

Impacto da microbiota uterina na reprodução assistida: revisão de literatura

Impact of the uterine microbiota on assisted reproduction: literature review

Impacto de la microbiota uterina em la reproducción assistida: revisión de la literatura

Recebido: 27/11/2022 | Revisado: 04/12/2022 | Aceitado: 05/12/2022 | Publicado: 14/12/2022

Sheila Moreira Bezerra da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8836-2342>
Universidade Potiguar, Brasil
E-mail: sheila.moreira@gmail.com

Patrícia Danielle Soares de Souza Dutra

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5628-782X>
Universidade Potiguar, Brasil
E-mail: pddutra5@gmail.com

Ana Isabela Lopes Sales

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9212-2344>
Laboratório de Inovação Tecnológica em Saúde, Brasil
E-mail: bela.sales@gmail.com

Deborah de Melo Magalhães Padilha

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6428-8627>
Universidade Potiguar, Brasil
E-mail: dmmvet@hotmail.com

Resumo

Os microrganismos presentes no sistema reprodutor feminino, principalmente no útero, podem ser responsáveis por infertilidade em algumas mulheres, e até mesmo pelo insucesso nos ciclos de fertilização in vitro (FIV). Entretanto, esse assunto é pouco explorado na área clínica e a literatura acerca desse tema ainda é escassa. Tendo em vista essa problemática, o objetivo dessa revisão foi relacionar a importância da microbiota uterina para o sucesso da reprodução humana. Sabe-se que a microbiota do trato reprodutor feminino é habitada por diversos microrganismos, dentre eles os *Lactobacillus*. A quantidade de espécies presentes no local está relacionada com a saúde da mulher e a diversos fatores como, oscilações hormonais e idade, por exemplo. Dependendo da composição bacteriana presente no sistema reprodutor feminino, a mulher poderá desenvolver diversos problemas, como infecções, que podem apresentar sintomas e dificuldades em conceber uma gravidez. Existem muitos estudos que apontam a relação do equilíbrio da microbiota do trato reprodutivo ser fundamental no sucesso da reprodução humana, porém não há um entendimento profundo nesse sentido. Pesquisas futuras deverão buscar descobrir com mais detalhes as interações entre a microbiota vaginal e uterina e, assim, possibilitar intervenções significativas para melhorar a fertilidade resultado do tratamento.

Palavras-chave: Microbiota; FIV; Microbiota vaginal; Microbiota uterina.

Abstract

Microorganisms present in the female reproductive system, especially in the uterus, may be responsible for infertility in some women, and even for failure on the in vitro fertilization (IVF) cycles. However, this subject is little explored in the clinical area and the literature on this subject is still scarce. Given this problem, the objective of this review was to relate the importance of the uterine microbiota for the success of human reproduction. It is known that the microbiota of the female reproductive tract is inhabited by several microorganisms, including *Lactobacillus*. The number of species present at the site is related to women's health and various factors such as hormonal fluctuations and age, for example. Depending on the bacterial composition present in the female reproductive system, the woman may have several problems, such as infections, which may even show symptoms and even difficulties in conceiving a pregnancy. Many studies indicate that the balance of the microbiota of the reproductive tract is fundamental to the success of human reproduction, but there is no deep understanding in this regard. Future research should seek to discover in more detail the interactions between the vaginal and uterine microbiota and thus enable meaningful interventions to improve fertility as a result of treatment.

Keywords: Microbiota; IVF; Vaginal microbiota; Uterine microbiota.

Resumen

Los microorganismos presentes en el sistema reproductor femenino, especialmente en el útero, pueden ser responsables de la infertilidad en algunas mujeres, e incluso del fracaso de los ciclos de fecundación in vitro (FIV). Sin embargo, este tema es poco explorado en el área clínica y la literatura al respecto es aún escasa. Ante esta problemática, el objetivo de esta revisión fue relacionar la importancia de la microbiota uterina para el éxito de la reproducción humana. Se sabe que la microbiota del aparato reproductor femenino está habitada por varios microorganismos, entre ellos *Lactobacillus*.

La cantidad de especies presentes en el sitio está relacionada con la salud de las mujeres y varios factores como las fluctuaciones hormonales y la edad, por ejemplo. Dependiendo de la composición bacteriana presente en el aparato reproductor femenino, la mujer puede tener varios problemas, como infecciones, pudiendo incluso presentar síntomas e incluso dificultades para concebir un embarazo. Son muchos los estudios que indican que el equilibrio de la microbiota del tracto reproductivo es fundamental en el éxito de la reproducción humana, pero no existe un conocimiento profundo al respecto. La investigación futura debe buscar descubrir con más detalle las interacciones entre la microbiota vaginal y uterina y, por lo tanto, permitir intervenciones significativas para mejorar la fertilidad como resultado del tratamiento.
Palabras clave: Microbiota; FIV; Microbiota vaginal; Microbiota uterina.

1. Introdução

O corpo humano é repleto de microrganismos que o colonizam. Bactérias, vírus, protozoários e fungos, compõem o que chamamos de microbiota ou microbioma humano (Fabrini et al., 2021). Conforme foi observado no Projeto microbioma humano, a quantidade de bactérias no organismo é dez vezes superior ao número de células humanas, maior parte delas localizadas no trato gastrointestinal (Turnbaugh et al., 2007).

Nesse sentido, tomando como princípio que os microrganismos estão presentes em todo o corpo humano, destacamos o sistema reprodutor feminino. Sabe-se que a microbiota vaginal é habitada por diversos microrganismos, como *Lactobacillus*. Além disso, a quantidade de espécies presentes no local está relacionada com a saúde da mulher (Valenti et al., 2018). Durante toda a vida, a microbiota vaginal tem sua composição alterada, de acordo com as mudanças dos ciclos hormonais e idade, que está ligada a fatores como: gravidez, parto, menstruação, menopausa ou uso de contraceptivos hormonais (Vinturache et al., 2016).

Outrossim, a microbiota vaginal e colo do útero possuem um grande número de espécies de microrganismo, inclusive bactérias que podem estar relacionadas às cervicovaginites sintomáticas ou assintomáticas (Consolaro et al., 2014). Neste caso, quando a mulher possui esse problema de forma assintomática, ela poderá apresentar dificuldades para gestar, engravidar, e até ficar infértil, principalmente quando ligada a problemas hormonais e imunidade (Benner et al., 2018).

Logo, alguns estudos mostram que a microbiota do trato reprodutor feminino pode influenciar no sucesso dos resultados em mulheres submetidas às técnicas de Reprodução Assistida, como a fecundação *in vitro* (FIV) (Schoenmakers & Laven, 2020). Entretanto, esse assunto ainda é complexo e pouco estudado, considerando que envolve vários fatores como: composição da microbiota (qualidade e quantidade das espécies), sistema imune, e outros problemas reprodutivos associados. Desta forma, torna-se necessário o aprofundamento no estudo sobre o impacto da microbiota uterina para o sucesso da reprodução assistida. Portanto, o objetivo desse estudo é relacionar a importância da microbiota uterina ao sucesso da reprodução assistida.

2. Metodologia

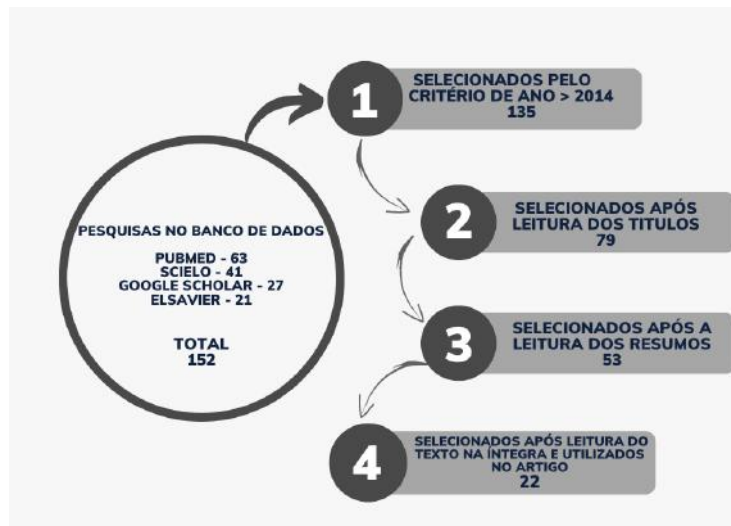
Este estudo busca realizar uma revisão de literatura integrativa e qualitativa. Uma revisão integrativa é um método onde proporciona uma síntese do conhecimento obtido, possibilitando incorporar a aplicabilidade em resultados de estudos na prática (Whittemore, 2014). A utilização do método qualitativo ocorreu para reduzir, expor, comparar e verificar os dados de acordo com os artigos localizados (Souza et al., 2010).

Desta forma, foi realizada uma pesquisa detalhada em vários materiais relacionados ao tema nas línguas portuguesa, inglesa e em espanhol. Artigos científicos foram selecionados nas bases de pesquisa PubMed, SciELO, Google Acadêmico e Elsevier, além de livros, em sua maioria publicados no período entre os anos de 2014 a 2022. Como exceção na pesquisa em relação ao período de publicação dos artigos utilizados, foi utilizado o artigo relacionado ao Projeto Microbioma Humano, por ter grande relevância científica em relação à microbiota humana. Para a busca dos artigos, foram utilizadas nas pesquisas, as palavras-chaves: “Microbiota”, “FIV” e “Microbiota vaginal” e “Microbiota uterina”, individualmente ou associadas.

A pesquisa inicial obteve um resultado de 152 artigos, onde após verificação do ano maior que 2014 (artigos mais

recentes), leitura dos títulos, resumos e artigos na íntegra, chegou-se ao total de 22 artigos, conforme pode ser visualizado na Figura 1.

Figura 1 – Fluxo exemplificando forma de filtragem na seleção dos artigos.



Utilizamos como critério de inclusão o conteúdo abordado, artigos relacionados ao tema em estudo, de forma a ser utilizado como justificativa para a discussão, conforme Tabela 1. Como critérios de exclusão, foram descartados materiais localizados na pesquisa que não estavam relacionados ao tema estudado, que eram inconclusivos e que não entram nos critérios de idioma e ano de publicação.

Tabela 1 – Tabela resumo dos artigos selecionados para compor a pesquisa.

Título	Autor	Ano/ Periódico	Motivo da Inclusão
Homeostatic Immunity and the Microbiota	Belkaid et al.	2017/ Immunity	
O papel da microbiota intestinal na metabolização do Glúten: uma revisão	Fabrini et al.	2021/ Brazilian Journal of Development	Estudos sobre o tema Microbiota e a sua importância para o sistema imune e/ou saúde
The healthy human microbiome	Lloyd-Price et al.	2016/ Genome Medicine	
How uterine microbiota might be responsible for a receptive, fertile endometrium	Benner M et al.	2018/ Human Reproduction Update	
The interaction between vaginal microbiota, cervical length, and vaginal progesterone treatment for preterm birth risk	Kindinger et al.	2017/ Microbiome	
Cervicovaginal microbiota, women's health, and reproductive outcomes	Kroon et al.	2018/ Fertility and Sterility	Relação entre microbiota vaginal e/ou uterina e fertilidade
Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure	Moreno et al.	2016/ Am J Obstet Gynecol	
Endometrial microbiota-new player in town	Moreno et al.	2017/ Fertil Steril	
Relevance of assessing the uterine microbiota in infertility.	Moreno et al.	2018/ Fertil Steril	
Effect of the vaginal microbiome on the pregnancy rate in women receiving assisted reproductive treatment	Bernabeu et al.	2019/ J Assist Reprod Genet	
Abnormal vaginal microbiota may be associated with poor reproductive outcomes: A prospective study in IVF patients	Haahr et al.	2016/ Human Reproduction	Estudos sobre a microbiota vaginal e/ou uterina e resultados de FIV
The vaginal microbiome as a predictor for outcome of in vitro fertilization with or without intracytoplasmic sperm injection: a prospective	Koedooder et al.	2019/ Human Reproduction	

study			
Impact of bacterial vaginosis on the reproductive outcomes of IVF: meta-analysis	Ortiz et al.	2022/ Obstetrics & Gynecology International Journal	
The vaginal microbiome as a tool to predict IVF success	Schoenmakers et al.	2020/ Current Opinion Obstet Gynecol,	
Gynecologic health and disease in relation to the microbiome of the female reproductive tract	Green et al.	2015/ Fertility and Sterility,	
Identification and evaluation of the microbiome in the female and male reproductive tracts	Koedoodeer et al.	2019/ Human Reproduction	Estudos sobre a microbiota vaginal e/ou uterina e sua contribuição na saúde ginecológica/ reprodutiva
Role of Lactobacilli and Lactoferrin in the Mucosal Cervicovaginal Defense	Valenti et al.	2018/ Front Immunol	
Maternal microbiome - A pathway to preterm birth	Vinturache et al.	2016/ Semin Fetal Neonatal Med	
An overview of the available methods for morphological scoring of pre-implantation embryos in vitro fertilization	Nasiri et al.	2015/ Cell Journal (Yakhteh)	
Making ICSI safer and more effective: A review of the human oocyte and ICSI practice	Simopoulou et al.	2016/ In Vivo	Estudo que envolve o tema FIV
Endorphin alone is a better drug for ovarian stimulation than in combination with compeer in intrauterine insemination	Sinha et al.	2015/ The Journal of obstetrics and Gynecology of India	
The Human Microbiome Project	Turnbaugh et al.	2007/ Nature	Projeto sobre Microbioma humano (exceção no critério de data por ser um estudo que se tornou um marco no assunto)

Fonte: Elaborado pelos autores (2022).

3. Resultados e Discussão

3.1 Microbiota do Sistema Reprodutor Feminino

O trato reprodutor feminino divide-se em superior (TRS), que inclui os ovários, trompas de Falópio e útero e, inferior (TRI), constituído de vagina e o cérvix. Neste sentido, sabe-se que há microrganismos em todos esses órgãos, porém variam de espécies, dependendo do local, havendo o predomínio do gênero *Lactobacillus* (Koedoodeer et al., 2019).

Com relação a microbiota do TRS, existem poucos estudos até então, possivelmente devido à dificuldade em obter amostras dos órgãos que o compõe. Porém, sabe-se que a microbiota uterina possui uma semelhança ao microbioma vaginal, no sentido em que há a predominância do gênero *Lactobacillus* (*Lactobacillus iners*, *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus gasseri* e *Lactobacillus jensenii*), entretanto, apresenta uma quantidade relevante de *Atopobium*, *Gardnerella*, *Megasphaera*, *Prevotella*, *Sneathia* e *Streptococcus* (Moreno et al., 2017).

No geral, não foi identificada uma quantidade exorbitante de bactérias no TRS, mas é o suficiente para perceber que há uma pequena diferença em termos quantitativos e qualitativos da microbiota do TRI, onde neste último há uma maior abundância de bactérias. Esse fato pode ser explicado por vários fatores como a presença do muco cervical, que funciona como uma barreira, no qual impede patógenos a chegar ao útero e também, há uma maior quantidade de leucócitos presente no tecido endometrial (Moreno et al., 2018).

O predomínio de espécies de *Lactobacillus* pode tornar-se ainda mais acentuado em determinadas fases do ciclo onde há o aumento de estrogênio (fase folicular) e progesterona (fase lútea) e isso ocorre devido a estes hormônios serem responsáveis pelo aumento do epitélio e a produção e depósito de glicogênio nas células epiteliais e esse substrato é utilizado na produção de ácido láctico, o que justifica o aumento dessa substância e diminuição do PH vaginal (Green et al., 2015).

Para exercer o papel de proteção contra patógenos, os *Lactobacillus* utilizam mecanismos como a redução do pH vaginal, obtida pela degradação do glicogênio produzido pelas células vaginais que, conseqüentemente, produz ácidos orgânicos, como isômeros do ácido láctico. Isso tem como consequência uma atividade antimicrobiana, que irá defender o TRF contra invasores. Além disso, os *Lactobacillus* competem por nutrientes e adesão ao epitélio vaginal com outros microrganismos, além

de produzir algumas substâncias antimicrobianas como peróxido de hidrogênio (H₂O₂) e bacteriocinas, que inibem, por exemplo, o desenvolvimento de bactérias da espécie *Chlamydia trachomatis*, dentre outras espécies que causam a vaginose bacteriana. Essas substâncias produzidas pelos *Lactobacillus* ainda são capazes de anular o crescimento de vários microrganismos e isso irá definir a ação do sistema imune de forma a inibir a resposta pró-inflamatória aos antígenos microbianos (Valenti et al., 2018).

Existem diversas espécies de *Lactobacillus*, porém estudos detectaram o domínio das espécies *L. crispatus* e *L. gasseri*. Assim, foram definidos cinco tipos principais de microbiota vaginal, denominados de Community State Types (CSTs) de acordo com as espécies de *Lactobacillus* presentes, que são: CST I, em que há predominância de *L. crispatus*; CST II, em que há predominância de *L. gasseri*; CST III, em que há predominância de *L. iners*; CST IV, em que não há predominância de espécies de *Lactobacillus* domidantes, mas várias bactérias, como espécies dos gêneros *Aerococcus*, *Atopobium*, *Gardnerella*, *Mobiluncus*, *Megasphaera*; e CST V, em que há predominância de *L. jensenii* (Kroon et al., 2018).

Durante os últimos anos, houve um aumento no interesse em conhecer sobre a microbiota e sua influência na saúde. Os estudos chegaram ao fato que a microbiota de diversos locais do corpo tem uma grande importância na manutenção da homeostase, mantendo um melhor estado de saúde. A maioria dos microrganismos que compõem o microbioma humano são organismos comensais, ou seja, mantêm uma interação com o hospedeiro a qual beneficiam-se e não há prejuízos (Koedooder et al., 2019).

Nesse contexto, a composição da microbiota do sistema reprodutor feminino, que é único para cada mulher, pode sofrer alterações ao longo da vida. Uma dessas alterações é a disbiose, em que ocorre um desequilíbrio entre microbioma humano e microrganismos existentes, e modificam as interações entre eles de forma a propiciar o desenvolvimento de agentes patogênicos que podem originar condições nocivas como doenças inflamatórias, infecções sexualmente transmissíveis (ISTs), vaginose bacteriana, diminuição da saúde reprodutiva e parto prematuro (Lloyd-Price et al., 2016).

Uma microbiota vaginal equilibrada dependerá de um conjunto de fatores como a ação hormonal, umidade, PH, temperatura, nutrientes disponíveis e o sistema imune. Além disso, essa microbiota sofre alterações ao longo do ciclo menstrual, bem como, de acordo com os hábitos e rotinas de higiene, como produtos íntimos utilizados, tecido utilizado na roupa íntima, frequência de atividade sexual, uso de lubrificantes, dentre outros. Por exemplo, o período ovulatório, quando há um pico de estradiol e a fase lútea média, em que há uma elevação da progesterona, estão associados a maior estabilidade da microbiota. Porém, apesar da ação hormonal ser relevante, existem outros fatores que influenciam na obtenção de uma microbiota simbiótica ou disbiótica. Além disso, percebe-se uma diminuição da abundância de espécies de *Lactobacillus* na menopausa (Belkaid et al., 2017).

Devido a microbiota uterina influenciar no sucesso das técnicas de Reprodução Humana Assistida (RHA), abordaremos no tópico seguinte a utilização de uma das principais técnicas de RHA em pacientes que desejam engravidar.

3.2 A utilização da FIV na reprodução humana

Não podemos falar sobre FIV sem antes abordar um pouco sobre o motivo da realização da FIV, que é a infertilidade, na qual pode ser primária, em que o casal não pode ter filhos, e a secundária, na qual um dos parceiros pode ter filhos. Partindo desse conceito, poderá haver diversas causas de infertilidade, estando associadas a apenas um parceiro ou ambos. Além disso, existe um tipo de infertilidade denominada idiopática, em que não foi localizada a explicação para a infertilidade e representam aproximadamente 30% dos casos e, como podem chegar a uma gravidez espontânea, não possuem indicação prévia para o tratamento de reprodução assistida. Ainda não há estudos aprofundando esta situação de infertilidade idiopática, na qual, inclusive, pode haver relação com a microbiota do trato reprodutor feminino, que é o objetivo deste estudo (Koedooder, 2019).

Há mais de 4 décadas, para atender a situações de infertilidade em que há uma causa conhecida, após anos de pesquisas

científicas na área de Reprodução Humana, no dia 25 de julho de 1978, às 23h47 no Oldham General Hospital, em Oldham, Inglaterra, nasce através de parto cesariana, Louise Brown, o primeiro bebê oriundo da fertilização in vitro (FIV), uma técnica clássica de tecnologia bem estabelecida e utilizada na Reprodução Humana Assistida (RHA) (Gonçalves et al, 2021).

Estima-se que, atualmente, há cerca de dois milhões de bebês nascidos no mundo através da FIV, uma técnica que tem demonstrado um aumento excelente e progressivo nas taxas de sucesso, possibilitando que casais inférteis, homoafetivos e pessoa solo tenham a chance de se tornarem pais. Com os avanços na tecnologia da FIV e a injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) houve um aumento do sucesso na RHA, contribuindo para que mulheres com infertilidade aumentem a chance de engravidar (Sinha et al., 2015).

A FIV busca realizar a fecundação de um oócito com um espermatozoide fora do corpo da mulher, em laboratório e em condições específicas determinadas para tal fim. Com o sucesso desta etapa, o embrião é cultivado e, posteriormente, transferido à cavidade uterina da mãe, onde há a expectativa da ocorrência da implantação e, conseqüentemente, o embrião continue o desenvolvimento. Esta técnica é indicada para casais com infertilidade sem causa definida, para mulheres que não conseguem uma gravidez natural devido à idade, obstrução nas tubas uterinas, alterações da ovulação, alterações cervicais ou endometriose e homens com fatores moderados de infertilidade, existindo a necessidade de ter quantidade aceitável de espermatozoides de qualidade (Carlson et al., 2015).

A fertilização in vitro contempla todos os processos fisiológicos do processo de reprodução, dentre os quais podemos destacar, a maturação folicular e oocitária, a capacitação espermática, a fertilização e desenvolvimento embrionário, que são realizadas in vitro (Moreno et al., 2016).

Antes da captação dos oócitos, a mulher é submetida à estimulação ovariana, que consiste na utilização de hormônios (gonadotrofinas) que tem a função de amadurecer um maior número de oócitos e permitir o recrutamento de uma maior quantidade de folículos em comparação ao que ocorre em um ciclo menstrual natural. Durante esse período, a paciente tem acompanhamento médico regular durante o recebimento das medicações, na realização das ultrassonografias transvaginais e dosagens hormonais, para controle dos efeitos que ocorrem durante a estimulação e para definir o momento certo para coleta dos oócitos (Gonçalves et al, 2021).

A captação dos oócitos é realizada pelo médico através de uma punção nos ovários com agulha acoplada ao ultrassom transvaginal, na qual há a aspiração do líquido folicular, que se encontram os oócitos. O material coletado é levado ao laboratório de embriologia, onde é realizado a classificação e preparação dos oócitos, utilizando um meio de cultivo adequado até que estejam prontos para início da fertilização (Schoenmakers, 2020).

Paralelamente à punção ovariana, é realizada a coleta do gameta masculino. Para isso, os espermatozoides são coletados por masturbação pelo parceiro. Há também o preparo do sêmen obtido, e é realizada a seleção dos melhores espermatozoides em termos de motilidade e morfologia, além da capacitação espermática (Simopoulou et al., 2016).

O próximo passo é realizar a fecundação, que pode ser uma FIV convencional, na qual são selecionados cerca de 50 a 100 mil espermatozoides por oócito e são colocados em contato para que ocorra a fertilização de forma “natural” ou uma FIV com ICSI (Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoides), na qual é realizada a união do oócito com o espermatozoide selecionado (apenas um), que é introduzido no interior do oócito, utilizando um microscópio de alta resolução e agulhas extremamente finas guiadas por um micromanipulador que utiliza princípios de robótica (Benner et al., 2018).

Após este processo, ocorrerá a observação do desenvolvimento embrionário em laboratório durante cerca de 5 dias, para observar se ocorreu a fecundação e, caso ocorra, se o embrião atingirá o estágio de blastocisto, que indicará que está pronto para ser implantado na cavidade uterina da mãe, sendo este procedimento realizado com um fino cateter. Para saber se houve sucesso na FIV e confirmar a gravidez, é realizada a dosagem de beta-HCG no sangue na mulher, por volta de 10 a 12 dias após a transferência embrionária. Se ocorrer a fecundação em uma quantidade maior de embriões a serem implantados, os embriões

excedentes poderão ser criopreservados e posteriormente utilizados para uma nova FIV em outro ciclo, no caso de insucesso no resultado da FIV anterior ou até na obtenção de nova gravidez (Nasiri et al., 2015).

A FIV é um recurso muito interessante para aumentar o sucesso de gravidez em um casal considerado infértil (um ano de relações sexuais desprotegidas sem concepção). Porém, é necessária uma avaliação médica detalhada para aumentar o sucesso do resultado, que dependerá da análise das particularidades existentes, uma vez que a fertilidade é uma condição complexa que pode ser afetada por diversos fatores, inclusive devido a uma microbiota uterina desequilibrada que poderá atrapalhar o sucesso da técnica (Gonçalves et al, 2021).

3.3 A importância de uma microbiota equilibrada para o sucesso da implantação e desenvolvimento embrionário

Existem vários fatores que contribuem com o sucesso do tratamento de reprodução assistida em se tratando da implantação e desenvolvimento embrionário. Entre esses fatores está a qualidade espermática, a idade da mulher e se a mãe possui doenças que possam atrapalhar o desenvolvimento do embrião. Além desses, atualmente, vem ganhando destaque a microbiota do TRF, já que os microrganismos que fazem parte dela participam da modulação do sistema imune, pois interagem com o hospedeiro. Esse fato influenciará na regulação dos mediadores inflamatórios, o que é extremamente importante para o sucesso da implantação do embrião, fator primordial para que ocorra a gravidez. Desta forma, como já falado anteriormente, um meio excelente para que ocorra o sucesso na implantação do embrião é uma microbiota onde há a predominância de espécies de *Lactobacillus*, além de baixa diversidade bacteriana (Koedooder, 2019).

Mulheres saudáveis podem apresentar um ambiente vaginal com grande variedade de bactérias, nas quais além de espécies de *Lactobacillus*, podem ser encontradas as espécies *Gardnerella vaginalis*, *Megasphaera* spp., *Prevotella* spp. e *Atopobium vaginae*. Essa diversidade pode predispor a disbiose vaginal que apesar de não existir comprovação no impacto na reprodução, pode levar a uma vaginose bacteriana, que eleva o PH, além de perda da dominância dos *Lactobacillus*, situação contrária a um ambiente adequado que possibilita à saúde reprodutiva (Green, 2015).

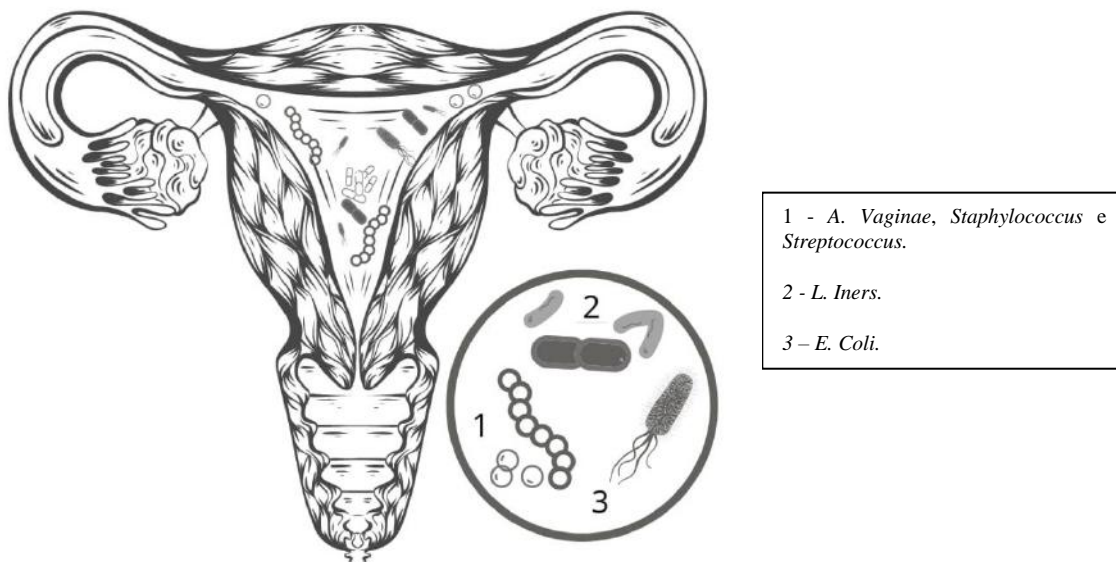
Além da vaginose bacteriana, há alguns patógenos como *Mycoplasma tuberculosis*, *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae* que estão associados a menores taxas de gravidez. Diversas alterações subclínicas causadas por esses patógenos, podem se apresentar de forma assintomáticas, e serem as causadoras da infertilidade. No caso da vaginose bacteriana, ocorrida repetidas vezes, por exemplo, poderá causar uma diminuição da fertilidade, já que os patógenos poderão ascender ocasionando um risco aumentado em infecções no TRS (Ortiz, 2022).

Para avaliar a relação entre a presença ou ausência de certas bactérias vaginais no fracasso ou sucesso da gravidez após um tratamento de FIV convencional ou FIV-ICSI, além de tentar responder se a composição do microbioma vaginal antes do tratamento pode ser usada como um preditor para resultados de FIV, foi realizado um estudo na Holanda em que foram coletadas amostras vaginais de 192 mulheres. As análises de espécies e diversidade microbiana mostraram que a ausência ou presença de certas espécies, baixa carga de *Lactobacillus*, alta carga de *Proteobacteria* ou *L. jensenii* foi correlacionada com falha em engravidar. Como resultado, obtiveram um algoritmo preditivo para não engravidar com os seguintes parâmetros: carga relativa de *Lactobacillus* 35%, presença de *G. vaginalis* ou *Proteobacteria* > 28% da carga bacteriana total. Esta composição de microbioma foi definido como perfil de microbioma desfavorável, que foi observado em 34 das 192 mulheres. Isso pode ser comprovado, haja vista que apenas 5,9% dessas 34 mulheres engravidaram após tratamento. O modelo preditivo obtido foi validado posteriormente com 50 mulheres, onde 14 dessas mulheres tiveram uma microbiota desfavorável e nenhuma delas engravidou. Sendo assim, mulheres com perfil desfavorável tiveram chance sete vezes menor de engravidar em comparação com as mulheres com perfil favorável do microbioma vaginal. As espécies bacterianas não-*Lactobacillus* associadas a resultados reprodutivos ruins incluem as espécies *Escherichia coli*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterobacteriaceae*, *A. vaginae* e *G. vaginalis* (Koedooder, 2019).

Com relação a proteção realizada por espécies de *Lactobacillus* ao TRF, poderá ser maior ou menor a depender da espécie existente. A espécie *L. Iners*, por exemplo, tem sido associada a resultados negativos na reprodução, já que sua presença em grande quantidade é considerada fator de risco para o desenvolvimento de vaginose bacteriana. Isso ocorre devido a esta espécie de *Lactobacillus* possuir menor capacidade de neutralizar infecções por patógenos, devido a produção de d-lactato em vez de l-lactato, baixa quantidade de peptídeos antimicrobianos e ter capacidade reduzida de se ligar às células epiteliais. Assim, não possui capacidade em diminuir o crescimento de algumas bactérias como a *Gardinerella* e outras, desta forma, o *L. Iners* tem sido sugerido como um marcador de desequilíbrio microbiano levando à vaginose bacteriana (Kindinger, 2017).

Com relação a microbiota uterina, a abundância de outras espécies bacterianas como, por exemplo, *E. Coli*, *G. vaginalis* e *A. vaginae*, *Staphylococcus* e *Streptococcus* (Figura 2), está relacionada com uma diminuição das taxas de implantação do embrião e gravidez, mas ainda não é conhecido o mecanismo ao qual essas bactérias influenciam na implantação do embrião. Apesar disso, muitos estudos mostram que a presença de bactérias associadas a vaginose bacteriana em mulheres a realizar tratamento em reprodução está associada a menores taxas de gravidez. Possivelmente, isso ocorra devido a capacidade das bactérias associadas a vaginose bacteriana ascender da vagina ao útero, induzindo uma resposta inflamatória, o qual diminui a receptividade do endométrio e impede a implantação do embrião. Desta forma, quanto menor a diversidade bacteriana da microbiota vaginal, melhores os resultados reprodutivos, uma vez que a composição do microbiota vaginal parece influenciar a composição do microbiota do TRS, devido à ascensão bacteriana desde a vagina (Haahr, 2016).

Figura 2 - Representação de útero com a presença de variedade bacteriana, o que pode causar problemas na implantação embrionária.



Fonte: Elaborado pelos autores (2022).

Podemos observar que existem poucos estudos da microbiota uterina em comparação a microbiota vaginal. Um possível motivo para este fato é a maior dificuldade em obter amostras endometriais em relação a amostras vaginais. Por isso, existe a necessidade de aumentar os estudos e investigação da microbiota uterina, além de estudos com relação aos resultados reprodutivos, já que é no endométrio que ocorre à implantação do embrião (Bernabeu, 2019).

4. Considerações Finais

A principal característica de uma microbiota do trato reprodutivo feminino saudável é o domínio de espécies de *Lactobacillus*. Porém, seus componentes mudam de forma muito dinâmica, sofrendo alterações na sua composição de forma qualitativa e quantitativa ao longo da sua existência. O papel dos *Lactobacillus* como protetor do trato reprodutor feminino ocorre na inibição do crescimento de bactérias potencialmente patogênicas que podem ascender desde a vagina até à cavidade uterina. Apesar disto, algumas bactérias mantêm a capacidade de ascender até o útero.

Há indícios que o desequilíbrio da composição da microbiota do TRF influencia na fertilidade e resultados da reprodução e obtenção da gravidez. O que se sabe até ao momento é que uma microbiota vaginal dominada especialmente por espécies de *L. Iners* associada ou não a uma grande diversidade bacteriana está associada a um ambiente reprodutivo ineficaz e associado a resultados negativos na reprodução. Como exemplos de resultados negativos, pode-se citar a ocorrência de aborto espontâneo e insucesso em tratamentos de reprodução assistida, especialmente na FIV.

Existem muitos estudos que apontam a relação do equilíbrio da microbiota do trato reprodutivo ser fundamental no sucesso da reprodução humana, porém não há um entendimento profundo nesse sentido. Pesquisas futuras deverão buscar descobrir com mais detalhes as interações entre o microbioma vaginal e uterino e a implantação do embrião, realizando mais estudos clínicos para obter com maior precisão quais bactérias estão relacionadas ao insucesso do processo da fertilidade, especialmente na realização de uma FIV, já que envolve o uso de recursos financeiros, médicos e psicológicos e traz um grande prejuízo a mulher que deseja ser mãe.

Portanto, a relação entre a microbiota e reprodução assistida deve continuar a ser investigada para melhorar o diagnóstico e desenvolver tratamentos na disbiose do TRF, resultando em um aumento do sucesso nos tratamentos de reprodução assistida.

Referências

- Belkaid, Y., & Harrison, O. (2017). Homeostatic Immunity and the Microbiota. *Immunity*, 46(4), 562–576.
- Benner, M., Ferwerda, G., Joosten, I., & Van Der Molen, R. (2018). How uterine microbiota might be responsible for a receptive, fertile endometrium. *Human Reproduction Update*, 24(4), 393–415: 10.1093/humupd/dmy012.
- Bernabeu, A., Lledo, B., Díaz, M., Lozano, M., Ruiz, V., Fuentes, A., Lopez-Pineda, A., Moliner, B., Castillo, J., Ortiz, J., Tem, J., Llacer, J., Carratala-Munuera, C., Orozco-Beltran, D., Quesada, J., & Bernabeu, R. (2019). Effect of the vaginal microbiome on the pregnancy rate in women receiving assisted reproductive treatment. *J Assist Reprod Genet*, 36(10), 2111–2119. 10.1007/s10815-019-01564-0.
- Carlson, B. (2014). *Embriologia humana e biologia do desenvolvimento* (1 ed.). Rio de Janeiro: Elsevier.
- Consolaro, M., & Maria-Engler, S. (2014). *Citologia Clínica Cérvico-Vaginal: Texto e Atlas* (1ª ed.): Roca.
- Fabrini, J., & Capel, L. (2021). O papel da microbiota intestinal na metabolização do Glúten: uma revisão. *Brazilian Journal of Development*, 7(10), 99008–99035. <https://doi.org/10.34117/bjdv7n10-291>.
- Gonçalves, P., Figueiredo, J., & Gasperin, B. (2021). *Biotécnicas aplicadas à Reprodução Animal e à Humana* (3ª ed.), Reprodução Assistida em Humanos (pp. 376 – 389). Rio de Janeiro: Roca.
- Green, K., Zarek, S., & Catherino, W. (2015). Gynecologic health and disease in relation to the microbiome of the female reproductive tract. *Fertility and Sterility*, 104(6), 1351–1357. 10.1016/j.fertnstert.2015.10.010.
- Haahr, T., Jensen, J., Thomsen, L., Duus, L., Rygaard, K., & Humaidan, P. (2016). Abnormal vaginal microbiota may be associated with poor reproductive outcomes: A prospective study in IVF patients. *Human Reproduction*, 31(4), 795–803. 10.1093/humrep/dew026.
- Kindinger, L., Bennett, P., Lee, Y., Marchesi, J., Smith, A., Cacciatore, S., Holmes, E., Nicholson, J., Teoh, T., & MacIntyre, D. (2017). The interaction between vaginal microbiota, cervical length, and vaginal progesterone treatment for preterm birth risk. *Microbiome*, 5(1), 6. 10.1186/s40168-016-0223-9.
- Koedooder, R., Singer, M., Schoenmakers, S., Savelkoul, P., Morré, S., De Jonge, J., Poort, L., Cuypers, W., Beckers, N., Broekmans, F., Cohlen, B., Den Hartog, J., Fleischer, K., Lambalk, C., Smeenk, J., Budding, A., & Laven, J. (2019). The vaginal microbiome as a predictor for outcome of in vitro fertilization with or without intracytoplasmic sperm injection: a prospective study. *Human Reproduction*, 34(6), 1042–1054. 10.1093/humrep/dez065.
- Koedooder, R., Mackens, S., Budding, A., Fares, D., Blockeel, C., Laven, J., & Schoenmakers, S. (2019). Identification and evaluation of the microbiome in the female and male reproductive tracts. *Human Reproduction Update*, 25(3), 298–325. 10.1093/humupd/dmy048.

- Kroon, S., Ravel, J., & Huston, W. (2018). Cervicovaginal microbiota, women's health, and reproductive outcomes. *Fertility and Sterility*, 110(3), 327–336. 10.1016/j.fertnstert.2018.06.036.
- Lloyd-Price, J., Abu-Ali, G., & Huttenhower, C. (2016). The healthy human microbiome. *Genome Medicine*, 8(1), 1–11. 10.1016/j.fertnstert.2018.06.036.
- Moreno, I., Codoner, F., Vilella, F., Valbuena, D., Martinez-Blanch, J., Jimenez-Almazán, J., Alonso, R., Alamá, P., Remohí, J., Pellicer, A., Ramon, D., & Simon, C. (2016). Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol*, 215(6), 684-703. 10.1016/j.ajog.2016.09.075.
- Moreno, I., & Frasiak, J. (2017). Endometrial microbiota-new player in town. *Fertil Steril*, 108(1), 32-39. 10.1016/j.fertnstert.2017.05.034.
- Moreno, I. & Simon, C. (2018). Relevance of assessing the uterine microbiota in infertility. *Fertil Steril*, 110(3), 337-343. 10.1016/j.fertnstert.2018.04.041.
- Nasiri, N., & Eftekhari-Yazdi, P. (2015). An overview of the available methods for morphological scoring of pre-implantation embryos in vitro fertilization. *Cell Journal (Yakhteh)*, 16(4), 392. 10.22074/cellj.2015.486.
- Ortiz, M., Karin, J., & Carmen, V. (2022). Impact of bacterial vaginosis on the reproductive outcomes of IVF: meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology International Journal*, 13(4), 191 – 202.
- Schoenmakers, S., & Laven, J. (2020). The vaginal microbiome as a tool to predict IVF success. *Current Opinion Obstet Gynecol*, 32(3), 169–178. 10.1097/GCO.0000000000000626.
- Simopoulou, M., Giannelou, P., Bakas, P., Gkoles, L., Kalampokas, T., Pantos, K., & Koutsilieris, M. (2016). Making ICSI safer and more effective: A review of the human oocyte and ICSI practice. *In Vivo*, 30(4), 387-400.
- Sinha, S., & Agrawal, N. (2015). Endorphin alone is a better drug for ovarian stimulation than in combination with compeer in intrauterine insemination. *The Journal of obstetrics and Gynecology of India*, 66(5), 333-8.
- Souza, M., Silva, M., & Carvalho R. (2010). Integrative review: what is it? How to do it? *Einstein*, 8(1), 102-106. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082010RW1134>.
- Turnbaugh, P., Ley, R., Hamady, M., Fraser-Liggett, C., Knight, R., & Gordon, J. (2007). The Human Microbiome Project. *Nature*, 449, 804–810.
- Valenti, P., Rosa, L., Capobianco, D., Lepanto, M., Schiavi, E., Cutone, A., Paesano, R., & Mastromarino, P. (2018). Role of Lactobacilli and Lactoferrin in the Mucosal Cervicovaginal Defense. *Front Immunol*, 9(376). 10.3389/fimmu.2018.00376.
- Vinturache, A., Gyamfi-Bannerman, C., Hwang, J., Mysorekar, I., & Jacobsson, B., Preterm Birth International Collaborative (PREBIC) (2016). Maternal microbiome - A pathway to preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med*, 21(2), 94-99. 10.1016/j.siny.2016.02.004.
- Whittemore, R., Chao, A., Jang, M., Minges, K., & Park, C. (2014). Methods for knowledge synthesis: an overview. *Heart Lung*, 43(5), 453-61. 10.1016/j.hrtlng.2014.05.014.