
Vaginal microbiota and fertility: an integrative review

Microbiota vaginal e fertilidade: uma revisão integrativa

Received: 18-05-2024 | Accepted: 21-06-2024 | Published: 24-06-2024

Isabela Pires Silvestre

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-9852-4438>

Universidade Cesumar, Brasil

E-mail: isabela.silvestre@hotmail.com

Lígia Maria Molinari Capel

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-3359-7400>

Universidade Cesumar, Brasil

E-mail: ligia.capel@docentes.unicesumar.edu.br

ABSTRACT

The vaginal microbiota is made up of countless microorganisms that help to make it healthy and resistant to invasion by pathobionts, and studies suggest that there is an association between fertility and the balance/unbalance of this microenvironment. The aim of this study was to learn more about the vaginal microbiota and its influence on female (in)fertility. This is an integrative review guided by the steps of the PRISMA flowchart, searching for scientific articles in the BVS, Nature, PubMed and Scielo databases published in the years 2018-2022, in Portuguese, English and Spanish. Inclusion and exclusion criteria were used, and they were categorized into levels of evidence. This review consisted of twelve articles which show that vaginal dysbiosis causes changes in the metabolome of this environment, triggering inflammatory activation, which impacts on female fertility. In this sense, there is a need for further research into the interaction of microorganisms with each other and with male gametes, in eubiosis and vaginal dysbiosis, in order to facilitate or restrict their passage to the uterus and achieve successful fertilization.

Keywords: Dysbiosis; Infertility; Vagina;

RESUMO

A microbiota vaginal é composta por inúmeros microrganismos que colaboram para torná-la saudável e resistente contra a invasão de patobiontes, e estudos apontam que exista uma associação entre a fertilidade e o equilíbrio/desequilíbrio desse microambiente. O presente trabalho teve como objetivos conhecer a microbiota vaginal e sua interferência na (in)fertilidade feminina. Trata-se de uma revisão integrativa orientada pelas etapas do fluxograma PRISMA, busca de artigos científicos nas bases de dados BVS, Nature, PubMed e Scielo publicados nos anos de 2018-2022, nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola. Utilizou-se critérios de inclusão e exclusão, e houve a categorização em níveis de evidência. A presente revisão foi constituída por doze artigos os quais demonstram que a disbiose vaginal provoca alterações no metaboloma deste ambiente desencadeando a ativação inflamatória, a qual impacta na fertilidade feminina. Nesse sentido, há a necessidade de novas pesquisas sobre a interação dos microrganismos entre si e com os gametas masculinos, na eubiose e na disbiose vaginal, para facilitar ou restringir sua passagem até o útero e obter o sucesso da fertilização.

Palavras-chave: Disbiose; Infertilidade; Vagina;

INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (2019), infertilidade é a impossibilidade de engravidar após 12 meses ou mais de relações sexuais regulares desprotegidas e dados indicam que 48 milhões de casais e 186 milhões de pessoas têm infertilidade em todo o mundo. Os fatores que levam à infertilidade são inúmeros, por isso são considerados parâmetros femininos, masculinos e idiopáticos. Entre estes fatores estão as alterações na fisiologia ovulatória, alterações hormonais, alterações quanto à implantação do embrião e irregularidades quanto à microbiota genital (Silva, 2012).

A microbiota humana é composta por mais de 10 trilhões de microrganismos entre os quais se encontram bactérias, vírus, fungos e protozoários que vivem em relação mutualística benéfica com o ser humano, onde o hospedeiro oferece abrigo e nutrição e estes retribuem protegendo-o contra uma variedade de patógenos (Saraf *et al.*, 2021; Silva *et al.*, 2022; Ursell *et al.*, 2012). Dentre o total de microrganismos encontrados por todo o corpo humano, 9% são encontrados no trato genital feminino (vagina, cérvix, endométrio, tubas uterinas e ovários), os quais durante toda a vida tem sua composição alterada (Punzón-Jiménez, Labarta, 2021; Silva *et al.*, 2022).

A microbiota vaginal é um microambiente dinâmico que sofre mudanças por influência de vários fatores, como idade, hormônios, menstruação, uso de contraceptivos, atividade sexual, gravidez, parto e menopausa (Saraf *et al.*, 2021; Silva *et al.*, 2022; Vinturache, *et al.*, 2021). Nesse contexto, as bactérias predominantes dessa microbiota, do gênero *Lactobacillus*, a tornam saudável para que mulheres com idade reprodutiva

alcancem à gravidez com sucesso (Punzón-Jiménez, Labarta, 2021; Saraf, 2021). A disbiose da microbiota vaginal é caracterizada pela perda da dominância desse gênero e pelo aumento de bactérias anaeróbicas, como *Prevotella*, *Mobiluncus*, *Gardnerella*, *Ureaplasma* e *Mycoplasma*. (Srinivasan *et al.*, 2019; Verstraelen; Swidsinski, 2019). Esse ambiente desequilibrado é fator de risco para a contração de vaginose bacteriana (VB), doença inflamatória que pode inviabilizar a gravidez de diversas maneiras como aumentando o número de bactérias e vírus sexualmente transmissíveis (*Chlamydia*, *Neisseria*, *Trichomonas*, Papilomavirus humano e vírus da imunodeficiência humana) (Venneri *et al.*, 2022).

É necessário esclarecer como a microbiota que habita o ambiente vaginal, tanto em equilíbrio quanto em disbiose, influencia na fertilidade feminina, e se existem atualmente tratamentos para infertilidade, destinados ao restauro de tal microbiota. Para tal propósito, a presente revisão integrativa tem como intuito conhecer a microbiota vaginal e sua interferência na (in)fertilidade feminina, além de descrever as características do ambiente vaginal e sua microbiota residente e transitória, identificar as interações entre os microrganismos e o ambiente da microbiota vaginal, apresentar as consequências das interações dos microrganismos nesse microambiente para a formação de um ambiente saudável à fertilização e identificar a interferência da disbiose vaginal na fertilidade feminina.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa, a qual foi norteada pela indagação: a microbiota vaginal em equilíbrio ou em disbiose apresenta interferência na fertilidade feminina? Para realizar a busca de artigos científicos foram utilizadas bases de dados indexadas, como Scielo, PubMed, Nature e Biblioteca Virtual em Saúde.

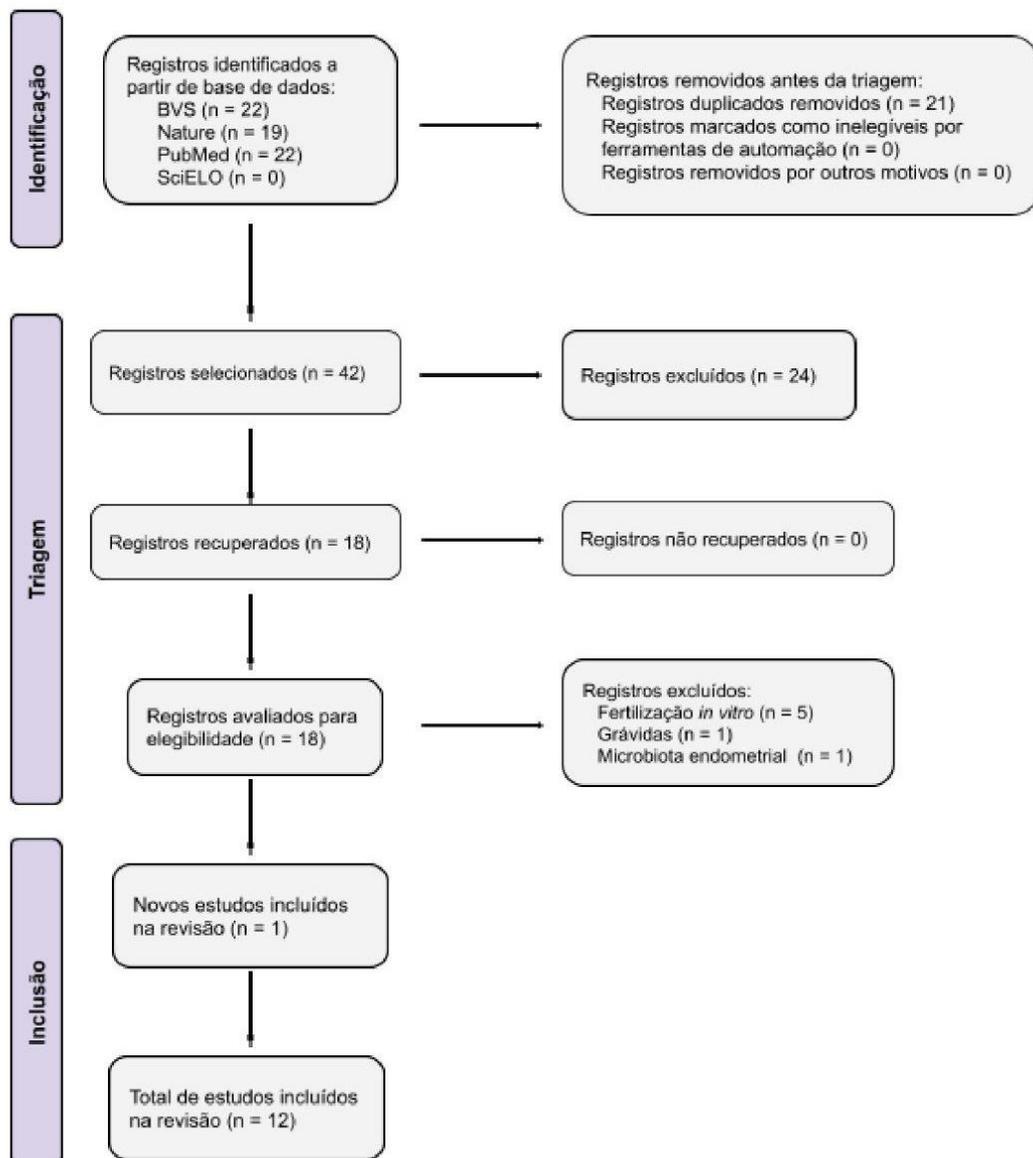
Os critérios de inclusão utilizados foram os artigos publicados no tema entre os anos de 2018 e 2022, em língua portuguesa, inglesa e espanhola, além de serem incluídos artigos de estudos de coorte, caso-controle, transversais, pré-clínicos, ensaios clínicos, estudos clínicos comparativos e estudos clínicos multicêntricos, com recurso ocasional a meta-análises e a revisões sistemáticas. Foram excluídos artigos baseados em experimentos em animais, revisões de literatura, que não envolvessem a questão norteadora e aqueles publicados antes de 2018.

A metodologia exigiu etapas a serem seguidas, como a pré-análise de materiais, realizando uma leitura flutuante, exploração pela categorização dos artigos e por fim o

tratamento dos resultados, seguindo as normas estabelecidas no fluxograma PRISMA, baseando-se na identificação, triagem e inclusão, como forma de orientação para realização deste trabalho.

A partir da seleção dos estudos que seguissem todos os critérios de inclusão, elaborou-se duas tabelas com informações de cada trabalho, a fim de facilitar a organização e a compreensão dos dados obtidos, além de utilizá-las para realizar a comparação entre as referências para responder a questão norteadora.

Figura 1 – Fluxograma PRISMA



Fonte: o próprio autor (2024)

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na presente revisão, foram avaliados doze artigos, os quais seguiram todos os critérios estabelecidos pela metodologia. Em relação aos tipos de delineamentos de pesquisa dos estudos avaliados, constatou-se sete coortes prospectivas, dois estudos do tipo caso-controle, dois ensaios clínicos randomizados e um estudo transversal. Quanto ao nível de evidência dos trabalhos incluídos, a classificação variou entre os níveis 2B, 3B e 4. Dessa forma, elaborou-se o Quadro 1 com o título, autores, ano de publicação, local e periódico de cada artigo selecionado. Já o Quadro 2 apresenta o delineamento da pesquisa, nível de evidência, número de pacientes envolvidos, objetivo, principais resultados e considerações de cada estudo avaliado.

A microbiota vaginal é classificada, a partir da dominância ou escassez de espécies diferentes de *Lactobacillus*, em cinco tipos de estado de comunidade vaginal (CSTs - Community state types) - CST I, CST II, CST III, CST IV e CST V - com abundância respectiva de *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners*, e *L. jensenii*, e CST IV (bactérias associadas à vaginose bacteriana) evidenciando a escassez desse gênero (Ravel, 2010). A importância do *Lactobacillus* e de suas espécies está ligada à sua capacidade de sintetizar ácido láctico a partir de células epiteliais vaginais, o qual é considerado um marcador saudável da microbiota vaginal, devido à sua mudança de pH levemente ácido, além de ser capaz de regular positivamente o processo de autofagia através da inibição do monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) e sintetizar bacteriocinas, tornando o ambiente cervico-vaginal inadequado para colonização patogênica (Venneri et al., 2022). Conforme o estudo de van de Wijgert *et al.* (2020), ao analisar a microbiota vaginal de mulheres com VB, a maioria delas eram dominadas por *L. iners*, **seguido de lactobacilos mais anaeróbios associado a vaginose bacteriana, ≥20% de patobiontes, dominado por *Gardnerella vaginalis***, mas nenhuma delas era dominada por *L. crispatus*. No estudo de Schenk *et al.* (2021), o qual avaliou amostras vaginais de mulheres inférteis, apontou a abundância de três tipos de estado de comunidade vaginal, CST I, CST II e CST III, já no estudo de Wee *et al.* (2018), ao comparar mulheres férteis e inférteis, CST I, CST III e CST IV foram os dominantes, no entanto, a maioria das mulheres com histórico de infertilidade colonizadas por *Ureaplasma* também tinham um CST dominado por *L. iners*. Nesse sentido, esses três estudos possuem a *L. iners* como principal composição do ecossistema vaginal, essa espécie acumula menor concentração de ácido láctico e, por tanto, maiores pHs vaginais

em comparação a *L. crispatus*, conferindo-lhe um efeito probiótico menos potente e dessa forma tornando o ambiente suscetível a contrair infecções ginecológicas que impactam a fertilidade (Zhang; Dai; Chen, 2020).

De acordo com Jakobsen *et al.* (2020), a composição viral da microbiota vaginal era predominantemente da classe de vírus de DNA de cadeia dupla (dsDNA), vírus não identificados e uma pequena proporção de vírus de DNA de cadeia simples (ssDNA), mas a composição dessa comunidade variou conforme a presença/ausência de *L. crispatus* e *L. iners*, bem como *G. vaginalis* e *Atopobium vaginae*, o que demonstra uma ligação entre o componente viral e os principais indicadores bacterianos da saúde do microbioma vaginal e da disbiose. As amostras VB-negativas possuíam uma abundância relativa maior de unidades taxonômicas viral-operacionais tendo *Lactobacillus spp.* como seu hospedeiro mais provável, enquanto as amostras VB-positivas continham significativamente mais vOTUs sem correspondência de hospedeiro de alta confiança, por tanto, a microbiota vaginal rica em lactobacilos tem baixa abundância de bactérias associadas à VB e, portanto, também carece dos fagos correspondentes.

Segundo Challa *et al.* (2022), a partir do estudo realizado com mulheres não grávidas com idades entre 18 e 45 anos no norte da Índia, as principais variáveis que têm associação com a vaginose bacteriana são idade, história conjugal e obstétrica e comportamento sexual. Dessa forma, as principais ocorrências desta disbiose estão entre mulheres de 21 a 30 anos, naquelas que são casadas há mais de 10 anos e que são inférteis, onde o tipo de infertilidade (primária ou secundária) não interfere nessas taxas. Outro predisponente à disbiose vaginal é a relação sexual desprotegida, já que a microbiota vaginal é um meio aberto e, nesse caso, ela tem alta probabilidade de ser afetada pela a microbiota do trato genital masculino, onde o sêmen contém microrganismos juntos de proteínas reprodutivas masculinas e marcadores de inflamação, servindo de meio de perpetuação de infecções sexualmente transmissíveis (Mandar *et al.*, 2015). Por outro lado, o estudo de Challa *et al.* (2022) ainda aponta uma associação negativa entre o uso de preservativos ou absorventes higiênicos descartáveis com a VB, o que só reforça sua importância tanto para a prevenção da disbiose e suas consequências na saúde feminina, como para a prevenção de ISTs. Além disso, Escalda *et al.* (2021), relata que mulheres com vaginose bacteriana possuem maior prevalência de periodontite, sendo elas fumantes ativas, possuidoras de maiores índices de massa corporal, maiores graus de escolaridade e contagens mais altas de leucócitos e linfócitos, menores de monócitos e os níveis de

PCR também são elevados nessas mulheres, sendo indicativo de inflamação sistêmica, o que será discutida mais adiante.

A microbiota vaginal também sofre interferências a partir de condições ginecológicas e infecções que acometem o trato genital podendo evoluir para piora dos quadros. No estudo de Balle *et al.* (2018), mulheres infectadas por *Chlamydia trachomatis* apresentaram maior probabilidade de co-infecção com *Neisseria gonorrhoeae*, maior abundância de *Suterella sanguinus_morbirenis*, *Porphyromonas somerae* e *Corynebacterium urealyticum*, consideradas preditivas da infecção por *C. trachomatis* e a maioria delas são associadas a vaginose bacteriana. Este artigo ainda relata que a maioria das participantes positivas para VB apresentaram abundância de *G. vaginalis*, seguida por BVAB1 (Bacterial vaginosis associated bacterium 1), BVAB2, *Prevotella amnii*, *L. iners*, *Sneathia sanuinegens*, *Prevotella timonensis*, *A. vaginae*, *Dialister spp.* e *Megasphera spp.*, demonstrando a riqueza de espécies nas amostras vaginais disbióticas. Conforme o estudo de Ata *et al.* (2019), ao analisar e comparar amostras vaginais de pacientes com endometriose em estágio avançado e controles saudáveis, foi possível determinar que a composição geral da microbiota da vagina foi semelhante entre os grupos, mas a completa ausência dos gêneros bacterianos *Gemella* e *Atopobium* no grupo de endometriose chamou atenção. Bullington *et al.* (2021) relataram em seu trabalho com mulheres infectadas por duas espécies de *Schistosoma* que tanto a intensidade quanto o estágio da infecção podem afetar as modificações na microbiota cervicovaginal, pois as pacientes infectadas com *S. mansoni*, quando comparadas às não infectadas, apresentaram abundância de *P. timonensis*, *Peptostreptococcus*, *Peptoniphilaceae*, *Tissierellales* e *Tissierella anaerobius*, ou seja, táxons bacterianos associados ao aumento do pH vaginal. Por outro lado, mulheres com infecções de alta intensidade por *S. haematobium* tiveram diversidade alfa (abundância de espécies) maior do que as não infectadas e com infecções de baixa intensidade, mas apresentaram apenas uma tendência em diminuir a abundância de *L. iners*. Dessa forma, ambos os resultados indicam que aqueles com infecção por *Schistosoma* de alta intensidade podem ter um risco aumentado de contrair o HIV. Isso se deve pelo ambiente disbiótico formado devido à perda de dominância de *Lactobacillus* levando ao comprometimento da barreira epitelial da vagina pela redução na viscosidade do fluido cervicovaginal (Ggoliouf *et al.*, 2022).

A partir do estudo de Ceccarani *et al.* (2019) que comparou as alterações que ocorrem no microbioma e metaboloma vaginal durante infecções genitais comuns, observou-se que amostras de mulheres saudáveis e infectadas eram constituídas

principalmente por *Firmicutes*, *Actinobacteria* e *Bacteroidetes*, embora com abundâncias diferentes. Nesse sentido, o grupo controle foi dominado pela espécie *L. crispatus*, já o grupo contaminado por *C. trachomatis* apresentou tendência à diminuição de *Lactobacillus* e aumento de *Megasphaera*, *Atopobium*, *Faecalibacterium* e *Roseburia*; o grupo com VB sofreu diminuição de *Lactobacillus* e aumento de *Gardnerella*, *Prevotella*, *Megasphaera*, *Roseburia*, *Sneathia*, *Atopobium* e *Mobiluncus* e, por fim, o grupo com candidíase vulvovaginal (CVV), todos os gêneros bacterianos alterados na vaginose bacteriana, com exceção de *Sneathia* e com a adição de *Faecalibacterium*, mostraram uma mudança significativa. Dessa forma, mulheres que sofrem de condições de CVV e CT eram caracterizadas por um posicionamento do microbioma vaginal entre eubiose e disbiose (indivíduos VB-positivos). É digno de nota que *Faecalibacterium* e *Roseburia*, dois gêneros importantes no ecossistema intestinal saudável, estão associados no ambiente vaginal a uma proliferação de microrganismos oportunistas e a uma disbiose geral. O supercrescimento de *Candida spp.* ou *G. vaginalis* pode levar à produção de biofilmes, ou seja, colônias de microrganismos que cobrem uma superfície sólida e podem ser identificados na superfície das células epiteliais vaginais, resultando em disbiose microbiana, no aumento do risco da aquisição de ISTs, pois limitam a difusão de antimicrobianos, o que dificulta a ação do sistema imunológico do hospedeiro, e na infertilidade, onde a união generalizada de bactérias pode induzir a secreção de exopolissacarídeos e iniciar a formação de biofilme, além de liberar exotoxinas que podem imobilizar os espermatozoides e prejudicar sua capacidade de fertilização (Venneri *et al.*, 2022; Zhang; Dai; Chen, 2021). Além disso, os autores ainda relataram que a abundância de *Lactobacillus* foi associada positivamente às concentrações de lactato e 4-hidroxifenilacetato e as três condições de infecção são caracterizadas por uma redução significativa da concentração de dimetilamina (DMA) e sarcosina e, especificamente nas mulheres com VB, aminas biogênicas e ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) estão em níveis mais elevados, por outro lado aquelas infectadas por CT apresentam apenas ligeiras modificações em comparação com controles saudáveis. Uma das consequências do aumento de AGCC na vagina, ao contrário do microbioma intestinal, é sua contribuição para o ambiente pró-inflamatório (Gholiof *et al.*, 2022).

A infertilidade feminina tem como causas principais as infecções e inflamações, como salpingite e vaginite, já que a presença da ação imunológica e da inflamação no ambiente vaginal pode levar os componentes do sêmen, que são altamente antigênicos, a ativarem uma resposta imune (Ravel; Moreno; Simón, 2020; Zhang; Dai; Chen, 2021).

O trato reprodutivo feminino é capaz de aumentar a concentração de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β e IL-8, por exemplo) em resposta à presença de patógenos e desempenha um papel importante na ativação da resposta imune adaptativa e inata contra bactérias associadas à vaginose bacteriana. No entanto, produção sustentada de citocinas pode provocar danos na barreira epitelial e induzir a infiltração de células T na mucosa genital, o que pode prejudicar esse trato e levar ao aumento de infecções. Nesse sentido, o estudo de Usyk *et al.* (2022) ao analisar e comparar amostras VB positivas e negativas, identificou a composição polimicrobiana (mistura de bactérias anaeróbicas Gram-negativas) e treze citocinas associadas ao estado de VB, sendo que as que tiveram efeitos mais fortes foram IL-1 β /IP-10 e TNF- α /IP-10, no entanto algumas mulheres negativas para vaginose bacteriana apresentaram níveis elevados de IL-1 β /IP-10 que foi justificado pela associação com *L. iners* e *G. vaginalis*. O estudo revelou ainda que diferentes estados inflamatórios na VB estão associados à persistência da infecção por HR-HPV, determinada pelas citocinas IL-1 β /IP-10, ou à progressão para para pré-câncer, determinada por TNF- α /MIP-1 β .

As sinéquias ou aderências intrauterinas (AIU) são as fusões entre as paredes opostas do útero que ocorrem devido à destruição da integridade endometrial pela falha no processo de reparo de lesões provocadas por cirurgias, instrumentação uterina e infecções, e um dos seus sintomas é a infertilidade (LEE *et al.*, 2021). Segundo o estudo de Liu *et al.* (2021), ao comparar amostras vaginais de mulheres com e sem AIU, o gênero *Lactobacillus* foi o mais abundante em todas as amostras, espécies dos filos Basidiomycota e Ascomycota predominaram fortemente, onde *Candida parapsilosis* foi mais prevalente em pacientes saudáveis. Este artigo também revelou que as pacientes com aderência intrauterina apresentaram disbiose bacteriana, pois as amostras tinham menos *Bifidobacterium*, mais *Chryseobacterium* e *Gardnerella*, além de evidenciar diferenças na microbiota fúngica, no entanto, o pH vaginal produziu efeitos na composição da disbiose. Realizada a comparação das composições em pH baixo e alto, para a microbiota bacteriana, mais *Veillonella* e *Sphingobacterium* e menos *Megasphaera* e *Dialister* foram observados no grupo de pH alto, para o micobioma, mais *Wallemia*, *Sporobolomyces*, *Acremonium* e *Exophiala* no grupo de pH alto enquanto *Naganishia*, *Cystobasidium* e *Cystofilobasidium* aumentaram no grupo de pH baixo. Além disso, os autores constataram uma exacerbação de atividades inflamatórias e fibrose em pacientes com AIU pelo aumento de colágeno-1, TGF- β 1 e IL-6, e, ao incubar células endometriais com *C. parapsilosis*, espécie diminuída em mulheres com aderências intrauterinas, IL-6, NF-

kB/p65 e TGF- β diminuíram significativamente, mostrando que ela poderia contribuir para um efeito contra inflamação e fibrose.

Por fim, o uso de probióticos tem sido considerado no tratamento da disbiose vaginal e da infertilidade, pois parecem atuar na composição e na resposta anti-inflamatória do ecossistema vaginal. De acordo com Schenk *et al.* (2021), mulheres com infertilidade inexplicável ou por fator masculino que utilizaram probióticos com as cepas *L. crispatus*, *L. rhamnosus*, *L. gasseri* e *L. jensenii*, não apresentaram alterações nas diversidades alfa e beta da microbiota vaginal, no entanto a abundância relativa de *U. parvum* permaneceu baixa, enquanto, no grupo controle, relataram um aumento na abundância dessa bactéria, a qual não benéfica à esse ambiente e está relacionada à disbiose vaginal. No estudo de van de Wijgert *et al.* (2020) avaliou-se os probióticos Ecologic Femi+ (EF+) e Gynophilus LP, além do metronidazol e, nessa análise, os grupos que sofreram a intervenção tiveram menores taxas de recorrência quando comparado ao grupo controle e mesmo que a maioria das mulheres, após o tratamento, piorou gradualmente desenvolvendo vaginose bacteriana microbiológica, as mulheres usuárias de metronidazol e as usuárias de EF+, comparadas aos controles, tinham menor probabilidade de ter tipos disbióticos de microbiota vaginal, pois tiveram uma concentração maior de *Lactobacillus* e uma abundância relativa menor de anaeróbios. Isso reforça que probióticos vaginais à base de *Lactobacillus* produzem efeitos benéficos a longo prazo, o que pode ocorrer por diversos mecanismos que incluem a produção de peróxido de hidrogênio e ácido láctico para redução do pH vaginal, a produção de compostos antimicrobianos, a promoção de uma resposta imunológica para ajudar a manter a eubiose no trato vaginal, a competição por nutrientes para restringir o crescimento de patógenos e, uma importante ação do ácido láctico, a ação com efeitos anti-inflamatórios nas células epiteliais cervicovaginais, produzindo a citocina antiinflamatória IL-1RA, que inibe a produção dos mediadores inflamatórios IL-6, TNF- α , IL-8 e MIP3 α das células epiteliais e evita a produção de IL-6 e IL-8 pelo plasma seminal (Gholiof *et al.*, 2022). Uma elevada carga de *Lactobacillus* pode aumentar a vitalidade dos gametas masculinos, no entanto, deve-se atentar sobre o efeito aderente desse gênero quando há uma alta carga bacteriana, pois pode ocorrer o comprometimento da mobilidade dos espermatozoides, onde os que possuem baixa motilidade ou morfologia frágil serão aglutinados e imobilizados, o que pode levar à uma seleção dos espermatozoides ejaculados e somente os mais aptos conseguirão atravessar o microambiente vaginal (Zhang; Dai; Chen, 2020).

Quadro 1 – Caracterização dos artigos selecionados para a revisão integrativa

Nº	Título	Autores	Ano	Local	Periódico
1	A retrospective pilot study to determine whether the reproductive tract microbiota differs between women with a history of infertility and fertile women	WEE B. A. <i>et al</i>	2018	Austrália	ANZJOG
2	Association of bacterial vaginosis with periodontitis in a cross-sectional American nationwide survey	ESCALDA, C. <i>et al.</i>	2021	Estados Unidos	Scientific Reports
3	Cervicovaginal bacterial communities in reproductive-aged Tanzanian women with <i>Schistosoma mansoni</i> , <i>Schistosoma haematobium</i> , or without schistosome infection	BULLINGTON, B. W. <i>et al.</i>	2021	Tanzânia	The ISME Journal
4	Characterization of the Vaginal DNA Virome in Health and Dysbiosis.	JAKOBSEN, R. R. <i>et al.</i>	2020	Dinamarca	Viruses
5	Correlates of bacterial vaginosis among women from North India.	CHALLA, A. <i>et al.</i>	2022	Índia	International Journal of STD & AIDS.
6	Diversity of vaginal microbiome and metabolome during genital infection	CECCARANI, C. <i>et al.</i>	2019	Itália	Scientific Reports
7	Effect of probiotics on vaginal <i>Ureaplasma parvum</i> in women suffering from unexplained infertility	SCHENK, M. <i>et al.</i>	2021	Áustria	RBMO
8	Endocervical and vaginal microbiota in South African adolescents with asymptomatic <i>Chlamydia trachomatis</i> infection	BALLE, C. <i>et al.</i>	2018	África do Sul	Scientific Reports
9	Intermittent Lactobacilli-containing Vaginal Probiotic or Metronidazole Use to Prevent Bacterial Vaginosis Recurrence: A Pilot Study Incorporating Microscopy and Sequencing	van de WIJGERT, J. H. H. M. <i>et al.</i>	2020	Ruanda	Scientific Reports
10	molBV reveals immune landscape of bacterial vaginosis and predicts human papillomavirus infection natural history	USYK, M. <i>et al.</i>	2022	Estados Unidos	Nature Communications
11	Mycobiome Dysbiosis in Women with Intrauterine Adhesions	LIU, N. N. <i>et al.</i>	2022	China	ASM Journals
12	The Endobiota Study: Comparison of Vaginal, Cervical and Gut Microbiota Between Women with Stage 3/4 Endometriosis and Healthy Controls	ATA, B. <i>et al.</i>	2019	Turquia	Scientific Reports

Fonte: o próprio autor (2024)

Quadro 2 – Síntese abrangendo delineamento da pesquisa, nível de evidência, número de pacientes envolvidos, objetivo, principais resultados e considerações dos artigos selecionados

Delineamento/ NE*/ número de pacientes	Objetivo	Principais resultados e considerações
1: Estudo caso- controle /Nível 3B / n=31 (16 mulheres férteis e 15 mulheres inférteis)	Examinar a microbiota vaginal, cervical e endometrial de mulheres com histórico de infertilidade em comparação com mulheres com histórico de fertilidade.	O gênero <i>Lactobacillus</i> foi o mais frequente observado. As unidades taxonômicas mais abundantes foram as mesmas nas amostras cervicais e vaginais. Foram denominados três estados comunitários sendo os mais comuns CSTI (dominado por <i>L. crispatus</i>), CSTIII (dominado por <i>L. iners</i>) e CSTIV, o qual possuía possíveis subgrupos como CSTII ou dominado por <i>L. gasseri</i> , essas eram dominadas por <i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Streptococcus agalactiae/anginosus</i> ou <i>Bifidobacterium</i> . Nas mulheres com infertilidade, <i>Ureaplasma spp.</i> foi mais abundante na vagina e também tinham um CSTIII vaginal dominado por <i>L. iners</i> .
2: Estudo de coorte/Nível 2B/n= 961 (510 mulheres com vaginose bacteriana e 451 sem vaginose bacteriana)	Investigar a probabilidade de associação entre VB e DP e explorar se essa associação poderia levar a alterações sistêmicas.	Mulheres com vaginose bacteriana (VB) apresentaram maior prevalência de periodontite (DP), maior percentual de fumantes ativos, maiores IMCs e maior grau de escolaridade em comparação às mulheres saudáveis. Além disso, mulheres que apresentavam DP, globalmente, apresentaram contagens mais altas de leucócitos e linfócitos e menores de monócitos, mas, especificamente as mulheres com DP e VB, apresentaram também PCR alto, indicativo de maior inflamação sistêmica.
3: Estudo de coorte / Nível 2B/ n= 134 mulheres (55 infectadas por <i>Schistosoma</i> e 79 não infectadas)	Investigar os efeitos do <i>S. haematobium</i> , <i>S. mansoni</i> e do tratamento com praziquantel nas comunidades bacterianas cervicovaginais.	Mulheres com infecções de alta intensidade por <i>S. haematobium</i> tiveram diversidade alfa maior do que mulheres não infectadas e do que mulheres com infecções de baixa intensidade por <i>S. haematobium</i> . Além disso, verificou-se que as mulheres infectadas com <i>S. mansoni</i> no início do estudo e no acompanhamento, quando comparadas às não infectadas, apresentaram abundância de <i>Prevotella timonensis</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Peptoniphilaceae</i> , <i>Tissierellales</i> e <i>Tissierella anaerobius</i> , ou seja, táxons bacterianos associados ao aumento do pH vaginal. Dessa forma, ambos os resultados indicam que aqueles com infecção por <i>Schistosoma</i> de alta intensidade podem ter um risco aumentado de contrair o HIV.
4: Estudo transversal/ Nível 3B/n= 48 saudáveis e inférteis por fatores não femininos	Elucidar tanto a composição geral quanto a variabilidade dos bacteriófagos vaginais e componente viral eucariótico e explorar associações com o tipos de estado de comunidade bacteriana vaginal considerados	A composição da comunidade viral foi significativamente diferente entre as amostras positivas para BV e negativas para VB. As correspondências virais eram predominantemente da classe de vírus de DNA de cadeia dupla (dsDNA), vírus não identificados e uma pequena proporção de vírus de DNA de cadeia simples (ssDNA). Mas a composição do viroma variou com a presença/ausência de <i>L. crispatus</i> e <i>L. iners</i> , bem como <i>Gardnerella vaginalis</i> e <i>Atopobium vaginae</i> . Isto demonstra uma ligação entre o componente viral e os principais indicadores bacterianos da saúde do microbioma vaginal e da disbiose. Amostras VB-

	saudáveis ou disbióticos.	negativo continham uma abundância relativa significativamente maior de vOTUs com previsão de <i>Lactobacillus</i> spp. como seu hospedeiro mais provável, enquanto as amostras VB-positivas continham significativamente mais vOTUs sem correspondência de hospedeiro de alta confiança. A microbiota vaginal que contém muitos lactobacilos tem baixa abundância de bactérias associadas à VB e, portanto, também carece dos fagos correspondentes.
5: Estudo de coorte/Nível 2B/ n= 283 mulheres não grávidas com idades entre 18 e 45 anos	Identificar variáveis (características sociodemográficas, achados clínicos, história conjugal, obstétrica e menstrual) que tivessem associação com vaginose bacteriana.	Foi constatado que a maior proporção de casos positivos ocorreu entre mulheres na faixa etária de 21 a 30 anos, em mulheres casadas há >10 anos, em mulheres com infertilidade e naquelas que relataram exposição sexual desprotegida nas 72 horas anteriores à sua visita, enquanto o uso de preservativos ou absorventes higiênicos descartáveis teve uma associação negativa significativa com Nugent-BV.
6: Estudo de coorte/Nível 2B/n= 79 mulheres em idade reprodutiva (21 saudáveis, 18 com candidíase vulvovaginal (CVV), 20 com CT e 20 com VB)	Descrever e comparar as alterações que ocorrem no microbioma e metaboloma vaginal durante infecções genitais comuns, como a candidíase vulvovaginal e a infecção por <i>Chlamydia trachomatis</i> , recrutando indivíduos saudáveis (referência de eubiose) e afetados por vaginose bacteriana (referência de disbiose).	Todas as amostras eram constituídas principalmente por <i>Firmicutes</i> , <i>Actinobacteria</i> e <i>Bacteroidetes</i> , embora com muitas diferenças em suas abundâncias entre os grupos. A microbiota vaginal do HC foi dominada pela espécie <i>L. crispatus</i> . <i>Lactobacillus</i> apresentou tendência à diminuição das mulheres CT, associada a um aumento significativo de <i>Megasphaera</i> , <i>Atopobium</i> , <i>Faecalibacterium</i> e <i>Roseburia</i> . A tendência para a redução da abundância relativa de <i>L. crispatus</i> e o aumento correspondente de <i>L. iners</i> foi encontrada como outra impressão digital da disbiose em curso em condições infecciosas. A microbiota de mulheres afetadas pela VB foi caracterizada por uma grande mudança na abundância relativa de muitos grupos, como <i>Lactobacillus</i> (diminuída), <i>Gardnerella</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Megasphaera</i> , <i>Roseburia</i> , <i>Sneathia</i> , <i>Atopobium</i> e <i>Mobiluncus</i> (todos aumentados). Na CVV, todos os gêneros bacterianos alterados na VB, com exceção de <i>Sneathia</i> e com a adição de <i>Faecalibacterium</i> , mostraram uma mudança significativa. Notavelmente, <i>Faecalibacterium</i> e <i>Roseburia</i> , dois intervenientes importantes no ecossistema intestinal saudável, estão associados no ambiente vaginal a uma proliferação de microrganismos oportunistas e a uma disbiose geral. Além disso, todas as três condições de infecção são caracterizadas por uma redução significativa da concentração de dimetilamina (DMA) e sarcosina. As mulheres com VB são caracterizadas por níveis mais elevados de amins biogênicas e ácidos orgânicos de cadeia curta. Os perfis metabólicos vaginais de mulheres infectadas por CT apresentam apenas ligeiras modificações em comparação com controles saudáveis. A abundância de <i>Lactobacillus</i> foi associada positivamente às concentrações de lactato e 4-hidroxifenilacetato.
7: Ensaio clínico randomizado/Nível	Investigar o efeito de quatro cepas	No estudo realizado, a maioria das amostras apresentaram padrões de composição caracterizados por

<p>2B/ n= 80 mulheres com infertilidade primária ou secundária inexplicável ou por fator masculino.</p>	<p>probióticas (<i>L. crispatus</i>, <i>Lactobacillus rhamnosus</i>, <i>L. gasseri</i> e <i>L. jensenii</i>) sobre a abundância relativa de espécies da microbiota vaginal em mulheres com infertilidade.</p>	<p>dominância de espécies de <i>Lactobacillus</i>, as mais abundantes foram <i>L. crispatus</i> (CST I), <i>L. gasseri</i> (CST II) e <i>L. iners</i> (CST III). Constatou-se que a infertilidade primária versus secundária afetou significativamente a composição da comunidade antes do tratamento. A partir da pesquisa constatou-se que no grupo probiótico, a abundância relativa de <i>U. parvum</i> permanece baixa, enquanto, no grupo controle, relataram um aumento na abundância de <i>U. parvum</i>.</p>
<p>8: Estudo de coorte prospectivo/Nível 4/ n= 72 mulheres (42 <i>C. trachomatis</i> positivo e 30 <i>C. trachomatis</i> negativo)</p>	<p>Comparar a microbiota endocervical e vaginal e avaliar sua associação com infecções por <i>C. trachomatis</i> em jovens mulheres sul-africanas de uma comunidade de alto risco.</p>	<p>Os participantes positivos para <i>C. trachomatis</i> tinham, no entanto, uma probabilidade maior de estarem co-infectados com <i>N. gonorrhoeae</i> e abundância de <i>Sutterella sanguinus_morbirenis</i>, <i>Porphyromonas somerae</i> e <i>Corynebacterium urealyticum</i>, consideradas preditivas da infecção por <i>C. trachomatis</i> e a maioria delas são associadas a VB. A maioria dos participantes positivos para VB apresentavam a C1, onde <i>Gardnerella vaginalis</i> é a espécie mais abundante, seguida por BVAB1, BVAB2, <i>Prevotella amnii</i>, <i>L. iners</i>, <i>Sneathia sanuinegens</i>, <i>Prevotella timonensis</i>, <i>A. vaginae</i>, <i>Dialister spp.</i>, <i>Prevotella pallens</i> e <i>Megasphaera spp.</i> As amostras da parede lateral da vagina apresentaram riqueza de espécies e diversidade alfa maior em comparação com as amostras endocervicais.</p>
<p>9: Ensaio clínico randomizado/ Nível 2B/n= 68 mulheres com VB</p>	<p>Avaliar a segurança e o impacto dos probióticos vaginais Ecologic Femi+ e o comprimido vaginal Gynophilus LP, atuais no mercado. bem como do metronidazol, na MBV e desenvolver métodos analíticos de dados para permitir o uso de dados de sequenciamento do gene 16S rRNA de alta dimensão para esse fim.</p>	<p>Quase metade das mulheres não eram dominadas por lactobacilos no momento da randomização, e nenhuma delas era dominada por <i>L. crispatus</i>. Os tipos de MBV foram dominados, a maioria, por <i>L. iners</i>, seguido de lactobacilos mais anaeróbios VB, ≥20% de patobiontes, dominado por <i>G. vaginalis</i>, dominado por <i>G. vaginalis</i>. A taxa de incidência de VB pelo escore de Nugent durante o período de intervenção foi de 10,18 por pessoa-ano em risco no grupo controle e menor no grupo metronidazol, EF+ e grupos GynLP. Após a conclusão do tratamento com VB, as MBVs da maioria das mulheres pioraram gradualmente desenvolvendo VB microbiológico sem sintomas, mas usuários de metronidazol e os usuários de EF+, cada um comparado aos controles, tinham significativamente menos probabilidade de ter tipos disbióticos de MBV, porque tiveram uma concentração maior de <i>Lactobacillus</i> e uma abundância relativa de anaeróbios-VB menor.</p>
<p>10: Estudo de coorte/Nível 2B/ n= 57 mulheres (26 com VB, 8 intermediárias e 23 sem VB)</p>	<p>Descrever um algoritmo baseado em sequenciamento de amplicon do gene 16S rRNA, chamado molBV e, a partir desse instrumento, identificar vaginose bacteriana. Além disso, relatar a associação de um</p>	<p>Constatou-se que amostras positivas para VB se classificaram para o clado polimicrobiano (mistura de bactérias anaeróbicas Gram-negativas). Além disso, identificou-se 13 citocinas associadas a uma tendência nos três estados de VB, sendo que IL-1β/IP-10 e IP-10/TNF-α apresentam efeitos mais fortes, respectivamente. No entanto, apesar da associação clara e consistente com VB, 24% das mulheres molBV-VB não apresentavam níveis elevados de IL-1β/IP-10 e 28% das mulheres negativas para VB apresentavam esses níveis elevados, isto se justifica pela associação a <i>L.</i></p>

	conjunto de citocinas cervicovaginais com molBV-VB e explorar os fatores de risco para a taxa de eliminação e progressão do HPV oncogênico.	<i>iners</i> e <i>G. vaginalis</i> , por outro lado <i>L. crispatus</i> foi inversamente associado à inflamação de IL-1 β /IP-10. A partir do estudo, verificou-se que as mulheres que mantiveram níveis baixos de molBV versus aquelas que mantiveram pontuações altas de molBV tiveram maior probabilidade de eliminar o HR-HPV ao longo do tempo. Da mesma forma, níveis elevados de IL-1 β /IP-10 foram associados a taxas mais baixas de depuração de HR-HPV e níveis elevados de TNF- α /MIP-1 β foi prospectivamente associado ao aumento do risco de desenvolver NIC2+.
11: Estudo caso-controlado Nível 3B/ n= 87 mulheres de 20-40 anos (43 mulheres com adesão intrauterina e 44 mulheres saudáveis)	Analisar a microbiota fúngica e bacteriana presente em dois locais diferentes do trato reprodutor feminino, destacar o importante papel das correlações microbianas inter-reinos em pacientes com AIU e elucidar o potencial papel funcional do micobioma na progressão da AIU usando um modelo de rato AIU.	<i>Lactobacillus</i> foi o gênero bacteriano mais abundante em todas as amostras, espécies do filo Basidiomycota e Ascomycota predominaram fortemente na MV, <i>Candida</i> é mais abundante, principalmente <i>C. parapsilosis</i> no grupo saudável. Uma característica marcante das amostras de AIU foi menos <i>Bifidobacterium</i> e mais <i>Chryseobacterium</i> na MV, além da abundância relativa de <i>Gardnerella</i> ser maior nessas pacientes. Assim, além da disbiose bacteriana, o estudo também revelou as diferenças concomitantes na microbiota fúngica. O pH vaginal na disbiose produz efeitos nessas composição. Para a microbiota bacteriana, mais <i>Veillonella</i> e <i>Sphingobacterium</i> e menos <i>Megasphaera</i> e <i>Dialister</i> foram observados no grupo de pH alto, para o micobioma, mais <i>Walleimia</i> , <i>Sporobolomyces</i> , <i>Acremonium</i> e <i>Exophiala</i> no grupo de pH alto enquanto <i>Naganishia</i> , <i>Cystobasidium</i> e <i>Cystofilobasidium</i> aumentaram no grupo de pH baixo. Pacientes com AIU tinham menos glândulas endometriais e tecido conjuntivo bem organizado com mais fibras colágenas. Além disso, <i>C. parapsilosis</i> diminuiu em pacientes com AUI. Consistentemente, a expressão de IL-6, NF-kB/p65 e TGF- β diminuiu significativamente após a incubação de células endometriais com <i>C. parapsilosis</i> .
12: Estudo de coorte prospectivo/Nível 4/n= 28 (14 mulheres com e 14 mulheres sem endometriose)	Comparar a microbiota intestinal, vaginal e cervical entre mulheres com e sem endometriose	No estudo realizado, observou-se que a composição da microbiota vaginal, cervical e intestinal foi semelhante entre o grupo de endometriose e os controles. Nesse sentido, para amostras vaginais, em nível de gênero, chamou a atenção a completa ausência de <i>Gemella</i> e <i>Atopobium</i> no grupo de endometriose.

Fonte: o próprio autor (2024) *NE: nível de evidência

CONCLUSÃO

A partir dos estudos, foi possível sumarizar a composição da microbiota vaginal na eubiose e elucidar como a relação entre os principais microrganismos tornam esse microambiente saudável. Por outro lado, ao relacionarem a disbiose vaginal, verificaram como o ecossistema da vagina sofreu modificações tornando-se polimicrobiano, além de ter a redução de uma das principais bactérias protetoras contra a invasão de patobiontes,

tornando esse ambiente suscetível à infecções que impactam a fertilidade feminina, no entanto, o contrário também é verdadeiro, infecções por *Chlamydia trachomatis*, a candidíase vulvovaginal, entre outras, também promovem a vaginose bacteriana.

Foi verificado que variáveis como idade, história obstétrica e conjugal, além da relação sexual desprotegida foram determinantes para os casos de vaginose bacteriana, por isso, o uso de preservativos foi relatado como uma forma de prevenção da disbiose vaginal por evitar a interação entre a microbiota feminina e masculina, e de ISTs.

A inflamação é um dos principais fatores que contribuem para a infertilidade e, nesse sentido, observou-se que a presença da VB desencadeou a produção de citocinas pró-inflamatórias que provocam a infiltração de células imunes, as quais podem danificar o epitélio vaginal e, dessa forma, tornando-se preditivas à lesões no trato reprodutivo feminino e tornando suscetível à infecções. Além disso, a inflamação também foi relacionada à infecção pelo HR-HPV, influenciando na sua permanência ou na evolução para pré-câncer.

Em relação ao tratamento da disbiose vaginal, os estudos incluídos trouxeram probióticos para a tentativa de melhorar o desequilíbrio do microambiente por meio da presença de espécies de bactérias que restabeleça a eubiose e diminua os patobiontes e a inflamação. No entanto, ainda é necessário definir uma melhor relação desses medicamentos para o tratamento da infertilidade.

Sendo assim, a presente revisão integrativa evidenciou a importância do equilíbrio da microbiota vaginal para a saúde feminina e sua influência em algumas doenças ginecológicas e na infertilidade, mas também evidenciou a necessidade de mais estudos in vivo para que se possa compreender a interação entre os microrganismos desse microambiente e os gametas, na eubiose e na disbiose, para facilitar ou restringir sua passagem até o útero e obter o sucesso da fertilização, contribuindo para o desenvolvimento de probióticos que ajudam no tratamento de infertilidade.

REFERÊNCIAS

ATA, B.; YILDIZ, S.; TURKGELDI, E.; BROCAL, V.P.; DINLEYICI, E.C.; MOYA, A.; URMAN, B. The Endobiota Study: Comparison of Vaginal, Cervical and Gut Microbiota Between Women with Stage 3/4 Endometriosis and Healthy Controls. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, 2019.

BALLE, C.; LENNARD, K.; DABEE, S.; BARNABAS, S.L.; JAUMDALLY, S.Z.; GASPER, M.A.; MASEKO, V.; MBULAWA, Z.Z.A.; WILLIAMSON, A.; BEKKER, L.; LEWIS, D.A.; PASSMORE, J.S.; JASPAN, H.B. Endocervical and vaginal microbiota in South African adolescents with asymptomatic Chlamydia trachomatis infection. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, 2018.

BULLINGTON, B. W.; MYUNG, LEE, M.H.; MLINGI, J.; PAUL, N.; ARISTIDE, C.; FONTANA, E.; LITTMANN, E.R.; MUKEREBE, C.; SHIGELLA, P.; KASHANGAKI, P.; KALLUVYA, S.E.; DE DOOD, C.J.; VAN DAM, G.J.; CORSTJENS, P.J.A.M.; FITZGERALD, D.W.; PAMER, E.G.; DOWNS, J.A. Cervicovaginal bacterial communities in reproductive-aged Tanzanian women with Schistosoma mansoni, Schistosoma haematobium, or without schistosome infection. **ISME J**, v. 15, p. 1539–1550, 2021.

CECCARANI, C.; FOSCHI, C.; PAROLIN, C.; D'ANTUONO, A.; GASPARI, V.; CONSOLANDI, C.; LAGHI, L.; CAMBONI, T.; VITALI, B.; SEVERGNINI, M.; MARANGONI, A. Diversity of vaginal microbiome and metabolome during genital infections. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 14095, 2019.

CHALLA, A.; KACHHAWA G.; SOOD S.; UPADHYAY A.D.; DWIVEDI S.N.; GUPTA S. Correlates of bacterial vaginosis among women from North India. **International journal of STD & AIDS**, v. 33, n. 7, p. 666-671, 2022.

ESCALDA, C.; BOTELHO J.; MENDES J.J.; MACHADO V. Association of bacterial vaginosis with periodontitis in a cross-sectional American nationwide survey. **Scientific Reports**, v. 11, 2021.

GHOLIOF, M; ADAMSON-DE LUCA, E; WESSELS, J. M. The female reproductive tract microbiotas, inflammation, and gynecological conditions. **Front Reprod Health**, 2022.

JAKOBSEN, R. R.; HAAHR T.; HUMAIDAN P.; JENSEN J.S.; KOT W.P.; CASTRO-MEJIA J.L.; DENG L.; LESER T.D.; NIELSEN D.S. (2020). Characterization of the Vaginal DNA Virome in Health and Dysbiosis. **Viruses**, v. 12, n. 10, p. 1143, 2020.

LEE, W. L.; LIU, C.H.; CHENG, M.; CHANG, W.H.; LIU, W. M.; WANG, P.H. Focus on the Primary Prevention of Intrauterine Adhesions: Current Concept and Vision. **International Journal of Molecular Science**, v. 13, n. 22, 2021.

LIU, N. N.; ZHAO X.; TAN J.C.; LIU S.; LI B.W.; XU W.X.; PENG L.; GU P.; LI W.; SHAPIRO R.; ZHENG X.; ZHAO W.; JIANG Y.G.; CHEN D.; XU D.; WANG H. Mycobiome Dysbiosis in Women with Intrauterine Adhesions. **Microbiology Spectrum**, v. 10, n. 4, 2022.

MANDAR, R.; PUNAB, M.; BOROVKOVA, N.; LAPP, E.; KIIKER, R.; KORROVITS, P.; METSPALU, A.; KRJUTŠKOV, K.; NÖLVAK, H.; PREEM J. K.; OOPKAUP, K.; SALUMETS A.; TRUU, J. Complementary seminovaginal microbiome in couples. **Research in Microbiology**, v. 166, n. 5, p. 440-447, 2015.

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. **Infertilidad**. OMS, 2019. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/infertility#tab=tab_1. Acesso em: 1 de abr. 2023.

PUNZÓN-JIMÉNEZ, P.; LABARTA, E. The impact of the female genital tract microbiome in women health and reproduction: A review. **Journal of Assisted Reproduction and Genetics**, v. 38, n. 10, p. 2519-2541, 2021.

RAVEL, J.; MORENO, I.; SIMÓN, C. Bacterial vaginosis and its association with infertility, endometritis, and pelvic inflammatory disease. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 224, n. 3, p. 251-257, 2020.

RAVEL, J.; GAJER, P.; ABDO, Z.; SCHNEIDER, G. M.; KOENIG, S. K. K.; Stacey L MCCULLE, S. L.; KARLEBACH, S.; GORLE, R.; RUSSELL, J.; TACKET, C. O.; BROTMAN, R. M.; DAVIS, C. C.; AULT, K.; PERALTA, L.; FORNEY, L.J. Vaginal microbiome of reproductive-age women. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 108, p. 4680–4687, 2010.

SARAF, V. S.; SHEIKH, S. A.; AHMAD, A.; GILLEVET, P. M.; BOKHARI, H.; JAVED, S. Vaginal microbiome: normalcy vs dysbiosis. **Archives of microbiology**, v. 203, p. 3793-3802, 2021.

SCHENK, M.; GRUMET L.; STERNAT J.; REINSCHISLER N.; WEISS G. Effect of probiotics on vaginal *Ureaplasma parvum* in women suffering from unexplained infertility. **Reproductive biomedicine online**, v. 43, n. 3, p. 503-514, 2021.

SILVA, M. C. F. **Reprodução Humana e Manipulação da Fertilidade**. 2012. Tese de Doutorado. [Tese]. Universidade de Minho Escola de Ciência.

SILVA, S. M. B.; DUTRA, P. D. S. S.; SALES, A. I. L.; PADILHA, D. M. M.. Impact of the uterine microbiota on assisted reproduction: literature review. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 11, n. 16, 2022.

SRINIVASAN, S.; MORGAN M.T.; FIEDLER T. L.; DJUKOVIC D.; HOFFMAN N. G.; RAFTERY D.; MARRAZZO J. M.; FREDRICKS D. N. Metabolic signatures of bacterial vaginosis. **MBio**, v. 6, n. 2, 2015.

URSELL, L. K.; METCALF, J. L.; PARFREY, L. W.; KNIGHT, R. Defining the human microbiome. **Nutrition reviews**, v. 70, n. suppl_1, p. 38-44, 2012.

USYK, M.; SCHLECHT, F.N.; PICKERING, S.; WILLIAMS, L.; SOLLECITO, C.C.; GRADISSIMO, A.; PORRAS, C.; SAFAEIAN, M.; PINTO, L.; HERRERO, R.; STRICKLER, H.D.; VISWANATHAN, S.; NUCCI-SACK, A.; DIAZ, A.; COSTA RICA HPV VACCINE TRIAL (CVT) GROUP; BURK, R.B. et al. molBV reveals immune landscape of bacterial vaginosis and predicts human papillomavirus infection natural history. **Nature Communications**, v. 13, n. 1, 2022.

VAN DE WIJGERT, J. H. H. M.; VERWIJS, M.C.; AGABA, S. K.; BRONOWSKI, C.; MWAMBARANGWE, L.; UWINEZA, M.; LIEVENS, E.; NIVOLIEZ, A.; RAVEL, J.; DARBY, A.C.. Intermittent Lactobacilli-containing Vaginal Probiotic or Metronidazole Use to Prevent Bacterial Vaginosis Recurrence: A Pilot Study Incorporating Microscopy and Sequencing. **Scientific Reports**, v. 10, 2020.

VENNERI, M. A.; FRANCESCHINI, E.; SCIARRA, F.; ROSATO, E.; D'ETTORRE, G.; LENZI, A. Human genital tracts microbiota: dysbiosis crucial for infertility. **Journal of Endocrinological Investigation**, v. 45, n. 6, p. 1151-1160, 2022.

VERSTRAELEN, H.; SWIDSINSKI, A. The biofilm in bacterial vaginosis: implications for epidemiology, diagnosis and treatment: 2018 update. **Current opinion in infectious diseases**, v. 32, n. 1, p. 38-42, 2019.

VINTURACHE, A. E.; GYAMFI-BANNERMAN, C.; HWANG, J.; MYSOREKAR, I. U.; JACOBSSON, B.; PRETERM BIRTH INTERNATIONAL COLLABORATIVE (PREBIC). Maternal microbiome—a pathway to preterm birth. **In: Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**, v. 21, n. 2, p. 94-99, 2016.

WEE B. A.; THOMAS M.; SWEENEY E. L.; FRENTIU F. D.; SAMIOS M.; RAVEL J.; GAJER P.; MYERS G.; TIMMS P.; ALLAN J. A.; HUSTON W. M. A retrospective pilot study to determine whether the reproductive tract microbiota differs between women with a history of infertility and fertile women. **The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology**, v. 58, n. 3, p. 341-348, 2018.

ZHANG F.; DAI, J.; CHEN, T. Role of Lactobacillus in Female Infertility Via Modulating Sperm Agglutination and Immobilization. **Frontiers in cellular and infection microbiology**, v. 10, 202.