primeiro trimestre.⁽⁵⁶⁾ Entretanto, estudos com animais sugerem que altas doses de fluconazol podem ser embriotóxicas e teratogênicas, causando malformações, tais como fenda palatina, anormalidades cardíacas e anormalidades esqueléticas.^(57,58) Assim, não existem até o momento protocolos em humanos que tenham como base estudos controlados avaliando o uso do fluconazol durante a gestação.

Em relação ao tratamento das espécies de *Candida* não *albicans* em gestantes, as orientações são para o uso de

nistatina (creme vaginal durante 14 dias). O uso de óvulos vaginais do ácido bórico é bastante eficaz contra essas espécies fúngicas, mas é contraindicado em gestantes.⁽⁵⁹⁾ Para a *Candida krusei*, a resposta terapêutica ao clotrimazol ou miconazol tópico é considerada satisfatória.

Consideram-se como recorrência mais de três episódios confirmados de candidíase em um ano. Uma associação frequente de casos de repetição da candidíase é o controle inadequado da glicemia em gestantes com algum grau de alteração do metabolismo glicídico. Um dos maiores problemas na recorrência da candidíase em gestantes está ligado à limitação dos medicamentos por via oral e à limitação em identificar outras espécies de *Candida* não *albicans*. Identificando-se essas espécies menos frequentes, o uso de nistatina creme (por 21 dias) pode ajudar na resolução do problema.⁽⁶⁰⁾ Outra opção é o prolongamento intermitente do clotrimazol ou miconazol, em uso intravaginal três vezes por semana, até o término da gravidez.⁽⁵⁹⁾

Não há evidências que suportem o tratamento da parceria sexual masculina assintomática.⁽⁴⁰⁾ Algumas vezes o homem desenvolve uma reação de hipersensibilidade ao fungo após a relação sexual, com sensação de prurido e ardor, associados a hiperemia do pênis. O tratamento, nesse caso, inclui eliminar o fungo do trato genital feminino. O homem não se beneficia do uso tópico de imidazólicos, mas em casos sintomáticos pode ser prescrito corticoide de baixa potência à base de hidrocortisona a 2%.^(60,61)

Como abordar gestantes portadoras de tricomoníase?

A tricomoníase vaginal é causada por *Trichomonas vaginalis*, um protozoário móvel, flagelado e anaeróbio facultativo, e considerada uma infecção de transmissão sexual. Na gravidez, a prevalência é variável (3,9% a 24,6%) dependendo do método diagnóstico utilizado e da população avaliada.⁽⁶²⁾ Considera-se que ter parceria sexual múltipla, ser profissional do sexo, fazer uso inconsistente de preservativo com parceria sexual de risco, usar drogas ilícitas, ter história atual ou prévia de infecção sexualmente transmissível ou ter contato com pessoas privadas de liberdade são fatores que se associam fortemente com essa infecção.⁽⁶³⁾

Recentemente, foi descrita a associação simbiótica entre o *Trichomonas vaginalis* e determinadas bactérias, mais precisamente da classe *Mollicutes*, gênero *Mycoplasma*. O *Mycoplasma hominis* e o *Ureaplasma urealyticum* poderiam interagir com o protozoário, ganhar a cavidade amniótica e causar quadros infecciosos potencialmente mais graves, podendo culminar em desfecho gestacional adverso como trabalho de parto pré-termo e corioamnionite.⁽⁶³⁾ Nesse caso o parasita protegeria as bactérias do reconhecimento pelo sistema imune, além de aumentar a virulência de ambos. Recentemente a expressão “cavalo de Troia” foi utilizada para abordar essa associação entre o *Trichomonas vaginalis* e determinados *Mollicutes*.^(64,65)

Além de complicações ginecológicas que envolvem a ocorrência de doença inflamatória pélvica, evolução des-

favorável da infecção HPV e aumento da vulnerabilidade biológica ao HIV,⁽⁶⁶⁾ a tricomoníase também está associada a complicações obstétricas.⁽⁶⁷⁾ Uma recente revisão sistemática e metanálise apontou que a tricomoníase é significativamente associada a múltiplos resultados adversos no nascimento, incluindo parto pré-termo, baixo peso ao nascer e ruptura prematura das membranas.⁽⁶⁸⁾ No entanto, a associação da tricomoníase com algumas dessas complicações não é universalmente aceita.⁽⁶⁹⁾

Sabe-se que a tricomoníase genital pode ser tanto assintomática quanto sintomática, o que ocorre em percentuais variados. Na prática, a presença assintomática do *Trichomonas vaginalis* é detectada casualmente em esfregaços de conteúdo vaginal obtidos por outros motivos ou até em amostras urinárias. Esses percentuais mais elevados de casos assintomáticos derivam de pesquisas utilizando plataformas de biologia molecular. Considerando os casos sintomáticos de tricomoníase, eles são diagnosticados com base nas manifestações clínicas lideradas pelo corrimento vaginal bolhoso amarelo-esverdeado, profuso e com odor desagradável.⁽⁷⁰⁾ Muitas vezes, esse quadro clínico inclui também irritação vulvar intensa, quadros de uretrite e inflamação das glândulas de Skene. Em alguns casos de agressão cervical mais acentuada, a ectocérvice pode apresentar-se hiperemiada e com pontos vermelhos. A agressão tissular pode ser detectada com o teste com iodo (teste de Schiller), o qual evidencia a ectocérvice corada irregularmente com o característico “aspecto tigróide” no momento do exame especular.⁽⁴⁰⁾ O pH vaginal, em geral, estará maior que 5,0 e o teste de aminas, frequentemente positivo, caracterizando colapso da microbiota lactobacilar comum, dando lugar a outros grupos bacterianos anaeróbios capazes de produzir gases (bolhas) e bioaminas voláteis. A diferença básica entre tricomoníase e VB é que na tricomoníase o epitélio cervicovaginal apresenta sinais inflamatórios.⁽⁴⁾

Quando presentes, os achados clínicos da tricomoníase devem levar à suspeita diagnóstica, que invariavelmente deve ser confirmada identificando-se o protozoário. O exame microscópico direto do conteúdo vaginal em solução salina constitui recurso diagnóstico de rápida e fácil execução e custo efetivo.⁽⁴⁾ No entanto, apresenta baixa sensibilidade (50% a 65%), com pior desempenho quando utilizado em populações de baixa prevalência dessa infecção. Embora esse exame não seja adequado para o diagnóstico da tricomoníase, infelizmente é o único disponível em muitos serviços de assistência pré-natal. A presença de *Trichomonas vaginalis* no exame de urina tipo 1 ou na colpocitologia oncótica indica o tratamento da gestante e de sua(s) parceria(s), mesmo em casos assintomáticos.⁽⁴¹⁾ Na prática diária, a falta de acesso aos exames promove campo propício para a prática do diagnóstico sintomático,⁽⁴⁰⁾ apesar da reconhecida e elevada taxa de erros diagnósticos e terapêuticos.

A cultura em meio específico (meio líquido de Diamond) tem sensibilidade entre 75% e 96%, porém é de execução trabalhosa, dispendiosa e demorada (cinco a sete

dias para o resultado final), sem utilidade na prática diária. Alternativa interessante, considerada padrão-ouro, é a realização de testes de amplificação de ácido nucleico (*nucleic acid amplification tests* – NAAT), mas ainda de acesso restrito em nosso meio.^(41,71)

O rastreamento durante a gravidez não tem sido recomendado como rotina pré-natal, muito provavelmente devido à heterogeneidade dos métodos utilizados nos estudos até então avaliados e aos tratamentos muitas vezes instituídos tardiamente, revelando a urgente necessidade de novos estudos com melhor delineamento científico e rigor metodológico.^(2,40,41,71)

Para o tratamento da tricomoníase vaginal em gestantes, prefere-se o metronidazol por via oral.^(40,41) Apesar de haver indicações com tratamento em dose única, visando melhorar a adesão (metronidazol 2 g por via oral em dose única), os tratamentos de sete dias são mais eficazes.⁽⁷¹⁾ Ele pode ser utilizado nos seguintes esquemas: metronidazol 500 mg via oral de 12 em 12 horas por sete dias ou metronidazol 400 mg via oral de 12 em 12 horas por sete dias, esquemas com efetividade similar. O tratamento com metronidazol em dose única provoca mais efeitos adversos, tais como gosto metálico na boca e náusea/vômitos, e com maior intensidade. Esquemas posológicos com metronidazol 500 ou 400 mg por via oral de 12 em 12 horas por sete dias apresentam a vantagem de serem mais tolerados, visto que a taxa de efeitos adversos é menor. Esse esquema prolongado de tratamento também está indicado em caso de diagnóstico concomitante de VB ou quando se tratar de gestante vivendo com o HIV.

O tinidazol ou o secnidazol não devem ser usados em gestantes. Por tratar-se de infecção sexualmente transmissível clássica, deve-se tratar obrigatoriamente todo o elenco sexual envolvido.⁽⁴⁰⁾ Para os parceiros, está liberado o uso de metronidazol (2 g por via oral em dose única) ou de seus derivados. Para os parceiros, os tratamentos em dose única ganham em adesão.

Deve-se recomendar o uso de métodos de barreira para a prática sexual durante o tratamento e até sete dias após. Por tratar-se de infecção sexualmente transmissível, recomenda-se a realização de painel sorológico concomitante com testes para hepatites B e C, sífilis e HIV.^(71,72) Além disso, vale lembrar a importância do controle de cura microbiológico 30 dias após o final do tratamento.

Os probióticos estão indicados para tratamento das vulvovaginites em gestantes?

Ainda não existe consenso de que o uso de probióticos utilizados para recomposição da microbiota vaginal de gestantes seja realmente eficaz nesse período e que possa prevenir o trabalho de parto pré-termo. Também não existe consenso sobre o uso de probióticos referente a doses, especificidade e seus efeitos sobre a microbiota vaginal.^(73,74) Não há como esperar que a simples substituição de microrganismos sem considerar variáveis do hospedeiro tenha sucesso sustentado.⁽⁷⁵⁾ Na reali-

dade, a ciência ainda carece de estudos que consigam sustentar a indicação de probióticos no controle das vulvovaginites de forma geral.⁽⁷⁶⁾ Se o ambiente vaginal não foi propício para manutenção do microbioma original, sua substituição exógena sem atuar sobre fatores ligados ao hospedeiro alimentará as taxas de insucesso dessa estratégia.

Existem vantagens de incluir o parceiro na assistência pré-natal visando ao controle das vulvovaginites?

Incluir o parceiro mais ativamente no acompanhamento pré-natal facilitará o manejo das vulvovaginites e permitirá o desenvolvimento de estratégias mais abrangentes de prevenção dessas infecções e, conseqüentemente, a melhora das taxas de saúde perinatal. Além de oferecer ao parceiro testes para diagnóstico e condições de tratamento de infecções sexualmente transmissíveis, sua inserção na assistência pré-natal proporcionará uma oportunidade ao médico de orientá-lo sobre a profilaxia e a importância das vulvovaginites na evolução da gravidez e da saúde do recém-nascido.⁽⁷⁷⁾

Considerações finais

Embora as infecções vaginais sejam objeto de estudos cujos resultados orientam seu diagnóstico correto, na prática a maioria dos tocoginecologistas não segue essas premissas e baseia-se apenas nas queixas e nas características físicas do conteúdo vaginal (diagnóstico sintromico). No entanto, sabe-se que essas manifestações clínicas durante a gravidez não são específicas e, frequentemente, induzem a erros diagnósticos. Pode-se considerar que o período gestacional, com suas modificações peculiares, torna a abordagem das queixas referentes aos corrimentos vaginais um desafio adicional, e muitas vezes se deixa de considerar as particularidades do microbioma vaginal da gestante portadora de uma eventual infecção ou disbiose nesse sítio.

A investigação adequada dos corrimentos vaginais implica a utilização de métodos de baixo custo e fácil execução, porém ainda não incorporados de forma rotineira nos consultórios de pré-natal. A banalização do diagnóstico e o uso de terapias polivalentes, sem especificidade, colaboram para o desequilíbrio da microbiota vaginal, prolongando indefinidamente o problema. A anamnese cuidadosa associada ao exame clínico adequado e a exames complementares, tais como medida de pH vaginal, teste das aminas e bacterioscopia a fresco e corada pelo Gram, é capaz de diagnosticar com elevada taxa de acerto a causa do corrimento vaginal, possibilitando sua abordagem de forma efetiva. Isso evitaria tratamentos inadequados e complicações maternas e gestacionais, a exemplo da prematuridade.

Além do diagnóstico adequado da VB utilizando os critérios de Amsel et al.⁽³⁴⁾ e o escore de Nugent et al.,⁽³⁶⁾ o tratamento da VB com metronidazol por sete dias permite excelentes taxas de cura e baixos percentuais de recorrência, sendo, portanto, o tratamento de eleição.

Considerando as infecções fúngicas, observa-se que a abordagem clínica isolada do corrimento vaginal, além de

não resolver o problema, poderá trazer complicações para a saúde da mulher. Soma-se a essa limitação o uso indiscriminado e inadequado de antifúngicos e/ou antibióticos, situação que claramente favorece o desequilíbrio da microbiota vaginal, predispondo a recorrência da infecção, frequentemente mais grave que o episódio inicial. Sabe-se que a existência de problemas não infecciosos que cursam com corrimento vaginal e automedicação é uma situação frequente e que pode transformar a candidíase vulvovaginal em uma afecção de difícil abordagem. Por isso, o exame microscópico, a cultura e o fungigrama devem (escalonadamente) fazer parte do arsenal diagnóstico da candidíase, e o tratamento em gestantes deve ser vaginal, utilizando miconazol, clotrimazol ou isoconazol. Identificando-se candidíase não *albicans*, a nistatina é a opção terapêutica. Alerta-se para o controle de fatores predisponentes da candidíase.

Sabe-se que, do ponto de vista prático, o exame a fresco é o recurso laboratorial mais utilizado para corroborar as manifestações clínicas da tricomoníase genital. A despeito da sensibilidade e especificidade elevada dos testes de biologia molecular, eles ainda não são acessíveis para mulheres que dependem de cuidado pelo setor público em nosso país. Para o tratamento, a indicação é o uso do metronidazol por via oral por sete dias, reservando os seus derivados ou mesmo o metronidazol em dose única para o tratamento obrigatório da parceria sexual.

Considerações finais

Incluir o homem mais ativamente no acompanhamento pré-natal pode melhorar a adesão dele ao tratamento e o seu respeito à abstinência sexual durante o tratamento, facilitando o manejo das vulvovaginites. Isso permitirá também o desenvolvimento de estratégias mais abrangentes de prevenção dessas infecções e, secundariamente, também da prematuridade.

Referências

- Wang W, Hao J, An R. Abnormal vaginal flora correlates with pregnancy outcomes: a retrospective study from 737 pregnant women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2022;272:64-8. doi: 10.1016/j.ejogrb.2022.03.013
- Farr A, Kiss H, Hagmann M, Marschalek J, Husslein P, Petricevic L. Routine use of an antenatal infection screen-and-treat program to prevent preterm birth: long-term experience at a tertiary referral center. *Birth.* 2015;42(2):173-80. doi: 10.1111/birt.12154
- Linhares IM, Amaral RL, Robial R, Eleutério J Jr. Vaginites e vaginoses. In: Fernandes CE, Sá MF, editores. *Tratado de ginecologia da Febrasgo*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2019. p. 266-78.
- Duarte G. Diagnóstico e conduta nas infecções ginecológicas e obstétricas. Ribeirão Preto: FUNPEC; 2004.
- Mor G, Aldo P, Alvero AB. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(8):469-82. doi: 10.1038/nri.2017.64
- Peterson LS, Stelzer IA, Tsai AS, Ghaemi MS, Han X, Ando K, et al. Multiomic immune clockworks of pregnancy. *Semin Immunopathol.* 2020;42(4):397-412. doi: 10.1007/s00281-019-00772-1
- Gondo F, Silva MG, Polettini J, Tristão AR, Peracoli JC, Witkin SS, et al. Vaginal flora alterations and clinical symptoms in low-risk pregnant women. *Gynecol Obstet Invest.* 2011;71(3):158-62. doi: 10.1159/000316051
- Kenfack-Zanguim J, Kenmoe S, Bowo-Ngandji A, Kenfack-Momo R, Ebogo-Belobo JT, Kengne-Ndé C, et al. Systematic review and meta-analysis of maternal and fetal outcomes among pregnant women with bacterial vaginosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2023;289:9-18. doi: 10.1016/j.ejogrb.2023.08.013

- March of Dimes, The Partnership for Maternal, Newborn & Child Health, Save the Children, World Health Organization; Howson CP, Kinney MV, Lawn JE, editors. *Born too soon: the global action report on preterm birth*. Geneva: WHO; 2012 [cited 2023 Oct 2]. Available from: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/44864/9789241503433_eng.pdf?sequence=1
- Witkin SS, Moron AF, Ridenhour BJ, Minis E, Hatanaka A, Sarmento SG, et al. Vaginal biomarkers that predict cervical length and dominant bacteria in the vaginal microbiomes of pregnant women. *mBio.* 2019;10(5):e02242-19. doi: 10.1128/mBio.02242-19
- Lamont RF, Sobel JD, Akins RA, Hassan SS, Chaiworopongsa T, Kusanovic JP, et al. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques. *BJOG.* 2011;118(5):533-49. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02840.x
- Ledger WJ. *Microbiology of the vagina*. In: Ledger WJ, Witkin SS. *Vulvovaginal infections*. 2nd ed. Boca Raton: CRC; 2016. p.1-5.
- Romero R, Reis KR, Gomez-Lopez N, Winters AD, Panzer JJ, Lin H, et al. The vaginal microbiota of pregnant women varies with gestational age, maternal age, and parity. *Microbiol Spectr.* 2023;11(4):e0342922. doi: 10.1128/spectrum.03429-22
- Gonçalves AK, Giraldo PC, Cornetta MC, Linhares IM, Amaral RL. Mecanismos de defesa vaginal. In: Martins NV, Ribalta JC, editores. *Patologia do trato genital inferior: diagnóstico e tratamento*. 2a ed. São Paulo: Roca; 2014. p. 59-62.
- Santacroce L, Palmirotta R, Bottalico L, Charitos IA, Colella M, Topi S, et al. Crosstalk between the resident microbiota and the immune cells regulates female genital tract health. *Life (Basel).* 2023;13(7):1531. doi: 10.3390/life13071531
- Zhou X, Bent SJ, Schneider MG, Davis CC, Islam MR, Forney LJ. Characterization of vaginal microbial communities in adult healthy women using cultivation-independent methods. *Microbiology.* 2004;150(Pt 8):2565-73. doi: 10.1099/mic.0.26905-0
- Borgdorff H, Armstrong SD, Tytgat HL, Xia D, Ndaiyisaba GF, Wastling JM, et al. Unique insights in the cervicovaginal lactobacillus iners and L. crispatus proteomes and their association with microbiota dysbiosis. *PLoS One.* 2016;11(3):e0150767. doi: 10.1371/journal.pone.0150767
- Leizer J, Nasioudis D, Forney LJ, Schneider GM, Gliniewicz K, Voester A, et al. Properties of epithelial cells and vaginal secretions in pregnant women when lactobacillus crispatus or lactobacillus iners dominate the vaginal microbiome. *Reprod Sci.* 2018;25(6):854-60. doi: 10.1177/1933719117698583
- Abu-Raya B, Michalski C, Sadarangani M, Lavoie PM. Maternal immunological adaptation during normal pregnancy. *Front Immunol.* 2020;11:575197. doi: 10.3389/fimmu.2020.575197
- Mossop H, Linhares IM, Bongiovanni AM, Ledger WJ, Witkin SS. Influence of lactic acid on endogenous and viral RNA-induced immune mediator production by vaginal epithelial cells. *Obstet Gynecol.* 2011;118(4):840-6. doi: 10.1097/AOG.0b013e31822da9e9
- Wira CR, Fahey JV, Rodriguez-Garcia M, Shen Z, Patel MV. Regulation of mucosal immunity in the female reproductive tract: the role of sex hormones in immune protection against sexually transmitted pathogens. *Am J Reprod Immunol.* 2014;72(2):236-58. doi: 10.1111/aji.12252
- Romero R, Hassan SS, Gajer P, Tarca AL, Fadrosh DW, Nikita L, et al. The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. *Microbiome.* 2014;2(1):1-19. doi: 10.1186/2049-2618-2-4
- Ramos BA, Kanninen TT, Sisti G, Witkin SS. Microorganisms in the female genital tract during pregnancy: tolerance versus pathogenesis. *Am J Reprod Immunol.* 2015;73(5):383-9. doi: 10.1111/aji.12326
- Nuriel-Ohayon M, Neuman H, Koren O. Microbial changes during pregnancy, birth, and infancy. *Front Microbiol.* 2016;7:1031. doi: 10.3389/fmicb.2016.01031
- Hu CY, Li FL, Hua XG, Jiang W, Zhang XJ. Longitudinal trajectory of vulvovaginal candidiasis, trichomoniasis, and bacterial vaginosis during pregnancy as well as the impact on pregnancy outcomes: a preliminary study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(21):3612-7. doi: 10.1080/14767058.2018.1469125
- Marconi C, Duarte MT, Silva DC, Silva MG. Prevalence of and risk factors for bacterial vaginosis among women of reproductive age attending cervical screening in southeastern Brazil. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;131(2):137-41. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.05.016
- Reiter S, Sapdt SK. Bacterial vaginosis: a primer for clinicians. *Postgrad Med.* 2019;131(1):8-18. doi: 10.1080/00325481.2019.1546534
- Sousa LG, Pereira SA, Cerca N. Fighting polymicrobial biofilms in bacterial vaginosis. *Microb Biotechnol.* 2023;16(7):1423-37. doi: 10.1111/1751-7915.14261
- Atashili J, Poole C, Ndumbe PM, Adimora AA, Smith JS. Bacterial vaginosis and HIV acquisition: a meta-analysis of published studies. *AIDS.* 2008;22(12):1493-501. doi: 10.1097/QAD.0b013e3283021a37

30. Kindinger LM, Bennett PR, Lee YS, Marchesi JR, Smith A, Cacciatore S, et al. The interaction between vaginal microbiota, cervical length, and vaginal progesterone treatment for preterm birth risk. *Microbiome*. 2017;5(1):6. doi: 10.1186/s40168-016-0223-9
31. US Preventive Services Task Force; Owens DK, Davidson KW, Krist AH, Barry MJ, Cabana M, et al. Screening for bacterial vaginosis in pregnant persons to prevent preterm delivery: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2020;323(13):1286-92. doi: 10.1001/jama.2020.2684
32. Nasioudis D, Linhares IM, Ledger WJ, Witkin SS. Bacterial vaginosis: a critical analysis of current knowledge. *BJOG*. 2017;24(1):61-9. doi: 10.1111/1471-0528.14209
33. Hoffmann E, Vánca S, Váradi A, Hegyi P, Nagy R, Hamar B, et al. Routine screening of abnormal vaginal flora during pregnancy reduces the odds of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2023;13(1):13897. doi: 10.1038/s41598-023-40993-x
34. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen KC, Eschenbach D, Holmes KK. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiological associations. *Am J Med*. 1983;74(1):14-22. doi: 10.1016/0002-9343(83)91112-9
35. Brown H, Drexler M. Improving the diagnosis of vulvovaginitis: perspectives to align practice, guidelines, and awareness. *Popul Health Manag*. 2020;23(S1):S3-S12. doi: 10.1089/pop.2020.0265
36. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Microbiol*. 1991;29(2):297-301. doi: 10.1128/jcm.29.2.297-301.1991
37. Carvalho NS, Eleutério Júnior J, Travassos AG, Santana LB, Miranda AE. Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecções que causam corrimento vaginal. *Epidemiol Serv Saúde*. 2021;30(spe1):e2020593. doi: 10.1590/S1679-4974202100007.esp1
38. Muzny CA, Cerca N, Elnaggar JH, Taylor CM, Sobel JD, Van Der Pol B. State of the art for diagnosis of bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol*. 2023;61(8):e0083722. doi: 10.1128/jcm.00837-22
39. Theis KR, Florova V, Romero R, Borisov AB, Winters AD, Galaz J, et al. Sneathia: an emerging pathogen in female reproductive disease and adverse perinatal outcomes. *Crit Rev Microbiol*. 2021;47(4):517-42. doi: 10.1080/1040841X.2021.1905606
40. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2020 [cited 2023 Aug 5]. Available from: https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/wp-content/uploads/2020/08/pcdt_ist_final_revisado_020420.pdf
41. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021;70(4):1-187. doi: 10.15585/mmwr.mm7004a1
42. Sheehy O, Santos F, Ferreira E, Berard A. The use of metronidazole during pregnancy: a review of evidence. *Curr Drug Saf*. 2015;10(2):170-9. doi: 10.2174/157488631002150515124548
43. Mergenhagen KA, Wattengel BA, Skelly MK, Clark CM, Russo TA. Fact versus fiction: a review of the evidence behind alcohol and antibiotic interactions. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(3):e02167-19. doi: 10.1128/AAC.02167-19
44. Klebanoff MA, Schuit E, Lamont RF, Larsson PG, Odendaal HJ, Ugwumadu A, et al. Antibiotic treatment of bacterial vaginosis to prevent preterm delivery: systematic review and individual participant data meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2023;37(3):239-51. doi: 10.1111/ppe.12947
45. Sobel JD, Kaur N, Woznicki NA, Boikov D, Aguin T, Gill G, et al. Prognostic indicators of recurrence of bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol*. 2019;57(5):e00227-19. doi: 10.1128/JCM.00227-19
46. Mehta SD. Systematic review of randomized trials of treatment of male sexual partners for improved bacterial vaginosis outcomes in women. *Sex Transm Dis*. 2012;39(10):822-30. doi: 10.1097/OLQ.0b013e3182631d89
47. Mehta SD, Zhao D, Green SJ, Aguing W, Otieno F, Bhaumik R, et al. The microbiome composition of a man's penis predicts incident bacterial vaginosis in his female sex partner with high accuracy. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:433. doi: 10.3389/fcimb.2020.00433
48. Gonçalves B, Ferreira C, Alves CT, Henriques M, Azeredo J, Silva S. Vulvovaginal candidiasis: epidemiology, microbiology and risk factors. *Crit Rev Microbiol*. 2016;42(6):905-27. doi: 10.3109/1040841X.2015.1091805
49. Sangaré I, Sirima C, Bamba S, Zida A, Cissé M, Bazié WW, et al. Prevalence of vulvovaginal candidiasis in pregnancy at three health centers in Burkina Faso. *J Mycol Med*. 2018;28(1):186-92. doi: 10.1016/j.mycmed.2017.08.006
50. Aguin TJ, Sobel JD. Vulvovaginal candidiasis in pregnancy. *Curr Infect Dis Rep*. 2015;17(6):462. doi: 10.1007/s11908-015-0462-
51. Gigi RM, Buitrago-García D, Taghavi K, Dunaiski CM, van de Wijgert JH, Peters RP, et al. Vulvovaginal yeast infections during pregnancy and perinatal outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMC Womens Health*. 2023;23(1):116. doi: 10.1186/s12905-023-02258-7
52. Roberts CL, Algert CS, Rickard KL, Morris JM. Treatment of vaginal candidiasis for the prevention of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2015;4:31. doi: 10.1186/s13643-015-0018-2
53. Holzer I, Farr A, Kiss H, Hagmann M, Petricevic L. The colonization with *Candida* species is more harmful in the second trimester of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;295(4):891-5. doi: 10.1007/s00404-017-4331-y
54. Brandão LD, Boniek D, Stoianoff MA, Mata FM, Azevedo PR, Fernandes JV, et al. Prevalence and antifungal susceptibility of *Candida* species among pregnant women attending a school maternity at Natal, Brazil. *Lett Appl Microbiol*. 2018;67(3):285-91. doi: 10.1111/lam.13034
55. Kraut R, Carvalho FD, Golonka R, Campbell SM, Rehmani A, Babenko O, et al. Scoping review of cytolytic vaginosis literature. *PLoS One*. 2023;18(1):e0280954. doi: 10.1371/journal.pone.0280954
56. Carter TC, Druschel CM, Romitti PA, Bell EM, Werler MM, Mitchell AA. National birth defects prevention study. Antifungal drugs and the risk of selected birth defects. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(2):191.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2007.08.044
57. Zhu Y, Bateman BT, Gray KJ, Hernandez-Diaz S, Mogun H, Straub L, et al. Oral fluconazole use in the first trimester and risk of congenital malformations: population based cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1494. doi: 10.1136/bmj.m1494
58. Zhang Z, Zhang X, Zhou YY, Jiang CM, Jiang HY. The safety of oral fluconazole during the first trimester of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2019;126(13):1546-52. doi: 10.1111/1471-0528.15913
59. Acs N, Bányhidy F, Puhó E, Czeizel AE. Teratogenic effects of vaginal boric acid treatment during pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006;93(1):55-6. doi: 10.1016/j.ijgo.2005.12.031
60. Satora M, Grunwald A, Zaremba B, Frankowska K, Żak K, Tarkowski R, et al. Treatment of vulvovaginal candidiasis—an overview of guidelines and the latest treatment methods. *J Clin Med*. 2023;12(16):5376. doi: 10.3390/jcm12165376
61. Sobel JD. *Candida* vulvovaginitis in adults: treatment of acute infection. 2023 [cited 2023 Apr 15]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/candida-vulvovaginitis-treatment>
62. Rowley J, Vander Hoorn S, Korenromp E, Low N, Unemo M, Abu-Raddad LJ, et al. Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016. *Bull World Health Organ*. 2019;97(8):548-62. doi: 10.2471/BLT.18.228486
63. Miyoshi Y, Suga S, Sugimi S, Kurata N, Yamashita H, Yasuhi I. Vaginal ureaplasma urealyticum or mycoplasma hominis and preterm delivery in women with threatened preterm labor. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(5):878-883. doi: 10.1080/14767058.2020.1733517
64. Thu TT, Margarita V, Cocco AR, Marongiu A, Dessi D, Rappelli P, et al. *Trichomonas vaginalis* transports virulent mycoplasma hominis and transmits the infection to human cells after metronidazole treatment: a potential role in bacterial invasion of fetal membranes and amniotic fluid. *J Pregnancy*. 2018;2018:5037181. doi: 10.1155/2018/5037181
65. Margarita V, Fiori PL, Rappelli P. Impact of symbiosis between *trichomonas vaginalis* and mycoplasma hominis on vaginal dysbiosis: a mini review. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:179. doi: 10.3389/fcimb.2020.00179
66. Kissinger PJ, Adamski A. Trichomoniasis and HIV interactions: a review. *Sex Transm Infect*. 2013;89(6):426-33. doi: 10.1136/sextrans-2012-051005
67. Silver BJ, Guy RJ, Kaldor JM, Jamil MS, Rumbold AR. *Trichomonas vaginalis* as a cause of perinatal morbidity: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Dis*. 2014;41(6):369-76. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000134
68. Van Gerwen OT, Craig-Kuhn MC, Jones AT, Schroeder JA, Deaver J, Buekens P, et al. Trichomoniasis and adverse birth outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2021;128(12):1907-15. doi: 10.1111/1471-0528.16774
69. Young MR, Wall KM, Dude CM, Burdette ER, Jamieson DJ, Ofotokun I, et al. *Trichomonas vaginalis* and spontaneous preterm birth in a high-risk obstetric cohort in Atlanta, GA. *Sex Transm Dis*. 2022;49(9):644-8. doi: 10.1097/OLQ.0000000000001654
70. Van Gerwen OT, Opsteen SA, Graves KJ, Muzny CA. Trichomoniasis. *Infect Dis Clin North Am*. 2023;37(2):245-65. doi: 10.1016/j.idc.2023.02.001

71. Kissinger PJ, Gaydos CA, Seña AC, Scott McClelland R, Soper D, Secor WE, et al. Diagnosis and management of trichomonas vaginalis: summary of evidence reviewed for the 2021 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines. *Clin Infect Dis.* 2022;74(Suppl-2):S152-S61. doi: 10.1093/cid/ciac030
72. Muzny CA, Mena LA, Lillis RA, Schmidt N, Martin DH, Kissinger P. A comparison of single-dose versus multidose metronidazole by select clinical factors for the treatment of trichomonas vaginalis in women. *Sex Transm Dis.* 2022;49(3):231-6. doi: 10.1097/OLQ.0000000000001574
73. Buggio L, Somigliana E, Borghi A, Vercellini P. Probiotics and vaginal microecology: fact or fancy? *BMC Women's Health.* 2019;19(1):25. doi: 10.1186/s12905-019-0723-4
74. Husain S, Allotey J, Drymoussi Z, Wilks M, Fernandez-Felix BM, Whiley A, et al. Effects of oral probiotic supplements on vaginal microbiota during pregnancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial with microbiome analysis. *BJOG.* 2020;127(2):275-84. doi: 10.1111/1471-0528.15675
75. Witkin SS. Vaginal microbiome studies in pregnancy must also analyse host factors. *BJOG.* 2019;126(3):359-64. doi: 10.1111/1471-0528.15300
76. Hillier SL. The need for better evidence to support probiotics for vaginitis. *BJOG.* 2020;127(2):300. doi: 10.1111/1471-0528.15910
77. Duarte G. Extensão da assistência pré-natal ao parceiro como estratégia de aumento da adesão ao pré-natal e redução da transmissão vertical das infecções. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2007;29(4):171-4. doi: 10.1590/S0100-72032007000400001

Geraldo Duarte 

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Iara Moreno Linhares 

Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Regis Kreitchmann 

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

Andréa da Rocha Tristão 

Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP, Brasil.

Evelyn Traina 

Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Ivete Canti 

Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

Marcos Takimura 

Universidade Positivo, Curitiba, PR, Brasil

Joelma Queiroz Andrade 

Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Conflitos de interesse: nada a declarar.**Comissão Nacional Especializada em Doenças Infectocontagiosas da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia****Presidente:**

Geraldo Duarte

Membros:

Regis Kreitchmann

Ana Gabriela Alvares Travassos

Andréa da Rocha Tristão

Angélica Espinosa Barbosa Miranda

Evelyn Traina

Helaine Maria Besteti Pires Mayer Milanez

Ivete Cristina Teixeira Canto

Andrezza Vilaça Belo Lopes

Iara Moreno Linhares

Joelma Queiroz Andrade

Marcos Takimura

Maria Luiza Bezerra Menezes

Otto Henrique May Feuerchuette

Patrícia Pereira dos Santos Melli