

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – UnICEUB
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE
CURSO DE NUTRIÇÃO

A UTILIZAÇÃO DE PROBIÓTICOS PARA O CONTROLE DE
INFECÇÕES GINECOLÓGICAS

Isabella Chaves de Sant’Anna Gomes e Rebecca Stoll
Professor Orientador Ms. Maria Cláudia da Silva

Brasília, 2020.

Data de apresentação: 16 de dezembro de 2020.

Local:

Membro da banca: Cláudio Henrique Cerri e Silva
Dayanne da Costa Maynard

INTRODUÇÃO

Humanos são colonizados por trilhões de microrganismos como *Archaea*, bactérias, fungos e vírus, grupo este denominado microbiota. Estes microrganismos colonizam as superfícies ou cavidades como pele, cavidade oral e tratos respiratório, gastrointestinal e reprodutivo feminino. Há uma constante comunicação entre hospedeiro e microbiota, e essa interação pode moldar tanto a ecologia do microbioma, quanto a imunidade do hospedeiro (PALM et al., 2015).

Sabe-se que a composição da microbiota em um mesmo organismo e entre indivíduos é bastante variável: a diversidade e quantidade de bactérias pode denotar estados de equilíbrio ou desequilíbrio da microbiota, denominados, respectivamente, homeostase e disbiose. Por sua vez, o estado disbiótico pode estar associado à presença de patologias (DIOPE et al., 2019).

Estudos recentes, que utilizam principalmente técnicas moleculares de sequenciamento, buscam explorar a diversidade e a complexidade da microbiota humana. A distribuição de microbiomas encontrados entre alguns indivíduos são relevantes para a compreensão e rastreamento de perfis que tendem a estar relacionados a estados saudáveis ou patológicos (PALM, et al., 2015; HUTTENHOWER et al., 2012).

Segundo Saco & Moya (2019), as infecções ginecológicas têm alto grau de ocorrência e atingem mulheres em todo o mundo, tendo como um dos principais aspectos a alteração no perfil das bactérias e/ou fungos identificados na vagina, caracterizados como disbiose. A principal função da microbiota vaginal é a proteção da mucosa do tecido contra a colonização e proliferação de microrganismos patógenos (ÁLVAREZ- CALATAYUD et al., 2015).

Uma microbiota vaginal saudável é um fator determinante na prevenção de diversas infecções, inclusive as urinárias e aquelas causadas por Infecções Sexualmente Transmissíveis (ISTs). Seu desequilíbrio é uma das causas mais comuns ligadas a vulvo vaginites, vaginoses bacterianas e candidíase (SACO; MOYA, 2019; DIOPE et al., 2019).

O intestino e a vagina, por exemplo, apresentam microbiotas de aspectos distintos. Enquanto uma pequena diversidade de microbiota intestinal pode estar associada a quadros de inflamação e obesidade, na vagina, espera-se menor

diversidade em estados não patológicos (com prevalência de *Lactobacillus spp*) (HUTTENHOWER et al., 2012).

Ainda de acordo com Huttenhower et al. (2012), a elevação do pH vaginal em estados disbióticos esteve diretamente relacionado com maior diversidade do microbioma e redução de *Lactobacillus*. O crescimento de bactérias patogênicas, traz como consequência o aumento da atividade metabólica no ambiente vaginal.

Como terapia promissora para as desordens microbianas, estudos envolvendo a utilização de probióticos têm demonstrado resultados favoráveis na redução de vaginoses bacterianas, dentre outras patologias relacionadas aos tratos oral, digestório, urogenital, respiratório superior, além de prevenir a dermatite atópica e alergias alimentares em lactentes (FAO/WHO, 2001). Por definição, probióticos são “microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro” (WGO, 2017; ANVISA, 2018).

Para uma ação efetiva, microrganismos probióticos devem ser capazes de sobreviver à passagem pelo trato gastrointestinal e se proliferar no intestino. Isso significa serem resistentes ao ácido gástrico e capazes de crescer na presença de bile sob condições intestinais, podendo também, serem consumidos em alimentos que permitam sua sobrevivência desde a passagem pelo estômago até seu contato com a bile (FAO/WHO, 2001).

Probióticos e prebióticos vêm sendo testados na prevenção de algumas manifestações da síndrome metabólica, inclusive no excesso de peso, resistência insulinêmica, diabetes tipo 2 e dislipidemia (HOMAYOUNI et al., 2013; PALM et al., 2015; WGO, 2017). Estudos como esse são necessários para a avaliação dos possíveis efeitos de probióticos em condições extraintestinais.

A saúde do indivíduo é constantemente influenciada e determinada pela composição e aspectos de seu microbioma. O manejo dietético e o uso de probióticos apresentam potenciais resultados positivos no tratamento de patologias. Diante do exposto, este trabalho teve como objetivo primário apresentar a possibilidade da modulação do microbioma gastrointestinal e vaginal como coadjuvantes na prevenção ou tratamento de infecções ginecológicas. Como objetivos secundários desta revisão da literatura, pretendeu-se apresentar: as principais causas das infecções ginecológicas relacionando-as com disbiose intestinal; avaliar a possível relação da composição da microbiota intestinal na

prevenção ou tratamento das infecções vaginais e discutir possíveis tratamentos no controle das infecções vaginais em quadros recorrentes ou não.

METODOLOGIA

Tipo de estudo

Trabalho de revisão de literatura.

Metodologia

As literaturas pesquisadas foram artigos originais e artigos de revisão. A pesquisa por publicações foi realizada no período de março a dezembro de 2020. As publicações selecionadas obedeceram aos critérios por período de publicação entre 2000 e 2020.

A análise de dados foi realizada pela busca sistemática de artigos nos idiomas inglês, português e espanhol utilizando os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): probióticos (*probiotics; probióticos*), infecções ginecológicas (*gynecological infections; infecciones ginecológicas*), disbiose intestinal (*intestinal dysbiosis; disbiosis intestinal*), disbiose vaginal (*vaginal dysbiosis; disbiosis vaginal*), vaginite (*vaginitis; vaginitis*), vaginose (*vaginosi; vaginosis*), candidíase (*candidiasis; candidiasis*), microbiota intestinal (*gut microbiota; microbiota intestinal*), microbiota vaginal (*vaginal microbiota; microbiota vaginal*) e *Lactobacillus* (*Lactobacillus; Lactobacillus*). Foram utilizadas as bases de dados Scielo, PubMed e Google Scholar.

Análise de dados

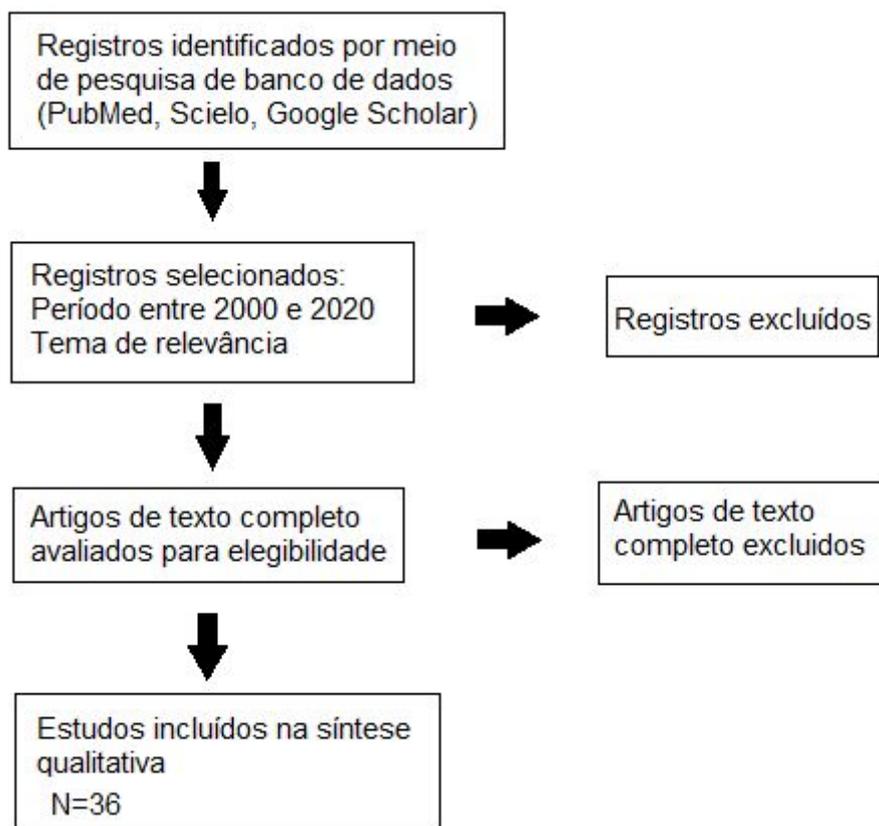
Foram selecionados artigos com conteúdos relevantes a respeito da microbiota vaginal e os fatores que alteram sua regulação provocando disbioses e, conseqüentemente, infecções ginecológicas. A composição e funcionamento da microbiota intestinal, bem como sua modulação na disbiose, e possível relação com a microbiota vaginal também foram pautas de investigação. Pesquisas sobre a influência da nutrição e os efeitos do consumo de alimentos e suplementos probióticos no tratamento de patologias relacionadas à microbiota vaginal foram considerados.

Como critérios de exclusão, foram descartados artigos apresentando título com patologias diferentes ao objeto de estudo. Registros fora do período de publicação e com temas não relacionados aos de interesse foram descartados. Após leitura e avaliação dos artigos selecionados, foram excluídas publicações com informações redundantes.

Após a seleção dos artigos foi realizada leitura crítica e integral dos estudos, levando em consideração a relevância dos assuntos identificados durante o período de pesquisa, foram então definidos os seguintes subtemas:

- Microbiota vaginal;
- Principais infecções vaginais;
- Principais causas das infecções vaginais;
- Utilização de probióticos para controle de vaginoses e vaginites.

A análise compreendeu a relação entre o uso de probióticos e a microbiota vaginal a partir da interpretação de conceitos, correlações e representações gráficas entre os dados apresentados nas pesquisas.



REVISÃO DA LITERATURA

A MICROBIOTA INTESTINAL

A microbiota intestinal é caracterizada por microrganismos e suas relações entre si e entre o hospedeiro. A comunidade microbiana intestinal é composta por bactérias, arqueas, fungos, vírus e protozoários; as bactérias predominantes do trato gastrointestinal pertencem principalmente aos Filos Firmicutes, Bacteroidetes e Actinobacteria (MAUKONEN, SAARELA, 2015).

A forma de parto influencia a formação da microbiota intestinal do recém-nascido. A primeira inoculação acontece por parto normal, no qual o microbioma vaginal e fecal da mãe entram em contato com o neonato, por *Lactobacillus spp.*, *Prevotella spp.* e *Sneathia spp.* Em cesarianas, no entanto, o primeiro contato com microrganismos ocorre através do toque com a pele de adultos, que apresenta espécies de *Staphylococcus*, *Corynebacterium* e *Propionibacterium* (PETERSON, et al., 2015).

O estilo de vida da gestante, que envolve alimentação, uso de medicamentos, ocorrência de infecções, além da idade gestacional, determinam a composição da microbiota intestinal do neonato. O leite materno rico em oligossacarídeos também possui importante atuação na formação da microbiota nos primeiros meses de vida da criança, somada à influência de fatores como o uso precoce de antibióticos, modulação do ambiente familiar e estresse físico e psicológico na infância. Tais condições podem afetar o desenvolvimento da diversidade microbiana na vida adulta (OSADCHIY; MARTIN; MAYER, 2019) que ocorrem, principalmente, ao longo dos três primeiros anos de vida (KAU et al., 2011).

A diversidade da microbiota se estabiliza na fase adulta e acompanha o indivíduo até seu envelhecimento, período ao qual ocorre a redução de diversidade e aumento interpessoal da variedade de espécies. No intestino, a microbiota apresenta variações interpessoais, porém tende a ser estável, apesar da interferência de fatores dietéticos e do uso de antibióticos. Perturbações agudas ou crônicas podem levar a quadros de disbiose, observados em importantes patologias, podendo a microbiota intestinal interferir positiva ou negativamente na saúde do hospedeiro, através de seu papel imunomodulador (PETERSON et al., 2015; VYAS; RANGANATHAN, 2012).

As funções da microbiota possuem fundamental significância para o equilíbrio da homeostase. A microbiota local funciona como uma barreira, onde microrganismos residentes concorrem com patobiontes por sítios de adesão e utilização de nutrientes na mucosa intestinal. Além disso, ocorre uma produção de bacteriocinas que funcionam como antibióticos, inibindo o crescimento de microrganismos patogênicos. A estimulação da produção de mucina nas células caliciformes encontrada no epitélio das mucosas é uma importante ação da microbiota intestinal, é através desta que ocorre a inibição da aderência de patobiontes (VYAS; RANGANATHAN, 2012).

O sistema imunológico do hospedeiro deve apresentar equilíbrio entre a microbiota comensal estável e sua capacidade de responder a interferências por patógenos indesejados. A homeostase intestinal, portanto, é o equilíbrio entre diferentes sinais da microbiota e uma resposta imunitária segura e tolerante ao hospedeiro (PETERSON, et al., 2015).

O intestino é um órgão metabolicamente adaptável, podendo ter sua atividade e predominância de espécies de microrganismos influenciados pelo perfil dietético. Dietas tipicamente ocidentais (ricas em açúcares e gorduras ou com alto teor de proteína animal) favorecem o crescimento de determinados gêneros/espécies. Enquanto que, em dietas vegetarianas, veganas ou “plant based” (pobres em gordura e proteína animal, ricas em amido, fibras e vegetais) foram observadas razões de perfis microbianos diferentes (PETERSON et al., 2015; MAUKONEN; SAARELA, 2015).

O intestino saudável apresenta mais de 90% de colonização por Firmicutes e Bacteroidetes, porém a baixa razão entre as espécies destes dois Filos (F/B) denotam estado de saúde positivo para o indivíduo (BAKER; AI-NAKKASH; HERBST-KRALOVETZ, 2017).

Bacteroidetes foram associados a dietas ricas em gordura e Prevotella a dietas ricas em carboidratos. As dietas ocidentais, em geral, reduzem Bacteroidetes e aumentam o crescimento de Firmicutes. As comunidades microbianas presentes em amostras fecais de indivíduos com dietas à base de vegetais foram diferentes das encontradas em indivíduos onívoros, que apresentaram redução de *Bacteroides spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *E. coli* e *Enterobacteriaceae* (MAUKONEN; SAARELA, 2015; PETERSON et al., 2015).

O consumo alimentar e as mudanças na alimentação ao longo dos anos são fatores cruciais na determinação de espécies colonizadoras do intestino, contribuindo com a síntese de vitaminas, principalmente do complexo B, absorção de minerais (ferro); síntese de triptofano, e com a produção de cofatores enzimáticos da atividade metabólica. Tanto situações de excesso quanto de deficiência nutricionais alteram a microbiota, e, como consequência, o sistema de defesa imune inato e adaptativo, in loco ou sistematicamente (KAU et al., 2011).

O crescimento e a atividade probiótica de lactobacilos e bifidobactérias, particularmente no cólon, acontece mediante a fermentação de prebióticos (fibras que são compostas por oligossacarídeos não digeríveis), e consequente produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) como butirato, propionato e acetato. O butirato, em particular, regula mecanismos celulares da mucosa intestinal, mantém a integridade da barreira epitelial e apresenta potencial anti-inflamatório e antioxidante (PATEL; DU PONT, 2015).

A individualização na prescrição de dietas (efeito modulador da predominância/redução de microrganismos), o reconhecimento de metabólitos secundários benéficos (como os AGCC produzidos no cólon), e a escolha de cepas probióticas podem apresentar resultados eficientes. Alternativas terapêuticas, como a bacterioterapia, combina potenciais efeitos dos probióticos e prebióticos, utilizados isoladamente ou em conjunto, que demonstraram ter possíveis efeitos benéficos secundários ao trato gastrointestinal e no controle de desordens inflamatórias e infecciosas (PETERSON et al., 2015; PATEL; DU PONT, 2015).

A MICROBIOTA VAGINAL

A microbiota vaginal é formada predominantemente por *Lactobacillus*, sendo estes associados a um microbioma saudável. Um ecossistema vaginal saudável é um fator determinante para a prevenção de infecções vaginais, até mesmo causadas por Infecções Sexualmente Transmissíveis (ISTs) e infecções urinárias (SACO; MOYA, 2019).

As espécies de microrganismos preponderantes que colonizam a vagina são os *Lactobacillus inners*, *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus jensenii*, (ÁLVAREZ-CALATAYUD et al., 2015; BOLTON, VAN DER STRATEN; COHEN, 2008) dentre outros grupos, incluindo *Gardnerella vaginalis*. (SACO;

MOYA, 2019). Dentre as espécies frequentes foi observado *L. salivarius* e *L. vaginalis*. Lactobacilos ambientais e colonizadores do trato digestório como *L. rhamnosus*, *L. casei* e *L. plantarum* (ÁLVAREZ-CALATAYUD et al., 2015).

As vaginoses bacterianas são os problemas mais comuns observados em quadros de disbiose, quando há o crescimento indesejado de bactérias anaeróbias em detrimento das cepas de *Lactobacillus*. A presença de tais quadros inflamatórios podem aumentar riscos relacionados à infertilidade e desfechos negativos na gravidez. O tratamento dos quadros infecciosos é muitas vezes realizado de maneira inespecífica, sem que seja investigado seu agente etiológico por meio de testes específicos e o grau de recorrência de infecções é considerado alto (VAN DE WIJGERT, 2014; VAN DE WIJGERT, 2020).

A composição da microbiota vaginal varia de acordo com o ciclo de vida da mulher, como o período do climatério. As flutuações de níveis hormonais, como o de estrogênio, é um dos aspectos preponderantes para a saúde da mulher, tendo este, influência sobre a integridade da barreira epitelial intestinal e regulação do aparelho reprodutivo feminino (regulação de pH, glicogênio e manutenção da flora vaginal). A diversidade da microbiota intestinal apresenta relação mútua com os níveis circulantes de estrogênio. O microbioma intestinal é mediador na secreção de β -glucuronidase, enzima que inibe a ligação de estrogênio a seus receptores que agem na homeostase de tecidos como o epitélio vaginal (BAKER; AI-NAKKASH; HERBST-KRALOVETZ, 2017).

Embora a vagina e o ânus sejam próximos, a diversidade de microrganismos presentes na vagina é bem menor quando comparada ao intestino. Ainda não está clara a razão pela qual isso acontece, porém, pode estar relacionada à baixa receptividade da vagina, diferente disponibilidade de nutrientes em comparação com o intestino e competição com organismos patógenos. O intestino e a vagina possuem alguns hospedeiros em comum, como *E. coli* e *Streptococcus*, indicando que existam receptores, nutrientes e tensões de oxigênio presentes para que esses organismos cresçam (CRIBBY; TAYLOR; REID, 2008).

Uma grande variedade de microrganismos que compõem a microbiota vaginal tem como origem o trato gastrointestinal, independente de hábitos de higiene do indivíduo (BARRIENTOS-DURÁN et al., 2020; BOLTON; VAN DER STRATEN; COHEN, 2008).

No estudo de Holanda et al. (2007), que coletaram amostras anal e vaginal de mulheres, a fim de se constatar a ocorrência de *Candida albicans* e não *albicans*. Os dados coletados sugeriram que as amostras anais que apresentaram resultado positivo para as espécies avaliadas apresentaram aumento significativo para a detecção em ambiente vaginal de *C. albicans*, sugerindo-se, portanto, uma provável contaminação vaginal a partir do ânus. A identificação de *C. albicans* nas culturas esteve mais associada a sintomas vaginais como prurido, eritema e coceira.

PRINCIPAIS INFECÇÕES VAGINAIS

Vaginoses e Vaginites

As infecções ginecológicas são queixas bastante frequentes entre mulheres e podem ser classificadas como vaginoses ou vaginites. São definidas pelo agente etiológico causador da enfermidade e por sinais clínicos. São consideradas como um problema recorrente entre as mulheres em idade reprodutiva, melhor caracterizadas por terem desordens de caráter polimicrobiano que somente pelo aspecto infeccioso ou inflamatório (HUANG et al., 2014; MUR PÉREZ et al., 2016).

As vaginoses são caracterizadas por infecções, inflamações ou mudanças da microbiota vaginal comumente causadas por *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides/Prevotella* e *Mobiluncus*. O aparecimento de exsudato esbranquiçado e homogêneo com presença de células da mucosa vaginal, pH superior a 4,5 e odor semelhante a peixe são característicos desta condição. Como um dos sintomas se tem a sensação de ardor e complicações deste quadro infeccioso podem levar a desfechos negativos na gravidez (SUÁREZ et al., 2015; SACO; MOYA, 2019).

As vaginites são caracterizadas por quadro inflamatório e podem se manifestar com sintomas semelhantes aos das vaginoses, além de ardor, dor durante a relação sexual e desconforto ao urinar. A evolução desta patologia pode causar inflamação pélvica, podendo gerar infertilidade. Os agentes etiológicos são comuns aos das vaginoses, além de clamídia e do protozoário *Trichomonas vaginalis*. A proliferação exacerbada de espécies de *Candida*, como *C. albicans*, *C. glabrata* e *C. tropicalis* pode levar a quadros patológicos em pH vaginal normal, abaixo de 4,5 (SUÁREZ et al., 2015).

PRINCIPAIS CAUSAS DAS INFECÇÕES VAGINAIS

A composição da microbiota e do ambiente vaginal é variável e dinâmica, tais mudanças podem ocorrer em função do ciclo de vida, etnia, fases do ciclo menstrual, gravidez, infecções, controle de natalidade e comportamento sexual. Além destes, outros fatores como o uso de antibióticos, higiene vaginal (incluindo duchas vaginais), ato sexual, contraceptivos, terapia hormonal (HUANG et al., 2014; HANSON et al., 2016; SACO; MOYA, 2019), fatores ambientais, estado nutricional (BOLTON; VAN DER STRATEN; COHEN, 2008), e ingestão de bebidas alcóolicas (NEGGERS et al, 2007).

Mulheres que mencionaram usar roupas íntimas apertadas e/ou sintéticas, com quadros alérgicos, ou que fazem uso de contraceptivos hormonais orais apresentam maiores chances de colonização por *Candida spp.* a ponto provocar a candidíase, que igualmente pode ser causada por outros fatores como *diabetes mellitus* e imunossupressão, esses últimos também descritos como fatores que levam a um quadro recorrente da infecção (HANSON et al., 2016; HOLANDA, et al., 2007).

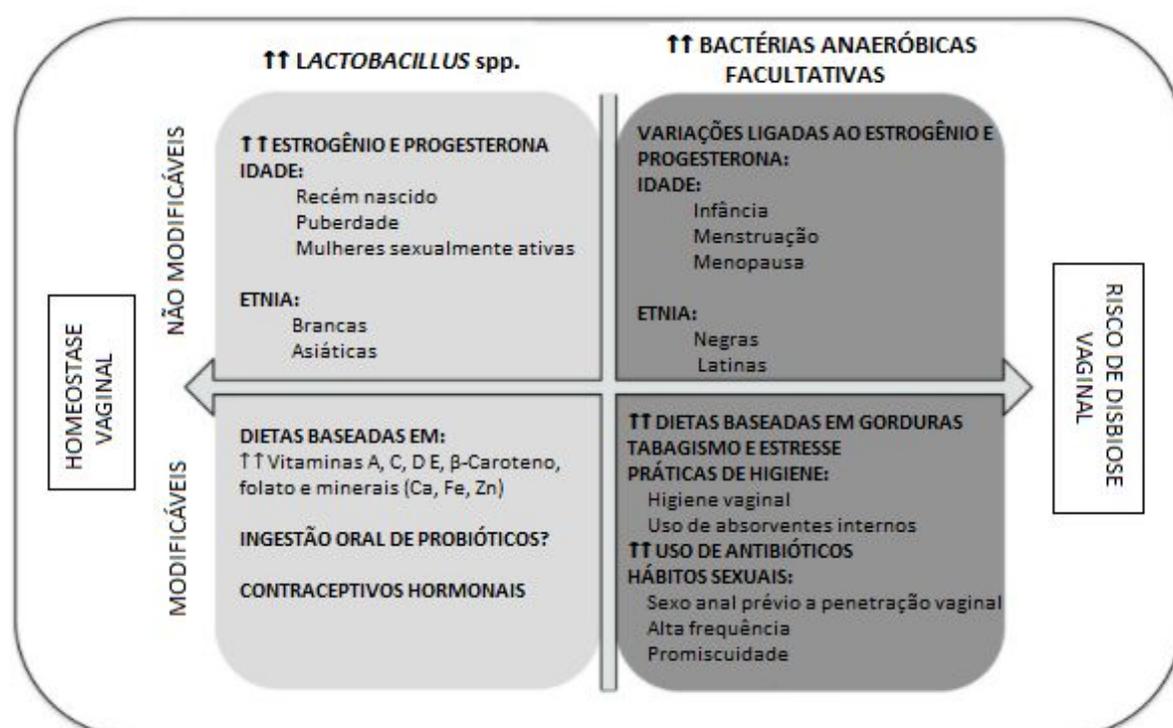
A alimentação também possui influência nos quadros de infecções ginecológicas. Neggers e colaboradores (2007) investigaram a associação entre a ingestão de nutrientes e a ocorrência de vaginoses bacterianas (VB) em 1521 mulheres afro americanas e não gestantes e concluíram que a ingestão aumentada de gorduras totais e de valor energético aumentavam o risco de VB e de VB severa. Em contrapartida, o aumento da ingestão de folato, vitamina A e cálcio poderiam estar associadas com menor risco de VB severa. Associações entre VB e outros micronutrientes não foram relatadas neste estudo e o consumo de proteínas foi inversamente proporcional à ocorrência de vaginoses. A alta ingestão de gorduras, principalmente saturadas, parece ter impactos sobre o pH e flora vaginal, e a modulação intestinal (função imunomoduladora), favorecendo o risco do aparecimento de VB.

O estudo de Tohill et al. (2007) avaliou 16 micronutrientes e seus valores séricos em diferentes condições ginecológicas. A amostra foi dividida em dois grupos: portadoras de HIV e não portadoras de HIV. Foi avaliada a prevalência de infecções ginecológicas como Candidíase, Tricomoníase, Papilomavírus (HPV), Vaginoses Bacterianas e lesões intraepiteliais escamosa em ambos os grupos, e

sua relação com deficiências nutricionais. As participantes apresentaram índices nutricionais abaixo da média americana em vários dos micronutrientes avaliados, independente da infecção por HIV. O beta-caroteno e as vitaminas A, C e E em maiores níveis séricos foram associados com um menor risco de vaginose bacterianas. Já nos casos de tricomoníase, maiores concentrações de alfa-caroteno estão relacionados com uma menor prevalência da doença. Mulheres com grandes concentrações de capacidade total de ligação de ferro foram relacionadas a uma maior prevalência de colonização por *Candida ssp*. O zinco também apresentou destaque quando relacionados à infecções virais por HPV: mulheres com maior nível do micronutriente na circulação sanguínea parecem apresentar menor risco da infecção.

Barrientos-Durán et al. (2020) buscaram correlacionar as diversas causas que podem favorecer a recorrência de vaginose (Fig. 1). Como uma das causas modificáveis está o padrão dietético. Destacou-se, ainda, a relevância da nutrição para a manutenção de uma microbiota vaginal saudável com dominância de Lactobacilos.

FIGURA 01- Fatores de risco modificáveis e não modificáveis associados com a homeostase e disbiose vaginal



Segundo Thoma et al. (2011), o perfil e a quantidade de carboidratos consumidos possuem relação direta com a resposta glicêmica do organismo. Foi observado que quadros hiperglicêmicos contínuos têm o potencial de desencadear danos oxidativos através da redução da defesa antioxidante endógena e aumento da inflamação devido à produção de espécies reativas de oxigênio. Concluiu-se que dietas com alta carga glicêmica podem afetar a resposta do hospedeiro à colonização bacteriana, e em particular, a patogênese da VB através do estresse oxidativo e função imunológica prejudicada. Mulheres portadoras de diabetes *mellitus*, principalmente aquelas que não fazem o controle glicêmico, são mais afetadas por infecções ginecológicas.

As dietas ricas em gorduras e em densidade calórica, em geral, são deficientes em micronutrientes e demonstram forte associação com VB. Este perfil dietético tem potencial de influenciar e alterar superfícies mucosas do trato gastrointestinal e reprodutivo modulando sua microbiota. Microrganismos encontrados no reto podem servir como potencial fonte de colonizadores para a microbiota vaginal (THOMA et al., 2011).

UTILIZAÇÃO DE PROBIÓTICOS PARA CONTROLE DE VAGINOSES E VAGINITES

A administração de probióticos para benefícios da saúde do hospedeiro e sua ação no sistema digestório, particularmente no intestino, é conhecida por seus efeitos imunológicos e não imunológicos. Dentre seus benefícios estão a digestão de alimentos, a capacidade de promover resistência à colonização, a regulação do trânsito intestinal, a normalização da microbiota, a imunomodulação e a melhora da resposta inflamatória (SOCIEDADE PORTUGUESA DE GINECOLOGIA, 2012; WGO, 2017).

Algumas cepas de microrganismos, isolados ou combinados, têm propriedades associadas a seus efeitos neurológicos, imunológicos e antimicrobianos. É importante reconhecer que alguns mecanismos da atividade probiótica podem ser semelhantes entre diferentes cepas, espécies ou gêneros e que estas características em comum para determinados benefícios sejam bem

elucidadas. Os gêneros mais conhecidos até o momento são *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* (WGO, 2017).

A aplicabilidade esperada dos probióticos e seus benefícios para o ambiente vaginal incluem sua capacidade de acidificação por ácido lático, para, então, se obter os efeitos positivos ao hospedeiro como as funções imunomoduladoras da mucosa; interferência na adesão de patógenos; produção de metabólitos antimicrobianos como as bacteriocinas, peróxido de hidrogênio; repopulação da microbiota vaginal após o antibioticoterapia; a capacidade de exclusão competitiva de espécies bacterianas patogênicas; coagregação e a suscetibilidade aos antibióticos (BELEN, 2017).

No estudo de Suárez e colaboradores (2015), são descritos efeitos benéficos do uso de probióticos como tratamento adjuvante após o uso de antibióticos comumente utilizados no tratamento de infecções vaginais, do trato urinário e fúngicas (candidíases), sendo apontados efeitos, inclusive, na prevenção de suas recorrências, por restabelecer a microbiota e o pH vaginal. Infecções vaginais por microrganismos colonizadores intestinais, como por exemplo, *E.coli*, podem ser evitadas pelo próprio pH vaginal ácido típico da flora vaginal predominante de *Lactobacillus*. As formas de administração de probióticos citadas pelos autores incluem a via oral ou vaginal. Por via oral, sugere-se administração de 1 bilhão de bactérias por dia, em um período de 15 a 30 dias, em número e frequência suficientes para que atravessem o trato gastrointestinal, apesar da ação do ácido gástrico estomacal e da bile.

Homayouni et al. (2014) explicam que, em mulheres saudáveis, assim como acontece nas contaminações urogenitais, os lactobacilos vaginais formam um biofilme protetor ao redor do reto e do períneo, desenvolvendo uma barreira de proteção contra organismos patogênicos. Os probióticos orais tem um possível mecanismo de ação similar ao da situação anteriormente citada, tendo em vista que os microrganismos, quando capazes de colonizar o intestino, teriam a mesma função protetora na vagina. Tal descrição foi corroborada com base na origem intestinal dos lactobacilos que colonizam a flora vaginal pós menarca.

As recomendações de uso devem ser reavaliadas de acordo com o objetivo do tratamento. Como agente de prevenção de infecções ginecológicas, por exemplo,

o período de administração de probióticos na fase pré-menstrual parece ser eficaz na alteração da flora e regulação do pH vaginal (SUÁREZ et al., 2015).

Para a escolha de probióticos para o tratamento de determinadas infecções, algumas cepas são preferíveis dependendo da patogenia de interesse. Análises in vitro demonstraram a eficácia de *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 para inibir a formação de biofilme de bactérias Gram-negativas patogênicas e *C. albicans*. *Lactobacillus reuteri* RC-14 foi efetivo contra Gram-positivas patogênicas como *staphylococci*, *enterococci* e *streptococci* (REID, 2008).

Após a revisão sistemática da microbiota molecular vaginal, realizada em 2014, uma nova publicação de Van de Wijgert et al. (2020) mostra que, ao contrário do tratamento feito com antibióticos, o uso de probióticos com predominância de lactobacilos vaginais apresentou efeitos benéficos e seguros quando se trata da integridade do microbioma do indivíduo e possível resistência dos patógenos induzidas pelo uso de antibióticos, sendo uma forma alternativa e segura ao tratamento convencional, mesmo quando utilizados a longo prazo. Os autores avaliaram quatro grupos de mulheres diagnosticadas com vaginose bacterianas (n=17, cada), após 7 dias de tratamento com metronidazol. O primeiro grupo (controle) teve apenas aconselhamento; o segundo, aconselhamento e uso intermitente de metronidazol; o terceiro, a administração de cápsulas vaginais contendo Lactobacilos e uma espécie de bifidobactérias; e ao quarto grupo foram administrando tabletes vaginais contendo somente espécies de *L. rhamnosus*. As participantes fizeram tratamento durante o período de dois meses e acompanhadas nos seis meses posteriores.

Os biofilmes bacterianos que são constituídos de bactérias patogênicas como *G. vaginalis* podem não ser totalmente eliminados pela ação de antibióticos, e que com frequência causam resistência bacteriana aumentando os casos de recorrência além de provocarem efeitos adversos como alterações gastrointestinais (vômitos, náuseas e diarreia) e podem ainda favorecer o aparecimento de candidíase ou outras VB, o que torna muitas vezes o tratamento ineficaz pelo reaparecimento dos sintomas logo após a interrupção do tratamento medicamentoso. Por isso a associação de antibióticos com probióticos e prebióticos pode ter resultados mais promissores (MACHADO et al., 2016).

Santamaría et al. (2017) avaliaram os efeitos de probióticos orais para tratamento coadjuvante de vaginose e candidíase, na prevenção de infecções vaginais de repetição e na recuperação e manutenção da microbiota vaginal, em que houve administração de uma ou duas doses diárias pelo período de 7 ou 14 dias de um suplemento alimentício contendo cepas de *L.crispatus*, *L.rhamnosus*, *L.jensenii*, *L. gasseri* e frutooligossacarídeos. Para a avaliação e discussão dos resultados da intervenção com probióticos foi considerado o grau de satisfação das mulheres participantes em relação a melhora do quadro e redução de recorrências. Mesmo com resultados heterogêneos, dependentes do tipo de patologia e dose/posologia, todos os grupos apresentaram efeitos benéficos em relação ao tratamento.

Mur Pérez et al. (2016) descreveram que o uso de probióticos concomitantes ao tratamento com antibióticos podem reduzir as chances de recorrência e melhorar o tempo de recuperação em mulheres com infecções vaginais. Contudo, ressalta que a grande variedade de probióticos testados ainda não tornam os resultados dos estudos, de fato, conclusivos.

Em estudo clínico duplo-cego randomizado, publicado por Laue et al. (2017), foram avaliados os efeitos da ingestão de iogurtes contendo cepas de *Lactobacillus* em uma amostra de mulheres com vaginose bacteriana. Cepas isoladas de gestantes saudáveis e selecionadas quanto a produção de peróxido de hidrogênio, utilização de glicogênio, tolerância a sais biliares e inibição do crescimento de patógenos, foram incorporadas a um iogurte. A amostragem do estudo foi de 36 mulheres, que apresentavam infecções vaginais frequentes, diagnosticadas por critério de Amsel. Os grupos foram divididos entre o de mulheres que ingeriram iogurte contendo microrganismos probióticos e outro que ingeriu placebo por 4 semanas. Os dois grupos foram tratados com metronidazol por 7 dias. Os resultados indicaram melhora no grau de recuperação das vaginoses bacterianas, odores e tendência a melhora no padrão da microbiota vaginal nas mulheres do grupo que ingeriu a bebida contendo microrganismos de efeito probiótico.

Foi observado por Martinez (2008) que a presença de Lactobacilos, por si só, não foi determinante para o não aparecimento de candidíase, porém que a ausência deles contribuem para o aparecimento de vaginoses bacterianas. Os resultados ratificaram que o uso de probióticos (*L. rhamnosus* GR-1 e *L. reuteri* RC-14) junto a medicamentos antimicrobianos tradicionais foi mais eficiente no tratamento de

candídiase vulvovaginal e vaginose bacterianas quando comparados ao tratamento somente com medicamentos (como fluconazol e tinidazol) e placebo. Nos grupos cujas mulheres foram consideradas saudáveis, o número de microrganismos era maior quando comparados a mulheres com infecções vaginais, entretanto, apresentavam as mesmas populações de microrganismos.

Deve-se ressaltar que o risco de efeitos adversos dos probióticos e simbióticos é considerado baixo para indivíduos saudáveis, com risco de infecções e potencial patogênico baixo a nulo (WGO, 2017). Seu uso é contraindicado em indivíduos imunossuprimidos ou com doenças de base graves, por risco de infecções bacterianas, como endocardites (SUÁREZ et al., 2015; CRIBBY; TAYLOR; REID, 2008). A World Gastroenterology Organisation (2017) recomenda evitar os quadros patológicos supracitados, porém, se utilizados, deve-se priorizar o uso às cepas e indicações com eficácia já comprovadas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Baseado na pesquisa realizada, o estudo poderá corroborar com a hipótese de que o uso de probióticos pode estar associado com o restabelecimento ou manutenção de um microbioma vaginal e intestinal saudável e consequente redução da incidência e recorrência de quadros infecciosos vaginais.

O manejo dietético associado ao uso de probióticos, prébióticos ou simbióticos podem trazer benefícios a imunidade do indivíduo, melhorando quadros associados a disbiose intestinal e infecções que acometem outros órgãos ou sistemas. Um número reduzido de estudos associa diretamente o estado nutricional com a ocorrência de infecções ginecológicas. É provável que este fato se deve à complexidade de identificar perfil alimentar, carências e deficiências nutricionais da amostra de indivíduos do estudo em questão, relacionando-as com a microbiota intestinal e vaginal.

Avaliando-se os dados dos experimentos citados neste estudo foi constatado que apesar de não ser tão recente assim, a conduta baseada em bacterioterapia ainda é pouco difundida. Os achados referentes ao uso de probióticos para controle de infecções ginecológicas são heterogêneos quanto ao tipo de estudo, cepas estudadas, amostra, número de Unidades Formadoras de Colônias (UFC), tempo de uso e quanto às patologias estudadas especificamente.

O entendimento sobre a interação entre microbiota e hospedeiro ainda não foi completamente compreendida, estudos tentam traçar um perfil de microrganismos a estados saudáveis ou patológicos. Desta forma, garantiriam a prescrição de cepas específicas para a modulação de uma microbiota saudável e então o tratamento, prevenção e/ou redução de recorrências de infecções ginecológicas.

Salienta-se que um número maior de estudos se faz necessário para a obtenção de dados mais concretos, entretanto a mudança em condutas tradicionais que se baseiam na prescrição de antibioticoterapia isoladamente, poderia ser reavaliada. Como forma complementar ao tratamento, a prescrição de probióticos e/ou prebióticos, combinadas ao manejo dietético, deveriam ser considerados com maior frequência, pensando na saúde da mulher de forma holística.

REFERÊNCIAS

ÁLVAREZ-CALATAYUD, G. et al. La microbiota en la mujer; aplicaciones clínicas de los probióticos. **Nutrición Hospitalaria**, Madrid, v. 32, n. 1, p. 56-61, 2015. ISSN 0212-1611. Disponível em: <<https://www.redalyc.org/pdf/3092/309243316011.pdf>>. Acesso em: 11 de set. de 2020.

ANVISA. **Resolução da Diretoria Colegiada N. 243 de 26 de julho de 2018**. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3898888/RDC_243_2018_.pdf/0e39ed31-1da2-4456-8f4a-afb7a6340c15> Acesso em: 12 mai. de 2020.

BAKER, J. M; AL-NAKKASH, L; HERBST-KRALOVETZ, M.M. Estrogen–gut microbiome axis: Physiological and clinical implications. **Maturitas**, Phoenix, v. 103, p. 45-53, Set. 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28778332/>> . Acesso em: 07 de out. de 2020.

BARRIENTOS-DURÁN, A. et. al. Reviewing the Composition of Vaginal Microbiota: Inclusion of Nutrition and Probiotic Factors in the Maintenance of Eubiosis. **Nutrients** **2020**, Granada, v. 12, issue 2, n. 419, fev. 2020. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2072-6643/12/2/419>>. Acesso em: 13 de abr. de 2020.

BELEN, J. D.K; La microbiota en la mujer: Rol de los probióticos como complemento terapéutico en las infecciones vaginales durante la edad reproductiva. **Unidad Académica de Ciencias Químicas y de la Salud**, Machala, 2017. Disponível em: <<http://186.3.32.121/bitstream/48000/11864/1/JUCA%20DELGADO%20KERLY%20BELEN.pdf>>. Acesso em: 13 de set. de 2020.

BOLTON, M.; VAN DER STRATEN, A.; COHEN, C.R. Probiotics: potential to prevent HIV and sexually transmitted infections in women. **Sex Transm Infect**, San Francisco, v. 35, n.3, p. 214-225, 2008. Disponível em: <https://journals.lww.com/stdjournal/Fulltext/2008/03000/Receptivity_for_Probiotic_Products_Among.2.aspx>. Acesso em: 30 de ago. de 2020.

CRIBBY, S; TAYLOR, M; REID, G. Vaginal microbiota and the use of probiotics. **Interdiscip Perspect Infect Dis**, London, v. 2008, art. 256490, 2008. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2662373/>>. Acesso em: 04 de nov. de 2020.

DIOP, K. et al. Exhaustive Repertoire of Human Vaginal Microbiota. **Human Microbiome Journal**. Human Microbiome Journal, Marseille, FR, v. 11, jan. 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2452231718300277?dgcid=rss_sd_all>. Acesso em: 12 de mai. de 2020.

HANSON, L. et al. Probiotics for Treatment and Prevention of Urogenital Infections in Women: A Systematic Review. **Journal of Midwifery & Women's Health**, Milwaukee, p. 339-355, mai. 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27218592/>>. Acesso em: 30 de set. de 2020.

HOLANDA, A. A. R. D. et al. Candidíase vulvovaginal: sintomatologia, fatores de risco e colonização anal concomitante. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Natal, v. 29, n.1, p. 3-9, 2007. Disponível em: <<https://www.scielo.br/pdf/rbgo/v29n1/a02v29n1.pdf>>. Acesso em: 29 de set. de 2020.

HOMAYOUNI, A. et al. Effects of Probiotics on the Recurrence of Bacterial Vaginosis: A Review, **Journal of Lower Genital Tract Disease**, Tabriz, v. 18, p. 79-86, jan. 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24299970/>>. Acesso em: 09 de nov. de 2020.

HUANG, B. et al. The Changing Landscape of the Vaginal Microbiome. **Clinics in Laboratory Medicine**, Richmond, v. 34, p. 747-761, dez. 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25439274/>>. Acesso em: 08 de set. de 2020.

HUTTENHOWER, C. et al. The Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. **Nature**, Boston, v.486, p. 207-214, 2012. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nature11234>>. Acesso em 14 abr. de 2020.

KAU, A. L. et al. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. **Nature**, New Haven, v. 474, 7351, p.327-336, jun. 2011. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3298082/>> Acesso em: 22 de out. de 2020.

LAUE, C. et al. Effect of a yoghurt drink containing *Lactobacillus* strains on bacterial vaginosis in women – a double-blind, randomised, controlled clinical pilot trial. **Beneficial Microbes**, Kiel, v. 9, n. 1, p. 35-50, 2018. Disponível em: <<https://www.wageningenacademic.com/doi/10.3920/BM2017.0018>> Acesso em: 30 abr. 2020.

MACHADO, D. et al. Bacterial Vaginosis Biofilms: Challenges to Current Therapies and Emerging Solutions. **Front Microbiol**, Braga, PT, v. 6, art. 1528, jan. 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26834706/>> Acesso em: 23 de nov. de 2020.

MAUKONEN, J; SAARELA, M. Human gut microbiota: Does diet matter?. **Proceedings of the Nutrition Society**, London, v. 74, n. 1, p. 23-36, 2015. Disponível em: <<https://www.cambridge.org/core/journals/proceedings-of-the-nutrition-society/article/human-gut-microbiota-does-diet-matter/A069D5A0FBC901E7272E9F4C1A3E5C75>> Acesso em: 27 de set. de 2020.

MARTINEZ, R. C. R.. Efeito da utilização de culturas lácticas probióticas na microbiota vaginal de pacientes acometidas por infecções bacterianas e fúngicas. 2008. **Tese (Doutorado em Biociências Aplicadas à Farmácia)** - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2008. Acesso em: 22 de out. de 2020.

MUR PÉREZ, A. M. et al. Uso de probióticos en las vaginosis bacterianas. **SEMERGEN - Medicina de Família**, Zaragoza, v. 43(5), p. 394–398, 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1138359316302131>> Acesso em: 12 mai. de 2020.

NEGGERS, Y. H. et al. Dietary intake of selected nutrients affects bacterial vaginosis in women. **The Journal of nutrition**, v. 137, n.9, p. 2128-2133, 2007. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17709453/#:~:text=We%20conclude%20that%20increased%20dietary.the%20risk%20of%20severe%20BV.>> Acesso em: 15 de out. de 2020.

OSADCHIY, V.; MARTIN, C. R.; MAYER, E. A. The Gut-Brain Axis and the Microbiome: Mechanisms and Clinical Implications. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, Los Angeles, v. 17, p. 322-332, jan. 2019. Disponível em: <[https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(18\)31081-4/abstract](https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(18)31081-4/abstract)> Acesso em: 17 de set. de 2020.

PALM N. W.; DE ZOETE M.R.; FLAVELL, R. A. Immune-microbiota interactions in health and disease. **Clin Immunol**, New Haven, v.159, n. 2, p.122–127, ago. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4943041/>> Acesso em: 02 abr. 2020.

PATEL, R; DUPONT, H. L. New Approaches for Bacteriotherapy: Prebiotics, New-Generation Probiotics, and Synbiotics. **Clinical Infectious Diseases**, Houston, v. 60, supl. 2, p. 108-121, mai. 2015. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/60/suppl_2/S108/379916> Acesso em: 14 de out. de 2020.

PETERSON, C.T. et al. Immune homeostasis, dysbiosis and therapeutic modulation of the gut microbiota. **Clinical and experimental Immunology**, La Jolla, v. 179, n. 3, p. 363-377, 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25345825/#:~:text=Immune%20homeostasis%20is%20achieved%20and.and%20host%20mucosal%20immune%20system.&text=The%20potential%20of%20microbiome%2Dbased,disease%20is%20of%20great%20interest.>>> Acesso em: 13 de set. de 2020.

REID, G. Probiotic Lactobacilli for urogenital health in women. **J Clin Gastroenterol**, v. 42, p.S234-S236, 2008. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18685506/>> Acesso em 25 de nov. 2020.

SACO, G.M.; MOYA, J. M. G. Update on vaginal infections: Aerobic vaginitis and other vaginal abnormalities. **Prog Obstet Ginecol**, Zaragoza, v. 62(1), p.72-78, 2019. Disponível em: <https://sego.es/documentos/progresos/v62-2019/n1/15-RC-infecciones-vaginales_ING.pdf/> .Acesso em: 02 de abr. de 2020.

SANTAMARÍA, A, O. et al. Estudio PROBIT sobre la utilización de probióticos orales en las infecciones vaginales. **Nutr. clín. diet. hosp**, Barcelona, v.37(4), p. 60-68,

2017. Disponível em: <<https://revista.nutricion.org/PDF/ORLEANS.pdf>> Acesso em: 17 de nov. de 2020.

SOCIEDADE PORTUGUESA DE GINECOLOGIA. **Revisão dos Consensos em Infecções Vulvovaginais.** Março, 2012. Disponível em: <http://www.spginecologia.pt/uploads/revisao_dos_consensos_em_infecoes_vulgovaginais.pdf> Acesso em: 04 de nov. de 2020.

SUÁREZ E. et al. La microbiota vaginal: composición y efectos beneficiosos. **Consenso sobre usos de los probióticos en Ginecología.** Universidad de Oviedo, 2015. Disponível em: <http://semipyp.es/pdf/pub/probiot_vaginales.pdf> Acesso em: 08 de set. de 2020.

TOHILL, B.C. et al. Nutritional biomarkers associated with gynecological conditions among US women with or at risk of HIV infection. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Atlanta, v. 85, art. 5, p. 1327–1334, mai. 2007. Disponível em: <<https://academic.oup.com/ajcn/article/85/5/1327/4632967>> Acesso em 24 de nov. de 2020.

THOMA, M.E. et al. Bacterial Vaginosis Is Associated with Variation in Dietary Indices, **The Journal of Nutrition**, Rockville, v. 141, art. 9, p. 1698–1704, set. de 2011. Disponível em <<https://academic.oup.com/jn/article/141/9/1698/4743473>>. Acesso em: 04 de nov. de 2020.

VAN DE WIJGERT, J. H. H. M. et al. The vaginal microbiota: what have we learned after a decade of molecular characterization? **PLoS One**, Liverpool, v. 9, art. 8, p. e105998, ago. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4141851/>> Acesso em: 10 de nov. de 2020.

VAN DE WIJGERT, J. H. H. M. et al. Intermittent Lactobacilli-containing Vaginal Probiotic or Metronidazole Use to Prevent Bacterial Vaginosis Recurrence: A Pilot Study Incorporating Microscopy and Sequencing. **Scientific reports**, Liverpool, v. 10, art.1, p. 3884, mar. 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7054572/>> Acesso em: 12 mai. de 2020.

VYAS, U.; RANGANATHAN, N. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: gut and beyond. **Gastroenterol Res Pract**, Pensilvânia, v. 2012, art. 872716, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3459241/pdf/GRP2012-872716.pdf>> Acesso em: 17 de set. de 2020.

WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANIZATION - WGO. Diretrizes Mundiais da Organização Mundial de Gastroenterologia. **Probióticos e prebióticos**. fev. 2017. Disponível em: <<https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-portuguese-2017.pdf>> Acesso em: 31 mar. de 2020.

WHO/FAO. Health and Nutrition. **Probiotics in food Health and nutritional properties and guideline for valuation**. Córdoba, Argentina, out. 2001. Disponível em: <<http://www.fao.org/3/a-a0512e.pdf>> Acesso em: 31 mar. de 2020.