



UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAÍBA - UFDPar
CAMPUS MINISTRO REIS VELOSO
BACHARELADO EM BIOMEDICINA

Andreza Maciel Alves

Naiury Fontenele Silva

**DIFERENÇAS NA MICROBIOTA VAGINAL ENTRE MULHERES FÉRTEIS E
INFÉRTEIS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE**

Parnaíba - PI

2025

Andreza Maciel Alves
Naiury Fontenele Silva

**DIFERENÇAS NA MICROBIOTA VAGINAL ENTRE MULHERES FÉRTEIS E
INFÉRTEIS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à coordenação do curso de Bacharelado em Biomedicina da UFDPar, para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Anna Carolina Toledo da Cunha Pereira - UFDPar

Co-orientador: Prof. Dr. Felipe Rodolfo Pereira da Silva - UFPA

Parnaíba - PI

2025

FICHA CATALOGRÁFICA
Universidade Federal do Delta do Parnaíba

A474d Alves, Andreza Maciel

Diferenças na microbiota vaginal entre mulheres férteis e inférteis:
uma revisão sistemática com meta-análise [recurso eletrônico] / Andreza
Maciel Alves; Naiury Fontenele Silva. – 2025.

59 p.

TCC (Bacharelado em Biomedicina) – Universidade Federal do Delta
do Parnaíba, 2025.

Orientação: Profª. Drª. Anna Carolina Toledo da Cunha Pereira.
Coorientador: Prof. Dr. Felipe Rodolfo Pereira da Silva

1. Microbiota Vaginal. 2. Infertilidade feminina. 3. Comunidade
microbiana. 4. Saúde reprodutiva 5. Mulheres. I. Pereira, Anna Carolina
Toledo da Cunha. II. Título.

CDD: 579

Elaborada por Adriana Luiza de Sousa Varão CRB-3/1493

ANDREZA MACIEL ALVES
NAIURY FONTENELE SIVA

DIFERENÇAS NA MICROBIOTA VAGINAL ENTRE MULHERES FÉRTEIS E
INFÉRTEIS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à coordenação do curso
de Bacharelado em Biomedicina da
UFDPar, para obtenção do título de
Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Profª. Drª. Anna
Carolina Toledo da Cunha Pereira -
UFDPar

Co-orientador: Prof. Dr. Felipe
Rodolfo Pereira da Silva - UFPA

APROVADO EM: 03/07/2025

BANCA EXAMINADORA

Examinador I

Examinador II

Orientadora

DEDICATÓRIA

Dedicamos este trabalho, a todas as mulheres, mas especialmente as que enfrentam o silêncio e a solidão da luta da infertilidade.

Para aquelas que procuram incansavelmente por respostas, que a ciência continue contribuindo para novas possibilidades em que a esperança possa brotar.

AGRADECIMENTOS

Por Andreza Maciel,

Acima de tudo, à minha mãe, Cecília L. Maciel, cuja dedicação silenciosa e esforço diário foram o alicerce que me permitiu chegar até aqui. Foi o seu trabalho incansável, que diante de imensas abdicações, me proporcionou a tranquilidade de poder estudar, sem outras preocupações além de apenas aprender e crescer.

Ao meu pai de coração, Antônio Luís Oliveira, por todo o cuidado e afeição. Sei que faria qualquer sacrifício para me ver bem. Sei também que essa é a representação do amor em sua forma mais genuína.

E, não menos importante, à minha avó, Marlene B. Maciel, por me fazer acreditar que, através da educação, eu poderia construir um futuro diferente. Que este trabalho seja também reflexo da esperança dela em dias melhores para as netas.

Por Naiury Fontenele,

À minha mãe, Maria Auxiliadora, por todo apoio, dedicação e amor. Você foi o pilar que me sustentou, o exemplo que me guiou e a voz que sempre me dizia: ``Estude, minha filha, porque o conhecimento é a única riqueza que ninguém pode te tirar``. Essa conquista é fruto do seu trabalho, que muitas vezes segurou o mundo nas mãos para que eu pudesse segurar os livros.

Ao meu pai, Adão Morais (*in memoriam*), cuja ausência nunca apagou sua presença em meu coração. Foi pelo suor do seu trabalho e pelos seus sonhos não realizados que hoje posso realizar os meus.

Aos meus amados sobrinhos, Maria Eliza e João Benício, que me fizeram enxergar a beleza da vida, vocês estão em tudo que me fortalece. Que esse trabalho represente um futuro de sonhos possíveis também para vocês.

Aos meus professores, mestres que com grande sabedoria iluminaram essa trajetória. Em especial, a minha orientadora Dra. Anna Carolina T. C. Pereira e ao meu co-orientador Dr. Felipe R. P. da Silva, muito obrigado por todo apoio durante a elaboração deste trabalho.

RESUMO

A infertilidade se trata de um problema de saúde pública que afeta uma parcela relevante da população mundial, o que compromete a capacidade reprodutiva, causando impactos sociais e emocionais. Diversos fatores podem estar associados a este quadro, porém, uma fração significativa dos casos ainda continuam sem etiologia aparente, sendo classificados como idiopáticos. Diante do crescente interesse pelo papel da microbiota vaginal nos desfechos reprodutivos, esta revisão sistemática com meta-análise buscou avaliar, com base nos estudos disponíveis, se existem diferenças significativas na composição da microbiota vaginal entre mulheres férteis e inférteis. Partiu-se da hipótese de que mulheres férteis apresentariam maior abundância de *Lactobacillus* spp., enquanto mulheres inférteis exibiriam maior presença de gêneros bacterianos associados à disbiose. Foram incluídos estudos de caso-controle realizados com mulheres férteis e inférteis, publicados em inglês nos últimos quinze anos. O protocolo da revisão foi previamente registrado na plataforma PROSPERO (nº CRD420251059918). As buscas foram realizadas nas bases PubMed e Embase, utilizando descritores baseados na estratégia PICO. A extração dos dados foi feita de forma independente por dois pesquisadores. A heterogeneidade foi avaliada pelo teste Q de Cochran e pela estatística I². A síntese quantitativa foi conduzida no software RevMan 5.3, com aplicação de modelos de efeito fixo ou aleatório. Dez estudos foram incluídos na revisão sistemática, totalizando 992 participantes, sendo cinco utilizados na meta-análise. A análise agrupada revelou maior abundância bacteriana no grupo fértil ($MD = 4,64$; IC 95%: 0,55–8,74; $p = 0,03$; $I^2 = 98\%$). A estratificação por gêneros mostrou níveis mais elevados de *Lactobacillus* spp. ($p = 0,27$), *Gardnerella* spp. ($p = 0,02$) e *Prevotella* spp. ($p = 0,03$) no grupo fértil, com significância para os dois últimos. Apesar da ausência de significância para o gênero *Lactobacillus* spp., uma análise estatística individual indicou níveis significativamente menores de três espécies de *Lactobacillus* em mulheres inférteis ($p < 0,00001$). A avaliação do risco de viés, conduzida pela ferramenta ROBINS-I, indicou risco sério em grande parte dos estudos, sobretudo por ausência de controle para fatores de confusão. A confiança da evidência, julgada segundo o sistema GRADE, foi considerada como muito baixa e moderada. Logo, apesar da confirmação da associação entre *Lactobacillus* e fertilidade, os achados inesperados de *Gardnerella* spp. e *Prevotella* spp. no grupo fértil, contrariando a literatura, podem estar

relacionados à falta de padronização metodológica, reforçando a necessidade de estudos mais homogêneos e robustos.

Palavras-chave: Microbiota vaginal; Infertilidade feminina; Comunidade microbiana; Saúde reprodutiva; Mulheres.

ABSTRACT

Infertility is a public health issue that affects a significant portion of the global population, compromising reproductive capacity and causing social and emotional impacts. Various factors may be associated with this condition; however, a considerable proportion of cases still lack an apparent etiology and are classified as idiopathic. Given the growing interest in the role of vaginal microbiota in reproductive outcomes, this systematic review with meta-analysis aimed to evaluate, based on the available studies, whether there are significant differences in the composition of the vaginal microbiota between fertile and infertile women. It was hypothesized that fertile women would present a greater abundance of *Lactobacillus* spp., while infertile women would exhibit a higher presence of bacterial genera associated with dysbiosis. Case-control studies involving fertile and infertile women, published in English over the past fifteen years, were included. The review protocol was previously registered on the PROSPERO platform (registration number: CRD420251059918). Searches were conducted in the PubMed and Embase databases using descriptors based on the PICO strategy. Data extraction was performed independently by two researchers. Heterogeneity was assessed using Cochran's Q test and the I^2 statistic. The quantitative synthesis was carried out using RevMan 5.3 software, applying fixed- or random-effects models. Ten studies were included in the systematic review, totaling 992 participants, with five studies used in the meta-analysis. The pooled analysis revealed a higher bacterial abundance in the fertile group ($MD = 4.64$; 95% CI: 0.55–8.74; $p = 0.03$; $I^2 = 98\%$). Stratification by bacterial genera showed higher levels of *Lactobacillus* spp. ($p = 0.27$), *Gardnerella* spp. ($p = 0.02$), and *Prevotella* spp. ($p = 0.03$) in the fertile group, with statistical significance for the latter two. Despite the lack of significance for the *Lactobacillus* genus, individual statistical analysis indicated significantly lower levels of three *Lactobacillus* species in infertile women ($p < 0.00001$). The risk of bias assessment, conducted using the ROBINS-I tool, indicated a serious risk in most studies, mainly due to the lack of control for confounding factors. The quality of the evidence, evaluated using the GRADE system, was considered very low to moderate. Thus, despite the confirmation of the association between *Lactobacillus* and fertility, the unexpected findings of *Gardnerella* spp. and *Prevotella* spp. in the fertile group, contrary to the existing literature, may be related to

methodological inconsistencies, reinforcing the need for more homogeneous and robust studies.

Keywords: Vaginal microbiota; Female infertility; Microbial community; Reproductive health; Women.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Mecanismo inflamatório decorrente da disbiose vaginal	25
Figura 2 - Estratégia de pesquisa.....	29
Figura 3 - Resumo das estratégias utilizadas para buscas e seleção bibliográfica...	33
Figura 4 - Distribuição do número de participantes entre os estudos incluídos.....	37
Figura 5 - Análise estatística geral sobre a concentração dos gêneros bacterianos.	42
Figura 6 - Meta-análise do gênero <i>Lactobacillus</i> spp.....	44
Figura 7 - Meta-análise do gênero <i>Gardnerella</i> spp.	44
Figura 8 - Meta-análise do gênero <i>Prevotella</i> spp.....	44
Figura 9 - Meta-análise das espécies <i>Lactobacillus crispatus</i> , <i>Lactobacillus iners</i> e <i>Lactobacillus vaginalis</i>	45
Figura 10 - Análise geral da confiança da evidência em nível de gêneros bacterianos	47
Figura 11 - Análise da confiança da evidência em nível de espécies do gênero <i>Lactobacillus</i>	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características dos estudos incluídos na revisão.....	34
Tabela 2 - Resumo das Condições de Inclusão dos Estudos na Meta-Análise.....	37
Tabela 3 - Análise do risco de viés dos estudos incluídos	39
Tabela 4 - Faixa etária aproximada das participantes dos estudos incluídos na revisão.....	40

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

MV	Microbiota vaginal
SOP	Síndrome dos ovários policísticos
OMS	Organização Mundial da Saúde
VB	Vaginose bacteriana
PRRs	Receptores de reconhecimento de padrão
TLRs	Receptores Toll-like
IL-1 β	Interleucina 1 beta
IL-6	Interleucina 6
IL-8	Interleucina 8
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
NF-kB	Fator nuclear kappa B
16S rRNA	RNA ribossômico 16S
DNA	Ácido desoxirribonucleico
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews
PICO	Paciente ou Problema, Intervenção, Comparação, Desfecho
DeCS	Descritores em Ciência e Saúde
Revman	Review Manager
PCR	Reação em cadeia da polimerase
ROBINS-I	Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions
qPCR	Reação em cadeia da polimerase quantitativa
IC	Intervalo de confiança
DM	Média das diferenças
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
miRNAs	microRNAs
RIF	Falha recorrente de implantação

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	14
2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	15
2.1	Infertilidade feminina: uma condição multifatorial	15
2.2	Microbiota humana.....	17
2.3	Microbiota vaginal e saúde reprodutiva	18
2.4	Bactérias associadas à disbiose e infertilidade.....	22
2.5	Inflamação reprodutiva como consequência da disbiose vaginal	24
2.6	Análise microbiana por 16S rRNA (RNA ribossômico 16S)	26
3	OBJETIVOS	27
3.1	Objetivo geral	27
3.2	Objetivos específicos	27
4	METODOLOGIA	28
4.1	Estratégia de busca.....	28
4.2	Critérios de inclusão e exclusão	29
4.3	Extração de dados	30
4.4	Análise de dados.....	30
4.5	Triagem e Seleção de Estudos para Meta-Análise	31
4.6	Avaliação do risco de Viés	31
5	RESULTADOS	33
5.1	Seleção de estudos.....	33
5.2	Caracterização dos estudos	34
5.3	Resultados da Triagem dos Estudos Selecionados para Metanálise.....	37
5.4	Resultados da avaliação do risco de viés.....	39
5.5	Associação geral entre concentração de gêneros bacterianos específicos e infertilidade.....	42
5.6	Análise de sensibilidade por estratificação de gêneros bacterianos	43
5.7	Análise específica das espécies de <i>Lactobacillus</i> e sua relação com a infertilidade..	45
5.8	Avaliação da confiança da evidência.....	46
6	DISCUSSÃO.....	48
7	CONCLUSÃO	52
	INFORMAÇÕES ADICIONAIS.....	53
	REFERÊNCIAS	54

1 INTRODUÇÃO

A compreensão da incapacidade reprodutiva feminina tem se expandido para além dos fatores anatômicos e hormonais tradicionais, incorporando a análise da microbiota vaginal (MV) como um elemento emergente e potencialmente determinante na saúde reprodutiva. Estudos recentes têm demonstrado que a composição e o equilíbrio da MV podem influenciar significativamente as chances de concepção, tanto em contextos naturais quanto em técnicas de reprodução assistida (Benner et al., 2023). No entanto, os resultados ainda se apresentam de forma contraditória e conflitante visto que, a malha de estudos disponíveis traz evidências heterogêneas que dificultam a formulação de conclusões confiáveis.

A composição da MV ainda é um dilema no campo da microbiologia clínica, por se tratar de um ecossistema variável e altamente complexo. Dados atualmente encontrados na literatura apontam para um ambiente vaginal saudável geralmente associado com a predominância de *Lactobacillus* spp. Por outro lado, a presença de outras bactérias, como *Gardnerella* spp. e *Prevotella* spp. têm sido relacionadas à disbiose e consequentemente com o comprometimento da saúde reprodutiva feminina.

O desequilíbrio no perfil microbiano além de poder resultar em infertilidade, também vem sendo atrelado a uma série de distúrbios ginecológicos, como endometriose e Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP). O mapeamento microbiano vaginal, pode se tornar uma ferramenta essencial para auxiliar inovações no diagnóstico de casos de infertilidade idiopática e outros distúrbios associados. Diante disso, a sistematização das evidências por meio de uma revisão sistemática com meta-análise se justifica por possibilitar a organização dos achados disponíveis, além de oferecer maior robustez às conclusões e direcionar futuras investigações.

Tendo isso em vista, o presente estudo é uma revisão sistemática com meta-análise que tem como objetivo principal investigar se há diferenças significativas na composição da microbiota vaginal entre mulheres férteis e inférteis. A partir dessa comparação, busca-se compreender se e como essas alterações microbianas podem estar associadas a um maior risco de infertilidade. Identificar padrões distintos de colonização microbiana pode oferecer pistas valiosas sobre possíveis mecanismos patológicos subjacentes à falha reprodutiva.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Infertilidade feminina: uma condição multifatorial

A infertilidade feminina configura-se como uma condição multifatorial e de elevada complexidade, caracterizada pela incapacidade de uma mulher conceber após um ano de relações sexuais regulares, sem o uso de métodos contraceptivos. Essa condição é convencionalmente classificada em duas formas clínicas: infertilidade primária, quando a gestação nunca foi previamente alcançada, e infertilidade secundária, quando há dificuldade em conceber novamente após uma ou mais gestações prévias (OMS, 2024).

A prevalência da infertilidade é de difícil mensuração, pois envolve fatores culturais, socioeconômicos e até metodológicos na definição dos casos. Estudos mais recentes mostram que as taxas de infertilidade variam amplamente entre regiões do mundo, com grandes diferenças entre países desenvolvidos e em desenvolvimento (Borumandnia et al., 2022). Ainda assim, há estudos que indicam que uma em cada quatro mulheres pode enfrentar dificuldades reprodutivas ao longo da vida. Segundo Weiss e Clapauch (2014), estimativas globais sugerem que entre 10% e 15% dos casais enfrentam algum grau de dificuldade para engravidar — seja na forma primária ou secundária — comprometendo, inclusive, o alcance do número desejado de filhos.

De acordo com dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), baseados em estudos conduzidos em países desenvolvidos, a infertilidade feminina responde por cerca de 37% dos casos de infertilidade conjugal. Destaca-se, ainda, que aproximadamente 28% dos casais são acometidos por infertilidade sem causa aparente, denominada infertilidade inexplicada, caracterizada pela ausência de anormalidades detectáveis após investigação clínica e laboratorial adequada (Kamath et al., 2012).

A infertilidade é considerada um problema de saúde pública, chegando a afetar indivíduos em todas as regiões e contextos socioeconômicos. No contexto latino-americano, aproximadamente 15% dos casais enfrentam dificuldades reprodutivas, número semelhante ao observado em países desenvolvidos, mas com menor cobertura assistencial, o que amplia as desigualdades no diagnóstico e tratamento, e reforça que a infertilidade não faz discriminação geográfica ou econômica (OMS, 2024).

A infertilidade feminina pode ser causada por uma pluralidade de fatores, incluindo distúrbios hormonais, condições médicas como endometriose ou SOP, danos às tubas uterinas, idade avançada, certos polimorfismos genéticos e até mesmo alterações na microbiota vaginal e/ou cervical (Weiss e Clapauch, 2014).

Os distúrbios hormonais representam uma das principais causas de infertilidade feminina, uma vez que o equilíbrio endócrino é fundamental para a regulação do ciclo menstrual, ovulação e manutenção de um ambiente uterino receptivo. Alterações nos níveis de hormônios gonadotrópicos, tireoidianos e esteroides sexuais podem comprometer a função ovariana e a liberação adequada de óócitos. Os distúrbios ovulatórios figuram como a principal causa de infertilidade em mulheres, e muitas dessas alterações estão associadas a disfunções no eixo hipotálamo-hipófise-ovário — responsável pela integração entre sinais hormonais do sistema nervoso central e a resposta ovariana. Esse tipo de disfunção pode ser observado em condições como a SOP, a falência ovariana prematura e o hipogonadismo hipogonadotrófico, exemplificando como desordens endócrinas impactam diretamente na fertilidade (Naeem et al., 2019; Aghayeva et al., 2023; Unuane et al., 2020; Jia et al., 2022).

As alterações anatômicas no sistema reprodutor feminino constituem um fator relevante na etiologia da infertilidade, interferindo diretamente na concepção. Danos às tubas uterinas, figuram entre as principais causas dentro desse grupo. Essas estruturas desempenham papel essencial no processo reprodutivo, ao facilitarem o encontro entre o espermatozoide e o óvulo e transportarem o embrião até o útero. Quando há obstruções ou lesões nas tubas, seja por infecções prévias, aderências pélvicas, endometriose ou complicações cirúrgicas, esse trajeto é comprometido, dificultando a fecundação ou a implantação do embrião (Rebar, 2024; Broi et al., 2019; Boucher et al., 2022; Li et al., 2023).

Conforme aponta Rebar (2024), problemas tubários, como obstruções ou danos estruturais, podem impedir tanto a chegada do espermatozoide ao óvulo quanto o deslocamento do óvulo fertilizado até o útero. Além disso, anomalias pélvicas, como os miomas uterinos, também podem interferir na fixação do embrião na parede uterina. Um estudo recente de El-Kharoubi (2023) reforça essa perspectiva, destacando que as patologias tubárias, especialmente quando associadas a fatores inflamatórios ou estruturais, comprometem significativamente os desfechos reprodutivos e continuam sendo um desafio importante no manejo clínico da infertilidade.

Entre os fatores mais impactantes da infertilidade feminina, a idade exerce papel preponderante. Com o avanço da idade, há uma redução natural da reserva ovariana e da qualidade dos óvulos, o que compromete significativamente a fecundidade. Steiner e Jukic (2016), em um estudo prospectivo, observaram que mulheres entre 40 e 41 anos apresentaram uma redução de 53% na fecundidade quando comparadas às de 30-31 anos, enquanto aquelas entre 42 e 44 anos apresentaram uma queda ainda mais acentuada, de 61%. Por outro lado, mesmo com todos os avanços nos métodos diagnósticos, estima-se que aproximadamente 10% a 30% dos casos de infertilidade permaneçam sem causa definida, o que caracteriza a infertilidade idiopática (Ehsani et al., 2019). Nesses casos, embora a ovulação, as tubas uterinas e o sêmen do parceiro estejam normais, a gestação ainda assim não ocorre, o que evidencia as limitações do conhecimento atual sobre a fisiopatologia da fertilidade.

Além dos fatores já estabelecidos, evidências recentes têm apontado a MV como um possível elemento modulador da fertilidade feminina. Alterações em sua composição podem impactar negativamente o ambiente reprodutivo, interferindo em processos essenciais à concepção. Essa possível associação tem sido cada vez mais explorada na literatura, refletindo a complexidade e a diversidade dos mecanismos envolvidos na saúde reprodutiva feminina (Wang et al., 2024).

2.2 Microbiota humana

Há evidências crescentes de que a microbiota humana desempenha um papel crucial no equilíbrio entre saúde e doença. Esse conjunto de microrganismos, que inclui bactérias, fungos e vírus, coexiste com o corpo humano em uma relação dinâmica, influenciando funções imunológicas, metabólicas e até comportamentais (Gilbert et al., 2018; Requena et al., 2021; Ogunrinola et al., 2020).

Logo após o nascimento, inicia-se o processo de colonização microbiana, que se estabelece com características próprias e varia conforme o ambiente anatômico. Inicialmente, a pele do recém-nascido é colonizada, seguida pela orofaringe, trato gastrointestinal e superfícies mucosas como a mucosa vaginal. Ao longo da vida, esses microrganismos se distribuem de forma heterogênea, constituindo a chamada "microbiota normal", presente em regiões como a cavidade oral, trato respiratório, trato gastrointestinal, pele e sistema reprodutor (Younge, 2024).

A composição e a distribuição dessa microbiota são determinadas por fatores como umidade, pH, temperatura local e disponibilidade de nutrientes. Em contrapartida, o conjunto de microrganismos que colonizam o hospedeiro de forma temporária é classificado como "microbiota transiente". De modo geral, conforme Schaechter et al (2002), os microrganismos da microbiota residente são considerados comensais ou mutualistas e, portanto, não patogênicos. No entanto, essa característica não impede que, sob determinadas condições — como desequilíbrios locais e alterações imunes —, esses microrganismos se tornem oportunistas e estejam envolvidos no desenvolvimento de processos infecciosos ou inflamatórios. Esse aspecto é especialmente relevante ao se considerar sua possível influência em contextos clínicos específicos, como a infertilidade feminina. Um exemplo claro disso é discutido por Silvestre e Capel (2024), que destacam como desequilíbrios na microbiota vaginal, mesmo envolvendo bactérias que não são classicamente patogênicas, podem contribuir para desfechos clínicos negativos, como a infertilidade feminina. Dessa forma, compreender a composição, função e possíveis alterações da microbiota humana é essencial para interpretar suas implicações em funções fisiológicas críticas, como a reprodução.

2.3 Microbiota vaginal e saúde reprodutiva

A MV é um dos principais componentes biológicos envolvidos na proteção e no funcionamento adequado do sistema reprodutivo feminino. Diferente de outros sítios anatômicos, como o intestino, a vagina apresenta uma composição microbiana única, que se distingue por sua baixa diversidade e pela predominância de espécies específicas de *Lactobacillus* spp. em mulheres saudáveis. A compreensão dessa microbiota tem ganhado relevância nos últimos anos, sobretudo diante de evidências que sugerem que alterações nesse ecossistema podem comprometer a fertilidade e aumentar o risco de infecções e outras complicações ginecológicas (Smith e Ravel, 2017; Hong et al., 2020; Zhao et al., 2025; Saraf et al., 2021; Plummer et al., 2024).

A composição da microbiota individual está positivamente ou negativamente associada às suas atividades biológicas, desempenhando um papel importante no metabolismo de nutrientes, na manutenção da integridade estrutural da barreira mucosa, na imunomodulação e na proteção contra patógenos. Essa função é particularmente relevante porque a microbiota vaginal não apenas previne a

colonização de certos microrganismos na vagina, como também reduz o risco de esses patógenos ascenderem ao útero. Os microrganismos que habitam esse ambiente representam uma porcentagem significativa do peso corporal total de um indivíduo e estabelecem uma relação harmoniosa com o hospedeiro, beneficiando ambos os lados, o que caracteriza uma associação simbiótica (Smith e Ravel, 2017; Plummer et al., 2024).

Durante muito tempo, o útero foi considerado um órgão estéril, sendo a presença de microrganismos no endométrio interpretada como indicativo de infecção. No entanto, tornou-se possível identificar uma microbiota específica na cavidade endometrial de mulheres saudáveis. Essa microbiota, embora menos abundante do que a vaginal, desempenha funções importantes na modulação do sistema imune local e na regulação da receptividade uterina (Ichiyama et al., 2021).

A composição do microbioma endometrial está intimamente ligada à microbiota vaginal, sugerindo que a ascensão de microrganismos a partir da vagina pode alterar o ambiente intrauterino. Quando há disbiose vaginal, essa migração bacteriana pode comprometer a implantação embrionária e o desenvolvimento gestacional (Saraf et al., 2021). Estudos como o de Ichiyama et al. (2021) demonstraram que mulheres inférteis com histórico de falhas de implantação apresentam padrões semelhantes de disbiose tanto na vagina quanto no endométrio, corroborando a hipótese de comunicação microbiana entre esses dois compartimentos.

Estudos baseados em técnicas moleculares indicam que, em mulheres saudáveis, a microbiota vaginal é predominantemente colonizada por espécies como *Lactobacillus crispatus*, que atuam na produção de ácido láctico, peróxido de hidrogênio e bacteriocinas, promovendo um ambiente ácido e inóspito à proliferação de microrganismos patogênicos. Essa composição pode ser influenciada por diversos fatores fisiológicos e comportamentais, como a idade, menstruação, atividade sexual, gravidez, uso de contraceptivos hormonais e higiene íntima (Dutra et al., 2024). Apesar da natureza variável da microbiota vaginal, a saúde reprodutiva feminina tem sido fortemente associada à baixa diversidade bacteriana e à predominância de *Lactobacillus* spp. nesta região. Essas bactérias criam uma barreira natural contra patógenos reconhecidamente nocivos, interferindo no crescimento e na disseminação de microrganismos oportunistas por meio da produção de ácido láctico, que ajuda a manter um ambiente ácido (Rosca et al., 2020).

O domínio por *Lactobacillus* spp. está intimamente associado, por exemplo, a um dos aspectos fisiológicos descritos anteriormente, sendo ele a regulação hormonal do ciclo menstrual. Durante a fase estrogênica do ciclo, principalmente no período que antecede a ovulação, há um aumento expressivo na produção de estrogênio. Esse hormônio estimula a maturação das células epiteliais vaginais, promovendo o acúmulo de glicogênio nessas células, e então, à medida que descamam, o glicogênio é liberado e metabolizado pelos *Lactobacillus* spp. ali presentes em ácido láctico por meio de fermentação. Esse processo é o responsável por acidificar o meio vaginal, o que mantém o pH em torno de 3,8 a 4,5. A concentração de estrogênio, e consequentemente de glicogênio, varia conforme o ciclo, elucidando as flutuações naturais na composição do microbioma vaginal ao longo do mês (Silva Neto, 2020; Rosca et al., 2020; Reznichenko et al., 2020).

Sendo assim, os lactobacilos vaginais são considerados importantes impulsionadores da saúde vaginal, por participarem da proteção contra vaginose bacteriana e infecções sexualmente transmissíveis (Jiménez et al., 2021).

Lactobacillus iners é o membro mais prevalente do microbioma vaginal, sendo frequentemente identificado tanto em microbiotas estáveis quanto em estados de disbiose. Diferente de outras espécies do gênero, como *L. crispatus*, que possuem maior capacidade biossintética e produção robusta de metabólitos antimicrobianos, *L. iners* apresenta um genoma altamente reduzido, com repertório limitado de genes associados à defesa do hospedeiro. Essa característica sugere uma adaptação a ambientes instáveis, sendo muitas vezes interpretado como um marcador de transição entre estados de saúde e desequilíbrio da microbiota. Além disso, *L. iners* produz apenas o isômero L do ácido láctico — ao contrário de outras espécies que produzem também o isômero D, considerado mais eficaz na proteção contra patógenos oportunistas (Holm et al., 2023; Petrova et al., 2017).

Outra peculiaridade de *L. iners* é a expressão de proteínas como a inerolisina, uma citolisina que pode contribuir para a permeabilidade epitelial e facilitar a colonização por microrganismos patogênicos, o que contribui para sua associação com maior suscetibilidade a infecções sexualmente transmissíveis, como as causadas por *Chlamydia trachomatis*, além de partos prematuros e menores taxas de sucesso em técnicas de reprodução assistida. Embora esteja classificado no mesmo gênero de espécies amplamente protetoras, *L. iners* exibe um comportamento ambíguo e

contexto-dependente, podendo contribuir tanto para a manutenção quanto para a perturbação do ecossistema vaginal (Holm et al., 2023; Petrova et al., 2017).

Em contraste com *L. iners*, a espécie *Lactobacillus crispatus* tem sido amplamente reconhecida por exercer um papel protetor mais consistente na manutenção da saúde vaginal e reprodutiva. Dotada de um genoma mais robusto e de maior capacidade biossintética, *L. crispatus* é capaz de produzir quantidades elevadas de ácido láctico, incluindo o isômero D, além de peróxido de hidrogênio e bacteriocinas. Essa composição favorece a integridade da mucosa genital e cria condições mais estáveis para a implantação embrionária. Um estudo longitudinal conduzido por Räisänen et al. (2023) demonstrou que mulheres com MV dominada por *L. crispatus* apresentaram maiores taxas de sucesso em fertilização *in vitro*, sendo essa espécie significativamente mais prevalente entre as que atingiram gravidez clínica. Ainda segundo os autores, a presença de *L. crispatus* tende a se estabilizar e predominar mesmo em fases iniciais da gestação, sugerindo que sua colonização está associada não apenas à concepção, mas também à manutenção de um ambiente gestacional saudável.

Embora menos estudado em comparação a outras espécies do gênero, *Lactobacillus vaginalis* também integra a microbiota vaginal saudável e tem sido identificado em perfis dominados por *Lactobacillus* spp., que estão associados à fertilidade feminina, sendo também capaz de produzir ácido láctico e peróxido de hidrogênio. Segundo Souza et al. (2023), a presença de *Lactobacillus vaginalis*, quando em equilíbrio com outras espécies benéficas, pode favorecer um ambiente vaginal mais estável e menos propenso à colonização por microrganismos associados à disbiose. Logo, devido a sua capacidade metabólica semelhante a das demais espécies, *L. vaginalis* tende a exercer um papel complementar na fertilidade feminina.

Entretanto, nem todas as mulheres apresentam uma microbiota vaginal dominada por *Lactobacillus* spp.. Em alguns casos, a comunidade microbiana é predominantemente composta por uma ampla gama de anaeróbios estritos e facultativos, uma condição associada a um risco aumentado de infecção, doença e resultados reprodutivos e obstétricos ruins. Ainda assim, essas mulheres podem permanecer assintomáticas em relação a quaisquer distúrbios relacionados ao sistema reprodutivo. Além disso, nem todas as espécies de *Lactobacillus* são consideradas protetoras, pois algumas são classificadas como patogênicas e podem contribuir para danos cervicovaginais por não serem capazes de conferir a defesa do

ambiente vaginal, a exemplo, *L. rhamnosus* e *L. casei*, as quais apresentam-se mais predominantes em mulheres inférteis e que mesmo sendo consideradas tradicionalmente probióticas, podem apresentar eficácia limitada na inibição da formação de biofilmes de *Gardnerella spp.* (He et al., 2021; Pouresmaeili et al, 2023; Linhares et al., 2011).

Diante do exposto, torna-se plausível a relevância da MV na reprodução humana, a qual pode afetar não apenas a saúde da mãe e do filho antes e depois do parto, mas também as chances de concepção. Embora ainda não haja consenso, a sua influência pode ser atribuída a um mecanismo de associação aceitável, sendo ele a ascensão microbiana (Balla et al., 2024; Su et al., 2024).

2.4 Bactérias associadas à disbiose e infertilidade

Entre os microrganismos comumente associados à disbiose vaginal, destaca-se *Gardnerella vaginalis*, uma bactéria anaeróbia facultativa não esporulada, cuja morfologia e propriedades bioquímicas contribuem diretamente para sua patogenicidade. Um dos principais mecanismos de virulência desta espécie é sua notável capacidade de aderência ao epitélio vaginal, formando biofilmes densos e estruturados que dificultam a ação do sistema imune local e de terapias antimicrobianas. Além disso, *G. vaginalis* é capaz de produzir enzimas degradativas, como sialidases e proteases, bem como a vaginolisina — uma citotocina que lesa células epiteliais e compromete a integridade da barreira mucosa vaginal. Esses fatores contribuem significativamente para a disbiose do ambiente vaginal e têm sido amplamente associados à ocorrência de VB (vaginose bacteriana). De acordo com Vick et al. (2014), a presença elevada de *G. vaginalis* está correlacionada a processos inflamatórios crônicos, podendo interferir negativamente nas atividades desenvolvidas pelo trato genital superior feminino e, consequentemente, resultar em infertilidade.

Contudo, evidências recentes sugerem que *G. vaginalis* apresenta grande variabilidade genética e fenotípica, o que interfere em seu potencial patogênico. Morrill et al. (2020) apontam que a simples detecção de *G. vaginalis* em amostras clínicas não é suficiente para predizer disbiose ou infecção, uma vez que essa bactéria pode estar presente na microbiota vaginal de mulheres assintomáticas. Os autores ressaltam que a patogenicidade de *G. vaginalis* parece depender de uma série de fatores contextuais, incluindo a presença concomitante de outras bactérias anaeróbias

associadas à VB, além de elementos genéticos específicos como a capacidade de formar biofilmes robustos e produzir sialidases.

Outra bactéria com potencial impacto sobre a fertilidade feminina é a *Prevotella spp.*, um gênero de bactérias gram-negativas, anaeróbias obrigatórias, comumente encontrado nas mucosas oral, gastrointestinal e genital humana. Uma das principais características desse gênero é a produção de enzimas como sialidases, que degradam mucinas e outros componentes glicoproteicos do muco, comprometendo a integridade da barreira mucosa e favorecendo a colonização por patógenos e a indução de inflamações locais (Gilbert et al., 2020). Essas propriedades estruturais e bioquímicas também contribuem para sua patogenicidade, especialmente quando *Prevotella spp.* está presente em altos níveis na MV (Liu et al., 2024; George et al., 2024; Fasoulakis et al., 2025).

No contexto reprodutivo, estudos apontam que a presença elevada de *Prevotella spp.* pode estar associada à infertilidade feminina, particularmente em casos de infertilidade idiopática. Fu et al. (2021) identificaram uma maior abundância de *Prevotella spp.* em mulheres inférteis em comparação com mulheres férteis, sugerindo que alterações na composição da MV podem impactar negativamente a fertilidade, mesmo na ausência de causas clínicas aparentes. Além disso, *Prevotella spp.* é frequentemente detectada em associação com outras bactérias potencialmente patogênicas, como *Gardnerella vaginalis*, com as quais formam biofilmes complexos que dificultam a ação de tratamentos antimicrobianos e contribuem para o estado de disbiose (Gilbert et al., 2020).

Apesar dessas evidências, ainda não está claro se a presença isolada de *Prevotella spp.* é suficiente para causar danos reprodutivos. De acordo com Han et al. (2021), a participação deste gênero bacteriano em processos patológicos parece depender de interações sinérgicas com outros microrganismos e fatores do hospedeiro. Logo, a influência de *Prevotella spp.* sobre a fertilidade pode ocorrer por meio da indução de inflamações crônicas e do comprometimento da receptividade endometrial, especialmente quando inserida em uma comunidade microbiana desregulada. Assim, a simples presença dessa bactéria não deve ser interpretada como determinante patológica.

Uma parcela significativa das infecções pélvicas que afetam o trato reprodutivo feminino, causadas por bactérias patogênicas bem reconhecidas, está principalmente associada à *Chlamydia trachomatis* e à *Neisseria gonorrhoeae*. Esses patógenos são

amplamente considerados responsáveis por casos de infertilidade. Esse fato justifica o grande número de estudos que enfatizam a correlação entre essas duas espécies de microrganismos e a falha reprodutiva. No entanto, devido à alta porcentagem de casos de infertilidade inexplicada, é necessário desenvolver tópicos de pesquisa que abordem não apenas a relação entre bactérias potencialmente “nocivas”, mas também toda a estrutura da MV (Souza et al., 2023).

2.5 Inflamação reprodutiva como consequência da disbiose vaginal

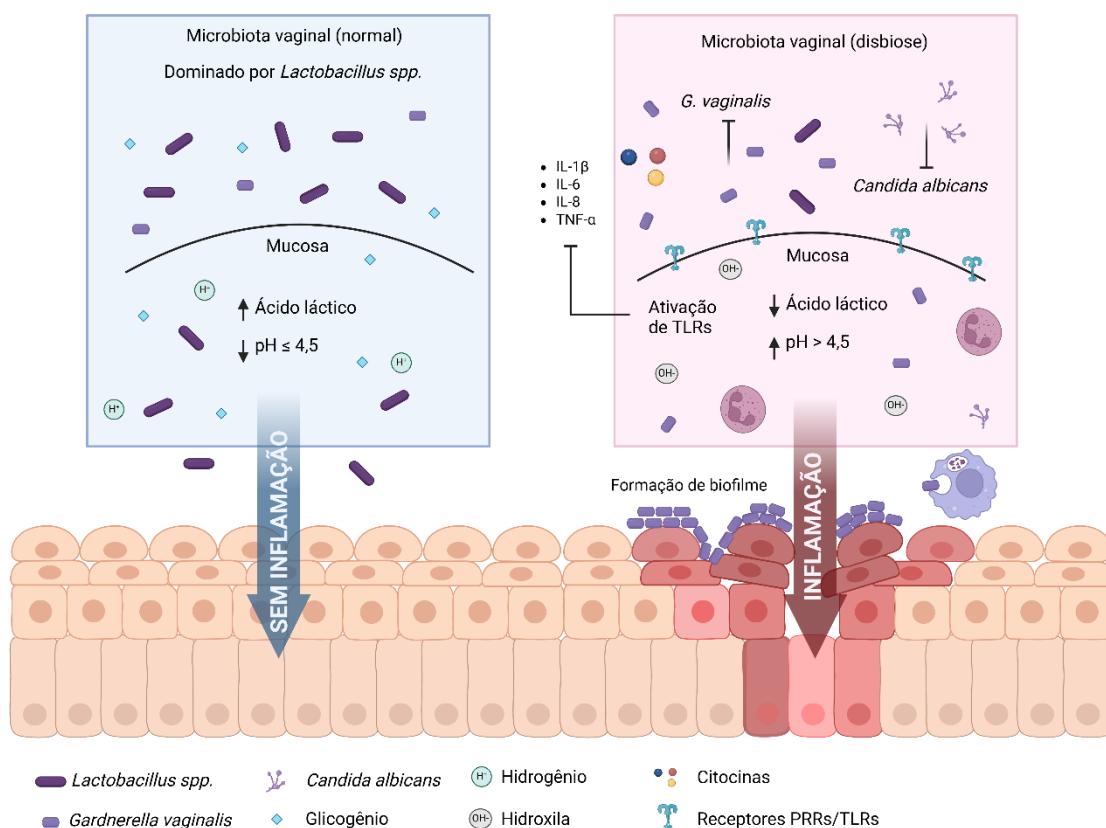
Conforme Smith e Ravel (2017), o fenômeno conhecido como disbiose vaginal, tipificado como o rompimento do equilíbrio entre os microrganismos ali presentes e os fatores inerentes ao próprio hospedeiro, é potencialmente capaz de comprometer a integridade da barreira epitelial da região e propiciar processos inflamatórios locais e sistêmicos.

A presença de espécies bacterianas como *Gardnerella vaginalis* e de fungos como *Candida albicans* pode induzir a ativação do sistema imune inato por meio de PRRs (Receptores de reconhecimento de padrão) – receptores existentes na superfície de uma série de células vaginais –, como os TLRs (Receptores Toll-like), levando à liberação de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β (Interleucina 1 beta), IL-6 (Interleucina 6), IL-8 (Interleucina 8) e TNF- α (Fator de necrose tumoral alfa). Esse ambiente inflamatório persistente resulta em dano tecidual, aumento da permeabilidade epitelial e recrutamento de neutrófilos e macrófagos para a área, promovendo um ciclo contínuo de inflamação e desequilíbrio (Figura 1). Esse microambiente inflamatório crônico compromete processos reprodutivos fundamentais, como a receptividade endometrial. Além disso, a inflamação pode alterar a composição do muco cervical e favorecer infecções ascendentes, aumentando o risco do surgimento de condições associadas à infertilidade (Smith e Ravel, 2017; Kroon et al., 2018; Oliver et al., 2020).

Os mecanismos descritos podem ser compreendidos a partir do entendimento do processo desencadeado no contexto gestacional oriundo de um desbalanço da microbiota. Um exemplo disso estaria concatenado a presença de *Candida albicans*. A colonização do trato genital feminino por *Candida albicans* está associada a elevação do risco de parto prematuro, uma vez que, a levedura em questão é responsável por desencadear cascatas de sinalização envolvendo a secreção de IL-6

diretamente na placenta, levando a um aumento de NF- κ B (Fator nuclear kappa B), o que resulta em uma resposta inflamatória exacerbada e ocasiona o início precoce do trabalho de parto. Uma situação similar ocorre devido a ação de *C. trachomatis*. Em uma infecção causada por esta bactéria existe a possibilidade da mesma ascender ao colo do útero e para além dele. Diante desse acontecimento, tal infecção no trato genital superior pode levar à formação de cicatrizes tubárias e potencialmente a infertilidade tubária, em virtude do efeito que esse microrganismo exerce sobre citocinas vaginais (Oliver et al., 2020; Gholiof et al., 2022).

Figura 1 – Mecanismo inflamatório decorrente da disbiose vaginal



Fonte: Adaptado de Smith e Ravel (2017), elaborada com a versão gratuita do BioRender.

À esquerda, a microbiota vaginal saudável é dominada por *Lactobacillus spp.*, que produzem ácido láctico e mantêm o pH ≤ 4,5, contribuindo para a integridade da mucosa e ausência de inflamação. À direita, a disbiose é caracterizada pela presença de *Gardnerella vaginalis* e/ou *Candida albicans*, redução de ácido láctico, aumento do pH (> 4,5), ativação de receptores TLRs e produção de citocinas pró-inflamatórias, resultando em inflamação e formação de biofilme, contribuindo para o acometimento da porção superior do trato reprodutor feminino.

2.6 Análise microbiana por 16S rRNA (RNA ribossômico 16S)

De acordo com Fettweis et al. (2012), ao considerar o impacto da microbiota vaginal na defesa do hospedeiro e na fisiologia reprodutiva, é importante colocá-la no contexto de relações dinâmicas e individualizadas. Diante disso, a função de muitas bactérias frequentemente presentes em mulheres assintomáticas, portanto, consideradas normais na vagina, passou a ser redefinida.

Perante o exposto, para a identificação do padrão microbiano do ecossistema vaginal, o sequenciamento do gene 16S rRNA tem se tornado uma das abordagens mais utilizadas. Essa técnica possibilita o reconhecimento de bactérias a nível de espécie sem a necessidade de isolamento e cultivo prévio (Fettweis et al., 2012).

Importante destacar que, esse gene, exclusivo de procariontes, é responsável por codificar o 16S rRNA, um componente essencial da subunidade 30S do ribossomo em procariontes, sendo altamente conservado entre diferentes espécies bacterianas. É essa conservação a encarregada por permitir o uso do 16S rRNA como marcador molecular para identificação e classificação filogenética de bactérias, uma vez que possui regiões altamente conservadas e intercaladas por regiões hipervariáveis que fornecem assinaturas específicas de cada espécie. Adicionalmente, o fato de não estar presente em células humanas possibilita a detecção específica de bactérias em amostras clínicas sem que haja interferência do DNA (Ácido desoxirribonucleico) do hospedeiro (Yang et al., 2024).

Portanto, o sequenciamento do gene 16S rRNA é uma abordagem de amplo espectro, que permite a definição de uma grande diversidade bacteriana, sendo responsável por proporcionar um perfil microbiano mais abrangente, sem requerer conhecimento preliminar.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

O presente estudo teve como objetivo geral investigar se há diferenças significativas na composição da microbiota vaginal entre mulheres férteis e inférteis, com o intuito de compreender se e como essas alterações microbianas podem corroborar para a elevação do risco de infertilidade feminina.

3.2 Objetivos específicos

- Comparar a abundância de gêneros bacterianos predominantes entre mulheres férteis e inférteis nos estudos realizados.
- Analisar a associação entre a presença de espécies específicas de *Lactobacillus* e a infertilidade feminina nestes estudos.
- Avaliar a heterogeneidade metodológica entre os estudos incluídos na revisão e seu impacto nos resultados.
- Identificar limitações, inconsistências e necessidades de padronização nos estudos atuais sobre a MV e infertilidade feminina.

4 METODOLOGIA

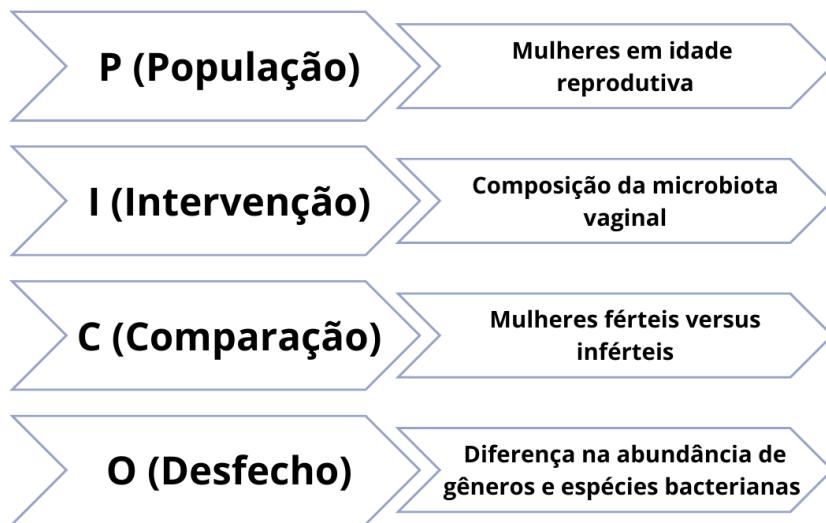
O presente estudo refere-se a uma abordagem com foco na análise quantitativa de dados retirados de estudos anteriores, caracterizando uma revisão sistemática com meta-análise. A metodologia de escolha tem como finalidade uma análise criteriosa de artigos a fim de diminuir vieses, além de uma síntese estatística dos estudos incluídos. Esta revisão sistemática foi desenvolvida de acordo com as diretrizes PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews*). A sistematização das evidências por meio de uma revisão sistemática com meta-análise se justifica por possibilitar a organização dos achados disponíveis, além de oferecer maior robustez às conclusões e direcionar futuras investigações. Esta revisão sistemática foi registrada e publicada na plataforma PROSPERO sob o número CRD420251059918. O registro pode ser acessado em: <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/view/CRD420251059918>. Nenhuma emenda foi realizada no protocolo até a finalização deste trabalho.

4.1 Estratégia de busca

A questão fundamental que norteou esta revisão sistemática com meta-análise foi: “Existem diferenças significativas na composição da MV entre mulheres férteis e inférteis?”.

Foi realizada uma busca bibliográfica abrangente por estudos publicados nos últimos 15 anos e que abordassem a relação entre MV e infertilidade feminina. A busca foi realizada sistematicamente por dois pesquisadores, utilizando as bases de dados PubMed e Embase. A estratégia PICO (P – população; I – intervenção; C – comparação; O – desfechos), conforme descrito na Figura 2, orientou toda a busca em todas as bases de dados, por meio da seguinte combinação de descritores: [((Microbial Community OR) AND (Infertility OR Infertility, Female) AND (Woman OR Girls OR Women Groups OR Women's Group OR Women's Groups))]. Os descritores foram selecionados após consulta ao DeCS (Descritores em Ciência e Saúde). Os artigos foram analisados e selecionados após a leitura do título e do resumo.

Figura 2 - Estratégia de pesquisa



Fonte: Autoria própria, 2025.

Estratégia PICO com componentes utilizados na pesquisa.

4.2 Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão adotados para este estudo restringiram-se exclusivamente a estudos comparativos que apresentassem grupos caso e controle bem definidos (estudos transversais, de caso-controle e piloto), que fossem conduzidos em seres humanos e com dados nos últimos quinze anos, a fim de alcançar a máxima relevância e aplicabilidade dos resultados para a população humana em questão. Além dos critérios de inclusão previamente estabelecidos, também foi determinado que apenas estudos publicados em inglês seriam considerados para esta revisão sistemática, a fim de maximizar a acessibilidade e a disseminação dos resultados científicos.

Estudos de caso-controle foram incluídos para permitir comparações diretas entre mulheres férteis e inférteis, enquanto estudos piloto foram aceitos desde que apresentassem dados relevantes para a análise. Do mesmo modo, foram incluídos também estudos transversais comparativos que, apesar de seu delineamento, exibiam grupos caso e controle fixos e comparáveis, viabilizando a análise entre as populações de interesse. Por outro lado, estudos que não atenderam aos requisitos específicos, como revisões de literatura, estudos experimentais conduzidos exclusivamente em animais, e estudos sem grupo controle bem definido, foram excluídos da análise. Além

disso, durante a etapa de triagem e leitura dos artigos, também foram excluídos estudos que abordavam microbiotas distintas da vaginal, como a microbiota endometrial, intestinal ou retal, por não estarem de acordo com o escopo da presente revisão.

4.3 Extração de dados

A extração de dados foi realizada inicialmente por AM e NF, de forma independente, por meio da leitura do título e do resumo. As seguintes informações foram coletadas: ano de publicação, autores, delineamento do estudo, população analisada, tamanho da amostra, métodos utilizados para identificar a microbiota vaginal e os desfechos avaliados relacionados à fertilidade feminina. Dentre os estudos incluídos na revisão, 8 deles utilizaram o sequenciamento do gene 16S rRNA para análise da microbiota, permitindo a identificação e classificação das comunidades bacterianas presentes. Por outro lado, os estudos dos autores Full et al. (2020) e Pouresmaeli et al. (2023) utilizaram a técnica de PCR convencional ou qPCR para uma análise mais direcionada dos gêneros e espécies bacterianas.

Os dados extraídos foram organizados em uma planilha, e quaisquer discrepâncias foram resolvidas após consulta com dois revisores AC e FR.

4.4 Análise de dados

A análise estatística dos dados foi realizada utilizando o software Revman (Review Manager) versão 5.3, amplamente utilizado em revisões sistemáticas e meta-análises. Para extrair os dados necessários à meta-análise, quando não foi possível encontrar os valores de média e desvio-padrão presentes no texto dos estudos, foi utilizada a ferramenta WebPlotDigitizer, que proporciona a extração de dados representados graficamente. O potencial de heterogeneidade entre os estudos foi avaliado por meio do teste Q de Cochran e da estatística I^2 .

De acordo com o grau de heterogeneidade identificado em cada estudo, foram adotados dois modelos estatísticos: o modelo de efeito fixo e o modelo de efeito aleatório. O modelo de efeito fixo foi utilizado para calcular a diferença média quando o valor de I^2 foi menor que 50% e $p > 0,05$ (indicando baixa ou moderada heterogeneidade). Em contrapartida, o modelo de efeito aleatório foi estabelecido

quando I^2 foi maior que 50% e $p < 0,05$ (sugerindo alta heterogeneidade entre os estudos).

O valor de significância estatística adotado em todas as análises foi de $p < 0,05$. Além disso, os gráficos Forest Plot foram utilizados para apresentar os resultados das metanálises. A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada por meio da ferramenta ROBINS-I (Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions), e a qualidade da evidência foi julgada de acordo com a abordagem GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation).

4.5 Triagem e Seleção de Estudos para Meta-Análise

Para garantir a consistência entre os dados a triagem e seleção dos estudos para a metanálise, fundamentou-se em critérios metodológicos previamente definidos, com o objetivo de reduzir possíveis vieses e limitar os resultados a dados que de fato correspondam a proposta deste trabalho.

De início, foi estabelecido como critério a verificação de estudos que explorassem a composição da MV de mulheres férteis e inférteis com foco nos gêneros bacterianos *Gardnerella* spp., *Prevotella* spp. e *Lactobacillus* spp. Ademais, estudos que permitissem a comparação entre os grupos através de dados quantitativos, principalmente valores de média e desvio padrão, foram considerados para a integrar a metanálise.

Entretanto, nem todos os estudos apresentaram dados de forma explícita em formato tabular ou descritos no corpo do texto, e com isso recorreu-se à ferramenta WebPlotDigitizer, a qual fornece através de representações gráficas a extração de valores numéricos.

Os parâmetros coletados, foram convertidos em dados quantitativos através de cálculos. Para garantir a fidedignidade dos valores obtidos, os cálculos foram realizados em duplicata, de forma independente.

4.6 Avaliação do risco de Viés

A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos nesta revisão foi executada através da ferramenta ROBINS-I que executa uma análise padronizada de domínios que podem pactuar com a eficácia dos estudos. Este modelo de avaliação é

recomendada pela Cochrane para estudos não randomizados, a exemplo, os de caso-controle.

A ferramenta ROBINS-I avalia sete domínios específicos de viés, dentre os quais encontram-se, viés por confusão, viés na seleção das participantes, viés na classificação da exposição, viés devido a desvios na intervenção, viés por dados faltantes, viés na mensuração dos desfechos e viés na seleção dos resultados relatados.

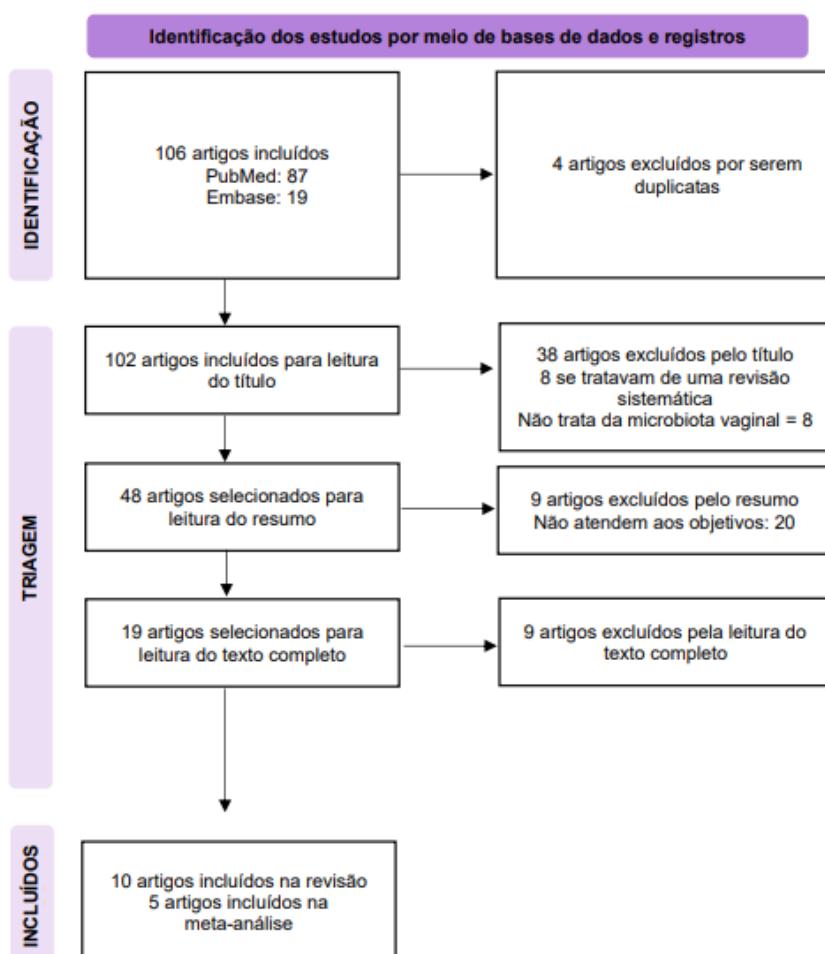
Cada estudo foi avaliado individualmente com base na leitura completa dos artigos, sendo atribuídas a eles a classificação de risco como baixo, moderado, alto, crítico ou sem informação suficiente, conforme os critérios estabelecidos para cada domínio, sendo válido ressaltar que, para este fim, os artigos foram analisados por dois revisores (AM e NF) de forma conjunta e quaisquer divergências foram minimizadas entre si.

5 RESULTADOS

5.1 Seleção de estudos

Inicialmente, a busca resultou em 106 estudos potenciais. Os artigos foram analisados e selecionados após a leitura do título e resumo, dos quais 10 foram selecionados para compor a revisão sistemática após a aplicação dos critérios de elegibilidade. Destes, 5 foram considerados adequados para a meta-análise, considerando que apresentavam dados estatísticos compatíveis com a síntese quantitativa (Figura 3).

Figura 3 - Resumo das estratégias utilizadas para buscas e seleção bibliográfica.



Fonte: Autoria própria, 2025.

O fluxograma apresenta de forma sistematizada o processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos conforme os critérios PRISMA.

5.2 Caracterização dos estudos

Neste segmento da pesquisa (Tabela 1) constam, os 10 artigos que direcionaram a formulação textual da revisão sistemática e meta-análise organizados em ordem cronológica de publicação. Para síntese e contextualização dos estudos, informações introdutórias foram dispostas sendo elas referentes a autoria/ano de publicação, tipo de estudo, país, número amostral, métodos de análise e principais achados relacionados à composição microbiana e sua possível relação com os desfechos reprodutivos.

Tabela 1 - Características dos estudos incluídos na revisão

Autor e ano de publicação	Tipo de estudo	País	Nº Amostral	Método de análise da microbiota	Principais achados
Campisciano, G. et al., 2017	Observacional transversal comparativo	Itália	96 amostras - mulheres com infertilidade idiopática; mulheres sem infertilidade idiopática; mulheres com vaginose bacteriana; mulheres saudáveis como controle.	Sequenciamento 16S rDNA	<i>Lactobacillus spp.</i> apresentaram distribuição distinta entre mulheres com infertilidade idiopática e com causa conhecida, destacando-se as espécies <i>L. iners</i> , <i>L. crispatus</i> e <i>L. gasseri</i> como mais frequentes.
Wee B. et al., 2017	Piloto retrospectivo	Austrália	31 mulheres - 16 delas constituíam o grupo controle (mulheres férteis).	Sequenciamento 16S rRNA	Houve uma tendência de que mulheres inférteis apresentam mais frequentemente <i>Ureaplasma</i> na vagina e <i>Gardnerella spp.</i> no colo do útero.

Kyono, K. et al., 2018	Piloto	Japão	102 pacientes inférteis (79 submetidos à FIV e 23 não FIV) e 7 voluntárias saudáveis.	Sequenciamento 16S rRNA	<i>Lactobacillus</i> spp. se manteve estável em mulheres saudáveis, mas foi menos dominante em pacientes inférteis.
Fu, M. et al., 2020	Estudo observacional	China	67 amostras analisadas - 27 com RIF e 40 do controle.	Sequenciamento 16S rRNA	<i>Lactobacillus</i> spp. correlacionaram-se positivamente com taxas de gravidez. Pacientes com RIF apresentaram maior diversidade microbiana e alterações metabólicas associadas a perfis distintos de microbiota
Azpiroz, M. A. et al., 2021	Caso-Controle	Argentina	287 mulheres inférteis com falhas em fertilização in vitro e 20 mulheres férteis.	Sequenciamento 16S rRNA	Pacientes inférteis apresentaram maior abundância de <i>Lactobacillus</i> (<i>brevis/iners</i>) e níveis desregulados de miRNAs inflamatórios em comparação ao grupo controle.
Ichiyama, T. et al., 2021	Caso-Controle	Japão	145 mulheres com falhas de implantação (105 forneceram amostras vaginais) e 21 mulheres saudáveis.	Sequenciamento 16S rRNA	Pacientes com falha recorrente de implantação (RIF) apresentaram maior diversidade bacteriana vaginal com menor taxa de <i>Lactobacillus</i> vaginais em relação ao controle; não diferiram entre os grupos.
Sezer, O. et al., 2021	Estudo observacional transversal	Turquia	26 mulheres inférteis e 26 mulheres férteis.	PCR	Pacientes inférteis apresentaram maior proporção de microbiota vaginal comprometida por baixa presença de <i>Lactobacillus</i> spp.

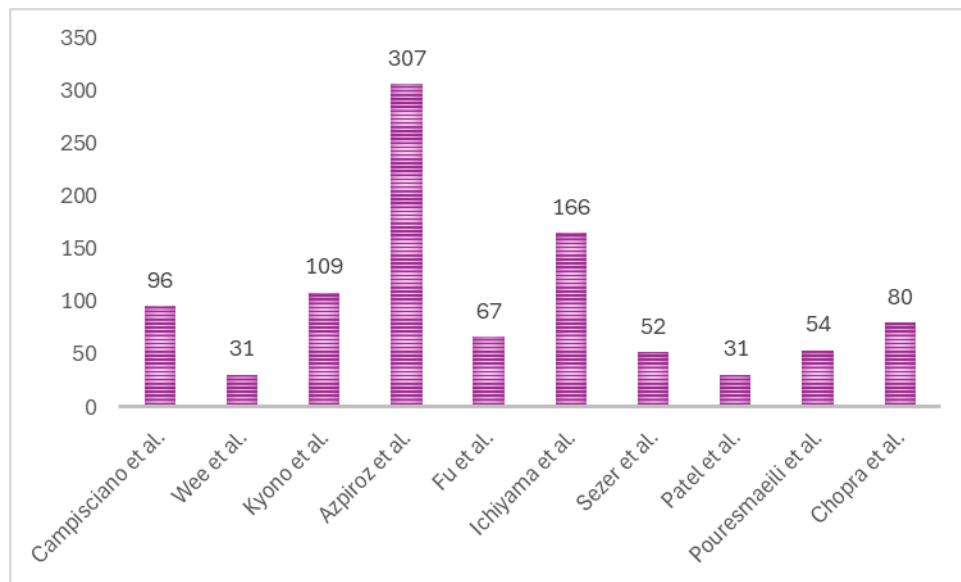
Patel, N. et al., 2022	Estudo observacional transversal e comparativo	Índia	11 mulheres férteis e 20 mulheres inférteis.	Sequenciamento 16S rRNA	<i>L. iners AB-1</i> foi a espécie predominante, enquanto controles apresentaram excesso de anaeróbios como <i>Leptotrichia spp.</i> e <i>Snethia spp.</i> , indicativos de disbiose.
Pouresmaeili et al., 2023	Caso-Controle	Irã	29 mulheres férteis e 24 inférteis.	qPCR	A proporção de microbiota prejudicada por <i>Lactobacillus spp.</i> em amostras vaginais foi significativamente maior
Chopra et al., 2024	Observacional, prospectivo	Índia	40 férteis e 40 com infertilidade sem causa aparente.	Sequenciamento do gene 16S rRNA	A redução de <i>Lactobacillus spp.</i> na microbiota vaginal foi mais comum em mulheres inférteis.

Fonte: Autoria própria, 2025.

Nota(s): A tabela apresenta um resumo das principais informações sobre os autores e ano de publicação, tipo de delineamento adotado, local de realização, tamanho da amostra analisada, além dos principais resultados relacionados à composição microbiana e sua associação com a fertilidade feminina; falha recorrente de implantação (RIF);

Conforme apresentado na Tabela 1, observa-se uma considerável variação no número de participantes avaliadas entre os estudos incluídos nesta revisão. Tal discrepância no tamanho amostral pode influenciar diretamente o peso dos achados individuais e, consequentemente, a robustez da análise comparativa. A fim de ilustrar de forma mais clara essa heterogeneidade amostral, a Figura 4, apresenta graficamente o número de participantes em cada estudo. A visualização reforça a assimetria entre os tamanhos das amostras, evidenciando a predominância de estudos com amostras reduzidas e poucos com maior representatividade populacional.

Figura 4 - Distribuição do número de participantes entre os estudos incluídos



Fonte: Autoria própria, 2025.

A figura apresenta o número total de participantes de cada estudo analisado, destacando a heterogeneidade amostral entre os trabalhos. Essa variação pode impactar diretamente a representatividade estatística dos achados.

5.3 Resultados da Triagem dos Estudos Selecionados para Metanálise

Durante a seleção inicial de estudos para a meta-análise foram eleitos 6 artigos que abordassem a análise quantitativa da composição da MV em mulheres férteis e inférteis (Tabela 2).

Tabela 2 - Resumo das Condições de Inclusão dos Estudos na Meta-Análise

Autor e ano de publicação	Status na Meta-Análise	Justificativa
Ichiyama et al., 2021	Incluído	Valores claramente apresentados em tabela
Azpiroz et al., 2021	Não Incluído	Sem valores de média e desvio padrão
Fu et al., 2020	Incluído	Valores de média e desvio padrão no corpo do texto
Campisciano et al., 2017	Não Incluído	Sem valores de média e desvio padrão
Wee et al., 2017	Incluído	Gráficos traziam valores individuais
Kyono et al., 2018	Não Incluído	Sem valores de média e desvio padrão

Patel et al., 2022	Não Incluídos	Não apresentou valores para o grupo experimental
Sezer et al., 2021	Não Incluídos	Método de quantificação distinto (PCR)
Chopra et al., 2024	Incluído	Gráficos traziam valores por paciente
Pouresmaeili et al., 2023	Incluído	Análise específica para espécies de <i>Lactobacillus</i> .

Fonte: Autoria própria, 2025.

Nota(s): A tabela exibe a lista dos estudos inicialmente considerados para inclusão na metanálise, detalhando o status final, bem como a justificativa correspondente, com o objetivo de demonstrar a aplicação dos critérios metodológicos exigidos para a síntese quantitativa.

Para o delineamento de uma meta-análise estatisticamente robusta, torna-se imprescindível que o estudo obtenha os parâmetros de média e desvio padrão para a realização do cálculo, ou seja, a omissão desses valores pode comprometer a integridade dos resultados.

Assim, somente estudos que obtinham valores de média e desvio padrão de forma direta — descritos no texto, ou representados por meio de tabelas passíveis de extração — ou indiretamente, foram considerados apropriados para a análise estatística. No caso dos estudos classificados como com dados indiretos, os autores não forneceram os valores de média e desvio padrão de forma explícita, mas apresentaram gráficos que demonstravam a abundância relativa dos gêneros bacterianos de forma individualizada para cada participante. A partir desses dados, foi possível extrair os valores numéricos correspondentes à abundância de cada paciente, permitindo o cálculo da média aritmética (somando-se os valores individuais e dividindo pelo número total de participantes) e, posteriormente, o cálculo do desvio padrão, utilizando a fórmula estatística padrão para essa medida de dispersão. Foram excluídos desta etapa estudos que obtinham dados com ausência de grupo experimental, estudos sem distinção por paciente ou com gráficos que apontavam apenas a abundância relativa da população geral, bem como aqueles que expunham metodologias incompatíveis com as dos demais — como PCR (Reação em cadeia da polimerase) em vez de sequenciamento do gene 16S rRNA —.

Ao final, apenas cinco estudos foram escolhidos para a meta-análise, pois atendiam plenamente aos critérios metodológicos exigidos, conduzindo-se, então, a

etapa de conversão dos dados visuais em informações quantitativas por meio de métodos estatísticos através da utilização dos cálculos para média e desvio padrão.

Em um primeiro momento foi estabelecida a condução de uma meta-análise para especificar de forma distinta os gêneros bacterianos *Gardnerella* spp., *Prevotella* spp. e *Lactobacillus* spp. com a finalidade de analisar possíveis disparidades na abundância relativa no microbioma de mulheres férteis e inférteis. O estudo do autor Pouresmaeili et al. (2023), foi contemplado com uma meta-análise separada com foco na avaliação individualizada de três espécies do gênero *Lactobacillus* — *Lactobacillus iners*, *Lactobacillus crispatus* e *Lactobacillus vaginalis* — na tentativa de corroborar com uma análise mais abrangente do ecossistema vaginal a nível de espécie.

5.4 Resultados da avaliação do risco de viés

A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos nesta revisão revelou que a maioria dos artigos apresentou risco de viés classificado como sério ou crítico, sendo o domínio 1 (viés por confusão) o principal responsável por essa classificação de risco elevada (Tabela 3).

Tabela 3 - Análise do risco de viés dos estudos incluídos

Autor	Devido à confusão das intervenções	Classificação	Seleção de participantes	Intervenções pretendidas	Falta de dados	Medição do resultado	Seleção do resultado relatado	Geral
Ichiyama et al.	Sério	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Sério
Azpiroz et al.	Sério	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado	Sério
Fu et al.	Sério	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado	Sério
Campisciano et al.	Sério	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado	Sério
Wee et al.	Sério	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado	Sério
Kyono et al.	Crítico	Baixo	Baixo	Baixo	Moderação	Baixo	Crítico	Crítico
Patel et al.	Crítico	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Crítico
Sezer et al.	Sério	Baixo	Baixo	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo	Sério

Chopra et al.	Crítico	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado	Crítico
Pouresmaelli et al.	Sério	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Sério

Fonte: Autoria própria, 2025.

Nota(s): Cada estudo recebeu uma classificação individual por domínio, variando de “baixo risco” a “crítico”. Nota(s) específica(s): O risco de viés geral de cada estudo foi determinado com base no domínio com a classificação mais grave. Assim, mesmo que a maioria dos domínios tenha mostrado baixo risco, a identificação de risco moderado, sério ou crítico em pelo menos um dos domínios avaliados levou à classificação global correspondente.

Apesar de muitos estudos terem aplicado critérios clínicos de inclusão e exclusão bastante rigorosos — como exclusão de mulheres com endometriose ou anormalidades endocrinológicas e o uso de anticoncepcional —, houve falhas sistemáticas no controle estatístico, tal como, da variável idade. Em vários estudos, a idade diferia significativamente entre os grupos férteis e inférteis, sem que isso fosse corrigido por meio de estratificação por faixas etárias, pareamento entre os grupos ou outros métodos de ajuste (Tabela 4). A mesma situação ocorreu com variáveis diversas, a título de exemplo, o uso prévio de antibióticos.

Tabela 4 - Faixa etária aproximada das participantes dos estudos incluídos na revisão

Autor e ano	Total de mulheres incluídas	Faixa etária das participantes
Campisciano, G. et al. 2017	96 mulheres	32 - 40 anos
Wee B. et al., 2017	31 mulheres	Férteis: 35 - 48 anos Inférteis: 28 - 45 anos
Kyono, K. et al., 2018	109 mulheres	25 - 44 anos
Fu, M. et al., 2020	67 mulheres	27 a 37 anos
Azpiroz, M. A. et al., 2021	307 mulheres	Férteis: 29 - 38 anos Inférteis: 27 - 52 anos
Ichiyama, T. et al., 2021	166 mulheres	Férteis: 28 - 36 anos Inférteis: 38 - 42 anos
Sezer, O. et al., 2021	52 mulheres	Férteis: 20 - 36 anos Inférteis: 38 - 42 anos

Patel, N. et al., 2022	31 mulheres	Férteis: 24–32 anos Inférteis (RIF): 30 - 39 anos Inférteis (UE): 27 - 34 anos
Pouresmaeili et al., 2023	53 mulheres	20 - 40 anos
Chopra et al., 2024	80 mulheres	Férteis: 22 - 30 anos Inférteis: 19 - 32 anos

Fonte: Autoria própria, 2025

Faixas etárias considerada com base nos valores de média ± desvio padrão mencionados nos estudos analisados.

De modo semelhante, outros dois domínios contribuíram para a elevação do risco mensurado, dentre os quais encontram-se viés devido à falta de dados e viés na seleção do resultado relatado, por efeito de um reporte seletivo dos resultados adquiridos pelos autores dos artigos após aferição dos dados descritos.

Ao negligenciar o controle adequado dessas variáveis, os estudos tornam-se suscetíveis a conclusões enviesadas sobre a associação entre o perfil da MV e a infertilidade. As limitações metodológicas explanadas devem ser consideradas na interpretação dos achados e na generalização dos resultados.

De maneira geral, os estudos de Ichiyama et al. (2021), Azpiroz et al. (2021), Fu et al. (2020), Campisciano et al. (2017) e Wee et al. (2017) apresentaram padrão análogo de risco de viés: todos foram classificados como de risco sério de viés, sobretudo em razão da ausência de regulagem para os fatores de confusão relevantes, como idade, características clínicas e histórico reprodutivo. Essa limitação compromete a validade interna das estimativas de efeito, reduzindo a confiabilidade das associações observadas entre MV e infertilidade. Nos demais domínios avaliados — classificação da intervenção, seleção de participantes, desvios da intervenção, dados faltantes e medição do desfecho —, o risco de viés foi consistentemente baixo em todos os estudos. Entretanto, em alguns casos, como nos estudos de Azpiroz et al. (2021), Fu et al. (2020) e Wee et al. (2017), a seleção de resultados relatados foi classificada como de risco moderado, sugerindo possibilidade de viés de publicação ou reporte seletivo de resultados, uma vez que esses estudos demonstraram ausência de protocolo pré- registrado bem como, a falta de transparência quanto à escolha das amostras de miRNAs (microRNAs) a serem exploradas.

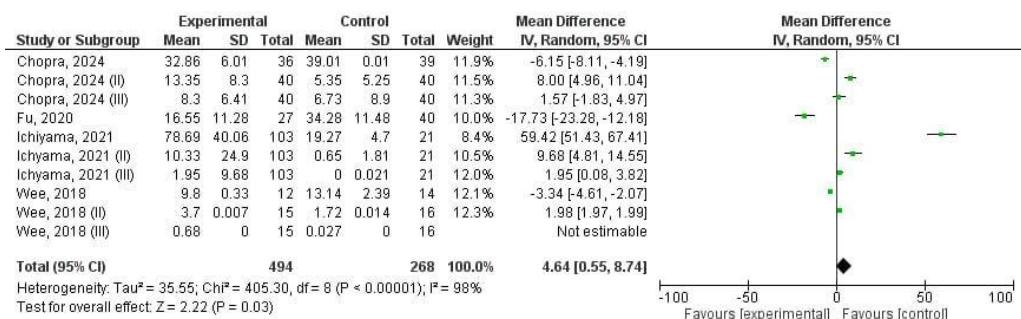
Os estudos de Kyono et al. (2018), Patel et al. (2022), Sezer et al. (2021), Chopra et al. (2024) e Pouresmaelli et al. (2023) apresentaram risco crítico ou sério

de viés, especialmente no que diz respeito ao domínio de confusão, também devido à ausência de controle adequado para fatores de confusão importantes, sendo eles, além da idade, o histórico de falhas de fertilização, uso de antibióticos e condições ginecológicas prévias. Os demais domínios foram, em sua maioria, classificados como de baixo risco, refletindo a objetividade e a padronização dos métodos laboratoriais utilizados. Dentre os estudos citados, em alguns casos, observou-se novamente risco moderado ou crítico na seleção dos resultados relatados, reforçando a possibilidade de um reporte seletivo.

5.5 Associação geral entre concentração de gêneros bacterianos específicos e infertilidade

A Figura 4, que avalia os três gêneros bacterianos (*Lactobacillus* spp., *Gardnerella* spp. e *Prevotella* spp.) em conjunto, mostrou diferença significativa na maior concentração de bactérias no grupo de mulheres férteis em comparação ao grupo de mulheres inférteis (IC 95%: 0,55-8,74; $p = 0,03$). Esse resultado foi calculado com base no modelo de efeitos aleatórios devido ao alto índice de heterogeneidade entre os estudos ($I^2 = 98\%$; $p < 0,00001$). A maioria dos estudos apresentou estimativas em linha com o controle, embora alguns estudos tenham apresentado estimativas divergentes, contribuindo para a alta variabilidade observada. Portanto, os resultados obtidos sugerem que a alta concentração dos gêneros bacterianos avaliados está associada à fertilidade.

Figura 5 - Análise estatística geral sobre a concentração dos gêneros bacterianos



Fonte: Revman 5.3

A figura retrata a associação geral entre a concentração dos gêneros bacterianos *Lactobacillus* spp., *Gardnerella* spp. e *Prevotella* spp. e a fertilidade feminina.

5.6 Análise de sensibilidade por estratificação de gêneros bacterianos

Para explorar em detalhes a associação entre a MV e o estado de infertilidade, foram realizadas análises estratificadas para os três gêneros bacterianos específicos. Essa abordagem teve como objetivo reduzir a heterogeneidade geral observada na análise combinada dos três gêneros e proporcionar uma compreensão mais clara do impacto individual de cada gênero nos grupos controle e experimental, auxiliando na identificação da significância estatística individual.

Os dados resultantes das análises de subgrupos são apresentados nas Figuras 5, 6 e 7. Todas as análises foram realizadas utilizando modelos de efeitos aleatórios, propondo que os estudos são inconsistentes. A exceção foi no gráfico referente ao gênero *Prevotella* spp., que apresentou heterogeneidade nula ($I^2 = 0$) e optou-se por aplicar o modelo do efeito fixo, assumindo como princípio de que todos os estudos são similares entre si e que toda diferença observada advenha de um erro aleatório.

O gráfico de floresta para *Lactobacillus* spp. (Figura 5) apresentou um valor médio maior no grupo controle ($DM = 7,13$; IC 95%: -5,43, 19,70, $p = 0,27$); no entanto, não apresentou significância estatística. A heterogeneidade permaneceu alta ($I^2 = 99\%$, $p < 0,00001$), refletindo a variabilidade entre os estudos. O amplo intervalo de confiança e o valor de “ p ” não significativo sugerem que não há evidências estatísticas robustas para afirmar claramente uma associação entre altas concentrações de *Lactobacillus* spp. e infertilidade. Estudos com metodologias mais homogêneas poderiam fornecer maior clareza sobre esse aspecto.

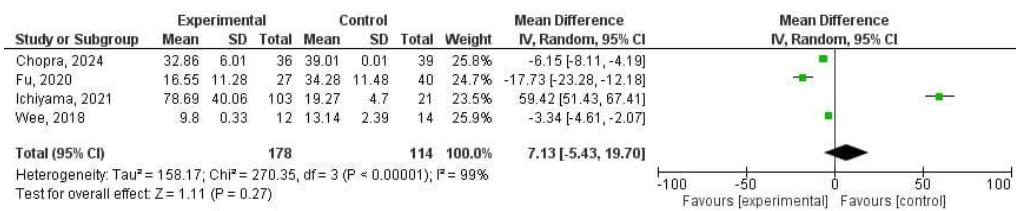
Os resultados para *Gardnerella* spp. (Figura 6) indicaram um aumento médio significativo no grupo controle ($DM: 6,21$; IC 95%: 0,88, 11,54, $p = 0,02$). A análise mostrou alta heterogeneidade ($I^2 = 92\%$, $p < 0,00001$), sugerindo variação substancial entre os estudos incluídos.

A avaliação de *Prevotella* spp. (Figura 7) apresentou resultados semelhantes aos de *Gardnerella* spp., com valores médios significativamente maiores no grupo controle ($DM: 1,86$; IC 95%: 0,22; 3,50; $p=0,03$). Diferentemente dos demais gêneros, não foi observada alta heterogeneidade ($I^2 = 0\%$; $p=0,85$), sugerindo maior consistência entre os estudos analisados.

Os dados descritos indicam correlação negativa entre a abundância de *Gardnerella* spp. e *Prevotella* spp. e a infertilidade. Fatores como os intervalos de confiança e os valores de “ p ” relacionados a esses gêneros indicam robustez

estatística. No entanto, esses achados contradizem a literatura existente, que associa os gêneros mencionados a processos inflamatórios e desequilíbrio da MV — fatores que podem interferir diretamente na saúde reprodutiva feminina —, atuando como potenciais condições de risco.

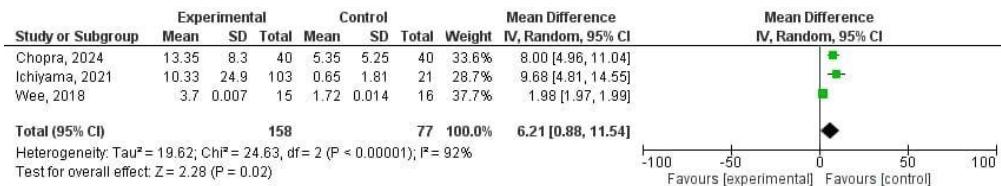
Figura 6 - Meta-análise do gênero *Lactobacillus* spp.



Fonte: Revman 5.3

Meta-análise do gênero *Lactobacillus* spp. O grupo fértil apresentou média mais alta, porém sem significância estatística ($DM = 7,13$; IC 95%: -5,43, 19,70; $p = 0,27$), e com alta heterogeneidade ($I^2 = 99\%$; $p < 0,00001$).

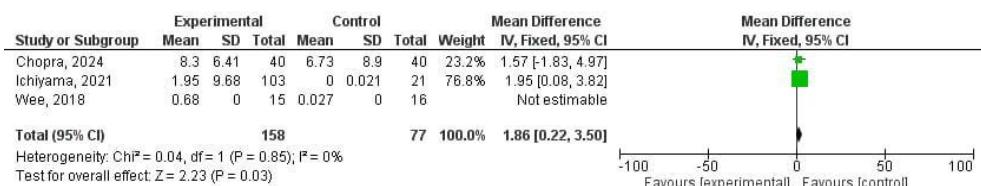
Figura 7 - Meta-análise do gênero *Gardnerella* spp.



Fonte: Revman 5.3

Análise estatística do gênero *Gardnerella* spp. O grupo fértil apresentou média significativamente maior ($DM = 6,21$; IC 95%: 0,88, 11,54; $p = 0,02$), com alta heterogeneidade ($I^2 = 92\%$; $p < 0,00001$).

Figura 8 - Meta-análise do gênero *Prevotella* spp.



Fonte: Revman 5.3

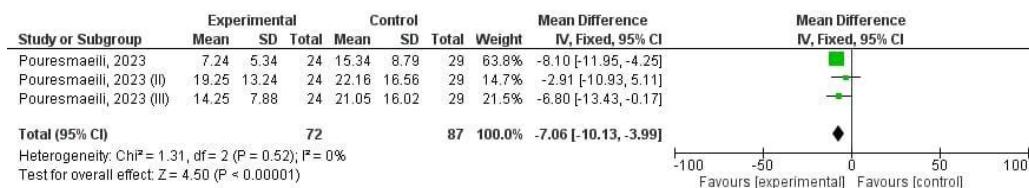
Meta-análise da relação entre o gênero *Prevotella* spp. e a fertilidade em mulheres. Assim como com *Gardnerella* spp., o grupo fértil apresentou média mais alta ($DM = 1,86$; IC 95%: 0,22, 3,50; $p = 0,03$), mas sem heterogeneidade detectável entre os estudos ($I^2 = 0\%$; $p = 0,85$).

5.7 Análise específica das espécies de *Lactobacillus* e sua relação com a infertilidade

Além da estratificação por gênero bacteriano, foi realizada uma meta-análise individual baseada em um único estudo, avaliando espécies específicas do gênero *Lactobacillus*, a saber: *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus iners* e *Lactobacillus vaginalis*. A análise (Figura 8) revelou níveis significativamente menores dessas espécies no grupo experimental (DM: -7,06; IC 95%: -10,13; -3,99; $p < 0,00001$), sem evidência de alta heterogeneidade ($I^2 = 0\%$; $p = 0,52$).

Esses resultados sugerem uma associação inversa entre a abundância dessas espécies específicas de *Lactobacillus* e a infertilidade, indicando que mulheres férteis apresentam maiores concentrações dessas bactérias em comparação com as mulheres do grupo experimental. A diminuição significativa dessas espécies no grupo experimental sugere que uma menor concentração pode estar relacionada a uma maior suscetibilidade a possíveis infecções, inflamações ou disfunções na estabilidade da MV, comprometendo a qualidade desse ambiente e, consequentemente, a fertilidade feminina. A ausência de heterogeneidade significativa reforça a consistência dos achados, indicando que a presença dessas espécies pode ser um fator importante para a saúde reprodutiva feminina.

Figura 9 - Meta-análise das espécies *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus iners* e *Lactobacillus vaginalis*



Fonte: Revman 5.3

Meta-análise da prevalência das espécies *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus iners* e *Lactobacillus vaginalis* em mulheres férteis e inférteis. O grupo infértil apresentou concentrações significativamente menores dessas espécies (DM = -7,06; IC 95%: -10,13, -3,99; $p < 0,00001$), sem evidências de alta heterogeneidade ($I^2 = 0\%$; $p = 0,52$).

5.8 Avaliação da confiança da evidência

A confiança da evidência foi avaliada com auxílio da ferramenta GRADEpro GDT, utilizada para classificar a confiança da evidência dos resultados da metanálise em 4 níveis: alto, moderado, baixo ou muito baixo, considerando cada desfecho investigado nas metanálises realizadas neste trabalho. O nível de confiança varia, ou seja, pode aumentar ou diminuir dependendo dos critérios metodológicos e contextuais dos estudos.

Para a análise geral da MV em nível de gêneros bacterianos, a evidência foi classificada como de muito baixa confiança, devido ao risco de viés sério nos estudos incluídos, decorrente de um reporte seletivo dos resultados e da ausência de controle dos fatores de confusão, bem como à imprecisão dos resultados, os quais apresentavam IC amplos e alta heterogeneidade.

Por outro lado, a análise das três espécies de *Lactobacillus* apresentou evidência de confiança moderada, representando o nível de evidência mais robusto deste trabalho. Esse resultado se deve ao fato de ter sido baseado em um único estudo, que apresentou heterogeneidade nula ($I^2 = 0\%$), ausência de inconsistência entre os resultados e baixa imprecisão nos efeitos estimados. Além disso, a evidência indireta e o risco de viés de publicação foram avaliados como não graves, reforçando a confiabilidade relativa desse achado.

As Figuras 9 e 10 detalham os motivos para rebaixar ou manter a confiança da evidência, considerando todos os domínios sugeridos pela ferramenta *GRADE pro gdt*. Logo, recomenda-se cautela durante a interpretação dos resultados, especialmente para a análise geral de gêneros bacterianos, onde a evidência permanece limitada.

Figura 10 - Análise geral da confiança da evidência em nível de gêneros bacterianos

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	composição da microbiota vaginal de mulheres férteis	composição da microbiota vaginal de mulheres inférteis	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Composição da microbiota vaginal em mulheres férteis vs. inférteis												
5	estudo observacional	grave ^a	grave ^b	não grave	grave ^c	viés de publicação altamente suspeito todos os potenciais fatores de confusão sugeriram um efeito espúrio e, mesmo assim, nenhum efeito foi observado.	494	268	-	MD 4.64 Abundância relativa mais alta (0.55 mais alto para 8.74 mais alto) ^d	⊕⊕⊕○ Muito baixa ^{a,b,c}	CRÍTICO

CI: Confidence interval; MD: Mean difference

Explanations

a. Segundo a ferramenta ROBINS-I, a maioria dos estudos tinham alto risco de viés, especialmente por viés de confusão

b. Alta heterogeneidade ($I^2 = 98\%$), com resultados contraditórios e ICs divergentes

c. Algumas análises apresentaram ICs amplos e p-valor não significativo

d. Não se aplica porque o método utilizado se baseia na média das diferenças, não representando uma medida de risco propriamente

Fonte: GRADE pro gdt.

A Figura 9 expõe a análise da qualidade da evidência para os três gêneros bacterianos, resultando na categorização da qualidade geral da evidência em “muito baixa”. Essa avaliação fornece suporte para a interpretação dos resultados, indicando o grau de confiança que se pode ter nas estimativas dos efeitos observados em relação à associação entre a microbiota vaginal e infertilidade feminina.

Figura 11 - Análise da confiança da evidência em nível de espécies do gênero *Lactobacillus*

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	composição da microbiota vaginal de mulheres férteis	composição da microbiota vaginal de mulheres inférteis	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Diferenças na abundância das espécies de <i>L. crispatus</i>, <i>L. iners</i>, <i>L. vaginalis</i> na microbiota vaginal de mulheres férteis e inférteis												
1	estudo observacional	grave ^a	não grave	não grave	não grave	viés de publicação altamente suspeito todos os potenciais fatores de confusão sugeriram um efeito espúrio e, mesmo assim, nenhum efeito foi observado.	72	87	-	MD 7.06 Abundância relativa menor (10.13 menor para 3.99 menor)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	CRÍTICO

CI: Confidence interval; MD: Mean difference

Explanations

a. Estudo observacional, sem grupo randomizado ou controle de todos os confundidores

Fonte: GRADE pro gdt.

A Figura 10 resume a análise da qualidade da evidência para três espécies do gênero *Lactobacillus* – *L. crispatus*, *L. iners* e *L. vaginalis* –, resultando em uma classificação do tipo “moderada”, corroborando com a ideia de uma maior confiabilidade dos resultados encontrados nessa análise.

6 DISCUSSÃO

A análise conjunta dos estudos revelou padrões microbianos distintos entre os grupos avaliados, mas também indicou incoerências em comparação com evidências anteriores. A incoerência entre os estudos pode estar ligada a variações metodológicas, critérios de inclusão, condições clínicas e entre critérios que não foram controlados pelos autores. Logo, isso contribui com uma alta heterogeneidade e consequentemente a baixa confiança nos resultados.

Durante a síntese dos dados, observou-se certa contradição entre os resultados descritos nos estudos e aqueles consolidados nos gráficos de floresta. Os artigos relatam predominância de certos gêneros bacterianos no grupo infértil (*Gardnerella* spp. e *Prevotella* spp.), no entanto, os gráficos demonstram uma predominância inesperada desses microrganismos apenas no grupo controle. Como mencionado anteriormente, essas observações contradizem a maioria dos estudos anteriores que descrevem o papel patogênico dessas bactérias e sua associação com a disbiose vaginal e condições como vaginose bacteriana, condições que podem contribuir para a infertilidade feminina por causar processos inflamatórios intensos. Essa discrepância pode ser esclarecida por uma limitação importante identificada nesta meta-análise, que está relacionada à forma como os dados foram apresentados nos estudos incluídos.

Muitas das informações sobre a abundância dos gêneros *Lactobacillus* spp., *Gardnerella* spp. e *Prevotella* spp. foram fornecidas por meio de gráficos de barras, sem a disponibilidade de valores numéricos exatos. Isso exigiu o uso de ferramentas específicas para extração de dados dos gráficos, o que pode introduzir margens de erro na obtenção dos valores necessários para cálculos estatísticos. A forma como os resultados foram apresentados pelos autores pode ter impactado diretamente as estimativas calculadas nesta meta-análise, especialmente quando se consideram pequenas variações na abundância relativa entre os grupos estudados.

Esses achados sugerem que *Gardnerella* spp. e *Prevotella* spp. podem não ser, por si só, determinantes exclusivos da infertilidade, mas podem atuar sinergicamente com outros fatores ambientais, imunológicos ou com a presença de outros microrganismos, desencadeando um impacto negativo na fertilidade. Também é importante considerar que esses gêneros podem estar presentes em indivíduos

saudáveis, mas somente quando associados a alterações específicas no ambiente vaginal ou em determinadas abundâncias se tornam patogênicos (Sousa et al., 2024).

Além disso, os resultados desta meta-análise corroboram a ideia de que uma MV saudável, caracterizada pela predominância de espécies específicas de *Lactobacillus*, desempenha um papel crucial na manutenção da saúde reprodutiva feminina. É importante destacar que nem todas as espécies de *Lactobacillus* oferecem os mesmos benefícios. Por exemplo, enquanto *L. crispatus* está amplamente associado à produção de ácido láctico, bacteriocinas e à manutenção de um pH vaginal ácido, criando um ambiente protetor contra patógenos oportunistas, *L. iners* exibe um comportamento mais ambíguo, podendo estar associado tanto à saúde quanto à disbiose, dependendo do contexto ecológico. Esses achados reforçam a hipótese de que não é apenas a presença de *Lactobacillus* spp. que importa, mas sim a predominância da espécie correta para garantir um equilíbrio microbiano adequado e um ambiente favorável à fertilidade (Holm et al., 2023; Petrova et al., 2017).

Embora os estudos incluídos tenham contribuído para a compreensão da temática, é importante destacar algumas limitações metodológicas que devem ser consideradas na interpretação dos resultados. Entre elas se destacam o delineamento de cada estudo, que incluíram critérios diferentes na escolha das participantes, a ausência no controle das variáveis de confusão e condição clínica muitas vezes não relatada. Todos esses fatores comprometeram a análise, dificultando a síntese de informações mais precisas.

No que diz respeito ao método de análise da microbiota vaginal adotado pelos pesquisadores, foi possível observar uma variação expressiva entre as abordagens empregadas. Enquanto parte dos estudos optou por fazer a utilização da técnica de Sequenciamento do gene 16S rRNA, outros optaram por utilizar somente a técnica de PCR para identificação do perfil microbiano do ambiente vaginal. Essa divergência metodológica representa um importante fator de heterogeneidade entre os estudos, podendo influenciar a acurácia dos resultados. Sendo assim, na tentativa de contornar essa limitação e levando em consideração que a maioria fez uso do Sequenciamento 16S rRNA, para a análise estatística bacteriana foram eleitos apenas os estudos que empregaram exclusivamente uma dessas duas abordagens de análise do perfil microbiano, de modo a minimizar os vieses decorrentes da variação analítica.

Os estudos implicados nesta metanálise revelaram uma variação considerável no número de participantes entre os grupos controle e experimental. Por exemplo, o

estudo de Ichiyama et al. (2021) utilizou um grupo experimental composto por 103 mulheres, enquanto o grupo controle continha apenas 21 mulheres. Diferenças semelhantes foram observadas em outros estudos, evidenciando um desequilíbrio amostral entre os grupos analisados.

Alguns estudos apresentaram valores extremos (outliers) do IC, responsáveis por influenciar a estimativa geral, tais como, o estudo de Ichiyama et al. (2021), o qual revelou um grande número de amostras avaliadas. No entanto, apesar disso, teve baixo peso na meta-análise devido a um IC extremamente amplo.

Além do tamanho da amostra, a análise dos critérios adotados nos estudos revelou diferenças metodológicas na categorização das participantes como férteis ou inférteis. Ichiyama et al. (2021) classificaram como férteis todas as mulheres cujos parceiros foram diagnosticados com azoospermia, enquanto Fu et al. (2020) consideraram férteis apenas aquelas que obtiveram sucesso no primeiro ciclo de transferência de embriões; caso contrário, eram classificadas como inférteis.

A classificação da infertilidade como primária (nunca engravidar) ou secundária (dificuldade para engravidar novamente) não foi totalmente considerada em alguns estudos, o que pode ter impactado a análise dos dados, especialmente devido à ausência de subdivisão dentro do grupo experimental, dificultando a interpretação precisa da relação entre MV e infertilidade. Além disso, a discrepância no tamanho da amostra aumentou a variabilidade estatística e reduziu a precisão das estimativas, enquanto variações nos critérios de inclusão e diferenças demográficas, particularmente a idade, podem ter influenciado a composição da microbiota feminina e os resultados observados.

Além das diferenças metodológicas, a faixa etária das participantes variou significativamente entre os grupos avaliados e entre os próprios estudos. Em Ichiyama et al. (2021), as mulheres do grupo experimental tinham entre 38 e 42 anos, enquanto no grupo controle, a idade variou de 32 a 40 anos. Um padrão semelhante foi observado em Wee et al. (2017), onde as participantes inférteis tinham entre 28 e 45 anos, enquanto as mulheres férteis tinham entre 35 e 48 anos.

Os achados desta revisão sistemática com meta-análise reforçam o papel potencial da MV na fertilidade feminina, sobretudo em contextos onde não há causas aparentes de infertilidade. Os resultados alcançados sugerem a relevância de considerar o perfil microbiano vaginal como parte da investigação diagnóstica de infertilidade.

Estudos futuros devem apresentar dados numéricos exatos, considerar o contexto ecológico de *Gardnerella* spp. e *Prevotella* spp., estratificar subgrupos por gravidade da disbiose e explorar os mecanismos moleculares envolvidos, garantindo maior qualidade e precisão na análise da relação entre MV e infertilidade.

7 CONCLUSÃO

A atual revisão sistemática com meta-análise, diante dos achados, conclui que mulheres férteis expuseram maior abundância relativa de *Lactobacillus* spp., *Gardnerella* spp. e *Prevotella* spp., onde somente os dois últimos exibiram valores médios significativos. De mesmo modo, a análise estatística para espécies específicas de *Lactobacillus* também revelou concentrações significativamente maiores e *L. crispatus*, *L. iners* e *L. vaginalis* no grupo fértil, destacando o papel potencial dessas bactérias na promoção de um ambiente vaginal favorável a fertilidade.

Os desfechos contrastantes associados à predominância dos gêneros *Gardnerella* spp. e *Prevotella* spp. em mulheres sem problemas de infertilidade devem ser considerados com cautela, dando importância ao conjunto de evidências oriundas do processo de verificação do risco de viés e da evidência final dos estudos avaliados, o qual revela um compilado de limitações metodológicas.

As apurações desta revisão contribuem para a compreensão da complexa relação entre MV e infertilidade feminina, e sugerem que o perfil microbiano pode representar um biomarcador promissor em casos de infertilidade idiopática. No entanto, estudos com maior grau de padronização metodológica e com controle rigoroso de variáveis são necessários para que se chegue a um consenso a respeito dos mecanismos capazes de impactar na saúde reprodutiva feminina.

INFORMAÇÕES ADICIONAIS

Financiamento

Este trabalho não recebeu financiamento institucional nem apoio financeiro de nenhuma fonte pública ou privada.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse relacionados à elaboração e desenvolvimento desta revisão sistemática com metanálise.

REFERÊNCIAS

AGHAYEVA, S.; SONMEZER, M.; SUKUR, Y. E.; JAFARZADE, A. The Role of Thyroid Hormones, Vitamins, and Microelements in Female Infertility. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. [S.I.], v. 45, n. 11, p. 683-688, 2023. DOI: 10.1055/s-0043-1772478

AZPIROZ, M. A.; ORGUILIA, L.; PALACIO, M. I.; MALPARTIDA, A.; MAYOL, S.; MOR, G.; GUTIÉRREZ, G. Potential biomarkers of infertility associated with microbiome imbalances. *American Journal of Reproductive Immunology*, [S.I.], p. e13438, 2021. DOI: 10.1111/aji.13438

BALLA, B.; ILLÉS, A.; TOBIÁS, B.; PIKÓ, H.; BEKE, A.; SIPOS, M.; LAKATOS, P.; KÓSA, J. The Role of the Vaginal and Endometrial Microbiomes in Infertility and Their Impact on Pregnancy Outcomes in Light of Recent Literature. *International journal of molecular sciences*. [S.I.], v. 25, n. 23, p. 13-22, 2024. DOI: 10.3390/ijms252313227

BORUMANDNIA, N.; MAJD, H. A.; KHADEMBASHI, N.; ALAII. Worldwide trend analysis of primary and secondary infertility rates over past decades: A cross-sectional study. *International Journal of Reproductive BioMedicine*. [S.I.], v. 20, n. 1, p. 37-46, 2022. DOI: 10.18502/ijrm.v20i1.10407

BOUCHER, E.; BRICHANT, G.; GRIDELET, V.; NISOLLE, M.; RAVET, S.; TIMMERMANS, M.; HENRY, L. Implantation Failure in Endometriosis Patients: Etiopathogenesis. *J Clin Med.* [S.I.], v. 13, n. 11, p. 53-66, 2022. DOI: 10.3390/jcm11185366

BROI, M. G.; FERRIANI, R. A.; NEVARRO, P. A. Ethiopathogenic mechanisms of endometriosis-related infertility. *JBRA Assist Reprod.* [S.I.], v. 23, n. 3, p. 273-280, 2019. DOI: 10.5935/1518-0557.20190029

CAMPISCIANO, G.; FLORIAN, F.; D'EUTACCHIO, A.; STANCOVIC, D.; RICCI, G.; COMAR, M. Subclinical alteration of the cervical-vaginal microbiome in women with idiopathic infertility. *Journal of Cellular Physiology*, [S.I.], p. 1–26. 2017. DOI: 10.1002/jcp.25806

CHOPRA, C.; KUMAR, V.; KUMAR, M.; BHUSHAN, I. Role of vaginal microbiota in idiopathic infertility: a prospective study. *Microbes and Infection*, Londres, p. 1–9, 2024. DOI: 10.1016/j.micinf.2024.105308

DUTRA, T. G. A; TAKAHASHI, H. E.; CAVALCANTE, R. D.; SANTOS, J. P. B. R. A influência da microbiota vaginal na saúde reprodutiva feminina. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, [S.I.], v. 6, n. 8, p. 3015–3032, 2024. DOI: 10.36557/2674-8169.2024v6n8p3015-3032

EHSANI, M.; MOHAMMADNIA-AFROUZI, M.; Mirzakhani M.; Esmaeilzadeh S.; Shahbazi M. Female unexplained infertility: a disease with imbalanced adaptive immunity. **Journal of Human Reproductive Sciences**, [S.I.], v. 12, n. 4, p. 274–282, 2019. DOI: 10.4103/jhrs.JHRS_30_19

EL-KHAROUBI, A. F. Tubal pathologies and fertility outcomes: A review. **Cureus**, [S.I.], v. 15, n. 5, p. e38881, 2023. DOI: 10.7759/cureus.38881

FAZOULAKIS, Z.; PAPAGEORGIOU, D.; PAPANIKOLAOU, A.; CHATZIOANNOU, M.; SAPANTZOGLOU, I.; PEGKOU, A.; DASKALAKIS, G.; ANTSAKLIS. Impact of the Female Genital Microbiota on Outcomes of Assisted Reproductive Techniques. **Biomedicines**. [S.I.], v. 13, n. 6, p. 13-32, 2025. DOI: [10.3390/biomedicines13061332](https://doi.org/10.3390/biomedicines13061332)

FETTWEIS, J. M.; Serrano, M. G.; Sheth, N. U.; Mayer, C. M.; Glascock, A. L.; Brooks, J. P.; Jefferson, K. K.; Buck G. A. Species-level classification of the vaginal microbiome. **BMC Genomics**, Londres, v. 13, p. S17, 2012. Supl. 8. DOI: 10.1186/1471-2164-13-S8-S17

FU, M.; ZHANG, X.; LIANG, Y.; LIN, S.; QIAN, W.; FAN, S. Alterations in vaginal microbiota and associated metabolome in women with recurrent implantation failure. **American Society for Microbiology**, Londres, v. 11, n. 3, p. 1–15, jun. 2020. DOI: 10.1128/mBio.03242-19

GEORGE, S. D.; GERWEN, O. T. V.; DONG, C.; SOUSA, L. G. V.; CERCA, N.; ELNAGGAR, J. H.; TAYLOR, C. M.; MUZNY, C. A. The Role of *Prevotella* Species in Female Genital Tract Infection. **Pathogens**. [S.I.], v. 13, n. 5, p. 364, 2024. DOI: [10.3390/pathogenes13050364](https://doi.org/10.3390/pathogenes13050364)

GILBERT, J. A.; BLASER, M. J.; Caporaso, J. G.; Jansson, J. K.; Lynch, S. V.; Knight, R. Current understanding of the human microbiome. **Nature Medicine**, Londres, v. 24, n. 4, p. 392-400, abr. 2018. DOI: 10.1038/nm.4517

GHOLIOF, M.; DE LUCA, E. A.; WESSELS, J. M. The female reproductive tract microbiotas, inflammation, and gynecological conditions. **Frontiers in Reproductive Health**. [S.I.], v. 4, 2022. DOI: 10.3389/frph.2022.963752

GRASPEUNTNER, S.; LOEPER, N.; KUNZEL, S.; BAINES, J.F.; Rupp, RUPP. Selection of validated hypervariable regions is crucial in 16S-based microbiota studies of the female genital tract. **Scientific Reports**, Lausanne, v. 8, n. 1, p. 1–7, jun. 2018. DOI: 10.1038/s41598-018-27757-8

HAN, Y.; LIU, Z.; CHEN, T. Role of vaginal microbiota dysbiosis in gynecological diseases and the potential interventions. **Frontiers in Microbiology**, Lausanne, v. 12, jun. p. 1–17, 2021. DOI: 10.3389/fmicb.2021.643422

HE, Y.; NA, R.; NIU, X.; XIAO, B.; YANG, H. *Lactobacillus rhamnosus* and *Lactobacillus casei* Affect Various Stages of *Gardnerella* Species Biofilm Formation. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**. Lausanne, v. 11, 2021. DOI: 10.3389/fcimb.2021.568178

HOLM, J.; CARTER, A. M.; RAVEL, J.; BROTMAN, R. M. *Lactobacillus iners* and genital health: molecular clues to an enigmatic vaginal species. **Current Infectious Disease Reports**, [S.I.], v. 25, n. 4, p. 67-75, apr. 2023. DOI: 10.1007/s11908-023-00798-5

HONG, X.; MA, J.; YIN, J.; FANG, S.; GENG, J.; ZHAO, H.; ZHU, M.; YE, M.; ZHU, X.; XUAN, Y.; WANG, B. The association between vaginal microbiota and female infertility: a systematic review and meta-analysis. **Archives of Gynecology and Obstetrics**. [S.I.], p. 1-10, 2020. DOI: 10.1007/s00404-020-05675-3

ICHYAMA, T.; KURODA, K.; NAGAI, Y.; URUSHIYAMA, D.; OHNO, M.; YAMAGUCHI, T.; NAGAYOSHI, M.; SAKURABA, Y.; YAMASAKI, F.; HATA, K.; MIYAMOTO, S.; ITAKURA, A.; TAKEDA, S.; TANAKA, A. Analysis of vaginal and endometrial microbiota communities in infertile women with a history of repeated implantation failure. **Reproductive Medicine and Biology**, Amsterdam, v. 20, n. 3, p. 1–11, May. 2021. DOI: 10.1002/rmb2.12389

JIA, Y.; WANG, Z.; FENG, Y.; WANG, M.; JIANG, L.; YU, Z.; SHAO, X.; HE, G.; LIU, Y. Validity of the association between five steroid hormones quantification and female infertility conditions: A new perspective for clinical diagnosis. **Steroids**. [S. I], v. 186, p. 86-109, 2022. DOI: 10.1016/j.steroids.2022.109086

JIMÉNEZ, P. P.; LABARTA, E. The impact of the female genital tract microbiome in woman health and reproduction: a review. **Journal of Assisted Reproduction and Genetics**. [S.I], v. 38, p. 2519-2541, 2021. DOI: 10.1007/s10815-021-02247-5

KAMATH, M. S.; BHATTACHARYA, S. Demographics of infertility and management of unexplained infertility. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology**. [S.I.], v. 26, n. 6, p. 729-38, 2012. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2012.08.001

KROON, S. J.; REVEL, J.; HUSTON, W. M. Cervicovaginal microbiota, women's health, and reproductive outcomes. **Fertility and Sterility**. [S.I.], v. 110, p. 327-336, 2018. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.06.036

KYONO, K.; HASHIMOTO, T.; NAGAI, Y.; SAKURABA, Y. Analysis of endometrial microbiota by 16S ribosomal RNA gene sequencing among infertile patients: a single-center pilot study. **Reproductive Medicine and Biology**, Amsterdam, v. 17, n. 3, p. 297–306, may. 2018. DOI: 10.1002/rmb2.12105

LI, C.; HUANG, Y.; XIE, L.; HUANG, X. The diagnostic value of hysterosalpingo-contrast sonography in female infertility of the fallopian tube. **Pakistan Journal of**

Medical Sciences. [S.I.], v. 39, n. 4, p. 932-935, 2023. DOI: 10.12669/pjms.39.4.7462

LINHARES, I.M.; SUMMERS, P.R.; LARSEN, B.; GIRALDO, P.C.; Witkin, S.S. Contemporary perspectives on vaginal pH and *Lactobacillus*. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, [S.I.], v. 204, n. 2, p. 120.e1–120.e5, feb, 2011. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.07.010

LIU, L.; FENG, T.; LIU, Q.; LIAO, M.; LIU, B.; LI, M. Characterization of the vaginal microbiota in infertile women with repeated implantation failure. **Acta microbiologica et immunologica Hungarica**. [S.I.], v. 71, n. 3, p. 263-271, 2024. DOI: 10.1556/030.2024.02323

MORRILL, S.; GILBART, N. M.; LEWIS, A. L. *Gardnerella vaginalis* as a cause of bacterial vaginosis: appraisal of the evidence from in vivo models. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, [S.I.], v. 24, n. 10, p. 168, apr. 2020. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00168>.

NAEEM, A.; SHAH, J.; ALI, S. Hypothalamic-Pituitary-Ovarian Axis Disorders Impacting **Female Fertility**. **Biomedicines**, Basel, v. 7, n. 1, p. 5, 2019. DOI: 10.3390/biomedicines7010005

OLIVER, A.; LAMERE, B.; WEIHE, C.; WANDRO, S.; LINDSAY, K. L.; WANDWA, P. D.; MILLS, D. A.; PRIDE, D. T.; FIEHN, O.; NORTHEN, T.; RAAD, M.; LI, H.; MARTINY, J. B. H.; LYNCH, S.; WHITESON, K. Cervicovaginal Microbiome Composition Is Associated with Metabolic Profiles in Healthy Pregnancy. **MBio**. [S.I.], v. 11, n. 4, 2020. DOI: 10.1128/mBio.01851-20

OGUNRINOLA, G. A.; OYEWALE, J. O.; OSHAMIKA, O. O.; OLASEHINDE, G. I. The Human Microbiome and Its Impacts on Health. **International Journal of Microbiology**. [S.I.], v. 2020, p. 1-7, 2020. DOI: 10.1155/2020/8045646

PATEL, N.; PATEL, N.; PAL, S.; NATHANI, N.; PANDIT, R.; PATEL, M.; PATEL, N.; JOSHI, C.; PAREKH, B. Distinct gut and vaginal microbiota profile in women with recurrent implantation failure and unexplained infertility. **BMC Women's Health**, Londres, v. 22, n. 1, p. 1–15, 2022. DOI: 10.1186/s12905-022-01681-6

PETROVA, M. I.; GREGOR, R.; VANEECHOUTTE, M.; LEBBER, S. *Lactobacillus* inners: Friend or foe?. **Trends in Microbiology**, [S.I.], v. 25, n. 3, p. 182–191, 2017. DOI: 10.1016/j.tim.2016.11.007.

PLUMMER, E. L.; VODSTRCIL, L. A.; BRADSHAW, C. S. Unravelling the vaginal microbiome, impact on health and disease. **Current Opinion in Obstetrics and Gynecology**. [S.I.], v. 36, n. 5, p. 338-344, 2024. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000976

POURESMAEILI, F.; ALIDOOST, S.; AZIMIRAD, M.; LOOHA, M. A.; MEIBODI, A. E.; ABEDIN-DO, A.; SHAMSHIRI, H.; MOHAMMADI, M.; AZARI, I.; FAZELI, Z.; YADEGAR, A.; HOSSEINPOUR, T.S. Characterization of vaginal Lactobacillus species as fertility predictors among Iranian women with unexplained recurrent miscarriage and fertile controls using machine learning modeling. **Molecular Biology Reports, Dordrecht**, [S.I.], v. 50, n. 11, p. 8785–8797, nov. 2023. DOI: 10.1007/s11033-023-08745-2

RAVEL, J.; MORENO, I.; SIMÓN, C. Bacterial vaginosis and its association with infertility, endometritis, and pelvic inflammatory disease. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, [S.I.], v. 224, n. 3, p. 251–257, 2021. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.10.019

REBAR, R. W. Problemas de infertilidade relacionados às trompas de Falópio e a anomalias pélvicas. **MANUAL MSD**, abr. 2024. Disponível em: <https://www.msdsmanuals.com/pt/casa/problemas-de-sa%C3%BAde-feminina/infertilidade-e-aborto-espont%C3%A2neo-recorrente/problemas-de-infertilidade-relacionados-%C3%A0s-trompas-de-fal%C3%B3pio-e-a-anomalias-p%C3%A9lvicas>. Acesso em: 17 mai. 2025.

REQUENA, T.; VELASCO, M. The human microbiome in sickness and in health. **Revista Clínica Espanola**, [S.I.], v. 221, n. 4, p. 233-240, 2021. DOI: 10.1016/j.rceng.2019.07.018

REZNICHENKO, H.; HENYK, N.; MALIUK, V.; KHYZHNYAK, T.; TYNNA, Y.; FILIPIUK, I.; VERESNIUK, N.; ZUBRYTSKA, L.; QUINTENS, J.; RICARDO, C.; GERASIMOV, S. Oral Intake of *Lactobacilli* Can Be Helpful in Symptomatic Bacterial Vaginosis: A Randomized Clinical Study. **Journal of Lower Genital Tract Disease**, [S.I.], v. 3, n. 24, p. 284-289, 2020. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000518

ROSCA, A. S.; CASTRO, J.; SOUSA, L. G. V.; CERCA, N. *Gardnerella* and vaginal health: the truth is out there. **FEMS Microbiology Reviews**, [S.I.], v. 44, p. 73-105, 2020. DOI: 10.1093/femsre/fuz027

SARAF, V. S.; SHEIKH, S. A.; AHMAS, A.; GILLEVET, P. M.; BOKHARI, H.; JAVED, S. Vaginal microbiome: normalcy vs dysbiosis. **Arch Microbiology**, [S.I.], v. 203, n. 7, p. 3793-3802, 2021. DOI: 10.1007/s00203-021-02414-3

SEZER, O.; ÇALISKAN, C. S.; CELIK, S.; KILIC, S. S.; KURUOGLU, T.; USTUN, G. U.; YURTCU, N. Assessment of vaginal and endometrial microbiota by real-time PCR in women with unexplained infertility. **Journal Obstet Gynaecol Res.**, [S.I.], v. 48, n. 1, p. 129–139, jan. 2022. DOI: 10.1111/jog.15060

SILVA, J. C. N. **Citologia Clínica do Trato Genital Feminino**. 2. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2020.

SILVESTRE, I. P.; CAPEL, L. M. Microbiota vaginal e (in)fertilidade. XIII Encontro Internacional de Produção Científica. **Universidade Cesumar**. Disponível em: <http://rdu.unicesumar.edu.br/handle/123456789/10786>

SMITCH, S.B.; RAVEL, J. The vaginal microbiota, host defence and reproductive physiology. **The Journal of Physiology**, Londres, v. 595, n. 2, p. 451–463, mar. 2016. DOI: 10.1113/JP271694

SOUSA, L. G. V.; NOVAK, J.; FRANÇA, A.; MUZNY, C. A.; CERCA, N. *Gardnerella vaginalis*, Fannyhessea vaginae, and Prevotella bivia Strongly Influence Each Other's Transcriptome in TripleSpecies Biofilms. **Microbial Ecology**, [S.I.], v. 87, n. 117, p. 1-13, 2024. DOI: 10.1007/s00248-024-02433-9

SOUZA, S. V.; MONTEIRO, P. B.; MOURA, G. A.; SANTOS, N. O.; FONTANEZI, C. T. B.; GOMES, I. A.; TEIXEIRA, C. A. Vaginal microbiota and the presence of *Lactobacillus* spp. as interferences in female fertility: a review system. **JBRA Assisted Reproduction**, [S.I.], v. 27, n. 3, p. 496–506, 2023. DOI: 10.5935/1518-0557.20230006.

STEINER, A. Z.; JUKIC, A. M. Z. Impact of female age and nulligravidity on fecundity in an older reproductive age cohort. **Fertility and Sterility**, [S.I.], v. 105, n. 6, p. 1584–1588.e1, 2016. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.02.028

SU, W.; GONG, C.; ZHONG, H.; YANG, H. Q.; CHEN, Y. Y.; WU, X.; JIN, J. J.; XI, H.; ZHAO, J. Vaginal and endometrial microbiome dysbiosis associated with adverse embryo transfer outcomes. **Reproductive Biology and Endocrinology**. [S.I.], v. 22, n. 111, 2024. DOI: 10.1186/s12958-024-01274-y

VAINAMO, S.; SAQIB, S.; KALLIALA, I.; KERVINEN, K.; LUIRO, K.; NIINIMAKI, M.; HALTTUNEN-NIEMINEN, M.; VIRTANEN, S.; NIEMINEN, P.; SALONEN, A.; HOLSTER, T. Longitudinal analysis of vaginal microbiota during IVF fresh embryo transfer and in early pregnancy. **Microbiology Spectrum**, v. 11, n. 6, e01650-23, 2023. DOI: 10.1128/spectrum.01650-23.

VICK, E. J.; PARK, S. H.; HIFF, A. K.; BROOKS, K. M.; FARONE, A. L.; FARONE, M. B. *Gardnerella vaginalis* triggers NLRP3 inflammasome recruitment in THP-1 monocytes. **Journal of Reproductive Immunology**, v. 106, p. 67–75, 2014. DOI: 10.1016/j.jri.2014.08.005

WANG, T.; LI, P.; BAI, X.; TIAN, S. L.; YANG, M.; LONG, D.; KUI, H.; ZHANG, S.; YAN, X.; ZHENG, Q.; LUO, P.; HE, C.; JIA, Y.; WU, Z. L.; QIU, H.; LI, J.; WAN, F.; ALI, M. A.; MAO, R.; LIU, Y. X. Vaginal microbiota are associated with in vitro fertilization during female infertility. **iMeta**. Austrália, v. 3, e185, 2024. DOI: 10.1002/imt2.185

WEISS, R. V.; CLAPAUCH, R. Female infertility of endocrine origin. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 58, n. 2, p. 144–152, mar. 2014. DOI: 10.1590/0004-273000003021

WEE, B.A.; THOMAS, M.; SWEENEY, E. L.; FRENTIU, F. D.; SAMIOS, M.; RAVEL, J.; GAJER, P.; MYERS, G.; TIMMS, P.; ALLAN, J.A.; HUSTON, W. M. A retrospective pilot study to determine whether the reproductive tract microbiota differs between women with a history of infertility and fertile women. **The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists**, [S.I.], v. 58, n. 3, p.341-348, jun. 2018. DOI: 10.1111/ajo.12754

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Infertility. Geneva: WHO, 2024. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility>. Acesso em: 27 maio 2025.

XIANG, N.; YIN, T.; CHEN, T. *Gardnerella vaginalis* induces NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis in macrophages and THP-1 monocytes. **Experimental and Therapeutic Medicine**, [S.I.], v. 22, n. 4, art. 1174, oct. 2021. DOI: 10.3892/etm.2021.10609

YANG, M. Q.; WANG, Z. J.; ZHAI, C. B.; CHEN, L. Q. Research progress on the application of 16S rRNA gene sequencing and machine learning in forensic microbiome individual identification. **Frontiers in Microbiology**, [S.I.], v. 15, 1360457, 2024. DOI: 10.3389/fmicb.2024.1360457

YOUNGE, N. Influence of infant microbiome on health and development. **Clin Exp Pediatr**, Seoul, v. 67, n. 5, p. 224-231, 2024. DOI: 10.3345/cep.2023.00598