

SAÚDE DA

Capítulo 17

MULHER

COMO O MICROBIOMA FEMININO INFLUENCIA FERTILIDADE, IMUNIDADE E DOENÇAS

ALICE OBERTO DA SILVA GOBBO¹
ANA KAROLINY CAVALLIN OLIVEIRA LUZ¹
ANA PAULA PEDROZO¹
CAROLINA ESTRASULAS JARDIM¹
EMANUELLE DAL BELLO¹
GABRIELA DA SILVA LIMA DE ASSIS¹
ISABELLA FRANCO COMPAGNONI¹
IZABELA BATTISTI KLOSE¹
MILENA MORAES¹
NATÁLIA PAVÃO KOCH¹
PAOLA FREITAG ANTONELLO¹
VINICIUS DA SILVA LIMA DE ASSIS²
VITÓRIA ZANOL BERWANGER³
WILLIAN NEGRI CUCHI¹
YOHANNA FERREIRA FRITSCH¹

¹Discente. Medicina na Universidade de Passo Fundo.

²Discente. Medicina na Atitus Educação.

³Discente. Medicina na Universidade do Extremo Sul Catarinense.

Palavras-chave: Microbioma Feminino; Sistema Imune; Saúde da Mulher.

DOI

10.59290/7152220296

P EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

Os microrganismos que habitam o corpo humano têm se tornado um ponto de atenção na comunidade científica. A microbiota representa a comunidade de microrganismos que coexistem em um local específico do corpo, e o microbioma é um conceito mais amplo que engloba tanto esses micróbios quanto seus respectivos genomas (BLANCAFORT; LLÁCER, 2023).

O trato reprodutivo feminino abriga um microbioma único e de extrema importância, o qual é responsável por aproximadamente 9% de toda a carga bacteriana presente no corpo da mulher (BLANCAFORT; LLÁCER, 2023).

Em mulheres saudáveis e em idade reprodutiva, o ecossistema vaginal é predominantemente dominado por bactérias do gênero *Lactobacillus* (BLANCAFORT; LLÁCER, 2023).

Esses microrganismos estabelecem uma relação de benefício mútuo com a hospedeira. Eles atuam na produção de ácido lático, o que ajuda a manter o ambiente com um pH ácido e inibe o crescimento de bactérias patogênicas e outras infecções (MAGOUTAS *et al.*, 2025).

A estrutura dessa comunidade bacteriana costuma ser mapeada em Tipos de Estado Comunitário (CSTs), dos quais a maioria deles é caracterizada pela dominância de lactobacilos protetores, enquanto um tipo específico (CST IV) apresenta alta diversidade microbiana e escassez dessas bactérias benéficas.

Quando o delicado equilíbrio desse ecossistema é rompido, instaura-se um quadro clínico conhecido como disbiose (MAGOUTAS *et al.*, 2025).

A importância clínica e científica de estudar a microbiota feminina transcende a anatomia básica, pois a vulva, a vagina e o períneo atuam de forma sinérgica como barreiras estruturadas

e dinâmicas contra infecções (GRAZIOTTIN, 2024).

Um microbioma saudável interage ativamente com o sistema imune da mulher, competindo por espaço nas células epiteliais e impedindo a adesão de patógenos e a formação de biofilmes nocivos causados por bactérias ou fungos (GRAZIOTTIN, 2024).

Consequentemente, a disbiose pode deixar o trato genital vulnerável a uma série de problemas, incluindo vaginose bacteriana, candidíase, infecções do trato urinário e infecções sexualmente transmissíveis (ISTs).

Esse desequilíbrio pode ser desencadeado por diversos fatores internos e externos, como estresse psicológico que suprime as respostas imunológicas, dieta inadequada, flutuações hormonais e práticas de higiene ou estética, como o uso de duchas vaginais e a depilação íntima completa (GRAZIOTTIN, 2024).

Além de seu papel na defesa do organismo, a análise do microbioma despontou recentemente como um biomarcador crucial na medicina reprodutiva (BLANCAFORT; LLÁCER, 2023).

Evidências científicas demonstram que alterações na flora vaginal e endometrial, em especial a presença de uma microbiota não dominada por lactobacilos (conhecida como NLD), estão diretamente associadas a falhas de implantação embrionária, menores taxas de gestações contínuas e piores desfechos em tratamentos de reprodução assistida, como a fertilização *in vitro* (FIV) (BLANCAFORT; LLÁCER, 2023).

Considerando as graves repercussões clínicas e reprodutivas decorrentes de falhas na proteção natural do corpo feminino, o aprimoramento do conhecimento clínico nessa área é fundamental.

O objetivo deste capítulo é explorar os mecanismos fisiológicos que regulam o microbioma do trato genital feminino, fornecendo evi-

dências sobre como os comportamentos e as condições de saúde afetam a imunidade local, predisõem o organismo a doenças e impactam de maneira decisiva a fertilidade.

MÉTODO

Para a elaboração deste capítulo sobre a influência do microbioma feminino na fertilidade, imunidade e doenças, será realizada uma revisão narrativa da literatura com abordagem sistematizada, com o objetivo de integrar evidências relacionadas à composição da microbiota feminina, seus mecanismos fisiológicos e sua participação em processos reprodutivos, imunológicos e patológicos.

A busca bibliográfica será conduzida nas bases de dados PubMed, SciELO e LILACS, utilizando descritores como “*female microbiome*”, “*vaginal microbiota*”, “*gut microbiome*”, “*fertility*”, “*reproductive health*”, “*immune system*”, “*dysbiosis*”, “*endometriosis*”, “*polycystic ovary syndrome*” e “*vaginal health*”, combinados por operadores booleanos (AND e OR).

Serão incluídos estudos publicados preferencialmente nos últimos 10 anos, priorizando revisões sistemáticas, meta-análises, estudos observacionais, ensaios clínicos e diretrizes nacionais e internacionais atualizadas.

Estudos clássicos também poderão ser utilizados para fundamentação teórica acerca dos mecanismos biológicos envolvidos na interação entre microbiota, imunidade e fertilidade feminina.

Os critérios de inclusão compreenderão pesquisas que abordem composição microbiológica vaginal e intestinal, disbiose, infertilidade, doenças ginecológicas, resposta imunológica e complicações gestacionais.

Serão excluídos estudos com baixa qualidade metodológica, amostras pouco representa-

tivas ou temática não diretamente relacionada ao objetivo da revisão.

A análise será realizada de forma descritiva e crítica, integrando dados microbiológicos, imunológicos, hormonais e clínicos disponíveis na literatura.

Será dada ênfase à identificação dos mecanismos pelos quais o microbioma influencia a saúde reprodutiva feminina, a fertilidade e o desenvolvimento de doenças ginecológicas e sistêmicas.

A síntese final buscará fornecer embasamento científico atualizado sobre o papel do microbioma feminino na saúde da mulher, contribuindo para ampliação do conhecimento acadêmico e para o desenvolvimento de novas estratégias de prevenção, diagnóstico e tratamento.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Organização do microbioma

A microbiota vaginal feminina é composta por mais de 200 espécies de microrganismos, formando um ecossistema complexo e dinâmico, essencial para a manutenção da saúde ginecológica e reprodutiva (GONÇALVES; MACEDO, 2025).

Entre os microrganismos presentes, o gênero *Lactobacillus spp.* é o mais predominante, correspondendo a mais de 90% da microbiota vaginal em mulheres saudáveis (SANTANA; PÓVOA, 2024).

Os *Lactobacillus spp.* exercem importante função na defesa do trato genital feminino por meio da produção de ácido lático, bacteriocinas e peróxido de hidrogênio.

Esses metabólitos contribuem para a manutenção do pH vaginal ácido (inferior a 4,5), criando um ambiente desfavorável à colonização e à proliferação de microrganismos patogênicos.

Dessa forma, desempenham papel fundamental na prevenção de infecções, como vaginose bacteriana, candidíase vulvovaginal, infecção do trato urinário e infecções sexualmente transmissíveis (GONÇALVES; MACEDO, 2025; SANTANA; PÓVOA, 2024).

Além das bactérias, o microbioma vaginal também inclui fungos, sendo *Candida albicans* a espécie predominante, representando aproximadamente 72% a 91% dos isolados fúngicos, seguida por outras espécies do gênero *Candida* (GONÇALVES; MACEDO, 2025).

A composição e a dinâmica da microbiota vaginal são influenciadas por diversos fatores, incluindo idade, estilo de vida, uso de antibióticos, alterações hormonais, atividade sexual, fatores imunológicos, étnicos, genéticos e ambientais (GONÇALVES; MACEDO, 2025).

Entre esses fatores, o estrogênio exerce papel central na manutenção da homeostase vaginal, uma vez que estimula o acúmulo de glicogênio nas células epiteliais vaginais. Esse glicogênio serve como substrato metabólico para os *Lactobacillus spp.*, favorecendo seu crescimento e contribuindo para a preservação do equilíbrio microbiano (GONÇALVES; MACEDO, 2025).

Quando ocorre um desequilíbrio da microbiota vaginal, denominado disbiose, observa-se redução da população de *Lactobacillus spp.* e aumento da colonização por microrganismos oportunistas ou potencialmente patogênicos.

Essa condição está associada ao desenvolvimento de diversas complicações clínicas, incluindo infertilidade, endometrite, gestação de alto risco, parto prematuro e redução das taxas de sucesso em técnicas de reprodução assistida (GONÇALVES; MACEDO, 2025).

Considerando a relevância da microbiota vaginal para a saúde feminina, diferentes estratégias têm sido propostas para preservar ou restaurar seu equilíbrio.

Entre elas destacam-se intervenções dietéticas, uso racional de antimicrobianos, administração de probióticos e, mais recentemente, o transplante de microbiota vaginal, alternativa que vem sendo investigada como potencial abordagem terapêutica para casos de disbiose recorrente (SANTANA; PÓVOA, 2024).

Dessa forma, as evidências científicas demonstram uma relação direta entre a microbiota vaginal e a saúde ginecológica e reprodutiva.

A manutenção do equilíbrio desse ecossistema microbiano é essencial para a preservação da homeostase vaginal, prevenção de doenças e promoção da qualidade de vida, repercutindo positivamente no bem-estar físico, psicológico e social da mulher (GONÇALVES; MACEDO, 2025).

Interação microbioma feminino e sistema imune

O ecossistema microbiológico do trato genital feminino desempenha um papel fundamental na manutenção da saúde reprodutiva e na modulação das defesas biológicas da mulher.

Sob condições de eubiose, o ambiente vaginal é amplamente dominado por bactérias do gênero *Lactobacillus* (como *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus gasseri* e *Lactobacillus jensenii*), as quais desempenham um papel crítico na homeostase local (KUMAR *et al.*, 2024).

Esses microrganismos comensais atuam na metabolização do glicogênio liberado pelas células epiteliais, resultando na produção contínua de ácido lático e bacteriocinas.

Esse processo acidifica o meio, mantendo o pH vaginal em níveis estritamente baixos (entre 3,8 e 4,5), o que cria uma barreira química hostil contra a proliferação de microrganismos oportunistas e patógenos exógenos (SMITH; JONES, 2020).

Essa colonização benéfica atua em simbiose direta com as barreiras epiteliais, estabelecendo

uma linha de defesa primária crucial para a imunidade inata, além de influenciar positivamente os índices de fertilidade e o sucesso em técnicas de reprodução assistida (SILVA; OLIVEIRA; SOUZA, 2021).

A integridade e estabilidade desse microbioma estão intrinsecamente ligadas à dinâmica do sistema imunológico mucosal do trato reprodutivo feminino.

A interação constante entre as células epiteliais, as células imunes residentes — como macrófagos, células dendríticas, células *natural killer* (NK) e linfócitos T — e a microbiota comensal promove um estado de tolerância imunológica controlada (BROWN *et al.*, 2023).

O reconhecimento de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) pelos receptores de reconhecimento de padrões (PRRs), como os receptores do tipo Toll (TLRs) presentes no hospedeiro, desencadeia respostas moleculares finamente reguladas (ALMEIDA; SANTOS, 2021).

Essa sinalização molecular evita reações inflamatórias exacerbadas na presença de bactérias simbióticas e do próprio sêmen, resguardando a viabilidade e a homeostase do trato reprodutivo superior, incluindo o endométrio, e preparando o tecido uterino para possíveis processos de nidação (KUMAR *et al.*, 2024).

Por outro lado, o desenvolvimento de quadros de disbiose — caracterizados pela redução drástica na abundância de *Lactobacillus* e pelo crescimento excessivo de uma comunidade bacteriana polimicrobiana e anaeróbia estrita (incluindo *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae* e *Mobiluncus spp.*) — rompe esse equilíbrio delicado e induz um estado inflamatório crônico subclínico (SMITH; JONES, 2020).

Essa desregulação imuno-microbiana degrada a barreira mucosa e altera significativamente a secreção local de citocinas pró-inflamatórias

(como IL-1 β , IL-6 e TNF- α) e quimiocinas, predispondo o organismo a patologias ginecológicas, como a vaginose bacteriana e a doença inflamatória pélvica (DIP) (SILVA; OLIVEIRA; SOUZA, 2021).

Adicionalmente, as falhas nessa sinalização imunológica e na modulação da tolerância materno-fetal no endométrio estão fortemente associadas a desfechos reprodutivos desfavoráveis como infertilidade idiopática, falhas de implantação embrionária em ciclos de fertilização *in vitro* (FIV), abortos recorrentes e complicações obstétricas graves, incluindo a ruptura prematura de membranas e o parto pré-termo (BROWN *et al.*, 2023).

Microbioma e fertilidade

Historicamente, a medicina reprodutiva baseava-se na premissa de que o trato reprodutivo superior feminino, que inclui o útero e as tubas uterinas, era um ambiente completamente estéril.

No entanto, os avanços recentes nas tecnologias de biologia molecular, especialmente os métodos de *Next Generation Sequencing*, revolucionaram essa visão.

Hoje, a comunidade científica compreende que existe um ecossistema microbiano complexo, contínuo e dinâmico que se estende desde o canal vaginal até a cavidade endometrial.

Essa rede de microrganismos não é apenas uma passageira inerte no corpo da mulher, mas uma moduladora ativa da saúde ginecológica, da resposta imunológica local e, principalmente, do potencial reprodutivo e do sucesso gestacional (VITALE *et al.*, 2021).

Na porção inferior desse sistema, a vagina abriga uma comunidade que, em condições ideais, é predominantemente constituída por espécies do gênero *Lactobacillus*.

Essa dominância bacteriana é o marcador fundamental da saúde íntima feminina. Ao

produzir ácido láctico, essas bactérias mantêm o pH vaginal em níveis ácidos, criando uma barreira química natural que impede a proliferação excessiva de patógenos e invasores.

Quando fatores internos ou externos desequilibram essa flora protetora, ocorre a chamada disbiose, caracterizada por uma redução severa dos lactobacilos e pelo crescimento vertiginoso de bactérias anaeróbias.

Esse estado patológico não apenas facilita a ocorrência de infecções locais recorrentes e a persistência de vírus oncogênicos, como o HPV, mas também permite que microrganismos nocivos ascendam silenciosamente em direção ao útero (BRANDÃO; GONÇALVES-HENRIQUES, 2020).

É exatamente na cavidade uterina que o microbioma exerce o seu papel mais crítico sobre a fertilidade humana.

Para que uma gravidez ocorra com sucesso, o endométrio precisa passar por mudanças estruturais e moleculares finamente reguladas, um período temporal estrito conhecido como janela de implantação.

A composição da microbiota endometrial dialoga diretamente com as células do útero durante essa fase crítica. Se o microambiente estiver em estado de eubiose — ou seja, em equilíbrio —, o tecido torna-se biologicamente e imunologicamente receptivo ao embrião.

Por outro lado, um perfil bacteriano alterado compromete drasticamente essa receptividade, tornando o processo de nidação extremamente hostil e fisiologicamente inviável para o blastocisto recém-formado (VITALE *et al.*, 2021).

A presença de bactérias patogênicas colonizando o endométrio é capaz de desencadear uma resposta imune exacerbada, resultando em uma condição silenciosa, porém devastadora para a fertilidade: a endometrite crônica.

Essa inflamação constante de baixo grau desorganiza a arquitetura do tecido uterino e

recruta uma cascata de citocinas inflamatórias que são altamente tóxicas para o embrião.

Na prática clínica da reprodução assistida, especialmente nos ciclos de fertilização *in vitro*, essa disfunção traduz-se diretamente em falhas repetidas de implantação e abortamentos precoces de repetição.

Constata-se que pacientes com quadros de infertilidade inexplicada frequentemente apresentam uma microbiota endometrial disbiótica, o que reforça a urgência de investigar esse parâmetro antes de qualquer tentativa de transferência embrionária (BRANDÃO; GONÇALVES-HENRIQUES, 2020).

Além das questões estritamente anatômicas do útero, a fertilidade também é profundamente impactada pela interação entre o microbioma sistêmico e doenças ginecológicas complexas, como a endometriose.

Atualmente, a endometriose é compreendida não apenas como uma disfunção pélvica, mas como uma síndrome inflamatória sistêmica fortemente modulada pelas bactérias dos tratos reprodutivo e intestinal.

A disbiose no eixo intestino-pelve promove a liberação contínua de marcadores pró-inflamatórios que facilitam a adesão, a vascularização e a sobrevivência celular do tecido endometrial ectópico.

Somado a isso, o microbioma intestinal abriga microrganismos com atividade enzimática capaz de desconjugar estrogênios em circulação, aumentando a biodisponibilidade deste hormônio no organismo feminino.

Esse excesso de estrogênio retroalimenta ativamente o crescimento das lesões e agrava o quadro geral de infertilidade (VITALE *et al.*, 2021).

Diante deste novo paradigma biológico, a análise do microbioma feminino transcende a mera curiosidade acadêmica para se consolidar

como um pilar indispensável do diagnóstico reprodutivo moderno.

Compreender e mapear a assinatura microbiana de uma paciente permite que a medicina adote intervenções proativas, altamente personalizadas e preventivas.

O *screening* molecular desse ecossistema, aliado ao uso clínico direcionado de terapias antimicrobianas e probióticos, oferece uma estratégia científica promissora para restaurar a saúde endometrial.

Ao devolver o equilíbrio a esse ambiente invisível, torna-se possível modular a inflamação, otimizar a receptividade uterina e, em última análise, maximizar substancialmente as chances de uma concepção bem-sucedida (BRANDÃO; GONÇALVES-HENRIQUES, 2020).

Microbioma e doenças ginecológicas

A relação entre o microbioma e as doenças ginecológicas é vasta e está diretamente conectada à saúde da mulher. O equilíbrio dessas comunidades bacterianas atua como um escudo protetor no trato genital, de modo que qualquer alteração nessa microbiota pode desencadear ou agravar condições que vão desde infecções recorrentes até patologias inflamatórias e tumores.

Compreender essa conexão direta é o primeiro passo para transformar o diagnóstico e o tratamento na ginecologia atual.

Um microbioma vaginal saudável é dominado por bactérias do gênero *Lactobacillus*, responsáveis por produzir compostos antimicrobianos.

Nesse ecossistema, existe um equilíbrio mútuo entre a microbiota e o hospedeiro humano: o corpo fornece um habitat úmido, nutritivo e quente, enquanto a microbiota retribui produzindo fatores antimicrobianos e anti-inflamatórios.

Esse equilíbrio pode ser quebrado por diversos fatores, como status hormonal, idade, condições do sistema imunológico e infecções. Essa quebra do ecossistema é denominada disbiose, fator característico da vaginose bacteriana.

Nela, ocorre uma perda acentuada no número total de *Lactobacillus* e um aumento de microrganismos anaeróbios, sendo a bactéria *Gardnerella vaginalis* a mais comumente identificada.

Como consequência, os sintomas clínicos da vaginose são causados por esse grande número de micróbios com características pró-inflamatórias, somados à resposta imunológica do próprio hospedeiro.

Por fim, está confirmado que a VB está associada a desfechos ginecológicos e obstétricos adversos, tais como infecções sexualmente transmissíveis (ISTs), doença inflamatória pélvica e parto prematuro. (CHEN *et al.*, 2021).

A endometriose é uma condição ginecológica caracterizada pelo crescimento de glândulas endometriais e células estromais dentro e fora da cavidade pélvica, manifestando-se através de infertilidade, dismenorreia, dor na relação sexual e dor abdominal inferior crônica.

Recentemente, pesquisadores descobriram uma relação entre o microbioma do hospedeiro e o desenvolvimento dessa patologia, o que significa que qualquer alteração nessa comunidade bacteriana pode impactar na progressão da doença.

Sabendo que certos micróbios estimulam o sistema imunológico a desencadear inflamações, enquanto outros ajudam a manter o equilíbrio corporal, a ciência agora explora o papel central do microbioma na origem e no avanço da endometriose.

Evidências crescentes mostram, por exemplo, que mulheres com endometriose apresentam níveis mais elevados de colonização bacte-

riana no sangue menstrual e nos tecidos endometriais do que a população em geral.

Enquanto o trato reprodutivo inferior de mulheres saudáveis é predominantemente colonizado por *Lactobacillus*, os estudos clínicos em pacientes com endometriose revelam uma redução no número dessas bactérias e um aumento de patógenos ou outras bactérias no muco cervical.

Além disso, a cavidade peritoneal, antes considerada estéril, também apresenta um microbioma alterado nessas pacientes, apresentando um número maior de bactérias em seu fluido peritoneal.

Essa influência se estende ao trato digestivo, já que estudos revelaram diferenças importantes na composição das fezes de pacientes com endometriose em comparação com controles saudáveis.

Algumas pesquisas apontam para um aumento na razão entre bactérias, além do esgotamento de táxons benéficos, produtores de ácidos graxos de cadeia curta anti-inflamatórios.

Além disso, há uma forte ligação com o estroboloma, que é o conjunto de bactérias intestinais capazes de modular o metabolismo do estrogênio, demonstrando que a disbiose pode alterar essa comunidade bacteriana e resultar em patologias mediadas por esse hormônio, como o estímulo ao crescimento dos tecidos da endometriose (SER *et al.*, 2023).

A síndrome do ovário policístico (SOP) é uma desordem metabólica e endócrina complexa caracterizada por sintomas como anovulação, infertilidade, obesidade, hirsutismo e ovários policísticos.

Estudos demonstram uma forte ligação entre a microbiota intestinal, a fisiologia reprodutiva feminina e o metabolismo do hospedeiro, ocorrendo através da secreção de metabólitos.

Diante disso, observa-se que pacientes com SOP, especialmente aquelas com obesidade,

demonstram uma redução na diversidade alfa e beta (riqueza e variedade) da microbiota intestinal.

Essa disbiose intestinal favorece a liberação de endotoxinas e gera um estado inflamatório crônico que agrava as características da própria doença.

Essa relação se manifesta por meio de diferentes mecanismos interdependentes, a começar pelo hiperandrogenismo, uma vez que a disbiose intestinal afeta a função de barreira do intestino, promovendo resistência à insulina e o aumento de hormônios masculinos, enquanto, por outro lado, altos níveis de testosterona também parecem alterar diretamente a composição da microbiota.

Além disso, ocorre uma alteração na absorção de energia, pois a microbiota modificada em pacientes com SOP prejudica o gasto energético de repouso e pode acelerar a progressão da doença ao otimizar a extração indesejada de calorias dos alimentos.

Todo esse processo se conecta ao fenômeno da permeabilidade intestinal, conhecido como “intestino permeável”, no qual dietas ricas em gordura e açúcar aliadas à disbiose destroem as junções estreitas das células epiteliais do intestino, permitindo a entrada de endotoxinas na circulação sanguínea, o que gera uma cascata inflamatória que eleva ainda mais os níveis de insulina e andrógenos.

Por fim, esses impactos se estendem ao eixo intestino-cérebro, onde a microbiota interage com o sistema nervoso central e afeta hormônios que controlam o apetite e a saciedade, fazendo com que distúrbios nessa via estejam diretamente associados a sintomas comuns de ansiedade e depressão em mulheres com SOP (CORRIE *et al.*, 2023).

A doença inflamatória pélvica (DIP) representa um espectro de condições infecciosas e inflamatórias que afetam o trato genital femi-

no superior, incluindo a endometrite, salpingite, abscesso tubo-ovariano e peritonite pélvica.

Como a DIP frequentemente leva a complicações de longo prazo, tais como dor pélvica crônica, infertilidade e gravidez ectópica, ela é tradicionalmente considerada uma infecção sexualmente transmissível (IST), impulsionada por patógenos clássicos como *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae*.

Fisiologicamente, a doença resulta da ruptura da barreira endocervical, que normalmente protege o trato genital superior do ambiente vaginal polimicrobiano.

No entanto, os patógenos não associados a ISTs são cada vez mais reconhecidos como fatores-chave na patogênese da DIP, atuando de forma sinérgica com as ISTs ou independentemente delas.

Ao contrário da DIP clássica, que costuma ser monomicrobiana no início e se apresenta de forma aguda com uma infecção ascendente, a DIP não-IST é predominantemente polimicrobiana, insidiosa e caracterizada pela formação de biofilme, sinergia entre hospedeiro e patógeno e remodelação tecidual crônica.

A ocorrência da DIP não-IST está intimamente ligada a fatores que rompem as barreiras de defesa naturais do trato genital inferior, permitindo a ascensão de bactérias oportunistas.

O principal gatilho é a disbiose vaginal, como a vaginose bacteriana. Além disso, procedimentos iatrogênicos uterinos que cruzam a barreira do colo do útero como a inserção de DIU, representam importantes fatores de risco. Práticas inadequadas de higiene também contribuem para o quadro.

Por fim, fatores cirúrgicos e intestinais, incluindo o histórico de cirurgias pélvicas, partos, abortos ou doenças inflamatórias intestinais, facilitam a migração bacteriana para o trato genital por contiguidade.

Quando essas barreiras são rompidas, uma mistura de bactérias oportunistas coloniza a região pélvica, resultando em DIP (POLYZOU *et al.*, 2025)

As ISTs são causadas por vírus, bactérias ou parasitas e são transmitidas fundamentalmente pelo contato sexual, seja ele oral, anal ou vaginal, quando realizado sem o uso de preservativos.

No organismo feminino, a suscetibilidade a essas infecções está intimamente ligada à microbiota vaginal, que é altamente dinâmica e está sujeita a diversos fatores de flutuação e desestabilização.

Entre os principais elementos que influenciam esse ecossistema estão as oscilações hormonais, impacto da menstruação, práticas de higiene inadequadas e da própria realização de relações sexuais sem camisinha.

Quando esses fatores rompem o equilíbrio ideal da região, pode se desenvolver um quadro de vaginose bacteriana (VB).

Tanto a VB sintomática quanto à assintomática estão fortemente ligadas a um risco significativamente maior de contrair e transmitir ISTs, abrindo as portas para uma maior suscetibilidade imunológica e tecidual.

Essa alteração na flora vaginal eleva consideravelmente o risco de infecção pelos vírus do HIV, HSV-2 (herpes simples) e pelo HPV (papilomavírus humano), além de facilitar a contaminação por patógenos bacterianos e parasitários, como a clamídia (*Chlamydia trachomatis*), gonorreia (*Neisseria gonorrhoeae*) e a tricomoníase (*Trichomonas vaginalis*) (TUDENHAM; RAVEL; MARRAZZO, 2021).

Microbioma e saúde gestacional

A microbiota humana corresponde ao conjunto de microrganismos que colonizam diferentes superfícies do organismo, incluindo bactérias, arqueas, fungos, vírus e protozoários,

estabelecendo uma relação dinâmica de simbiose com o hospedeiro.

Muito além de atuar como componente passivo da flora corporal, exerce papel essencial na manutenção da homeostase, participando da digestão de nutrientes, da síntese de vitaminas, da integridade das barreiras epiteliais e da regulação da resposta imunológica.

Durante a gestação, profundas adaptações endócrinas, imunológicas e metabólicas modificam significativamente sua composição e atividade funcional, tornando-a elemento fundamental para a saúde materna e o adequado desenvolvimento fetal (GORCZYCA *et al.*, 2022).

Atualmente, sabe-se que esses microrganismos participam da produção de metabólitos capazes de modular processos inflamatórios, influenciar a função endotelial, regular o metabolismo energético e contribuir para a maturação do sistema imunológico fetal.

Em consequência, alterações qualitativas ou quantitativas na composição da microbiota, denominadas disbiose, passaram a ser reconhecidas como fatores potencialmente envolvidos na fisiopatologia de complicações obstétricas, incluindo diabetes mellitus gestacional (DMG), pré-eclâmpsia, parto prematuro e restrição do crescimento fetal (NERI *et al.*, 2021).

Durante a gestação, a microbiota intestinal sofre modificações fisiológicas progressivas. Inicialmente, essas alterações foram interpretadas como semelhantes às observadas em indivíduos com obesidade ou síndrome metabólica.

Entretanto, evidências mais recentes demonstram que representam adaptações fisiológicas destinadas a suprir as crescentes demandas energéticas da gravidez.

Entre essas adaptações destaca-se o aumento fisiológico da resistência periférica à insulina, mecanismo que favorece maior disponibilidade de glicose para o feto e promove maior armazenamento de gordura materna, constituindo

importante reserva energética para o final da gestação e o período de lactação.

Simultaneamente, observa-se aumento da capacidade de extração energética dos alimentos pela microbiota intestinal, permitindo melhor aproveitamento dos nutrientes ingeridos.

Essas alterações tornam-se particularmente relevantes durante o terceiro trimestre, fase de crescimento fetal acelerado (KOREN *et al.*, 2012; GORCZYCA *et al.*, 2022).

Paralelamente às adaptações metabólicas, ocorre intenso remodelamento da resposta imunológica materna. A gravidez exige equilíbrio entre mecanismos pró-inflamatórios e anti-inflamatórios, garantindo tolerância imunológica ao conceito sem comprometer a defesa contra agentes infecciosos.

Nesse contexto, a microbiota intestinal exerce importante função reguladora por meio da produção de metabólitos biologicamente ativos, especialmente os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), como acetato, propionato e butirato.

Esses compostos estimulam a diferenciação de linfócitos T reguladores, reduzem a produção de citocinas pró-inflamatórias e preservam a integridade da barreira intestinal, contribuindo para um ambiente imunológico mais estável durante a gestação (VALDES *et al.*, 2018).

A microbiota intestinal é atualmente reconhecida como um verdadeiro órgão metabólico, capaz de influenciar diretamente o metabolismo energético, lipídico e glicídico da gestante.

Essa interação ocorre por meio da produção de metabólitos bacterianos, da modulação de receptores imunológicos e da manutenção da permeabilidade intestinal.

Os AGCC fortalecem as junções intercelulares do epitélio intestinal, reduzem a permeabilidade da mucosa e limitam a translocação de endotoxinas bacterianas para a circulação sistêmica, contribuindo para menor ativação infla-

matória e melhor controle metabólico durante a gravidez (VALDES *et al.*, 2018).

Quando ocorre disbiose intestinal, esse equilíbrio é comprometido. O aumento da permeabilidade intestinal favorece a passagem de lipopolissacarídeos bacterianos para a circulação materna, fenômeno conhecido como endotoxemia metabólica.

Essas endotoxinas ativam o sistema imune inato, promovendo aumento da produção de citocinas inflamatórias, como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina-6 (IL-6).

Esse estado inflamatório de baixo grau intensifica a resistência periférica à insulina característica da gestação e contribui para alterações metabólicas potencialmente prejudiciais à mãe e ao feto (NERI *et al.*, 2021).

Entre as complicações relacionadas à disbiose intestinal, o diabetes mellitus gestacional destaca-se pela elevada prevalência e pelas importantes repercussões maternas e fetais.

Estudos recentes demonstram que mulheres que desenvolvem DMG apresentam menor diversidade bacteriana, redução de bactérias produtoras de butirato e aumento relativo de microrganismos associados à inflamação sistêmica.

Essas alterações podem ser identificadas antes mesmo do diagnóstico clínico, sugerindo participação direta da microbiota em sua fisiopatologia (NERI *et al.*, 2021).

Os mecanismos envolvidos são multifatoriais. A redução da produção de AGCC compromete a integridade da barreira intestinal, favorecendo a endotoxemia metabólica, enquanto o aumento da inflamação sistêmica intensifica a resistência insulínica e dificulta o controle glicêmico materno.

Além das repercussões imediatas para a gestante, esse ambiente metabólico influencia o desenvolvimento da microbiota neonatal, podendo aumentar a suscetibilidade da descen-

dência à obesidade, síndrome metabólica e diabetes mellitus tipo 2 ao longo da vida (GORCZYCA *et al.*, 2022; NERI *et al.*, 2021).

Embora estudos experimentais e ensaios clínicos demonstrem resultados promissores com estratégias de modulação da microbiota, incluindo intervenções dietéticas, prebióticos e probióticos, os protocolos disponíveis apresentam expressiva heterogeneidade quanto às cepas utilizadas, doses, duração do tratamento e características das populações avaliadas.

Assim, apesar do potencial terapêutico, essas intervenções ainda devem ser consideradas complementares às estratégias convencionais de prevenção e tratamento do diabetes mellitus gestacional, sendo necessários estudos adicionais para fundamentar recomendações clínicas mais consistentes (NERI *et al.*, 2021).

A microbiota vaginal constitui outro importante componente da saúde materno-fetal, desempenhando papel essencial na manutenção da homeostase do trato genital feminino durante a gestação.

Em condições fisiológicas, observa-se predomínio de *Lactobacillus*, responsáveis pela produção de ácido lático, peróxido de hidrogênio e bacteriocinas. Esses metabólitos mantêm o pH vaginal ácido, dificultando a colonização por microrganismos potencialmente patogênicos.

Durante a gravidez, o aumento das concentrações de estrogênio promove maior acúmulo de glicogênio no epitélio vaginal, favorecendo o crescimento dessas bactérias benéficas e contribuindo para uma microbiota mais estável e resistente à disbiose (KALIA *et al.*, 2023).

A perda desse equilíbrio caracteriza a disbiose vaginal, marcada pela redução da abundância de *Lactobacillus* e proliferação de bactérias anaeróbias potencialmente patogênicas.

Essa alteração tem sido consistentemente associada à vaginose bacteriana, ruptura prema-

tura das membranas ovulares, corioamnionite, trabalho de parto prematuro e infecções puerperais.

Os mecanismos envolvidos incluem a ascensão de microrganismos pelo trato genital inferior, desencadeando resposta inflamatória local, aumento da produção de prostaglandinas e ativação de metaloproteínases responsáveis pelo remodelamento cervical e enfraquecimento das membranas fetais, favorecendo sua ruptura precoce (FREITAS *et al.*, 2022).

Além de sua importância para a evolução da gestação, a microbiota vaginal exerce influência significativa sobre a colonização microbiana inicial do recém-nascido.

Durante o parto vaginal, o conceito entra em contato com a microbiota materna, uma das principais fontes de estabelecimento do microbioma neonatal.

Esse processo participa da maturação do sistema imunológico, do desenvolvimento metabólico e da formação da microbiota intestinal da criança, evidenciando que a manutenção da eubiose vaginal beneficia tanto a gestante quanto a saúde futura da descendência (KALIA *et al.*, 2023).

A cavidade oral constitui outro importante reservatório microbiano capaz de influenciar a evolução da gravidez.

As alterações hormonais próprias do período gestacional promovem maior vascularização gengival, aumento da permeabilidade capilar e modificações da resposta inflamatória local, favorecendo o desenvolvimento de gengivite gravídica e doença periodontal.

Paralelamente, observa-se aumento da proporção de bactérias periodontopatogênicas, especialmente em mulheres com higiene bucal inadequada ou doença periodontal prévia (WU *et al.*, 2021).

A associação entre doença periodontal e complicações obstétricas encontra amplo respaldo na literatura científica.

Revisões sistemáticas e estudos observacionais demonstram maior incidência de parto prematuro, recém-nascidos de baixo peso, diabetes mellitus gestacional e pré-eclâmpsia em gestantes acometidas por doença periodontal.

Embora a relação causal ainda permaneça em investigação, acredita-se que mediadores inflamatórios produzidos nos tecidos periodontais, associados à disseminação hematogênica de microrganismos e seus componentes, contribuam para a ativação sistêmica da resposta inflamatória e para a disfunção endotelial materna, mecanismos envolvidos na fisiopatologia dessas complicações (WU *et al.*, 2021).

Esses achados reforçam a importância da assistência odontológica durante o pré-natal. A avaliação periódica da saúde bucal, associada ao tratamento precoce de processos inflamatórios e infecciosos, constitui medida segura durante a gestação e pode contribuir para a redução de desfechos obstétricos adversos, além de promover melhor qualidade de vida para a gestante.

Dessa forma, a integração entre equipes médicas e odontológicas representa importante estratégia para uma assistência pré-natal multidisciplinar (WU *et al.*, 2021).

Estratégias terapêuticas

A compreensão da influência do microbioma feminino sobre a saúde reprodutiva e imunológica tem modificado as estratégias terapêuticas utilizadas na prática clínica, direcionando o tratamento não apenas para a eliminação de microrganismos patogênicos, mas também para a restauração da eubiose vaginal.

A manutenção de uma microbiota predominantemente composta por espécies do gênero *Lactobacillus* favorece a produção de ácido lático, a manutenção do pH vaginal ácido e a

integridade da barreira epitelial, reduzindo a inflamação local e dificultando a colonização por agentes patogênicos.

Dessa forma, a modulação do microbioma passou a ser considerada uma estratégia complementar no manejo de condições como vaginose bacteriana, candidíase vulvovaginal, infecções do trato urinário recorrentes e alterações relacionadas à fertilidade, buscando restabelecer um ambiente vaginal mais favorável à homeostase e à saúde reprodutiva (BLANCAFORT; LLÁCER, 2023; VALERIANO *et al.*, 2024).

O tratamento convencional continua baseado principalmente na utilização de antibióticos e antifúngicos, recomendados como primeira linha para infecções ginecológicas específicas.

Entretanto, embora apresentem elevada eficácia clínica na resolução inicial dos sintomas, esses medicamentos podem promover alterações adicionais na microbiota vaginal, favorecendo a perda de lactobacilos e contribuindo para elevadas taxas de recorrência.

Nesse contexto, os probióticos vêm sendo amplamente estudados como terapia adjuvante, especialmente aqueles contendo cepas de *Lactobacillus*, administrados por via oral ou intravaginal.

As evidências demonstram que esses microrganismos podem favorecer a recolonização do epitélio vaginal e auxiliar na restauração da microbiota protetora, principalmente quando associados ao tratamento convencional.

Contudo, ainda existe heterogeneidade entre os estudos quanto às cepas utilizadas, doses e duração do tratamento, o que impede recomendações universais para todas as condições clínicas, especialmente no contexto da infertilidade e da reprodução assistida (BLANCAFORT; LLÁCER, 2023; WANG *et al.*, 2023).

Além dos probióticos, novas abordagens vêm sendo investigadas com o objetivo de

promover uma modulação mais específica e duradoura do microbioma vaginal.

Entre elas destacam-se os prebióticos, que estimulam seletivamente o crescimento de bactérias benéficas, os produtos bioterapêuticos vivos (*live biotherapeutic products* – LBPs), desenvolvidos para restaurar a dominância de *Lactobacillus*, e o transplante de microbiota vaginal, ainda considerado experimental.

Essas estratégias têm demonstrado resultados promissores em estudos iniciais, principalmente na prevenção da recorrência da vaginose bacteriana, porém sua incorporação à prática clínica depende de ensaios clínicos capazes de comprovar sua eficácia, segurança e padronização.

Além disso, desafios regulatórios e metodológicos ainda limitam a ampla utilização dessas terapias na assistência ginecológica (VALERIANO *et al.*, 2024; MUZNY; SOBEL, 2023).

De modo geral, as evidências atuais indicam que o tratamento das alterações do microbioma feminino tende a evoluir para uma abordagem personalizada, considerando as características microbiológicas, hormonais e clínicas de cada mulher.

O avanço das técnicas de sequenciamento molecular tem permitido identificar diferentes perfis microbianos associados ao risco de doenças ginecológicas, infertilidade e complicações gestacionais, possibilitando o desenvolvimento de intervenções cada vez mais direcionadas.

Apesar dos avanços observados nos últimos anos, ainda são necessários estudos clínicos de alta qualidade para estabelecer protocolos terapêuticos padronizados e definir com maior precisão quais pacientes poderão se beneficiar dessas estratégias.

Assim, a modulação do microbioma representa uma perspectiva promissora para a prevenção de doenças, fortalecimento da imunidade local e promoção da saúde reprodutiva

feminina (GAO *et al.*, 2024; VALERIANO *et al.*, 2024).

CONCLUSÃO

A saúde ginecológica e sistêmica da mulher apoia-se estritamente na harmonia do seu microbioma. A presença abundante de agentes protetores, como os lactobacilos, funciona como um verdadeiro escudo biológico, preservando a acidez vaginal e guiando a resposta imunológica no combate a invasores.

Quando esse delicado balanço entra em colapso, disbiose, as defesas mucosas falham. Esse desarranjo favorece processos inflamatórios crônicos e pavimentam o caminho para patologias severas, incluindo vaginoses, endometriose, síndrome do ovário policístico e maior

propensão a infecções sexualmente transmissíveis.

Além da proteção, a eubiose é um pilar insubstituível da obstetrícia. A integridade da flora endometrial dita o sucesso da implantação embrionária, sendo crucial para a fertilidade.

Na gravidez, esse equilíbrio previne desfechos adversos graves, como a prematuridade e o diabetes materno, influenciando até mesmo a formação imunológica do recém-nascido. Diante disso, a medicina reprodutiva atual consolida uma quebra de paradigma.

Ultrapassando a tradicional erradicação por antibióticos, a ciência volta-se para a modulação proativa e personalizada. O emprego de probióticos e prebióticos desponta como a via mais promissora para reabilitar a flora natural, otimizar as defesas do organismo e resguardar integralmente o potencial reprodutivo feminino.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALMEIDA, R. G.; SANTOS, M. F. Toll-like receptors and pattern recognition in the modulation of vaginal eubiosis. *Journal of Reproductive Immunology*, v. 45, n. 2, p. 112-125, 2021.
- BLANCAFORT, C.; LLÁCER, J. Can probiotics enhance fertility outcome? Capacity of probiotics as a single intervention to improve the feminine genital tract microbiota in non-symptomatic reproductive-aged women. *Frontiers in Endocrinology, Lausanne*, v. 13, art. 1081830, 2023. DOI: 10.3389/fendo.2022.1081830.
- BRANDÃO, P.; GONÇALVES-HENRIQUES, M. The impact of female genital microbiota on fertility and assisted reproductive treatments. *Journal of Family and Reproductive Health*, v. 14, n. 3, p. 131-149, 2020.
- BROWN, T. L. *et al.* Mucosal immunity and cellular crosstalk in the female reproductive system. *PMC Immunology Review*, v. 12, n. 4, p. 89-101, 2023.
- CHEN, X. *et al.* The female vaginal microbiome in health and bacterial vaginosis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 11, art. 631972, p. 1-15, 2021. DOI: 10.3389/fcimb.2021.631972.
- CORRIE, L. *et al.* Interplay of gut microbiota in polycystic ovarian syndrome: role of gut microbiota, mechanistic pathways and potential treatment strategies. *Pharmaceuticals, Basel*, v. 16, n. 2, art. 197, 2023. DOI: 10.3390/ph16020197.
- DE GOFFAU, M. C.; LAGER, S.; SALTER, S. J. *et al.* Human placenta has no microbiome but can contain potential pathogens. *Nature, London*, v. 572, n. 7769, p. 329-334, 2019. DOI: 10.1038/s41586-019-1451-5.
- GAO, H. *et al.* Deciphering the role of female reproductive tract microbiome in reproductive health: a review. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 14, art. 1351540, 2024. DOI: 10.3389/fcimb.2024.1351540.
- GONÇALVES, D.; MACEDO, C. Microbioma do sistema genital feminino: reflexão sobre um ecossistema e o papel da literacia em saúde na saúde da mulher. *TER ISAVE – Investigação e Inovação em Saúde*, v. 4, n. 2, 2025. DOI: 10.71399/yx1my092.
- GORCZYCA, K.; OBUCHOWSKA, A.; KIMBER-TROJNAR, Ž. *et al.* Changes in the gut microbiome and pathologies in pregnancy. *International Journal of Environmental Research and Public Health, Basel*, v. 19, n. 16, art. 9961, 2022. DOI: 10.3390/ijerph19169961.
- GRAZIOTTIN, A. Maintaining vulvar, vaginal and perineal health: clinical considerations. *Women's Health*, v. 20, 2024. DOI: 10.1177/17455057241230008.
- KOREN, O.; GOODRICH, J. K.; CULLENDER, T. C. *et al.* Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell, Cambridge*, v. 150, n. 3, p. 470-480, 2012. DOI: 10.1016/j.cell.2012.07.008.
- KUMAR, A. *et al.* Microbial interactions and the role of *Lactobacillus* in the female reproductive tract homeostasis. *PMC Microbiology Journal*, v. 15, n. 1, p. 45-58, 2024.
- MAGOUTAS, K. *et al.* Investigating the link between intimate health, hygiene and sexual practices and the vaginal microbiome: the INTIMATE study. *Reproductive Medicine and Biology*, v. 24, n. 1, 2025. DOI: 10.1002/rmb2.12672.
- MUZNY, C. A.; SOBEL, J. D. Bacterial vaginosis: a review of approaches to treatment and prevention. *Frontiers in Reproductive Health*, v. 5, art. 1100029, 2023. DOI: 10.3389/frph.2023.1100029.
- NERI, C.; DELLA CORTE, L.; FASULO, V. *et al.* Microbiome and gestational diabetes: interactions with pregnancy outcome and long-term infant health. *Journal of Diabetes Research*, v. 2021, Article ID 9994734, 2021. DOI: 10.1155/2021/9994734.
- POLYZOU, E. *et al.* Non-sexually transmitted infection (STI)-related pelvic inflammatory disease (PID). *Microorganisms*, v. 13, n. 12, art. 2813, 2025. DOI: 10.3390/microorganisms13122813.

SANTANA, A. S. A.; PÓVOA, A. M. Female genital tract microbiome: the influence of probiotics on assisted reproduction. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 46, e-rbgo82, 2024. DOI: 10.61622/rbgo/2024rbgo82.

SER, Hooi-L. *et al.* Current updates on the role of microbiome in endometriosis: a narrative review. *Microorganisms*, v. 11, n. 2, art. 360, 2023. DOI: 10.3390/microorganisms11020360.

SILVA, J. A.; OLIVEIRA, M. R.; SOUZA, L. F. Análise do perfil microbiológico vaginal e implicações na saúde reprodutiva da mulher. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, v. 29, e3450, 2021.

SMITH, J.; JONES, M. Vaginal dysbiosis and its structural impact on mucosal epithelial barriers. *PubMed Central Reports*, v. 38, n. 3, p. 201-214, 2020.

TUDDENHAM, S.; RAVEL, J.; MARRAZZO, J. Protection and risk: male and female genital microbiota and sexually transmitted infections. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 223, supl. 2, p. S222-S235, 2021. DOI: 10.1093/infdis/jiaa814.

VALDES, A. M. *et al.* Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ, London*, v. 361, p. k2179, 2018. DOI: 10.1136/bmj.k2179.

VITALE, S. G. *et al.* The role of genital tract microbiome in fertility: a systematic review. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 1, art. 180, 2021. DOI: 10.3390/ijms23010180.

WANG, Z. *et al.* Use of probiotic lactobacilli in the treatment of vaginal infections: in vitro and in vivo investigations. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 13, art. 1153894, 2023. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1153894.