

## FATORES ASSOCIADOS A ALTERAÇÕES DA MICROBIOTA NO TRATO GENITAL FEMININO INFERIOR

JENNEFER APARECIDA GONÇALVES OLIVEIRA<sup>1</sup>, CLÁUDIA MARTINS CARNEIRO<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Mestranda em Biotecnologia pela Universidade Federal de Ouro Preto. [jennifer.goncalves@aluno.ufop.edu.br](mailto:jennifer.goncalves@aluno.ufop.edu.br).

<sup>2</sup> Doutora em Patologia Geral pela Universidade Federal de Minas Gerais, Professora Titular de Citologia da Universidade Federal de Ouro Preto. [jennifer.goncalves@aluno.ufop.edu.br](mailto:jennifer.goncalves@aluno.ufop.edu.br).

### RESUMO

A microbiota, que são os microrganismos que colonizam e vivem em equilíbrio na vagina feminina, é composta por fungos, *peptococcus* e bactérias aeróbicas e anaeróbicas facultativas comensais, com predominância de lactobacilos. Esses microrganismos desempenham um papel fundamental na manutenção e preservação da saúde, sua composição varia durante a vida da mulher por diversos fatores como: idade, variações hormonais, e período do ciclo menstrual. Entretanto, diversos fatores extrínsecos são associados a alterações da microbiota e ocasionam patologia. O presente trabalho visa avaliar quais os fatores extrínsecos comportamentais e sexuais que são associados a alterações da microbiota vaginal. O estudo é uma revisão de literatura integrativa baseada no método apontado por Cooper (1998), no qual os resultados primários de pesquisas são reunidos a fim de explicar um fenômeno mais abrangente e interconectar elementos isolados. Concluiu-se que fatores como relações sexuais frequentes, gestações, medicamentos, sabonetes vaginais e DIU afetam a frequência e a gravidade das alterações da microbiota vaginal. Verificou-se também a necessidade de atenção redobrada na saúde pública para com mulheres menopausadas, gestantes, imunossuprimidas e mulheres submetidas à quimioterapia, uma vez que se encontrou associação entre o uso de medicamentos e variações hormonais com o aumento de alterações de microbiota. Além disso, foi encontrada associação entre alterações de microbiota vaginal e o uso de DIU, também sendo identificada associação entre mulheres com quadros de vaginose bacteriana e alterações de microbiota. Essas informações são relevantes para decisões médicas de saúde e para avaliação do seguimento das mulheres em uso de DIU a fim de minimizar infecções e acompanhar mulheres com alterações de microbiota ou com algum fator que possa ocasionar as alterações de microbiota.

**Palavras-chave:** Citologia; Microbiota; Trato genital feminino.

## FACTORS ASSOCIATED WITH CHANGES OF THE MICROBIOTA IN THE LOWER FEMALE GENITAL TRACT

### ABSTRACT

The microbiota, which are microorganisms that colonize and live in balance in the female vagina is composed of fungi, peptococcus aerobic and anaerobic bacteria and facultative diners, especially of lactobacilli. These microorganisms play a key role in maintaining and preserving health, its composition changes during a woman's life by several factors such as age, hormone changes, and period of the menstrual cycle. However, several extrinsic factors are associated with changes in microbiota and cause disease. This study aims to evaluate which behavioral and sexual extrinsic factors are associated with changes in vaginal microflora. The study is an integrative literature review based on the method reported by Cooper (1998), where primary research results are brought together in order to explain a phenomenon most comprehensive and interconnect isolated elements. We conclude that factors such as frequent intercourse, pregnancy, drugs, soaps and vaginal IUD affect the frequency and severity of abnormal vaginal microbiota. We also note the need for increased attention in public health with menopausal women, pregnant women, imunossupremidas and women undergoing chemotherapy; since association was found between the use of medications and hormonal variations with increasing microbiota changes. An association between vaginal microbiota changes and the use of IUDs.

**Keywords:** Cytology, Microbiota, Female genital tract.

### 1 INTRODUÇÃO

O aparelho reprodutor feminino está situado na cavidade pélvica e é constituído pelos ovários, trompas uterinas, útero, vagina e genitálias externas (JUNQUEIRA *et al.*, 2017).

Os ovários são órgãos produtores dos folículos compostos predominantemente por epitélio germinativo e estroma; histologicamente é dividido em: córtex, onde, encontram-se os folículos, medula e hilo. Os ovários são envoltos parcialmente pelas fimbrias que compõem as trompas uterinas. Estas são tubos ocos que podem ser divididos nas regiões: uterina, istmo, ampola e infundíbulo; e são responsáveis pelo transporte do óvulo do ovário ao útero (FERNANDES *et al.*, 2002).

O útero é um órgão oco localizado no abdômen, revestido por membrana fibromuscular e dividido em fundo, corpo e colo. O colo uterino pode ser dividido em

ectocérvice e endocérvice, sendo suas margens inferiores contínuas ao canal vaginal e as superiores ao corpo do útero (JUNQUEIRA *et al.*, 2017).

A ectocérvice é a parte externa do útero, recoberta por epitélio escamoso estratificado não queratinizado, sensível a hormônios. A região da endocérvice é revestida por epitélio colunar cilíndrico e o ponto de encontro entre ectocérvice e endocérvice é a junção escamocolunar (JEC) (SILVA, 2017).

A vagina é um canal revestido por mucosa pregueada, que se estende do colo do útero à vulva. A região vaginal sofre constantes agressões externas e patogênicas, por isso apresenta diversas formas de proteção, tais quais, barreiras anatômicas e imunológicas. As anatômicas, como muco e secreção vaginal antibacteriana, impedem a penetração de bactérias. Há também as imunológicas com tecidos linfóides que atuam como proteção local (SOPER, 1998 *apud* VASCONCELOS, 2005).

A mucosa da vagina é revestida por epitélio pavimentoso escamoso com quatro camadas, rica em glicogênio. O epitélio escamoso tem tecido lábil com contínua renovação, com células escamosas maduras com núcleos picnóticos e células jovens com núcleos maiores (SOUZA, 2009). A região vaginal é colonizada por diversos microrganismos apresentando, por isso, um ecossistema complexo. A microbiota desempenha um papel fundamental na manutenção e preservação da saúde. De acordo com Neto (2012), a microbiota vaginal normal é composta por fungos, peptococcus e bactérias aeróbicas e anaeróbicas facultativas comensais, com predominância de lactobacilos. Esta composição pode se alterar durante a vida da mulher por alterações hormonais, idade e período do ciclo menstrual.

Com base nisso, o presente trabalho visa avaliar o impacto nas alterações da microbiota de fatores extrínsecos, tais como: atividade sexual, número de parceiros sexuais, fase do ciclo menstrual, imunidade, fatores socioeconômicos, idade e a localização anatômica do trato genital feminino.

## **2 MÉTODOS**

Este estudo é uma revisão de literatura integrativa, método apontado por Cooper, no qual resultados primários de pesquisas são reunidos a fim de explicar um fenômeno mais abrangente e interconectar elementos isolados (RONAN, 1998). Este método de

revisão apresenta variações; entretanto, foram estabelecidos padrões a serem seguidos. O presente estudo conta com sete etapas: coleta de dados, avaliação dos dados, estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão, análise e interpretação dos dados, síntese dos resultados obtidos, avaliação da qualidade das evidências e interpretação do resultado.

A coleta de dados foi realizada de agosto de 2018 a março de 2019 utilizando para pesquisa as bases de dados: *Scientific Eletronic Library Online* (SCIELO), *National Library of Medicine Institutes of Health* dos EUA (PUBMED) e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE).

Para a coleta, foram pré-estabelecidas as seguintes palavras-chave: citologia, microbiologia, papanicolaou, microbiota e lactobacilos. Os idiomas selecionados foram inglês, espanhol e português. A avaliação dos dados foi realizada mediante a leitura dos resumos a fim de excluir artigos não relacionados com o objeto de pesquisa e repetições nas bases de dados.

Os artigos selecionados foram submetidos a uma segunda avaliação mediante os seguintes critérios: como critério de inclusão: dispor de abordagem associativa entre os achados microbiológicos e alterações da microbiota vaginal; e, como critérios de exclusão, artigos publicados antes do ano 2002 e artigos com enfoque em vírus.

A fim de analisar e interpretar os dados coletados foram obtidos 14 artigos tabelados e organizados quanto aos seus principais resultados. A análise foi realizada utilizando-se a observação do discurso.

Em seguida, os dados foram sintetizados e comparados com a finalidade de correlacionar resultados semelhantes e determinar resultados divergentes. A avaliação da qualidade desses dados foi baseada nos critérios propostos por Mendes (2008). Os artigos foram avaliados quanto ao rigor de pesquisa, metodologia utilizada, questão de pesquisa, sujeitos relacionados e relação com a literatura existente. Os resultados da avaliação crítica foram comparados com o conhecimento teórico. Por fim, a interpretação dos resultados foi realizada de forma a identificar as conclusões, observações e implicações, possibilitando estabelecer causalidades e padrões químicos ou biológicos para as alterações microbiológicas.

### **3 RESULTADOS**

Foram encontrados 80 artigos que obedeciam as palavras-chave propostas nas plataformas: *Scientific Eletronic Library Online* (SCIELO), *National Library of Medicine Institutes of Helth* dos EUA (PUBMED) e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE). Todos os artigos selecionados passaram por uma leitura do resumo, a fim de selecionar os artigos que dispunham de uma abordagem associativa, entre microbiologia alterada e infecções, sendo excluídos artigos publicados antes do ano 2002.

A partir dessa análise, foram selecionados apenas 20% dos artigos, pois apenas estes obedeciam aos critérios após passaram por uma leitura minuciosa de todos os critérios da pesquisa. Por fim, foram escolhidos 14 (87,5%) artigos para compor esse estudo, sendo excluídos 2 (12,5%) artigos em repetição.

Com base nas conclusões dos artigos, compreendemos que a fragilidade da entrada de microrganismos no trato genital feminino é complexa e influenciada por diversos fatores físicos, comportamentais e fisiológicos. E que, dentre os fatores físicos os mais comuns, temos: atividade sexual, número de parceiros sexuais, fase do ciclo menstrual, imunidade, idade e a localização anatômica do trato genital feminino.

Segundo Slomski (2010), um fator relevante para as alterações microbiológicas da microbiota vaginal é a alta frequência de relações sexuais. Isso se deve ao acúmulo de sêmen no epitélio vaginal, à entrada de bactérias alheias ou à micro traumas da mucosa. O aumento do número de parceiros também é um fator relevante para a ocorrência de infecções; pois, neste caso, a mulher tem uma alta exposição a diferentes microrganismos - patogênicos ou não - aumentando o risco de contágio.

Para Souza (2009), o pós-coito tem potencial de modificar momentaneamente o pH e a microbiota a fim de possibilitar a fecundação. O semên é alcalino, imunossupressor do epitélio vaginal, estimula liberação de citocinas anti-inflamatórias e inibe citocinas pró-inflamatórias que podem aumentar a fragilidade a infecções.

Já os fatores fisiológicos encontrados estão relacionados com a idade e à fase do ciclo reprodutivo que a mulher se encontra. Na infância, a vagina é estéril até 24 horas após o nascimento; quando há o surgimento de estafilococos, enterococos e difiteróides que são adquiridos da mãe durante o parto. Ao nascimento, há aumento do nível de estrógeno advindo da circulação materna e, por volta do terceiro dia de vida, há

colonização por Lactobacilos, o que ocasiona a diminuição do pH e este estado permanece até 10 dias de vida. Por esse motivo, a microbiota infantil é marcada por uma grande baixa hormonal que gera uma variação do pH para neutro e alcalina.

Durante a puberdade, entretanto, período de grandes variações hormonais, há estímulo de estrogênio com acúmulo de glicogênio e diminuição do pH (SOUZA, 2011, LINHARES, 2010).

Já na fase adulta, as mulheres com idade inferior a 24 anos apresentam maior probabilidade de apresentar quadros de infecções devido a condições hormonais e comportamentais. Mulheres nessa idade são mais propensas a comportamentos sexuais de risco, como relações sexuais sem o uso de preservativos e maior número de parceiros sexuais, o que aumenta sua exposição a microrganismos patogênicos (LUPPI, 2011).

O aumento do número de infecções pode ocorrer também devido a fase reprodutiva da mulher, por conta das variações de progesterona e estrógeno que ocasionam mudanças na mucosa vaginal. Essas podem gerar microfissuras na mucosa que podem servir de porta de entrada para microrganismos ou aumentar a exposição ao mesmo (GLASS, 2005). A fase folicular é marcada pelo aumento da espessura do epitélio e aumento do glicogênio, enquanto na fase secretora, na qual ocorre descamação celular, há diminuição e eliminação da mucosa.

A gestação, por sua vez, é um período da vida da mulher marcado por alterações de hormônios. No terceiro semestre, principal momento das modificações, há aumento da progesterona e das células intermediárias a medida que, no final da gestação, há aumento do glicogênio e da acidez. Após a gestação, no puerpério, o epitélio sofre regressão, com redução da camada intermediária e modificação do pH para neutro e alcalino. Já no puerpério tardio, ocorre atrofia vaginal ocorrendo mudanças profundas da microbiota vaginal (SOUZA, 2011).

O climatério é o período que marca o fim da vida reprodutiva da mulher; nele, há intensas alterações como diminuição do estrógeno, da camada intermediária e do glicogênio, além do consecutivo aumento do pH (OLIVEIRA E SOUZA, 2011). No epitélio vaginal, pode haver aumento das reações inflamatórias durante o climatério, pois apresenta perfil atrófico com poucas células intermediárias e raras superficiais. (SCHNEIDER, 2000 *apud* CHIUCHETTA, 2002).

Dentre os fatores que alteram a microbiota vaginal, a imunidade apresenta-se como um dos fatores principais, pois ela é fundamental para a instalação de doenças. O sistema imune atua com mecanismos da imunidade inata, populações de linfócitos e anticorpos. Durante a menstruação, há alteração do tamanho das populações de linfócitos, o que influi na capacidade de resposta a infecções. Outra ação do sistema imune é no combate de infecções bacterianas, via IgA que interfere na aderência do microrganismo à mucosa vaginal (SOUZA, 2009).

Para Linhares (2010), outro fator que difere na composição da microbiota é a etnia. Estudos sugerem que, em mulheres negras, lactobacilos possuem uma atividade de defesa menos frequente; pois, na raça negra, o pH vaginal é mais elevado.

Outras condições patológicas e medicamentosas podem influenciar na vulnerabilidade das alterações de microbiota cérvico vaginal por alterar, entre outras condições, o PH e a imunidade; são elas: antibióticos, imunossupressores, HIV, diabetes, quimioterápicos, DIU, uso de ducha vaginal e contraceptivo oral (POSSER, 2016).

Os antibióticos podem alterar a homeostase da microbiota vaginal, em especial os de amplo espectro, pois eles interferem na manutenção dos microrganismos residentes (GIRALDO et al., 2005). Os antibióticos podem induzir perturbações nas populações e podem desencadear proliferação seletiva de microrganismos prejudiciais.

O uso de medicamentos imunossupressores pode alterar as concentrações da microbiota, assim como a imunodeficiência adquirida pode criar condições adequadas para a proliferação dos microrganismos facilitando formas mais invasivas. (LINHARES, 2010). Esse quadro imunológico e medicamentoso afeta a capacidade do corpo de prevenir e combater as infecções microbiológicas patogênicas, por isso mulheres imunossuprimidas apresentam maior probabilidade de adquirir ou desenvolver disbioses.

As alterações de microbiota podem ainda ser causadas pelo uso de DIU, segundo Gonzalez Pedraza et al. (2004). O uso do dispositivo pode ser um fator de susceptibilidade a vaginose bacteriana por conta de um aumento do predomínio de espécies anaeróbias na microbiota vaginal, mas os mecanismos pelos quais essa troca acontece ainda não são conhecidos. Não obstante, seu uso pode acarretar ressecamento

da região vaginal ou pode ainda tornar-se meio de cultura para bactérias quando está embebido em sangue (SOUZA, 2009).

Os medicamentos quimioterápicos e radioterápicos são outros mecanismos de alteração de microbiota, pois ocasionam traumas e danos no epitélio, esses danos geram modificações na mucosa, ocasionando processos inflamatórios. As fissuras e os processos inflamatórios são considerados meios pelo quais há a instalação de infecções cervicovaginais (BONFIGLIO, 1997 *apud* CHIUCHETTA, 2002).

Esses resultados apontam que pacientes em uso de medicamentos ou com patologias crônicas tem maior risco de apresentarem alterações de microbiota com predomínio de espécies patogênicas. Os resultados ainda evidenciam que mulheres que fazem uso de DIU devem ser acompanhadas mais regularmente, por apresentarem uma probabilidade elevada de infecções específicas ligadas ao uso do dispositivo.

Além disso, outro fator determinante para alterações de microbiota são os hábitos de higiene. Para Giraldo *et al* (2005), o uso de ducha vaginal afeta a microbiota, pois faz uma limpeza mecânica das bactérias comensais ao mesmo tempo que introduz substâncias exógenas que tem o potencial de alterar o pH vaginal. Esses resultados apontam que duchas vaginais não são aconselhadas e que o uso delas pode ocasionar risco à saúde vaginal.

Para Souza (2009), os hábitos também podem influir diretamente na composição da microbiota vaginal por causar alterações de pH. Dentre esses hábitos, estão o uso de produtos de higiene íntima, lubrificantes, óleos e perfumes. Além das alterações de pH, esses químicos tem poder irritante da pele, podendo causar vaginites.

A região vaginal é reconhecida por diversas mulheres como uma região “suja” e, por isso, várias delas utilizam produtos destinados à limpeza dessa região. Entretanto, o uso inadequado de desodorantes, cremes, pomadas e sprays que visam a limpeza podem modificar o pH da região vaginal. Essas modificações criam um ambiente propício para a proliferação de espécies nocivas a região vaginal (SOUZA, 2009). Perante esses “tabus” sexuais e de imagem errônea da região vaginal, faz-se necessária a instrução das mulheres quanto ao uso correto desses produtos a fim de diminuir o número e a gravidade das infecções.

As irritações causadas por esses produtos de higiene podem gerar um quadro de alergia vulvovaginal. Tais reações alérgicas fragilizam a região vaginal e causam



substituição da flora local via mecanismos de mudança de pH e microfissuras locais (SOUZA *apud* MORAES,2009). Esses processos alérgicos são de difícil diagnóstico na clínica, por isso, faz-se necessário investigação das pacientes que apresentarem sintomas alérgicos quanto ao agente causador.

Os vários resultados elencados evidenciam a multiplicidade de fatores que causam alterações da microbiota vaginal. Desde fatores comportamentais a fisiológicos, passando por fatores patológicos e medicamentos, todos eles resultam direta ou indiretamente de modificações de pH ou alterações de epitélio.

#### **4 CONCLUSÃO**

Este trabalho aponta que fatores externos podem influir na saúde vaginal, por meio de alterações na microbiota ou do ambiente vaginal. Conclui-se que desequilíbrios da população de microrganismos residentes são ocasionados principalmente pela menopausa, diabetes, gravidez, pelo HIV positivo, e pelo uso de medicamentos via alterações hormonais. Infere-se também que alterações do ambiente são causadas pela etnia, fase do ciclo menstrual e pelo aumento do número de relações sexuais, etnia e fase do ciclo menstrual via mudanças do pH fisiológico. Identifica-se ainda que o uso de sabonetes vaginais pode gerar alterações microbiológicas na região vaginal e que seu uso deve ser via indicação médica e com monitoramento.

Evidenciou-se a importância de considerar a sexualidade como um processo amplo que tem caráter biológico e social. Observou-se, ainda, que diversos fatores e comportamentos afetam a microbiota e que esses devem ser considerados na proposição de medidas de saúde pública. Constatou-se que as alterações de microbiota podem acontecer de forma natural na vida da mulher devido a alterações hormonais e fisiológicas.

Aponta-se, com este trabalho, a necessidade do incentivo de exames preventivos regulares e do uso do preservativo, em todas as relações. Demonstra-se a necessidade de atenção redobrada na saúde pública para com mulheres imunossuprimidas, submetidas à quimioterapia, gestantes e mulheres menopausadas, já que essas tem uma probabilidade maior de apresentar alterações de microbiota.

Mais estudos são necessários a fim de avaliar a particularidade de cada grupo citado no trabalho, bem como mensurar cada condição ou situação envolvida nas alterações de microbiota e do ambiente vaginal.

## 5 REFERÊNCIAS

CHIUCHETTA, G I R; RUGGERI, L S; PIVA, S. Estudo das Inflamações e Infecções Cérvico-Vaginais diagnosticadas pela citologia. **Ciência Saúde da UNIPAR**, Maringá, v. 6, n.2, 2002.

FEITOSA, S N. **Avaliação das células de defesa do conteúdo vaginal de mulheres com e sem vulvovaginites**. 2003. Dissertação de Mestrado (Programa de Pós-graduação) -Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, 2003.

JUNQUEIRA, L.C. **Histologia básica**. 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

GIRALDO, P C; AMARAL, R L G do; GONCALVES, A K; VICENTINI, R; MARTINS, C; GIRALDO, H; FACHINI, A M. Influence of frequency of vaginal intercourse and the use of douching on vaginal microbiota. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**. São Paulo, v. 27, n.5, 2005.

LUPPI, C G; OLIVEIRA, R L S; VERAS, M A. Diagnóstico precoce e os fatores associados às infecções sexualmente transmissíveis em mulheres atendidas na atenção primária. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 14, n.3, São Paulo, 2011.

NETO, J C S. **Citologia Clínica do Trato Genital Feminino**. Editora Revinter, Capítulo 6, p 45-66,2012.

NETO, P A D M; BURGOS, V O. Microbiological monitoring of the cervicovaginal epithelium in cellular atypias. Piauí. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 48.P.84, 2014.

SILVA, S P; MOTA, R A; FARIA, E B. F; CASSEB, R.; DIAS, H L.T. Y. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 33, n. 4, 2013.

SILVA, A A. **Câncer do colo do útero: A importância do exame citológico na sua prevenção**. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Enfermagem) – União Metropolitana de Educação e Cultura, Lauro de Freitas, Bahia, 2017.

SOUZA, C M R O. Infecção vaginal: determinantes, microbiota, inflamação e sintomas, estudo descritivo com auto coleta diária ao longo do ciclo menstrual. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 31, n. 7, p. 180-185, 2009.

SOARES, R; BAPTISTA, P V; TAVARES, S. Cytolytic vaginosis: an underdiagnosed pathology that mimics vulvovaginal candidiasis. **Acta Obstétrica Ginecológica**. Portugal, v. 11, n. 2, p. 106-112, 2017.

SLOMSKI, L; LIMA, A P W; SOUZA, A G de. Avaliação da presença de microrganismos ou seus efeitos citopáticos em esfregaços cervicais de prostitutas. Curitiba. **UNIBRASIL**, v. 2, n 4, p. 127-137, 2011.

VASCONCELOS, S; MARTINS, L. Correlação entre as alterações microbiológicas e o conhecimento das alterações presentes no laudo do exame colpocitológico pelas mulheres do município de Douradina em 2004. **Arquivo de Ciências da Saúde da UNIPAR**. v.9, n.3, p. 167-173, 2005.

WEBER A V; BACKES, L T H. Análise retrospectiva de inflamações cérvico vaginais causadas por agentes microbiológicos no sul do Brasil. **Saúde Integrativa**, v. 9, n.17, p.28-40, São Paulo, 2016.