

## MICROBIOMA VAGINAL E PREMATURIDADE

Aline Gritti

### Resumo

Com o Projeto Microbioma Humano (PMH) tornou-se possível definir variações no microbioma de indivíduos saudáveis e fornecer uma base para avaliar o papel do microbioma em alterações patológicas. Considera-se que as comunidades de bactérias vaginais desempenham um papel importante na prevenção da colonização por organismos patogênicos, incluindo os responsáveis por infecções sexualmente transmissíveis (IST), candidíase vulvovaginal e infecções do trato urinário. Estudos demonstraram que a composição do microbioma vaginal pode ser, em partes, moldado por diferenças genéticas entre hospedeiros, contudo os fatores culturais e comportamentais não podem ser excluídos para explicar essas associações. Estudos recentes avaliaram o microbioma vaginal durante a gestação em pacientes Norte Americanas e demonstraram que durante a gestação é comum manifestar-se uma mudança na estrutura da comunidade bacteriana da vagina para uma composição tipicamente dominada por uma ou duas espécies de *Lactobacillus*. Nos últimos anos, as evidências científicas têm demonstrado que o uso pré-natal da progesterona sintética ou natural pode evitar o parto prematuro em gestantes com antecedente de parto prematuro espontâneo e na presença de colo curto.

**Palavras chave:** Microbiota, Prematuridade, Gravidez

### INTRODUÇÃO

Através do Projeto Microbioma Humano (PMH) tornou-se possível definir variações no microbioma de indivíduos saudáveis e fornecer uma base para avaliar o papel do microbioma em alterações patológicas (1). Antes do PMH, a compreensão da microbiota vaginal baseava-se principalmente em técnicas de diagnóstico clínico e cultura (2). Estes nem sempre se correlacionam a um microbioma particular e podem ser de uso limitado na orientação do tratamento. Técnicas moleculares de sequenciamento genético permitiram a resolução detalhada do microbioma vaginal e com isso torna-se possível traçar o perfil de comunidade microbiana. Sob condições normais, o aparelho genital feminino inferior possui uma microflora mutualista que consiste principalmente em lactobacilos que conferem proteção antimicrobiana à vagina como porta de entrada crítica para doenças infecciosas locais, ascendentes e sistêmicas (3)

Um dos objetivos dos estudos sobre o microbioma humano é determinar se existe um conjunto central de espécies microbianas associadas aos corpos de todos os seres humanos. É postulado que as mudanças para este "microbioma central" podem estar correlacionadas com mudanças na saúde humana ou risco para doenças. Considera-se que as comunidades de bactérias vaginais desempenham um papel importante na prevenção da colonização por organismos patogênicos, incluindo os responsáveis por infecções sexualmente transmissíveis (IST), candidíase vulvovaginal e infecções do trato urinário (4)

Mais de 265 espécies microbianas foram identificadas na vagina, através de estudos moleculares baseados no gene do rRNA 16S. A composição e a abundância relativa dessas espécies variam drasticamente entre as mulheres e as flutuações rápidas entre os estados dominados e não dominados pelo *Lactobacillus* são comuns (2,5).

No estudo de Ravel et al. (2) realizado com mulheres assintomáticas não grávidas da América do Norte em idade reprodutiva, foram definidos cinco agrupamentos consistentes denominados de tipos de estado da comunidade bacteriana vaginal (CSTs). Quatro destes são dominados por espécies de *Lactobacillus*, incluindo *L. crispatus* (CST I), *L. gasseri* (CST II), *L. iners* (CST III) e *L. jensenii* (CST V). O CST IV caracteriza-se tipicamente por baixos níveis de *Lactobacillus spp.* e aumento da diversidade de bactérias anaeróbicas, incluindo *Prevotella*, *Dialister*, *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis*, *Megasphaera*, *Peptoniphilus*, *Sneathia*, *Finnegoldia* e *Mobiluncus* que frequentemente estão associadas à vaginose bacteriana e corioamnionite histológica.

Em seu trabalho Gajer (5) subdividiu o CST IV em dois subgrupos CST IV-A e IV-B. O CST IV-A é caracterizado por várias espécies de bactérias anaeróbicas pertencentes aos gêneros *Anaerococcus*, *Peptoniphilus*, *Prevotella* e *Streptococcus*, enquanto CST IV-B caracteriza-se por maiores proporções dos gêneros *Atopobium* e *Megasphaera* entre outros.

Ravel et al. (2) e Fettweis et al.(6) demonstraram que a composição do microbioma vaginal pode ser, em parte, moldado por diferenças genéticas entre hospedeiros, visto que em populações americanas, comunidades bacterianas vaginais dominadas por *Lactobacillus spp.* (CST I, II, III e V) são mais frequentemente observados em mulheres asiáticas e brancas, enquanto que um microbioma diverso (CST IV) é mais frequentemente observado em populações negras e hispânicas. Contudo os fatores culturais e comportamentais não podem ser excluídos para explicar essas associações.

Estudos recentes avaliaram o microbioma vaginal durante a gestação em pacientes Norte Americanas e demonstraram que durante a gestação é comum manifestar-se uma mudança na estrutura da comunidade bacteriana da vagina para uma composição tipicamente dominada por uma ou duas espécies de *Lactobacillus* (1,3,7).

A partir dos mecanismos de secreção de bacteriocinas antibacterianas, bem como a produção de metabólitos como o ácido láctico que ajudam a manter um pH baixo e hostil, essas bactérias inibem o crescimento de patógenos. Portanto o microbioma vaginal na gravidez desempenha um papel importante

nos resultados da saúde materna e neonatal. Alterações do microbioma vaginal podem estar associadas a complicações da gravidez, em particular um risco aumentado de parto pré termo (8,9).

Em seu trabalho Verstraelen et al. (10) demonstraram que um dos principais determinantes da estabilidade da microflora na gravidez se deve a presença de diferentes espécies de *Lactobacillus* com a microflora vaginal normal, eles concluíram que a presença de *L. crispatus* promove a estabilidade da microflora vaginal normal enquanto *L. gasseri* e / ou *L. iners* predizem até certo ponto a ocorrência de microflora vaginal anormal.

Um conjunto de diversos fatores como: ausência de flutuações cíclicas nos hormônios, ausência de fluxo menstrual, ausência de alterações na secreção cervical ou vaginal associada ao ciclo reprodutivo ou mudanças na atividade sexual durante a gravidez podem estar relacionados com a estabilidade do microbioma vaginal durante a gestação(11). Estudos sugerem que a composição dos CSTs vaginais parece ser influenciada por hormônios endógenos, flutuando com a menstruação, uso de contraceptivos orais e início da menopausa e suplementação de estrogênio em estados pós-menopausa (1,7,12–14).

Na gravidez, concentrações elevadas de estrogênio conduzem acumulação de glicogênio no epitélio vaginal, fornecendo fontes de carbono preferencialmente utilizadas por espécies de *Lactobacillus* (15). Portanto, a interação entre a sinalização hormonal e metabólica na interface da mucosa vaginal pode atuar como mecanismo de proteção para a mãe grávida imuno-modulada, contra a exposição a bactérias patogênicas (16). Isso pode influenciar não apenas os resultados imediatos da gravidez, mas também a saúde imunológica mais longa no recém nascido, como alergia e asma (8).

## **Desenvolvimento**

O corpo humano é constituído por uma diversidade de microrganismos, os quais participam de diversas funções no hospedeiro, tais como a nutrição, a resposta imunológica, entre outras (17). Estima-se que haja mais de dez mil espécies coabitando o corpo humano, de acordo com a adaptabilidade dos microrganismos ao ambiente de determinada região, formando comunidades microbianas compostas por seres procariotos, vírus e eucariotos, essas comunidades também são conhecidas como microbioma (18,19).

Essa dinâmica diversidade e densidade de organismos torna o microbioma humano algo particular de cada indivíduo, uma impressão digital única, um *fingerprint* ((20–22).

Evidências indicam que o microbioma pode ser influenciado por fatores como: genética, dieta, estilo de vida, região do corpo humano, assim como o uso de terapia antimicrobiana (20).

Os aspectos genéticos são inerentes ao próprio indivíduo. As disbioses intestinais foram associadas a respostas imunológicas exacerbadas, as quais são frequentemente acompanhadas pela produção anormal de citocinas inflamatórias. O estudo realizado por Schirmer et al. (23) conclui que a variabilidade na resposta imune a um estímulo específico deriva do genoma, sendo 10% da produção de citocinas decorrente das interações com o microbioma. De forma complementar, a pesquisa realizada por Li et al. (24) constata que, embora o microbioma tenha um papel importante os fatores genéticos do hospedeiro correspondem de 25 – 75% da produção de citocinas.

A dieta é outro importante fator na modulação do microbioma intestinal, e a variável mais fácil de ser alterada sem haver prejuízo ao indivíduo (17,25–27). Estudos identificaram a predominância de três enterotipos na microbiota intestinal, *Bacteroides*, associados a ingestão de proteínas e gorduras de origem animal, *Prevotella*, relacionados ao consumo de carboidratos e açúcares simples, e *Ruminococcus*, cuja importância ainda não foi elucidada (17,25).

Evidências indicam que os produtos liberados pelos microrganismos colonizadores do trato gastrointestinal estão correlacionados ao desenvolvimento de patologias. Dietas ricas em fibras resultam na produção de ácidos graxos de cadeia curta que são benéficos à saúde. Enquanto que dietas ricas em proteínas aumentam o risco de desenvolvimento de aterosclerose e câncer devido a liberação de metabolitos por meio dos *Bacteroides* (17).

De acordo com Wu (25) é possível alterar o microbioma intestinal através da dieta, e essas mudanças são detectáveis em 24 horas. Contudo, o microbioma intestinal é determinado pela dieta a longo prazo e, portanto, há necessidade de identificação dos microrganismos afetados pela dieta e quais impactam a saúde humana de maneira positiva (17,25,26).

O estilo de vida também tem uma forte influência na composição do microbioma, como, por exemplo, o ambiente em que o indivíduo habita, o hábito de praticar exercícios físicos, a qualidade do sono, o estresse, entre outros, são fatores relacionados ao estilo de vida adotado e que colaboram para alteração e/ou manutenção do microbioma (21).

Em um estudo realizado por Lax et al. (22), constatou-se que pessoas que habitam a mesma residência compartilham um microbioma similar, e que é possível identificar a casa em que essas pessoas residem com base na microbiota dos moradores, pois, o microbioma da casa é influenciado por seus residentes.

A prática de exercícios físico de intensidade moderada, é outro fator relevante que vem sendo estudado e que se mostrou regulador da microbiota intestinal. Indivíduos adeptos a prática de exercícios físicos expressaram maior concentração de ácidos graxos de cadeia curta, os quais apresentam diversos benefícios à saúde humana, pois estão relacionados a modulação da saciedade, sensibilidade à insulina e à inflamação (28).

Enquanto que a prática de exercícios físicos se mostrou benéfica, a privação de sono, muito comum atualmente devido ao estressante estilo de vida moderno, foi correlacionada a desregulação da microbiota intestinal, aumentando o risco do desenvolvimento de doenças metabólicas, como a diabetes do tipo 2 e a obesidade (29).

O estresse, além de influenciar na qualidade do sono também é uma condição capaz de alterar o microbioma humano(21). Em um estudo realizado por Karl et al. (30) com soldados, evidenciou que os estresses psicológicos e metabólicos são capazes de afetar a integridade da barreira intestinal, concomitantemente, com alterações na microbiota local, aumentando a permeabilidade do intestino.

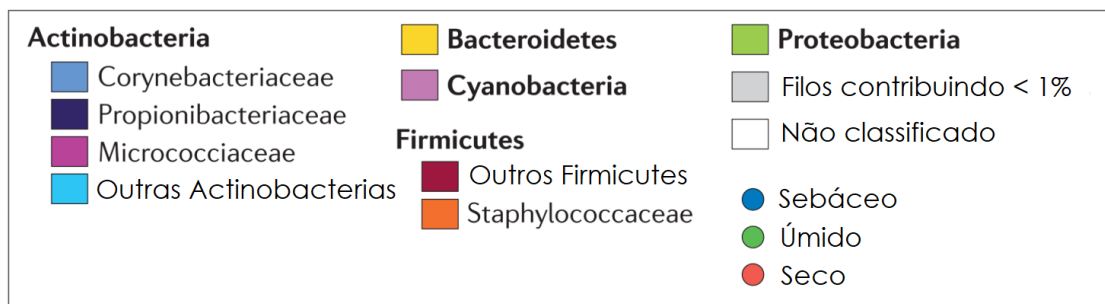
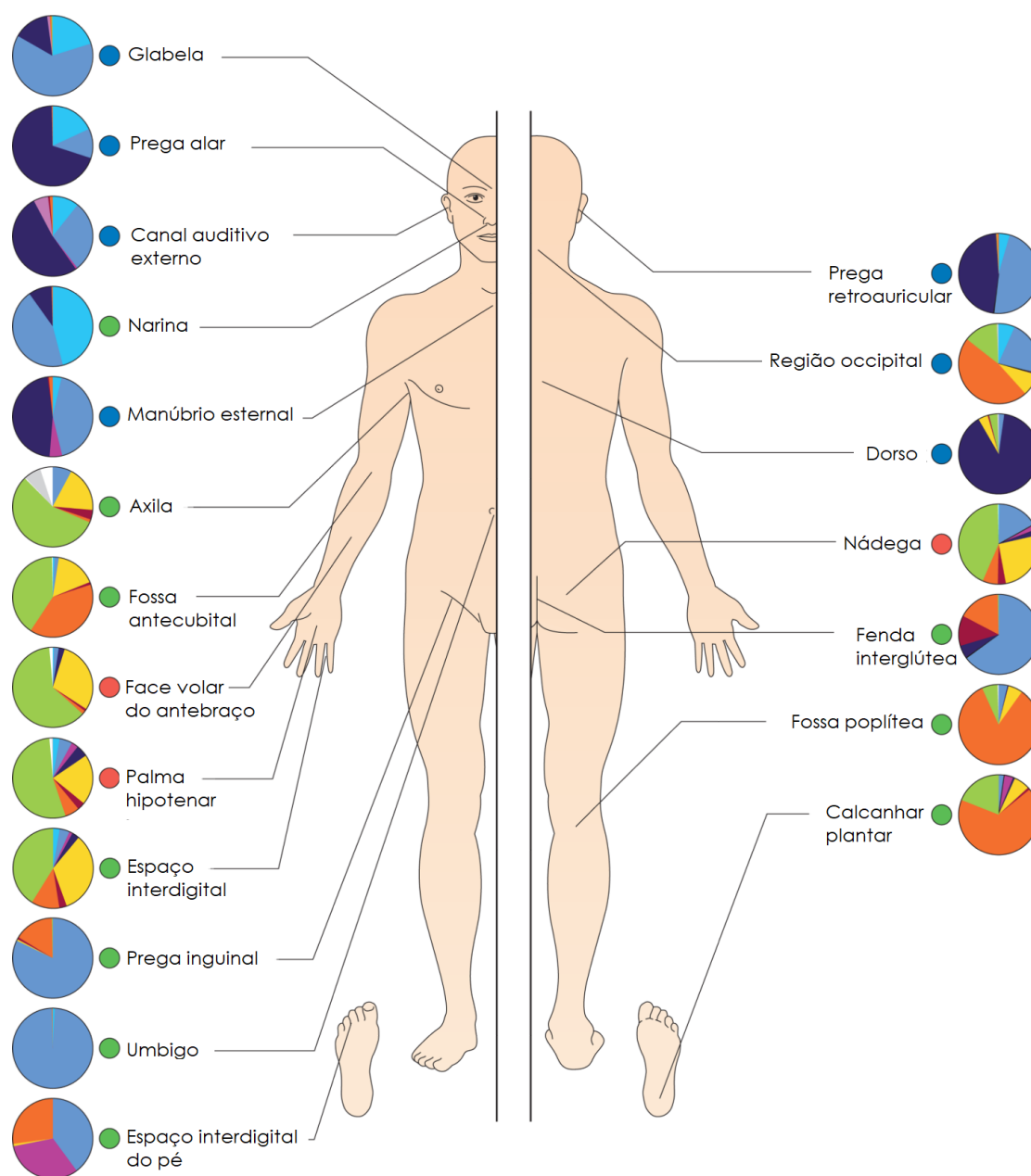
Como tratamento profilático, os pesquisadores sugerem a utilização da microbiota intestinal como alvo terapêutico antes da exposição aos agentes estressores, para isso seria estimulado o aumento da diversidade do microbioma, pois a variedade da microbiota está relacionada a um ecossistema saudável que é associado ao baixo risco de desenvolvimento de doenças crônicas (30).

A região do corpo humano a ser colonizada por esses microrganismos também é um fator que pode ser determinante, influenciando direta ou indiretamente o microbioma, pois cada região corporal apresenta características próprias, como umidade, pH, temperatura e secreção de substâncias, podendo criar um ambiente favorável ou hostil para a proliferação desses microrganismos (19).

Como, por exemplo, a pele, que além de ser uma barreira física também apresenta diversos nichos cutâneos com características físico-químicas específicas que interferem no crescimento dos microrganismos. Essa simbiose existente entre o ser humano e o seu microbioma pode ser muito benéfico quando há predominância de organismos não patogênicos, pois eles impedem a invasão do

tecido por microrganismos patogênicos que podem causar uma disbiose e, conseqüentemente, levar ao desenvolvimento de infecções cutâneas (19).

**Figura 1:** Distribuição topográfica das bactérias em locais da pele.



Fonte:

Grice, E. A.; Segre, J. A., 2011.

Na **figura 1** pode-se observar o microbioma da pele, que é altamente dependente do microambiente do local. A classificação em nível de família das bactérias que colonizam um indivíduo é mostrada com os filios em negrito. Os locais apresentados na figura acima são aqueles que apresentam predileção por infecções bacterianas cutâneas e são agrupados em sebáceos ou oleosos (círculos azuis), úmidos, geralmente regiões que formam pregas na pele, (círculos verdes) e superfícies secas e planas (círculos vermelhos). Os sítios sebáceos são: glabella (entre as sobrancelhas); prega alar (lateral externa da narina); canal auditivo externo (interior da orelha); prega retroauricular (atrás da orelha); região occipital (parte posterior do couro cabeludo); manúbrio esternal (parte superior do tórax); e dorso. Os locais úmidos são: narina (interior da narina); axilas; fossa antecubital (cotovelo interno); espaço interdigital (entre os dedos médio e anular); prega inguinal (lateral da virilha); prega interglútea (parte superior da prega entre as nádegas); fossa poplíteia (atrás do joelho); calcanhar plantar (sola do calcanhar do pé); espaço interdigital dos dedos do pé; e umbigo. Os locais secos são: face volar do antebraço (parte interna do antebraço); palma hipotenar (palma da mão proximal ao dedo mínimo); e nádega (19).

O uso de antibioticoterapias é um outro elemento que possui impacto direto no microbioma (21). Segundo o trabalho de Dethlefsen e Relman (31) e em concordância com Caporaso et al. (32) o uso de antibióticos pode causar alterações no ecossistema intestinal, mesmo que haja o retorno às condições anteriores ao uso dos antimicrobianos, o microbioma intestinal pode não retornar à composição microbiana ao que era inicialmente .

Logo, o microbioma de cada ser humano dispõe de imenso impacto na saúde e bem-estar do indivíduo, e mudanças nos fatores anteriormente expostos são capazes de alterar as comunidades de microrganismos residentes e transitórios, propiciando o desenvolvimento de disbioses que resultam em patologias, tais como, doença inflamatória intestinal, esclerose múltipla, diabetes tipo I e tipo II, alergias, asma, autismo e câncer (20,33).

Compreender a composição da microbiota humana com maiores especificidades na identificação dos microrganismos constituintes só foi possível graças a evolução das técnicas e das ferramentas tecnológicas que possibilitaram a detecção e identificação precisa dos microrganismos.

### **Projeto Microbioma Humano**

O Projeto Microbioma Humano (PMH) foi subsidiado pelo Instituto Nacional de Saúde (NIH) dos Estados Unidos, no período de 2007 a 2016 e, o PMH contou com a colaboração de várias instituições de pesquisa para realizar o mapeamento genético dos microrganismos que colonizam o



corpo humano (27). Para isso, os pesquisadores realizaram o sequenciamento do gene 16S-rRNA, gene este compartilhado por todos os microrganismos e, o qual, apresenta sequências conservadas e variações suficientes para o alinhamento e análise filogenética por meio da aplicação da metagenômica (33–35).

O projeto possuía o objetivo de caracterizar o microbioma humano considerado normal, identificando um core, ou seja, o mínimo de microrganismos presentes em todos os indivíduos de uma espécie, os quais são essenciais para o bom funcionamento destes indivíduos; analisar o papel da interação do microbioma com a saúde humana e o desenvolvimento de doenças (27,33,34).

Portanto, o PMH, além de caracterizar o microbioma humano, permite compreender a interação entre o microbioma e o hospedeiro e, conseqüentemente, explorar novas técnicas de diagnóstico e terapêuticas, entre outras possibilidades. E devido a extensão de sua abrangência, foi desenvolvido o Projeto Microbioma Humano Integrativo (iPMH), considerado a segunda fase do PMH, cujo principal objetivo é compreender a interação dinâmica do microbioma e o hospedeiro em três situações: na gravidez e parto prematuro, doenças inflamatórias do intestino e agentes estressores que afetam indivíduos com pré-diabetes (36).

### **Microbioma vaginal**

O PMH possibilitou a compreensão do mundo microscópico que coabita o corpo humano, sendo a região vaginal um dos microbioma caracterizado pelo projeto. A vagina é um ecossistema microbiano dinâmico e complexo, apresentando de 20 a 140 espécies microbianas (37,38). Sabe-se que o microbioma vaginal influencia a fisiologia das mulheres em idade reprodutiva e a menstruação pode perturbar a composição da comunidade vaginal de forma transitória, além disso, mulheres na puberdade, gestantes e mulheres na menopausa também são afetadas pelo microbioma vaginal (18,39,40).

O microbioma vaginal foi agrupado em cinco tipos de estado da comunidade bacteriana vaginal (CSTs), cujos microrganismos predominantes são: CST I, *Lactobacillus crispatus*; CST II, *Lactobacillus gasseri*, CST III, *Lactobacillus iners*, CST IV, diminuição ou ausência de *Lactobacillus sp.* com alta diversidade de bactérias anaeróbias estritas e/ou facultativas; e CST V, *Lactobacillus jensenii* (2,4,8,41). Sendo considerado um microbioma vaginal saudável aquele constituído por um dos quatro grupos de *Lactobacillus sp.*, como o *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus iners*, *Lactobacillus gasseri*, e *Lactobacillus jensenii* (18,21,37,42,43).

**Tabela 1** - CSTs e suas respectivas bactérias dominantes.

CSTs	Bactérias dominantes
CST I	<i>Lactobacillus crispatus</i>
CST II	<i>Lactobacillus gasseri</i>
CST III	<i>Lactobacillus iners</i>
CST IV	Diversidade de bactérias anaeróbias
CST V	<i>Lactobacillus jensenii</i>

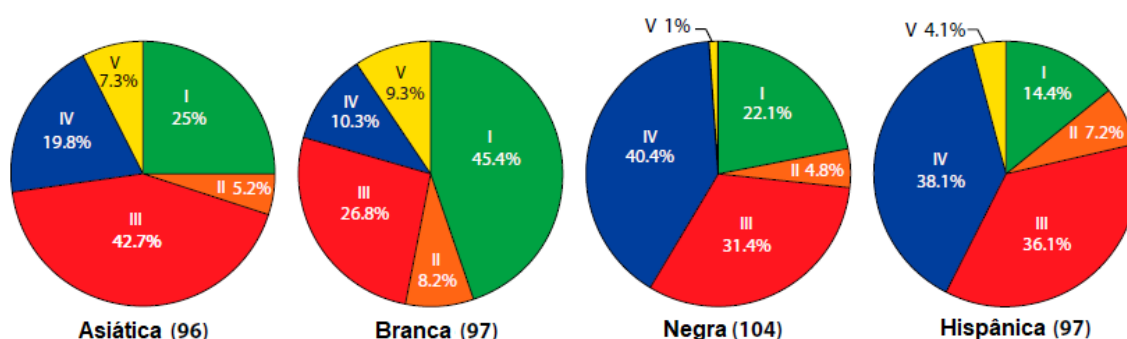
A predominância de *Lactobacillus* sp. mostra-se benéfica ao hospedeiro, pois o produto da fermentação dos lactobacilos, o ácido láctico, diminui o pH vaginal, mantendo-o entre 3,5 a 4,5, tornando-o ácido, o que impede a proliferação de microrganismos patogênicos, como a *Neisseria gonorrhoea*. Além disso, a acidificação vaginal por meio do ácido láctico tem se mostrado um agente eficaz na diminuição do risco de transmissão do vírus da imunodeficiência adquirida (HIV), e ainda, se apresentou importante na ativação do sistema imune inato mediante a presença de bactérias Gram-negativas (42,44).

Embora a predominância de lactobacilos seja considerada relevante para uma microbiota vaginal saudável, deve-se ter em conta que as diferenças étnicas e fatores determinados pelo próprio hospedeiro têm grande atuação no microbioma dominante, e o que é considerado normal/saudável é relativo. (37,42,43,45,46).

De acordo com o estudo realizado por Fettweis et al. (6), mulheres afro-americanas não hispânicas têm a probabilidade duas vezes maior de desenvolver vaginose bacteriana (VB) do que mulheres caucasianas não hispânicas. Evidências mostram que o microbioma vaginal de mulheres caucasianas e asiáticas possuem a predominância de *Lactobacillus* sp., enquanto que o microbioma vaginal de mulheres afro-americanas possui uma diversidade maior de microrganismos anaeróbios estritos e/ou facultativos, como os membros do gênero *Atopobium*, *Corynebacterium*, *Anaerococcus*, *Peptoniphilus*, *Prevotella*, *Gardnerella*, *Sneathia*, *Eggerthella*, *Mobiluncus* e *Finegoldia* entre outros, elevando o pH vaginal e mantendo-o entre 5,3 e 5,5. (37,42,47,48).

Em um estudo coorte realizado por Ravel e colaboradores (2) com o objetivo de caracterizar o microbioma vaginal de mulheres em idade reprodutiva, para isso, avaliaram 396 mulheres norte americanas, igualmente representadas nas quatro origens étnicas (asiáticas, brancas, negras e hispânicas). O estudo reportou as diferenças nos microbiomas vaginais, em que as mulheres de origem étnica asiática e branca possuem predomínio de lactobacilos, apresentando predominância do CST III e do CST I, respectivamente, e as mulheres negras e hispânicas apresentam um microbioma com predomínio dos CST IV e III. Como pode ser observado na imagem abaixo.

**Figura 2:** Representação dos CST presentes em cada grupo étnico, e os respectivos números de mulheres referentes a cada etnia.



**Fonte:** Ravel *et al.* 2011.

Diferente de outras regiões do corpo humano, nas quais a diversidade de microrganismos pode sugerir um organismo sadio, na vagina essa variedade é associada a doenças (20). Desequilíbrios no ecossistema vaginal resulta em disbioses, e devido a essas alterações serem muito similares dentre as mulheres, permite caracterizar um perfil considerado normal/saudável e identificar biomarcadores de doenças (21).

Entretanto, deve-se lembrar que nem todas as mulheres que apresentam alteração no microbioma vaginal, necessariamente possuem uma disbioses vaginal patogênica(2,6,40,42,43).

### **Microbioma vaginal durante a gestação**

O período gestacional transforma o corpo da mulher, alterando sua anatomia, fisiologia, sistema imunológico e sistema endócrino, sendo este último responsável pela elevação da secreção hormonal, especialmente a progesterona e o estrogênio, hormônios essenciais durante a preparação do endométrio

e manutenção da gestação. Todas essas alterações ocorrem para que seja possível para o corpo da mulher fornecer todo o suporte necessário para o processo de desenvolvimento fetal (9,39,49).

Com o intuito de comparar a composição e a estabilidade do microbioma vaginal de gestantes com parto a termo, entre 37 e 40 semanas, com mulheres não grávidas, Romero et al. (7) realizou um estudo longitudinal caso-controle retrospectivo. Neste estudo observou-se que a microbiota vaginal das gestantes apresentou maior estabilidade, e que, há uma abundância de *Lactobacillus sp.* (*L. vaginalis*, *L. crispatus*, *L. gasseri* e *L. jensenii*) do que em mulheres não gestantes. Também se constatou que, no decorrer do período gestacional as comunidades bacterianas podem sofrer alterações, passando de um grupo dominante de *Lactobacillus sp.* para outro filotipo de *Lactobacillus sp.*

Diante destes resultados, Romero e colaboradores (7) propõem que a estabilidade do microbioma vaginal confere maior resiliência e possui função protetora contra infecções ascendentes do trato genital, o qual é fator de risco para o parto pré-termo e outras condições, como incompetência cervical, prematuridade em gestação gemelar, sangramento vaginal no terceiro trimestre, placenta prévia, colo uterino curto, e até mesmo morte fetal .

Kindinger et al (46) demonstraram em seu estudo uma significativa associação entre o domínio de *L. iners* no microbioma vaginal às 16 semanas com partos prematuros e, inversamente, demonstraram que o domínio de *L. crispatus* se correlaciona com o risco reduzido para parto prematuro. Contudo, demonstraram que a uso do pessário e de progesterona para prevenção de parto prematuro não tiveram impacto adverso nas comunidades microbianas vaginais.

Petricevic et al. (50) também observaram que a dominância de *L. iners* em gestantes está relacionada com a prematuridade. Witkin et al. (51) mostraram que as mulheres que apresentaram domínio de *L. iners* têm concentrações mais baixas de ácido D-láctico, sugerindo que este poderia ser um dos fatores que explicam a prevalência de vaginose bacteriana nessas mulheres. Isto também foi confirmado por seus estudos *in vitro* e análise do genoma de *L. iners* que demonstraram a incapacidade das espécies de produzir ácido D-láctico. Além disso Nasioudis et al. (52) associaram o domínio de *L. iners* a histórico de aborto espontâneo.

Os resultados obtidos por Romero e colaboradores estão em conformidade com a caracterização do microbioma vaginal em gestantes feita por Aagaard et al. (1), na qual observou-se que a durante a gestação há uma variação do microbioma, porém não apresenta grande diversidade, cujo predomínio

microbiano é da ordem Lactobacilales, família Lactobacillacea, seguido por Clostridiales, Bacteroidales e Actinomycetos .

Assim como Verstraelen et al. (10), Romero et al.(7), Walther-Antônio et al. (3), DiGiulio et al. (39) e MacIntyre et al. (53), também reportaram a semelhança do microbioma de gestações saudáveis com o de mulheres não grávidas, porém, com grande estabilidade e prevalência ainda maior de *Lactobacillus sp* . Também foi descrito a associação de *L. crispatus* ao aumento da estabilidade do microbioma vaginal (3,10,46).

Um estudo longitudinal realizado por Verstraelen et al. (10) com gestantes caucasianas, observou que a presença de *Lactobacillus sp.* é o principal determinante para a estabilidade do microbioma durante a gravidez, e que o *L. crispatus* está associado a um microbioma normal e estável com um risco cinco vezes menor de sofrer alterações e resultar em um microbioma vaginal anormal com proliferação de outros tipos bacterianos, ao passo que a presença de *L. gasseri* e/ou *L. iners* varia no transcorrer do tempo e tem um risco dez vezes maior de sofrer alterações no decorrer da gestação e predispor o crescimento de outras bactérias.

Assim como Verstraelen e colaboradores(10), Kindinger et al. (46) ao realizar um estudo coorte com gestantes que apresentavam colo uterino curto, o qual também é um fator de risco para a prematuridade, pois o mesmo atua como uma barreira física e química para evitar a ascensão das bactérias do trato genital inferior, observou que a predominância de *L. crispatus* estava presente nos partos a termo, e que, a maior predominância de *L. iners* sugere relação ao desenvolvimento de disbioses devido a sua baixa síntese de ácido lático e, conseqüentemente, ao parto pré-termo.

Em um estudo de coorte realizado por DiGiulio et al. (39), o qual analisou a microbiota de quatro regiões corporais de mulheres durante a gestação para compreender o comportamento do microbioma durante a gravidez. Para tal fim, foi coletado amostras semanais da vagina, de fezes, saliva, dente/gengiva, durante e após a gestação.

Os resultados obtidos por meio do estudo realizado por DiGiulio et al. (39), indicam que há uma estabilidade na constituição da microbiota em todas as áreas corporais analisadas durante a gestação com predomínio de *Lactobacillus sp.* e baixa diversidade microbiana nas amostras vaginais. Porém, as gestantes que apresentaram maior variedade de microrganismos tiveram parto pré-termo, e essa alteração foi identificada logo no início da gestação, o que sugere que o desfecho da gestação pode ser antecipado com base no microbioma da gestante.

O estudo coorte prospectivo realizado por Hyman et al.(45), assim como o DiGiulio et al. (39), demonstrou que a diversidade do microbioma vaginal está correlacionada com o nascimentos pré-termos, e que a etnia tem papel importante no microbioma vaginal .

Contraditoriamente, o estudo longitudinal realizado por Romero et al. (7), não identificou diferença significativa entre predominância e diversidade do microbioma vaginal entre gestações normais e pré-termo .

Porém, deve-se considerar que a composição do estudo não foi heterogênea, e não considerou as diferenças das comunidades microbianas associadas a diferentes etnias, cujas quais que já foram demonstradas em estudos anteriores, como o estudo realizado por Fettweis et al. (6) que demonstrou que mulheres afro-americanas são frequentemente acometidas por VB e tem o dobro de risco de terem uma gestação pré-termo, com menos de 37 semanas, e risco três vezes maior de uma gestação pré-termo com menos de 32 semanas, quando comparado com mulheres de ascendência europeia. Ademais, Romero e colaboradores incluíram apenas nascimentos pré-termo menores que 34 semanas (7,39).

Sabe-se que existem vários fatores de risco envolvidos em partos pré-termos, porém a infecção intrauterina, causada por disbioses, está presente em 25% dos casos de nascimentos prematuros (3,45). Mulheres que apresentam VB tem o dobro de risco de ter um parto pré-termo (39). Contudo, mesmo utilizando antibióticos para tratar a vaginose bacteriana, não diminui chances de haver recorrências e os riscos de nascimentos pré-termo (10).

Num estudo realizado com mulheres brasileiras o microbioma e o comprimento do colo de gestantes foi avaliado, e na comparação entre as raças constatou-se que se auto declaram negras têm um comprimento cervical menor do que as que se autodeclaram brancas ou pardas independentes composição do microbioma vaginal (54)

### **Considerações finais**

Compreender a dinâmica do microbioma durante a gestação abre oportunidades para planejar abordagens eficazes na redução do nascimento prematuro e, conseqüentemente, reduzir a mortalidade infantil, assim como possíveis sequelas decorrentes do nascimento pré-termo.

Faz-se ainda necessário, além de estudos com a população gestante para compreender as casuísticas desta condição, a padronização de conceitos, mensuração e notificação frequente para que se possa ter um quadro epidemiológico mundial atualizado, e dessa forma seja possível avaliar o comportamento dos nascimentos pré-termos e desenvolver soluções inovadoras para a prevenção e redução das taxas de prematuridade. Esta condição não é apenas uma problemática nacional, pelo contrário, é um problema de saúde pública mundial que merece atenção e esforços conjuntos para mitigá-lo.

## Referências

1. Aagaard K, Riehle K, Ma J, Segata N, Mistretta TA, Coarfa C, et al. A metagenomic approach to characterization of the vaginal microbiome signature in pregnancy. *PLoS One*. 2012;7(6).
2. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SSK, McCulle SL, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci [Internet]*. 2011;108(Supplement\_1):4680–7. Available from: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1002611107>
3. Walther-Antônio MRS, Jeraldo P, Berg Miller ME, Yeoman CJ, Nelson KE, Wilson BA, et al. Pregnancy's stronghold on the vaginal microbiome. *PLoS One*. 2014;9(6):1–10.
4. Brotman RM, Ravel J, Bavoil PM, Gravitt PE, Ghanem KG. Microbiome, sex hormones, and immune responses in the reproductive tract: challenges for vaccine development against sexually transmitted infections. *Vaccine [Internet]*. 2014 Mar 20 [cited 2017 Sep 18];32(14):1543–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24135572>
5. Gajer P, Brotman RM, Bai G, Sakamoto J, Schütte UME, Zhong X, et al. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. *Sci Transl Med [Internet]*. 2012 May 2 [cited 2017 Sep 18];4(132):132ra52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22553250>
6. Fettweis JM, Paul Brooks J, Serrano MG, Sheth NU, Girerd PH, Edwards DJ, et al. Differences in vaginal microbiome in African American women versus women of European ancestry. *Microbiol (United Kingdom)*. 2014;
7. Romero R, Hassan SS, Gajer P, Tarca AL, Fadrosch DW, Nikita L, et al. The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. *Microbiome [Internet]*. 2014;2(1):4. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3916806&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
8. MacIntyre DA, Chandiramani M, Lee YS, Kindinger L, Smith A, Angelopoulos N, et al. The vaginal microbiome during pregnancy and the postpartum period in a European population. *Sci Rep [Internet]*. 2015;5(Cst Iv):8988. Available from: <http://www.nature.com/srep/2015/150311/srep08988/full/srep08988.html>
9. Nuriel-Ohayon M, Neuman H, Koren O. Microbial changes during pregnancy, birth, and infancy. *Front Microbiol*. 2016;7(JUL):1–13.
10. Verstraelen H, Verhelst R, Claeys G, De Backer E, Temmerman M, Vanechoutte M. Longitudinal analysis of the vaginal microflora in pregnancy suggests that *L. crispatus* promotes the stability of the normal vaginal microflora and that *L. gasseri* and/or *L. iners* are more conducive to the occurrence of abnormal vaginal microflora. *BMC Microbiol [Internet]*. 2009;9:116. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2698831&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
11. Fredricks DN, Fiedler TL, Marrazzo JM. Molecular Identification of Bacteria Associated with Bacterial Vaginosis. *n engl j med*. 2005;35318.
12. Oakeshott P, Hay P, Hay S, Steinke F, Rink E, Kerry S. Association between bacterial vaginosis or chlamydial infection and miscarriage before 16 weeks' gestation: prospective community based cohort study. *BMJ [Internet]*. 2002 [cited 2017 Aug 16];325(7376). Available from: <http://www.bmj.com/content/325/7376/1334.1.long>
13. Leitich H, Bodner-Adler B, Brunbauer M, Kaider A, Egarter C, Husslein P, et al. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: A meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol [Internet]*. 2003 Jul 1 [cited 2017 Aug 16];189(1):139–47. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937803002308>



14. Greenbaum S, Greenbaum G, Moran-Gilad J, Weintraub AY. Ecological dynamics of the vaginal microbiome in relation to health and disease. Vol. 220, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019.
15. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform* [Internet]. 2009 Apr [cited 2017 Aug 16];42(2):377–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18929686>
16. Caporaso JG, Kuczynski J, Stombaugh J, Bittinger K, Bushman FD, Costello EK, et al. QIIME allows analysis of high-throughput community sequencing data. *Nat Methods* [Internet]. 2010 May 11 [cited 2017 Aug 16];7(5):335–6. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nmeth.f.303>
17. Salonen A, De Vos WM. Impact of diet on human intestinal microbiota and health. *Annu Rev Food Sci Technol*. 2014;5(1):239–62.
18. Cong J, Zhang X. How human microbiome talks to health and disease [Internet]. Vol. 37, *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. Springer Verlag; 2018 [cited 2021 Jul 4]. p. 1595–601. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3263-1>
19. Grice EA, Segre JA. The skin microbiome [Internet]. Vol. 9, *Nature Reviews Microbiology*. NIH Public Access; 2011 [cited 2021 Jul 3]. p. 244–53. Available from: </pmc/articles/PMC3535073/>
20. Lloyd-Price J, Abu-Ali G, Huttenhower C. The healthy human microbiome. *Genome Med* [Internet]. 2016;8(1):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13073-016-0307-y>
21. Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG, Jansson JK, Lynch S V., Knight R. Current understanding of the human microbiome. *Nat Med*. 2018;24(4):392–400.
22. Lax S, Smith DP, Hampton-Marcell J, Owens SM, Handley KM, Scott NM, et al. Longitudinal analysis of microbial interaction between humans and the indoor environment. *Science* (80- ) [Internet]. 2014 Aug 29 [cited 2021 Jul 3];345(6200):1048–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25170151/>
23. Schirmer M, Smeekens SP, Vlamakis H, Jaeger M, Oosting M, Franzosa EA, et al. Linking the Human Gut Microbiome to Inflammatory Cytokine Production Capacity. *Cell*. 2016;167(4):1125–1136.e8.
24. Li Y, Oosting M, Smeekens SP, Jaeger M, Aguirre-Gamboa R, Le KTT, et al. A Functional Genomics Approach to Understand Variation in Cytokine Production in Humans. *Cell*. 2016;167(4):1099–1110.e14.
25. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* (80- ) [Internet]. 2011 Oct 7 [cited 2021 Jul 3];334(6052):105–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21885731/>
26. Sonnenburg JL, Bäckhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature*. 2016;535(7610):56–64.
27. Blum HE. The human microbiome. *Adv Med Sci* [Internet]. 2017;62(2):414–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.advms.2017.04.005>
28. Cook MD, Allen JM, Pence BD, Wallig MA, Gaskins HR, White BA, et al. Exercise and gut immune function: Evidence of alterations in colon immune cell homeostasis and microbiome characteristics with exercise training. *Immunol Cell Biol*. 2016;94(2):158–63.
29. Benedict C, Vogel H, Jonas W, Woting A, Blaut M, Schürmann A, et al. Gut microbiota and glucometabolic alterations in response to recurrent partial sleep deprivation in normal-weight young individuals. *Mol Metab* [Internet]. 2016;5(12):1175–86. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmet.2016.10.003>
30. Karl JP, Margolis LM, Madslie EH, Murphy NE, Castellani JW, Gundersen Y, et al. Changes in intestinal microbiota composition and metabolism coincide with increased intestinal permeability

- in young adults under prolonged physiological stress. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol*. 2017;312(6):G559–71.
31. Dethlefsen L, Relman DA. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(SUPPL. 1):4554–61.
  32. Caporaso JG, Lauber CL, Costello EK, Berg-Lyons D, Gonzalez A, Stombaugh J, et al. Moving pictures of the human microbiome. *Genome Biol [Internet]*. 2011;12(5):R50. Available from: <http://genomebiology.com/2011/12/5/R50>
  33. Young VB. The role of the microbiome in human health and disease: An introduction for clinicians. *BMJ*. 2017;356.
  34. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The Human Microbiome Project. *Nature*. 2007;449(7164):804–10.
  35. Gevers D, Knight R, Petrosino JF, Huang K, McGuire AL, Birren BW, et al. The Human Microbiome Project: A Community Resource for the Healthy Human Microbiome. *PLoS Biol*. 2012;10(8):6–10.
  36. Proctor LM, Creasy HH, Fettweis JM, Lloyd-Price J, Mahurkar A, Zhou W, et al. The Integrative Human Microbiome Project. *Nature*. 2019;569(7758):641–8.
  37. Zhou X, Hansmann MA, Davis CC, Suzuki H, Brown CJ, Schütte U, et al. The vaginal bacterial communities of Japanese women resemble those of women in other racial groups. *FEMS Immunol Med Microbiol [Internet]*. 2010 [cited 2021 Jul 3];58(2):169–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19912342/>
  38. Martin DH, Marrazzo JM. The Vaginal Microbiome: Current Understanding and Future Directions. *J Infect Dis*. 2016;214(Suppl 1):S36–41.
  39. DiGiulio DB, Callahan BJ, McMurdie PJ, Costello EK, Lyell DJ, Robaczewska A, et al. Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(35):11060–5.
  40. Smith SB, Ravel J. The vaginal microbiota, host defence and reproductive physiology. *J Physiol*. 2017;595(2):451–63.
  41. Mitra A, MacIntyre DA, Lee YS, Smith A, Marchesi JR, Lehne B, et al. Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity. *Sci Rep*. 2015;5(November):1–11.
  42. Ma B, Forney LJ, Ravel J. Vaginal microbiome: Rethinking health and disease. *Annu Rev Microbiol [Internet]*. 2012 Oct [cited 2021 Jul 3];66:371–89. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22746335/>
  43. Linhares IM, Giraldo PC, Baracat EC. Novos conhecimentos sobre a flora bacteriana vaginal. *Rev Assoc Med Bras [Internet]*. 2010;56(3):370–4. Available from: <http://producao.usp.br/handle/BDPI/9290>
  44. Champer M, Wong AM, Champer J, Brito IL, Messer PW, Hou JY, et al. The role of the vaginal microbiome in gynaecological cancer. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2018;125(3):309–15.
  45. Hyman RW, Fukushima M, Jiang H, Fung E, Rand L, Johnson B, et al. Diversity of the vaginal microbiome correlates with preterm birth. *Reprod Sci*. 2014;21(1):32–40.
  46. Kindinger LM, Bennett PR, Lee YS, Marchesi JR, Smith A, Cacciatore S, et al. The interaction between vaginal microbiota, cervical length, and vaginal progesterone treatment for preterm birth risk. *Microbiome [Internet]*. 2017;5(1):1–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s40168-016-0223-9>
  47. Vásquez A, Jakobsson T, Ahrné S, Forsum U, Molin G. Vaginal *Lactobacillus* flora of healthy Swedish women. *J Clin Microbiol*. 2002;40(8):2746–9.
  48. Zhou X, Brown CJ, Abdo Z, Davis CC, Hansmann MA, Joyce P, et al. Differences in the

- composition of vaginal microbial communities found in healthy Caucasian and black women. *ISME J.* 2007;112(10):121–33.
49. Michnova L, Dostal J, Kudela M, Hamal P, Langova K. Vaginal use of micronized progesterone for luteal support. A randomized study comparing utrogestan?? and crinone?? 8%. *Biomed Pap.* 2017;161(1):86–91.
50. Petricevic L, Domig KJ, Nierscher FJ, Sandhofer MJ, Fidesser M, Krondorfer I, et al. Characterisation of the vaginal *Lactobacillus* microbiota associated with preterm delivery. *Sci Rep [Internet]*. 2015;4(1):5136. Available from: <http://www.nature.com/articles/srep05136>
51. Witkin SS, Mendes-Soares H, Linhares IM, Jayaram A, Ledger WJ, Forney LJ. Influence of vaginal bacteria and D- and L-lactic acid isomers on vaginal extracellular matrix metalloproteinase inducer: Implications for protection against upper genital tract infections. *MBio.* 2013;4(4):1–8.
52. Nasioudis D, Forney LJ, Schneider GM, Gliniewicz K, France M, Boester A, et al. Influence of Pregnancy History on the Vaginal Microbiome of Pregnant Women in their First Trimester. *Sci Rep [Internet]*. 2017;7(1):10201. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41598-017-09857-z>
53. Coomarasamy A, Williams H, Truchanowicz E, Seed PT, Small R, Quenby S, et al. A Randomized Trial of Progesterone in Women with Recurrent Miscarriages. *N Engl J Med [Internet]*. 2015;373(22):2141–8. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1504927><http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26605928>
54. Minis E, Moron AF, Hatanaka A, Sarmento SGP, Santucci M, Carvalho FHC, et al. The influence of race on cervical length in pregnant women in Brazil. *J Perinat Med.* 2021 Mar 1;49(3):365–9.