



Universidade Federal
de Ouro Preto

Universidade Federal de Ouro Preto
Instituto de Ciências Exatas e Biológicas



Microbiota no trato genital feminino inferior

Jennefer Aparecida do Nascimento Gonçalves

Ouro Preto, MG

Julho de 2018

Jennefer Aparecida do Nascimento Gonçalves

Microbiota no trato genital feminino inferior

Trabalho de conclusão de curso apresentado
à Universidade Federal de Ouro Preto, como
parte das exigências da disciplina de
Monografia II, sob a orientação da Professora
Dra. Claudia Martins Carneiro

Área de conhecimento Citopatologia

Ouro Preto, MG

Julho de 2019



Universidade Federal de Ouro Preto
Instituto de Ciências Exatas e Biológicas
Departamento de Ciências Biológicas

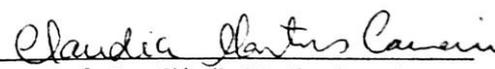


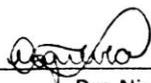
Ata da Banca Examinadora de Defesa de Monografia Intitulada:

"Microbiota no trato genital feminino inferior"

Aos 10 dias do mês de julho de 2019, as 14:00 horas, no sala 201 do CEAD, UFOP, reuniu-se a Comissão examinadora da Monografia da aluna Jennefer Aparecida do nascimento Gonçalves. A defesa pública de monografia iniciou-se pela apresentação oral feita pela candidata e, em seguida, argüição pelos membros da banca. Ao final, os membros da banca examinadora reuniram-se e declararam a candidata Aparecida com a nota 9,5.

Membros da Banca Examinadora


Profa Dra. Cláudia Martins Carneiro
Orientadora (Dep. Análises Clínicas, EF-UFOP)



Dra Nivia Carolina Nogueira de Paiva
Examinadora (NUPEB-UFOP)



Dra. Katia da Silva Fonseca
Examinadora (NUPEB/UFOP)

À minha avó Margarida, meu maior exemplo, inspiração e motivação para continuar lutando e à minha mãe, meu maior exemplo de perseverança e de coragem, a quem muito amo e devo tudo.

Agradecimento

Ao meu maior amor, Deus, por ser o motivo, meio e fim de tudo, sem Ele nada nunca é possível. Só Nele encontro meu sustento e coragem. À virgem Maria minha rainha, e formosura por ser colo e caminho ao céu.

À minha avó Margarida, meu maior tesouro, a quem devo tudo que sou. À minha mãe Aparecida que trilhou e acreditou nos meus sonhos, que me ensinou a lutar e a nunca desistir essa conquista é NOSSA. Ao meu Pai Amarildo e Irmão José por todo amor e compreensão.

A Luan meu marido e lugar no mundo, obrigada pelo apoio, paciência e dedicação em todos os momentos. (Eu te amo).

Agradeço aos Meus Avós, tios, tias, primos, primas, sogros e cunhadas pelo amor e carinho.

À minha irmã-amiga Tiara por dividir comigo as lutas e por ser sempre o ombro amigo. Aos amados amigos Valtair, Tefinha, Humberto, Joyce Amanda, Gean, Ranny, Canarinho, Tati, Lets, Renan, Tati Preta, Lucas, Giselda, Anderson, Rodolfo, Luciene, Leozinho, Cristiano Silva, Valéria e a Mãe-madrinha Rita por todo amor, por serem mão de Deus na minha vida. À minha pequena afilhada Anna Liz por ser como um raio de sol nas nossas vidas.

Aos meus aMURes em especial ao MUR-OP por me ensinar a sonhar e ser caminho diário até Deus. Ao Padre Magno e Padre Danival por serem o amor de Deus na terra. Ao coral São PIO X meu agradecimento por serem a voz do Senhor.

À Republica Grande Família por ser um lugar que posso chamar de lar.

Ao Lapac especialmente ao setor de citologia. À professora Cláudia e ao Professor Roney meu agradecimento pelo apoio e ensinamentos.

Ao DEBIO na pessoa de seus professores e servidores minha gratidão por me ensinarem que a Universidade pode ser um lugar de amizade e respeito.

Por fim, minha eterna gratidão a todos que colaboraram direta ou indiretamente para este passo.

"Milagres não são contrários à natureza, mas apenas contrários ao que nós sabemos sobre a natureza." Santo Agostinho

Microbiota em esfregaços cérvico vaginais

RESUMO: A região vaginal apresenta um ecossistema complexo e sua microbiota desempenha papel fundamental na manutenção e preservação da saúde. A flora vaginal é predominante de *Lactobacillus spp* responsável direto pela manutenção do PH ácido e controle de espécies danosas. As infecções causadas por alterações da microbiota vaginal estão entre as principais causas da procura dos atendimentos médicos. Podendo gerar graves problemas de saúde como aborto, doença inflamatória pélvica e infertilidade.

Objetiva analisar a produção científica sobre microbiota em esfregaços cérvico vaginais a fim de estabelecer uma relação causal de alterações de flora com a colonização por microrganismos patógenos. O presente trabalho tem caráter de revisão de literatura integrativa, de artigos publicados nos anos de 2002 a 2019 e foi embasado no método apontado por Cooper, onde resultados primários de pesquisas são reunidos a fim de explicar um fenômeno mais abrangente.

Conclui-se que as infecções vaginais estão ligadas intimamente a presença da flora natural, comportamento sexual e a higiene da região vaginal. Medidas sexuais educativas são necessárias para todas as mulheres, em especial para adolescentes, idosas e mulheres que tem relação com mulher. Entende-se ainda a importância dos tratamentos medicamentosos e probióticos, estes por sua vez têm se mostrado eficaz como método de prevenção e de combate a infecções microbiológicas.

Palavras-chave: citologia, microbiologia, lactobacilos

Orientador: Cláudia Martins Carneiro

Aluna: Jennefer Aparecida do Nascimento Gonçalves

Microbiota em esfregaços cérvico vaginais

ABSTRACT: The vaginal presents a complex ecosystem and its microbiota plays a key role in maintaining and preserving health. The predominant vaginal flora of *Lactobacillus spp.* is directly responsible for the maintenance of acidic PH and control of harmful species. The imbalances of this flora result in cervicovaginal infections known as Vulvovaginitis, cervicites and vaginosis. These infections have a range of associated agents that can be parasites, viruses, fungi and bacteria and the diagnosis of the causative agent is of vital importance for the treatment of women and for definitions of health practices.

Infections caused by changes in the natural vaginal flora are among the main causes of the demand for medical care. It can generate serious health problems, like abortion, pelvic inflammatory disease, and infertility.

It aims to analyze the scientific production on microbiological flora in cervicovaginal smears in order to establish a causal relation of flora changes with colonization by pathogenic microorganisms, being an alert for possible modifications of conducts in collective health and corroborate for a more humanized health practice. The present work will have the character of an integrative literature review based on the method pointed out by Cooper where primary results of primary research are gathered in order to explain a more comprehensive phenomenon.

It's concluded that vaginal infections are highly related to the presence of natural flora, sexual behavior and vaginal hygiene. Sexual education measures are necessary for all women, specially young and elderly women and also homossexual. It's rrelevant to note the importance of medical treatments and probiotics, those proving to be an effective method of prevention and suppressing of microbiological infections

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Número de artigos encontrados do tema nas plataformas de pesquisas.....	27
Tabela 2 - Incidência de infecções cervicovaginais.....	30

Lista de Abreviaturas e siglas

VB- Vaginose Bacteriana

TV- *Trichomonas vaginalis*

pH- Potencial hidrogeniônico

JEC- Junção escamocolunar

HIV- Vírus da Imunodeficiência adquirida

DIU- Dispositivo Intra-uterino

VC- Vaginose Citolítica

HPV- Papiloma Vírus Humano

PCR- Reação em cadeia da polimerase

IST- Infecções Sexualmente Transmissíveis

Lista de Figuras

Figura 1- Sistema Reprodutor Feminino.....	7
Figura 2- Colo Uterino.....	7
Figura 3- Alterações de flora.....	15

Sumário

1.Introdução	7
1. 1 Anatomia do aparelho reprodutor feminino	7
1.2 Microbiologia Clínica	11
1.2.1 Cervicites, vaginites, vaginoses bacterianas.....	11
1.3 Imunidade vaginal	13
1.4 Desequilíbrio da flora normal	14
1.5 Agentes Infecciosos	16
1.6 Métodos diagnósticos para infecções microbiológicas.....	20
2 Objetivo	25
2.1 Objetivo geral	25
2.2 Objetivos específicos	25
3 Material e Métodos	26
4 Resultados e Discussão	28
4.1 Incidência dos tipos de flora cérvico vaginal	28
4.2 Diagnóstico citológico de microbiota	31
4.3 Microbiota alterada como cofator para lesão epitelial	32
4.3 Resposta Imune	34
4.4 Flora lactobacilar prevenção de lesões.....	34
4.5 Tratamento com antibióticos ou antifúngicos	36
4.6 Métodos de prevenção de alterações da flora	37
4.7 Vaginose bacteriana e comportamento sexual	39
4.8 Alterações de flora em gestantes e parturientes.....	41
4.9 Reservatórios extravaginais e alterações de flora cérvico vaginal	42
4.10 Hábitos de Higiene e consumo	42
5 Conclusão	46
6 Referências	47

1.Introdução

1.1 Anatomia do aparelho reprodutor feminino

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

Os ovários são o órgão produtores dos folículos compostos predominantemente por epitélio germinativo e estroma, e eles podem ser divididos em córtex, onde, encontram-se os folículos, medula e hilo. Os ovários são envoltos parcialmente pelas fimbrias que compõem as trompas uterinas.

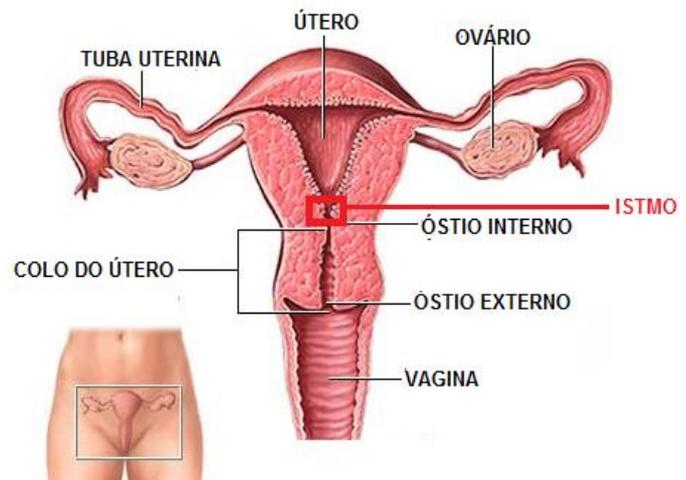


Figura 1- Sistema Reprodutor Feminino. Disponível em <http://www.boqnews.com/vida/cancer-a-importancia-dos-exames-ginecologicos/attachment/colo-de-utero/>

Estas, são tubos ocos que podem ser divididas nas regiões: uterina, istmo, ampola e infundíbulo; e são responsáveis pelo transporte do óvulo do ovário ao útero (FERNANDES et al., 2002).

O útero é um órgão oco localizado no abdômen, revestido por membrana fibromuscular e dividido em fundo, corpo e colo. O colo uterino pode ser dividido em ectocérvice e endocérvice, sendo suas margens inferiores contínuas ao canal vaginal e as superiores ao corpo do útero (JUNQUEIRA et al., 2017).

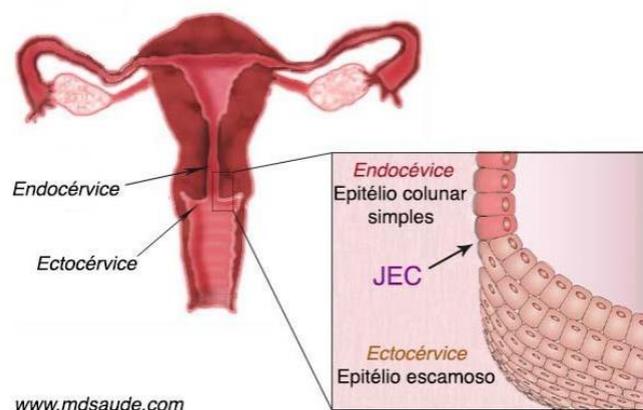


Figura 2 - Colo uterino e sua divisão. Disponível em: <http://www.boqnews.com/vida/cancer-a-importancia-dos-exames-ginecologicos/attachment/colo-de-utero/>

A ectocérvice é a parte externa do útero, recoberta por epitélio escamoso estratificado não queratinizado, sensível a hormônios. A região da endocérvice é revestida por

epitélio colunar cilíndrico e o ponto de encontro entre ectocérvice e endocérvice é a junção escamocolunar (JEC) (SILVA, 2017).

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

A mucosa da vagina é revestida por epitélio pavimentoso escamoso com quatro camadas, rica em glicogênio. O epitélio escamoso tem tecido lábil com contínua renovação, com células escamosas maduras com núcleos picnóticos e células jovens com núcleos maiores (SOUZA, 2009)

A região vaginal é colonizada por diversos microrganismos apresentando por isso um ecossistema complexo. A microbiota desempenha um papel fundamental na manutenção e preservação da saúde. De acordo com Neto (2012) a flora vaginal normal é composta por fungos, peptococcus e bactérias aeróbicas e anaeróbicas facultativas comensais, com predominância de lactobacilos. Esta composição pode se alterar durante a vida da mulher por alterações hormonais, idade e período do ciclo menstrual.

A fragilidade do trato genital feminino a infecções se deve a diversos fatores, entre os quais: a atividade sexual, número de parceiros sexuais, fase do ciclo menstrual, imunidade, fatores socioeconômicos, idade e a localização anatômica do trato genital feminino (WEBER, 2016).

Segundo Slomski (2010), um fator relevante para as alterações microbiológicas da flora vaginal é a alta frequência de relações sexuais, isso se deve ao acúmulo de sêmen no epitélio vaginal, entrada de bactérias alheias ou por microtraumas da mucosa. O aumento do número de parceiros também é um fator relevante para a ocorrência de infecções, devido a este fato a mulher tem uma alta exposição a diferentes microrganismos patogênicos ou não, aumentando o risco de contágio.

Durante o ciclo menstrual há diversas mudanças nos níveis hormonais. A vagina é estéril entre 12 a 24 horas após o nascimento, após há o surgimento de estafilococos, enterococos e difiteróides que são adquiridos da mãe durante o parto, ao nascimento há aumento do nível de estrógeno advindo da circulação materna e por volta do terceiro dia de vida há colonização por Lactobacilos o que ocasiona a diminuição do pH e este estado permanece até 10 dias de vida (SOUZA, 2011).

As alterações na vida da mulher ocorrem em função da idade e fase sexual, elas podem ser infância, adolescência, mulheres jovens, grávidas, idosas no climatério. Na infância a flora vaginal é marcada por uma baixa hormonal que gera uma variação do pH para neutro e alcalino, já durante a puberdade há estímulo de estrogênio com acúmulo de glicogênio e diminuição do pH (SOUZA, 2011).

Mulheres com idade inferior a 24 anos têm mais chances de apresentar infecções devido a condições hormonais e comportamentais, pois mulheres mais jovens tem maior probabilidade de maior número de parceiros e relações sem proteção também favorecendo as infecções (LUPPI, 2011).

As mulheres em idade fértil apresentam variações de estrógeno, que ocasionam variação mucosa (Glass, 2005). Na fase folicular ocorre aumento da espessura do epitélio, durante a ovulação há espessamento do epitélio com aumento do glicogênio e na fase secretora ocorre descamação celular com conseqüente diminuição da mucosa.

A gestação é um momento da vida da mulher, está época é marcada por alterações significativas de hormônios principalmente a partir do terceiro semestre onde ocorre aumento da progesterona e das células intermediárias, no final da gestação há aumento do glicogênio e da acidez. Após a gestação o epitélio sofre regressão, com redução da camada intermediária e modificação do pH para neutro e alcalino. No puerpério tardio ocorre atrofia vaginal ocorrendo mudanças profundas da microbiota vaginal (SOUZA, 2011).

Oliveira e Souza (2011) relatam que o climatério é outro período da vida da mulher com intensas alterações, onde há diminuição do estrógeno, com redução da camada intermediária, diminuição do glicogênio o que acarreta aumento do pH. O epitélio vaginal apresenta perfil atrófico com poucas células intermediárias e raras superficiais.

Dentre as fragilidades, a imunidade apresenta-se como fator determinante para a instalação de doenças. A mucosa desempenha um papel no sistema imune do trato genital feminino com mecanismos da imunidade inata e populações de linfócitos, essas concentrações de linfócitos alteram durante o ciclo menstrual. Anticorpos são produzidos na submucosa, há predomínio de IgG no fluido vaginal embora IgA seja produzido em maiores concentrações. A IgA tem capacidade de interferir na aderência de microrganismos a mucosa, mas não há ação bactericida (SOUZA, 2009).

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

Outras condições fisiológicas e comportamentais podem influenciar na vulnerabilidade das alterações da flora cérvico vaginal normal, por alterar, entre outras condições, o PH e a imunidade. São eles: antibióticos, menstruação, pós-coito, imunossupressores, HIV, menopausa, diabetes, quimioterápicos, DIU, uso prolongado de absorventes internos, uso de ducha vaginal, gravidez e contraceptivo oral (POSSER, 2016).

Os antibióticos podem alterar também a homeostase da flora vaginal, em especial os de amplo espectro, pois eles interferem na manutenção da flora residente (GIRALDO et al., 2005). Os antibióticos podem induzir perturbações na microflora e podem desencadear proliferação seletiva de microrganismos prejudiciais. Devido as alterações nos níveis hormonais ocorridos na menstruação pode haver alterações dos microrganismos vaginais pela mudança do substrato e pela mudança de pH ocasionada pelo sangue menstrual (LINHARES, 2010).

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

O uso de imunossupressores pode alterar as concentrações da flora vaginal. Assim como a imunodeficiência adquirida que pode criar condições adequadas para a proliferação dos microrganismos e facilitam formas mais invasivas (LINHARES, 2010).

Em mulheres menopausadas o epitélio fica atrófico, e essa condição facilita reações inflamatórias (SCHNEIDER apud CHIUCHETTA, 2002)

Os quimioterápicos, radiação e traumas causam danos no epitélio, esses danos podem gerar modificações no epitélio ocasionando processos inflamatórios (BONFIGLIO apud CHIUCHETTA, 2002)

Segundo Gonzalez Pedraza et al. (2004) o uso de DIU pode ser um fator de susceptibilidade a vaginose bacteriana por um predomínio de espécies anaeróbias na microbiota vaginal, mas os mecanismos pelos quais há essa troca ainda não são conhecidos.

Algumas mulheres utilizam absorventes internos que são constituídos de fibras comprimidas com alta capacidade absorção. Entretanto seu uso pode acarretar ressecamento da região vaginal ou podem tornar-se meio de cultura para bactérias, quando estão embebidos em sangue (SOUZA, 2009).

O uso de ducha vaginal afeta a flora vaginal pois fazem uma limpeza mecânica das bactérias comensais ao tempo que introduz substâncias exógenas que tem o potencial de alterar o pH vaginal (GIRALDO et al., 2005).

Esses desequilíbrios na flora resultam em vulvovaginites, cervicites e vaginoses bacterianas (VASCONCELOS, 2005).

1.2 Microbiologia Clínica

Döderlein foi a primeiro a descrever a presença de lactobacilos, fundamentais para manutenção do equilíbrio do meio vaginal, mantendo o pH baixo e inibindo o crescimento de outros micro-organismos. Estes estudos foram base para posteriores estudos da microbiota cérvico vaginal (MIQUELÃO *et al.*, 2010).

1.2.1 Cervicites, vaginites, vaginoses bacterianas

Segundo a OMS (2007), o número estimado de pessoas acometidas ao ano por infecções sexualmente transmissíveis é de 340 milhões. Vulvovaginites representam um dos maiores problemas ginecológicos que afetam a mulher, e incluem manifestações inflamatórias e infecciosas (COSTA, 2012).

Seu aparecimento é causado por um microrganismo, e representa uma alteração de microbiota vaginal e mudança de pH (SLOMSKI, 2010). As interações entre flora, metabolismo, hormônios e resposta imune são responsáveis por manter o equilíbrio dessa microbiota cérvico vaginal (LEITE, 2010).

De acordo com Tavares (2014), as infecções vaginais podem ser causadas: por desequilíbrios da flora normal (*Lactobacilos*, *Difteróides*, *Gardnerella vaginalis*, *estafilococos coagulase-negativos*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus* spp., estreptococos alfa e beta hemolíticos e leveduras), parasitos (*Trichomonas vaginalis*), bactérias (*Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*) e vírus (Herpes e Citomegalovírus) ou ainda por fungos (*Candida albicans*).

As vaginites são os processos inflamatórios e infecciosos no trato genital feminino, seu aparecimento representa redução de lactobacilos e elevação significativa de pH (SLOMSKI, 2010). São caracterizadas por corrimento, odor, irritação e prurido (NETO, 2011).

As vaginites podem ser fúngicas como no caso de *Candida sp* que afetam cerca de 75% das mulheres pelo menos uma vez na vida e estima-se que entre 5% a 8% apresentam episódios recorrentes, ou parasitária como *Trichomonas vaginalis* (NETO, 2011).

As vaginoses são causadas por bactérias, sendo conhecida como vaginose bacteriana. Está é a síndrome clínica polimicrobiana, resultante do desequilíbrio entre os tipos de bactérias na vagina (DANILOVSKI et al., 2016). Caracterizadas pelo excessivo crescimento da flora comensal (MARRAZZO, 2002). Podendo ser assintomática ou causar corrimento esbranquiçado espesso, com aumento de bactérias de padrão anaeróbio (NETO, 2011).

Marazzo (2012) afirma que a vaginose bacteriana é caracterizada pela diminuição de lactobacilos com supercrescimento de bactérias anaeróbicas. Essas infecções estão associadas a raça afro-americana, tabagismo, relação vaginal, sexo anal receptivo, sexo com parceiro não circuncidado e vírus herpes. As vaginoses bacterianas ocorrem quando há presença de *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus sp*, *Bacterioides sp*, *Mycoplasma hominis*, *Peptostreptococcus* e outras bactérias anaeróbicas (NAUD et al., 2003). A Vaginose bacteriana (VB) pode ser categorizada como oportunista e pode

ser associada a endometriose, doença inflamatória pélvica, perda fetal tardia ou nascimento prematuro. Além dessas doenças a vaginose bacteriana deixa as mulheres mais susceptíveis a *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* e HIV-1. Além disso, a vaginose bacteriana aumenta a disseminação do HIV, pois aumenta a propagação a replicação viral e a liberação vaginal dos vírus.

Vaginoses bacteriana, candidíases e tricomoníases são responsáveis por 90% dos casos de alterações. Apresentam prevalência de 22%, 9% e 2% em mulheres de 15 a 49 anos e as vaginites tem prevalência de 24% na população (CAMPOS, 2011).

Cervicites são alterações inflamatórias ou infecciosas da cérvix uterina que provocam desconforto, prurido vulvar, corrimento, odor e disúria (COSTA, 2012).

A conservação da saúde vaginal e da homeostase da microbiota depende de relações complexas entre microbiota, histofisiologia da mucosa, hormônios e mecanismos de defesa e de infecção. Diversos fatores podem alterar esse equilíbrio e levar a quadro de infecções. Entre esses fatores a imunidade exerce um papel de controle e de combate a infecções.

1.3 Imunidade vaginal

Além da proteção conferida pela flora vaginal equilibrada há componentes da imunidade inata e adquirida. A imunidade inata é composta por: fagócitos, células dendríticas, células NK e pela camada de células epiteliais.

As células epiteliais reconhecem o contato com os microrganismos pelos complexos TLR. As células também liberam moléculas antimicrobianas, tal como as defensinas que se ligam com rapidez as bactérias, e essa ligação resulta na lise celular. Outra molécula antimicrobiana é a lectina ligadora de manose, que está presente na circulação e secreção vaginal. A lectina reconhece e se liga a resíduos presentes nas superfícies dos microrganismos, ativando o sistema de complemento que induz a lise das bactérias (LINHARES, 2010).

Outra forma de combate a infecções é a imunidade adquirida por meio dos anticorpos, estes têm a capacidade de reconhecer e ligar-se ao antígeno, após serão acionados mecanismos complemento-dependente ou opsonização que levará a morte

microbiana. Esses anticorpos utilizados são produzidos localmente aumentando a eficiência da resposta imune (LINHARES, 2010).

1.4 Desequilíbrio da flora normal

O ecossistema vaginal representa um mecanismo fundamental de defesa da região do trato genital. A colonização da vagina é dada por distintas espécies vivendo em harmonia, sendo que o *Lactobacillus spp* é predominante e responsável pela manutenção do PH ácido, que dificulta o crescimento de espécies danosas (VASCONCELOS; MARTINS, 2005). A composição da flora vaginal pode sofrer alterações em resposta a fatores exógenos e endógenos (LINHARES, 2010)

O gênero *Lactobacillus* é composto por mais de 60 espécies de bactérias gram positivas, anaeróbias facultativas com formato de bastonete. Destas, 20 espécies são importantes para o equilíbrio vaginal (ARAÚJO, 2010). Em mulheres não menopausadas a microbiota vaginal é dominada por *Lactobacillus spp*, principalmente *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus jensenii* e *Lactobacillus gasseri* (ZÁRATE, 2006). Os *Lactobacillus* têm crescimento exigente, dando preferência a ambientes ácidos, produz ácido láctico, bactericidas e peróxido de hidrogênio. Em geral os *Lactobacillus* não são associados a alterações da flora urogenital, apresentam uma interação antagônicas com as bactérias patogênicas sendo essencial para a manutenção da homeostase microbiológica vaginal (DASARI, 2014). O equilíbrio vaginal pode ser definido pelas concentrações de lactato, succinato, interleucina-1-beta, interleucina-8, fator inibidor de leucócitos e receptores agonistas de interleucina-1 (GIRALDO et al., 2005).

A produção de ácido láctico pelo *Lactobacillus* se dá pela conversão de glicogênio em glicose pela ação da diástase e maltase (figura 3). A glicose é então convertida em ácido láctico (VASCONCELOS; MARTINS, 2005), que inibe o crescimento de outras bactérias e, concomitantemente, produzem antimicrobianos como peróxido de hidrogênio e bactericidas (BROLAZO, 2009).



Figura 3- Alteração de flora. Adaptado pela autora disponível em <https://docplayer.com.br/6667718-Exame-de-papanicolaou-para-diagnostico-da-flora-vaginal.html>

O ácido láctico produzido participa da imunidade ativando linfócitos T TH 17 e estimulando células epiteliais a liberarem citocinas pró inflamatórias e inibidor de bactérias (SOARES,2017). E os bactericidas são substâncias de caráter proteico ou peptídico que inibem o crescimento de várias bactérias que causam infecção (DASARI, 2014). Esses microbicidas atuam também modulando o PH de maneira a impedir o crescimento de outros microrganismos patógenos (POSSER, 2016). Além disso inibe o crescimento excessivo de microrganismos *Gardnerella vaginalis*, *E. coli*, *Candida albicans* e *Mobiluncus spp*. As alterações frequentes de PH podem fazer com que a microbiota normal perca sua ação competitiva e sendo assim perdem a capacidade de controlar o crescimento de patógenos (DASARI, 2014)

Além das substâncias bactericidas e do ácido láctico, os lactobacilos utilizam moléculas de superfície de maneira a impedir a adesão do patógeno, manter o potencial de oxirredução do ambiente vaginal, ácidos lipoteicoicos, proteínas de ligação a mucina, fatores de agregação, proteínas de camadas previnem a ligação entre patógeno e células hospedeiras e produção de biosurfactantes (PHUKAN, 2018). O desequilíbrio da flora pode ainda ocorrer devido ao aumento na quantidade de lactobacillus gerando uma vaginose citolítica

A vaginose citolítica (VC), é definida como a proliferação anormal de lactobacilos na vagina, sua prevalência é de cerca de 1-7% em mulheres em idade reprodutiva, tem maior ocorrência em mulheres da etnia branca e acredita-se a esse crescimento exacerbado seja fruto de um descontrole hormonal. A sintomatologia da VC inclui

corrimento excessivo, prurido e ardor vulvovaginais, dispareunia e disúria. Esse aumento indiscriminado de *Lactobacillus* spp. pode promover uma extensa citólise das células da camada intermediária da vagina, a citólise decorre do aumento da glicólise e da quantidade de ácido láctico decorrido do número de lactobacillus que conseqüentemente altera o pH da região vaginal (SOARES et al., 2017)

Mulheres diabéticas tem maior propensão a desenvolver VC, visto que elas têm alto índice de glicose no sangue e este é o substrato metabólico dos lactobacilos. Esses quadros de vaginose citolítica são mais comuns em fases pré-menstruais, gestacional e pré-menopausa e são causadas pelas diferenças hormonais. Outro fator que influência a ocorrência de vaginose citolítica é o número de relações sexuais, mulheres com menos relações semanais apresentam uma menor ocorrência de VC (SOARES et al., 2017)

As células intermediárias captam glicose por isso são elas as mais afetadas pelo aumento da quantidade de lactobacilos. O tipo de ácido láctico também influencia o quadro de vaginose citolítica, acredita-se que o Ácido láctico do tipo AL-D provoca o desequilíbrio (SOARES et al., 2017). É uma doença incômoda que pode causar complicações sexuais para a paciente, seu quadro clínico é por vezes confundido com candidíase. Para o diagnóstico preciso dessa doença é necessário exame microscópico a fresco, já que a sintomatologia se confunde com candidíase para só então com o um diagnóstico preciso proporcionar as pacientes o tratamento adequado.

1.5 Agentes Infeciosos

Os agentes bacterianos são responsáveis pela substituição do microbiota natural por outras bactérias (CONSOLARO et al., 2012). Dados da literatura apontam associação da vaginose bacteriana com a diminuição da flora lactobacilar e aumento de espécies como *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* sp e *Chlamydia trachomatis* (ABELEND A apud SIMÕES et al., 2002).

A *Gardnerella vaginalis* apresenta morfologia de coco-bacilo curto, gram negativo. Essa bactéria tem habitat na flora vaginal de mulheres quando há um desequilíbrio, ela produz succinato que facilita a colonização por outras bactérias do ambiente vaginal resultando em uma infecção (POSSER, 2016). O diagnóstico citológico é

representado pela célula indicativa “clue cell”, e tem valor diagnóstico confirmado em 90% pela cultura. O esfregaço apresenta ausência de leucócitos e lactobacilos e pode apresentar também cariopícnose (CHIUCHETTA et al., 2002).

Ela invade e adere à superfície de células escamosas tornando-as eosinófilas, conforme a densidade do acúmulo bacteriano (COSTA apud GOMPEL; KOSS, 1997). As manifestações clínicas levam ao aparecimento de corrimento fétido abundante, com coloração branca. O diagnóstico deve levar em consideração PH vaginal maior que 4,5, presenças de clue cells no exame de Papanicolaou, leucorréia branca acinzentada e teste de KOH positivo (WEBER, 2016).

A *G. vaginalis* é recorrente em mulheres com flora lactobacilar diminuída e com crescimento excessivo de bactérias anaeróbicas. A transmissão é via sexual embora seja uma bactéria comum na vagina das mulheres em condições controladas. O tratamento é realizado com administração de metronidazol.

O *Mobiluncus sp* apresenta morfologia de bacilo curto, curvos, anaeróbicos, móveis e Gram negativo (JUNIOR, 2004). Encontrado na vagina em casos de redução dos lactobacilos e aumento de microrganismos anaeróbios, essa bactéria adere as células epiteliais. Diferenciam-se de *Gardenerella vaginalis* por seu comprimento ligeiramente mais alongado e curvo (NETO, 2011).

Outra bactéria é a *Chlamydia trachomatis* que segundo o centro de doenças dos Estados Unidos está amplamente associada a novos casos de outras infecções sexualmente transmissíveis. É responsável por muitos casos de doença inflamatória pélvica (TORTORA, 2012).

Esta bactéria é de vida intracelular obrigatória, com característica especial em invadir e se instalar na célula. É gram-negativa, extremamente pequena, apresenta parede celular sem peptidoglicano, não sintetiza ATP, e a transmissão das cepas infecciosas se dá via contato sexual. Afeta células endocervicais e dão ao esfregaço citológico vacuolizações com corpúsculos e um formato de trança (CHIUCHETTA et al., 2002).

Normalmente não apresenta manifestações clínicas associadas, entretanto nos casos sintomáticos a inflamação das tubas uterinas pode causar cicatrizes e esterilidade por fibrose. (LAGANÁ, 2013; TORTORA, 2012)

O diagnóstico de *C. trachomatis* deve ser feito pelo método de cultura por ser o meio mais sensível, entretanto requer cultivo especializado. Outra forma de diagnóstico são métodos não baseados em cultura, que amplificam e detectam as sequências de DNA e RNA do microrganismo estes testes tem uma taxa de especificidade de quase 100% (TORTORA, 2012).

Actinomyces spp são bactérias gram-positivas, bacilares ou cocoíde, de origem endógena comumente associadas ao uso de DIU. Tem aspecto filamentoso, ramificado e comportamento anaeróbio. A infecção ocorre de forma oportunística e podem ser assintomáticas, benignas ou ainda podem levar a formação de abscessos (MIQUELÃO, 2010). Os sintomas podem ser variados: dor abdominal, sangramento ou corrimento vaginal.

Cerca de 38% das mulheres que utilizam DIU apresentaram *Actinomyces* devido a utilização incorreta e prolongada do dispositivo, onde o metal propicia um ambiente adequado para o crescimento da bactéria (MIQUELÃO, 2010).

Agentes virais também estão associados como agentes causadores de infecções cervico vaginais tais como: como sífilis, gonorreia, herpes e HIV (STINGHEN, 2002).

As leveduras, tais como *Cândida spp.* são naturais da flora da boca, trato genital e vagina, sua multiplicação é controlada por mecanismos de defesa do organismo (PELCAZAR, 2006). Possui duas espécies mais comuns, *Cândida albicans* e *Cândida glabrata* (CHIUCHETTA *et al.*, 2002). Entretanto em situações de descontrole ou debilitação desses mecanismos de defesa as leveduras do gênero *Cândida* atuam como agentes oportunistas que podem levar ao desenvolvimento de infecções, especialmente *Cândida albicans*, encontrada na forma de micelas ou de células em gemação (COSTA, 2012; PELCAZAR, 2006). Essa tem um comportamento comensal de mucosas e é a segunda causa mais comum de vaginites.

A candidíase ocorre quando o sistema imunológico se encontra enfraquecido, comumente acomete gestantes (ALEXANDRE, 2016). Essas infecções têm aspecto semelhante ao sapinho, produz irritação, prurido, corrimento espesso e amarelado, podendo apresentar ou não odor (TORTORA, 2003). Suas manifestações clínicas vão de uma colonização da mucosa até invasão de órgãos (CHIUCHETTA *et al.*, 2002).

As infecções podem ocorrer na vulva e vagina e podem ser favorecidas por quadros de diabetes mellitus, imunossupressão, gravidez e terapias hormonais (POSSER, 2016; CHIUCHETTA et al., 2002). Tais agentes como a *Cândida sp* podem causar também uretrite em homens e mulheres. O diagnóstico é feito por meio de cultura e citologia (WEBER, 2016). Na citologia é identificada pela presença de hifas e esporos, infiltrado leucocitário e mudanças no tamanho do núcleo das células, como também halo perinuclear e pseudo eosinofilia (CHIUCHETTA et al., 2002). O tratamento pode ser feito a curto e longo prazo, dependendo da recorrência da vaginite, ele é feito com nistatina, clotrimazol ou miconazol e a uretrite é tratada com anfotericina B (PELCZAR, 2006).

Protozoários são outro achado comum na citologia cérvico vaginal tal como *Trichomonas vaginalis* protozoário anaeróbico facultativo, que pode crescer na ausência de oxigênio (MIQUELÃO, 2010).

T. vaginalis flagelado com vida livre na secreção vaginal é a infecção não viral mais comum do mundo (ALMEIDA, 2010). A Organização Mundial de Saúde estimou 170 milhões de casos de tricomoníase no mundo, em pessoas de 15 a 49 anos, sendo a maioria (92% dos casos) em mulheres (COSTA apud RIBEIRO et al., 2007).

A tricomoníase acomete 143 milhões de casos novos por ano (PHUKAN, 2017). A transmissão ocorre via sexual ou por meio de fômites contaminados (WEBER, 2016). O protozoário adere a superfície da célula para iniciar a infecção, conta com proteinases de cisteínas, revestimento polissacarídeo que promove a adesão e ligação com as células (PHUKAN, 2017).

Na citologia o diagnóstico se dá pela observação do próprio parasito e as reações inflamatórias por ele induzidas, o parasito apresenta estrutura redonda, medindo 10 a 20 micrometros e possui coloração cianofilica. O parasito causa lesões nas células malpighianas que podem ser acompanhadas de halos perinucleares. Em mulheres jovens há aumento de células parabasais e em idosas há falsa eosinófilicas com aumento de células superficiais (CHIUCHETTA et al., 2002).

Os sintomas da tricomoníase podem aparecer em 4 a 20 dias de exposição e são corrimento vaginal amarelo-esverdeado abundante com odor fétido, desconforto durante relações sexuais e micção (COSTA, 2012) e apresenta uma ampla variedade

de manifestações clínicas, as quais dependem das condições individuais, da virulência e do número de parasitos infectantes. Em resposta a infecção o corpo acumula leucócitos, o que resulta em uma profunda secreção. A mucosa vaginal apresenta aspecto de “morango” frequentemente erimatoso o que caracteriza a inflamação causada pelo patógeno (MENEZES, 2003).

Pode-se apresentar desde a forma assintomática, ocasionalmente descoberta em um exame de rotina, até sintomas de intensa inflamação e irritação da mucosa genital, com a presença de leucorréia e prurido (BONFATI, 2010). O diagnóstico é via exame microscópico para identificação do protozoário, podem também ser isolados e cultivados em laboratório. A terapêutica com metronidazol envolve tratamento conjunto dos parceiros sexuais de forma a não ocorrer a reinfecção (COSTA apud LEITE 2011; TORTORA, 2003).

1.6 Métodos diagnósticos para infecções microbiológicas

Segundo Vasconcelos (2005) as infecções cérvico vaginais estão entre os principais motivos pelos quais pacientes procuram cuidados médicos. Os métodos diagnósticos levam em consideração a presença e visualização do microrganismo, coloração diferencial e reações dos produtos metabólitos dos microrganismos.

Os métodos mais utilizados para o diagnóstico dessas infecções são: cultura, bacterioscopia, microscopia direta, testes em aminas, teste de PH vaginal, coloração de Gram, Papanicolaou, Elisa, imunofluorescência e reação em cadeia da polimerase (PCR) (STINGHEN, 2002).

1.3.1 Cultura

Este método consiste na coleta e isolamento em meio de cultura apropriado, posteriormente ao crescimento é feita a caracterização de colônias por observação microscópica quanto à forma, tamanho, pigmentação e formato. Esta caracterização tem como finalidade classificar o microrganismo quanto à classe pertencente (BRASIL, 2004)

1.3.2 Bacterioscopia

Para a técnica é necessário coleta de material vaginal com espátula, montagem de esfregaço e posterior coloração deste. A técnica consiste na análise microscópica

desse esfregaço a fim de caracterizar e identificar as bactérias associando ao quadro clínico apresentado pela paciente (FREITAS, 2003).

Também é possível perceber a diminuição de lactobacilos e polimorfonucleares (WEBER, 2016). Apresenta uma efetividade de 95% e apresenta-se como método mais rápido, sendo por isso considerado como um excelente método complementar para o diagnóstico das vulvovaginites (FREITAS, 2003).

1.3.3 Microscopia direta

A técnica de exame a fresco é de baixo custo, de fácil execução e rápido. Ela consiste na observação microscópica sem coloração. Através dela é possível identificar parasitos quanto à presença ou ausência. Entretanto sua sensibilidade é pequena, com variações de 50 a 80% (STINGHEN,2002).

Os exames a fresco podem apresentar algumas limitações como a impossibilidade do arquivamento do exame, rápida secagem da amostra o que reduz a acurácia e dificulta na aplicação de critérios morfológicos (CHIUCHETTA et al., 2002)

1.3.4 Teste de PH e Aminas

O teste do pH é realizado através de fita colocada na parede lateral da vagina, sendo considerado positivo caso houvesse alterações de cor. Já para teste de aminas é necessário coleta da secreção vaginal em lâminas que serão tratadas com duas gotas de hidróxido de potássio a 10%. Sendo considerado positivo quando apresenta odor de peixe em fase de decomposição (CAMPOS, 2012).

1.3.5 Elisa

O teste “ELISA” (do inglês “Enzyme Linked ImmunonoSorbent Assay”) é utilizado para detectar anticorpos específicos associados à microrganismos. Esse método utiliza enzimas que evidenciam a interação antígeno-anticorpo. Uma enzima é ligada a um anticorpo capaz de reconhecer o antígeno do microrganismo. Na presença de antígeno o complexo antígeno-enzima catalisará a reação gerando um produto colorido (SILVA et al., 2013).

Este produto confirma a presença do antígeno do microrganismo no meio. Elisa é um método eficiente pois detecta quantidade na ordem de nanogramas de antígeno (SILVA et al., 2013)

1.3.6 Imunofluorescência

Os primeiros usos da técnica datam de 1942 por Albert Coons e colaboradores que fizeram a demonstração da marcação de anticorpos antipneumococos do tecido pulmonar. A técnica pode ser direta onde a reação acontecerá entre substrato e proteína marcada com fluorocromo, ou indireta a coloração acontecerá em tecidos por corante livre a autofluorescência ocorre devido a fluorescência natural quando exposto a luz ultravioleta (AOLI, 2010).

A imunofluorescência para diagnóstico microbiológico é um teste indireto, através do qual é possível mensurar anticorpos presentes no soro. No procedimento, o antígeno é incubado com soro suspeito de conter o anticorpo (AOLI, 2010).

1.3.7 Reação em cadeia da polimerase (PCR)

É uma técnica molecular rápida, independente de cultivo que foi desenvolvida por Kary Banks Mullins (AOLI, 2010). Consiste em três etapas consecutivas, a primeira é a desnaturação por calor da fita de DNA, nela as duas fitas de DNA serão separadas, a segunda etapa é utilização de primers que darão início a síntese, a terceira etapa é o processo de extensão via adição de nucleotídeos e polimerização pela ação da Taq DNA polimerase. A técnica de PCR promove via variações de temperatura a duplicação de cadeias de DNA e permite avaliar a presença de pequenas quantidades de DNA do microrganismo com diferentes amostras e apresenta elevada sensibilidade e especificidade diagnóstica de doenças infecciosas (HAAS, TORRES, 2016).

1.3.8 Métodos de diagnóstico microbiológicos para secreção cérvico vaginal

Há ainda métodos utilizados em esfregaços cérvico vaginais, nos quais estão a citologia do colo do útero e a coloração de gram.

A citologia do colo do útero popularmente conhecida como Papanicolaou ou preventivo tem grande especificidade na detecção de lesões cervicais pré neoplásicas e neoplásicas. Concomitantemente, o exame tem um papel fundamental na detecção

de processos inflamatórios e infecciosos e do agente etiológico (CHIUCHETTA et al., 2002).

As células atípicas detectadas pela citologia tiveram seus primeiros estudos realizados por George Papanicolaou, sendo por isso o exame conhecido por Papanicolaou. O exame consiste no estudo de células descamadas da parte externa e interna do colo do útero (POSSER, 2016). A análise pelo método é amplamente aceita sendo considerado eficaz como método de triagem (MIQUELÃO et al., 2010).

Como resultado, é possível observar a presença da flora e determinar a causa da infecção. Apesar do método não classificar o agente patogênico conclusivamente, ele acrescenta informações cruciais para o estabelecimento do tratamento (ABELEND, 2016).

Outro método utilizado como teste de triagem é o teste de Gram, técnica simples e rápida que permite diagnóstico em cerca de 80% dos casos. Esse método de Gram recebeu este nome com homenagem a Hans Cristian Joaquim Gram, seu descobridor. Ele observou que as bactérias adquiriam cor quando tratadas com diferentes corantes, permitindo a classificação de Gram positivas as que coravam de roxo e negativa as que coravam de vermelho. Os corantes utilizados para essa técnica são violeta-de-metila e safranina. Essa metodologia se embasa nestas características das células de adquirirem cores diferentes quando tratadas por corante, permitindo a classificação em Gram positivas e negativas (BRASIL, 2001).

As infecções causadas por alterações da flora natural vaginal estão entre as principais causas da procura dos atendimentos médicos (VASCONCELOS, 2005). Além de desconfortos e corrimentos indesejáveis, as alterações de flora estão associadas a inúmeros problemas de saúde tais como: aborto, doença inflamatória pélvica, infertilidade, gravidez ectópica e susceptibilidade ao vírus da imunodeficiência (VALVERDE, 2012). Tais problemas de saúde são danosos à mulher, sua vida reprodutiva e sexual, tendo grande impacto psicológico e alto custo quando se trata de saúde pública.

O presente estudo tem sua relevância como aporte para possíveis modificações de condutas em saúde coletiva, corroborando para uma prática de saúde mais

humanizada visando reunir informações aprofundadas sobre a relação da flora com achados cervicais pré-neoplásicos.

2 Objetivo

2.1 Objetivo geral

Analisar a produção científica sobre microbiota em esfregaços cérvico vaginais.

2.2 Objetivos específicos

Avaliar a relação causal de alteração da flora natural com colonização de microrganismos patógenos e oportunistas

3 Material e Métodos

Este estudo é uma revisão de literatura integrativa, método apontado por Cooper, onde resultados primários de pesquisas são reunidos a fim de explicar um fenômeno mais abrangente e interconectar elementos isolados (RONAN, 1998).

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

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

Para a coleta foram pré-estabelecidas as seguintes palavras-chave: citologia, microbiologia, Papanicolaou, microbiota e lactobacilos. Os idiomas selecionados foram inglês, espanhol e português.

A avaliação dos dados foi realizada mediante a leitura dos resumos a fim de excluir artigos não relacionados com o objeto de pesquisa e repetições nas bases de dados.

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

A fim de analisar e interpretar os dados coletados, foram obtidos 48 artigos tabelados e organizados quanto aos seus principais resultados. A análise foi realizada utilizando-se a observação do discurso.

Em seguida, os dados foram sintetizados e comparados com a finalidade de correlacionar resultados semelhantes e determinar resultados divergentes.

A avaliação da qualidade dos dados foi baseada nos critérios propostos por Mendes, 2008.

Os artigos foram avaliados quanto ao rigor de pesquisa, metodologia utilizada, questão de pesquisa, sujeitos relacionados e relação com a literatura existente. Os resultados da avaliação crítica foram comparados com o conhecimento teórico

A interpretação dos resultados foi realizada de forma a identificar as conclusões, observações e implicações, possibilitando estabelecer causalidades e padrões químicos ou biológicos para as alterações microbiológicas.

Resultados e Discussão

Dos 1339 artigos encontrados, foram selecionados 48 para leitura após análise de todos os parâmetros propostos. Todos os artigos foram tabelados e resumidos em seus principais resultados.

As publicações totalizaram 19 artigos em português e 29 artigos em inglês. O período de publicação compreendeu de 2002 a 2018, sendo que os anos de 2014 e 2016 concentraram maior número de publicações.

Tabela 1- Número de artigos encontrados do tema nas plataformas de pesquisas.

Plataforma	Número de artigos encontrados	Selecionados
Pubmed	591	18
Scielo	362	7
Medline	386	4

4.1 Incidência dos tipos de flora cérvico vaginal

Os autores apresentaram resultados de incidência de infecções vaginais como Slomki (2010) que observou a prevalência de 40% das amostras com características sugestivas de vaginose bacteriana, 40% microbiota bacilar, 10% microbiota mista e outros 10% apresentaram *Candida spp.*

Segundo Chuichetta (2002), em estudo realizado em Maringá, com 8.219 mulheres estudadas encontrou-se a incidência de 6986 casos inflamatórios, sendo desses: *Candida sp* (61,31%) *Gardnerella vaginalis* (30,17 %), *Mobiluncus sp* (3,65 %), *Leptothrix vaginalis* (2 %), *Trichomonas vaginalis* (1,70 %), Herpes vírus (0,50 %) e *Chlamydia sp* (0,32 %). Já Barcelos (2008), encontrou uma prevalência de *Chlamydia trachomatis* com 7,4%; Gonorreia 2%; tricomoníase 2%; vaginose bacteriana 21,3%; candidíase 9,3%; e alterações citológicas sugestivas de vírus 3,3%.

Miquelão (2010) observou incidência de infecções vaginais de 28,7% desde vaginose bacteriana (20,5%), *Candida spp.* (4,1%), HPV (1,3%) e *Trichomonas vaginalis*

(2,7%). Danilovski (2016) detectou vaginose bacteriana em 19,5% o que corrobora para os resultados encontrados por Miquelão em 2010.

Greicy (2015) avaliou 287 lâminas e nelas encontrou 78,7% de processo inflamatório. Das amostras, 61,7% apresentaram *Lactobacillus*, 14,3% bacilos não-supracitoplasmáticos, 9,4% seguido de cocos, 8,7% Bacilos supracitoplasmáticos (sugestivos de *Gardnerella/Mobiluncus*), 5,2% *Candida sp*, 1,4% de vírus do grupo Herpes e 0,3% alterações sugestivas de *Chlamydia sp* e *Trichomonas vaginalis*.

Mercer (2016), descreve uma prevalência de *Gardnerella vaginalis* entre 8% e 75%, *Candida sp.* entre 2,2% e 30% e para *Trichomonas vaginalis* entre 0% e 24%.

Ainda Danilovski (2016), descreveu a vaginose bacteriana associada a idade, predizendo que a população jovem com menos de 30 anos apresenta maior incidência. Este dado, aponta a necessidade de políticas educativas para a população mais jovem e rompimentos com “Tabus” sociais de forma a possibilitar controle e conhecimento das infecções e tratamentos associados.

Os dados diferem consideravelmente entre os anos, principalmente quando comparamos a incidência de *Candida sp.* apresentando uma diferença de incidência de 61,3% em 2002, 9,3% em 2008, 4,1% em 2010 e 5,2% em 2015 (tabela 2). Esses dados podem levantar a hipótese que o número de casos de candidíase tenha sofrido uma quebra brusca de 2002 a 2008, mantendo-se em declínio no ano de 2010 e aumento do número de casos em 2015. Quando comparamos os casos de *Trichomonas vaginalis* observamos que no ano de 2002 houve uma incidência de 1,7%, tendo um leve aumento para 2% no ano de 2008 e para 2,7% no ano 2010, seguido de declínio considerável para 0,3% em 2015. Os dados apresentados pelos autores descritos foram considerados estatisticamente significativos.

Entretanto, esses dados são inconclusivos devido a alguns aspectos: primeiramente, no Brasil os casos de infecções cervico vaginais não são de notificação obrigatória o que ocasiona um subdimensionamento dos casos de infecções cervico vaginais. Outro ponto relevante é que a sexualidade no Brasil ainda enfrenta diversos “Tabus”, adolescentes têm receio de conversar sobre sexualidade o que subdimensiona o problema das infecções vaginais, já que a população jovem é considerada a mais ativa sexualmente e com o aumento das relações há chances do aumento das infecções

vaginais. Outro “Tabu” relacionado às infecções cervico vaginais é o que considera que elas têm origem em atos de sexuais devassos ou traições sexuais, consideração errônea essa, já que algumas infecções podem ter origem em desconroles de PH e concentrações de bactérias normalmente encontradas na flora cervico vaginal. Esse “Tabu” sexual faz com que as pacientes não procurem ajuda especializada, acarretando no não tratamento dessas pacientes e o risco de disseminação de infecções como também subdimensionamento dos casos de infecção no sistema de saúde.

Essa incidência também pode ser devido às diferenças de pesquisa, como público, o número de pacientes da pesquisa e características comportamentais regionais. A pesquisa executada por Miquelão com as idades são diversas entre 14 a 65 anos, enquanto a pesquisa de Chuichetta não relata a idade das pacientes. Outro fator que pode ter influenciado são as diferenças de localidade já que a cultura de uma população muda consideravelmente de uma região para a outra.

Sejam quais forem os fatores que afetaram diretamente essa incidência é importante ter mais pesquisas de nível nacional para termos dados nacionais de incidência mais precisos para de posse dela se possível repensar as políticas públicas de saúde e direcioná-las às necessidades, pensando em maior qualidade de vida e prevenção de doenças.

Tabela 2- Incidência de infecções cervicovaginais

Incidência de infecções cervicovaginais								
Ano	Autor	Microrganismos						
		Candida sp	Gardnerella vaginalis	Mobiluncus	Vírus	Chlamydia sp	Trichomonas vaginalis	Leptothrix vaginalis
2002	Chiuchetta	61,31%	30,17%	3,65%	0,5%	0,32%	1,7%	2%
2008	Barcelos	9,3%	-	-	3,3%	7,4%	2%	-
2010	Miquelão	4,1%	-	-	1,3%	-	2,7%	-
2015	Greicy	5,2%	8,7%		1,4%	0,3%	0,3%	-

Avaliando também as mulheres que apresentam HPV, foi detectada por Kero (2017) vaginose bacteriana em 12,2% (40/329), flora mista em 57,4% (189/329) e infecção por fungos em 22,9% (73/329) das mulheres. A infecção por flora mista e levedura foram associadas à infecção prevalente por HPV cervical. Campos (2008) afirmou que a prevalência de candidíase e tricomoníase é maior em pacientes com coilocitose indicativo de HPV, obtendo “odds ratio” de 1,43 para candidíase e 1,78 para tricomoníase.

Os dados apresentados por Kero (2017), evidenciam uma relação íntima entre HPV e infecções vaginais. Essa relação pode estar associada a deficiências imunitárias que ocasionam porta de entrada para a HPV e infecções que se comportam como oportunistas nessa situação.

Outra associação com o HPV é da *Chlamydia trachomatis*, principalmente associada a HPV tipos 16, 18, 31 e 33 sendo os mais prevalentes os tipos 16 e 18. A vaginose bacteriana predispe a persistência do HPV (IC 95% 1,77-4,27) e infecção por levedura ($p = 0,007$) foram relacionados com a positividade para o HPV implicando que o tratamento da VB assintomática em mulheres com infecções cervicais por HPV poderia ser justificado (KERO, 2017).

Os dados apontam uma associação entre HPV e alterações microbiológicas, essa associação pode ser devido a vulnerabilidade da membrana quando há a infecção por HPV ou ainda, outra possibilidade é que as infecções microbiológicas geram ambiente e susceptibilidade para as infecções por HPV. Essas suposições ainda precisam ser melhor estudadas e aprofundadas para saber quais possibilidades são reais e quais medidas de saúde devem ser tomadas perante as considerações.

4.2 Diagnóstico citológico de microbiota

Na avaliação da citologia como método diagnóstico para a microflora vaginal, Hygia (2016) o método identificou 50 % dos casos de *Trichomonas vaginalis* e *C. albicans*. E no diagnóstico de *G. vaginalis* a citologia foi positiva em 48,9% dos casos (HYGIA, 2016).

Segundo Takei (2006) a citologia convencional é mais eficaz na detecção de tricomoníase e de vaginose bacteriana, enquanto o meio líquido é mais eficiente na detecção de candidíase.

Gergova (2013) detectou em 809 mulheres com vaginose bacteriana 57% de sintomática e 14 % assintomáticos. A PCR e a citologia diagnosticaram em igual medida a vaginose bacteriana associada a *G. vaginalis* para mulheres grávidas e não grávidas. As pesquisas demonstraram 90% de concordância entre citologia, cultura e ensaios de PCR, a combinação de microscopia e PCR mostrou-se altamente confiável para a detecção de VB associada a *G. vaginalis* (GERGOVA, 2013).

Os autores mostraram que a citologia, método utilizado no Brasil na saúde pública, é eficiente para diagnóstico de vaginose bacteriana e que sua eficácia aumenta se este for combinado com a PCR.

A citologia é considerada confiável, indolor e de preço baixo sendo por esse motivo adotada por diversos países como método de detecção e prevenção. Os autores mostraram que a eficácia é garantida como método de análise de células alteradas e de análises microbiológicas. Esse método apesar de muito difundido no Brasil e oferecido pela saúde pública, encontra desafios na adesão das pacientes e em sua realização periódica. Esses desafios englobam vergonha das mulheres na realização do exame, acesso, dificuldade da saúde pública em atender todas as mulheres entre outras. As dificuldades devem ser combatidas para que o método consiga ser amplamente difundido e conseqüentemente haja redução nos casos de infecções cérvico vaginais.

4.3 Microbiota alterada como cofator para lesão epitelial

Segundo Gillet (2012) a associação entre vaginose bacteriana e lesões cervicais mostra uma prevalência maior quando comparada com mulheres sem vaginose bacteriana. O “ODDS ratio” com 95% de confiança variou de 0,48 a 4,60 e a prevalência 1,51 (95% CI, 1,24-1,83, $p < 0,05$) o que indica a associação positiva entre VB e lesões cervicais.

O autor afirma ainda que esta associação é devida a maior susceptibilidade a infecção ao HPV. Além disso a vaginose bacteriana promove grandes mudanças no ambiente vaginal, alterando significativamente o nicho das espécies presentes. Essas alterações levam a mudança de PH, o que pode aumentar a susceptibilidade a agentes promotores de displasia. Alterações bioquímicas também envolvem essa relação, dentre elas a produção de subprodutos metabólicos como propionato e

butirato que são substâncias capazes de danificar a superfície celular. Após episódios recorrentes de vaginose bacteriana há acúmulo de nitrosaminas que quando associadas a outros oncogênicos podem induzir a transformação celular (GILLET, 2012)

Lehtinen (2011) afirma que *C. trachomatis* desempenha um papel no desenvolvimento da neoplasia cervical e esse efeito ocorre no início da carcinogênese e se limitada a alguns casos.

A vaginose bacteriana tem uma prevalência de 34% em mulheres com alteração citopatológica cervical e 12% em mulheres sem alterações. Constatou-se que mulheres com alterações citológicas apresentam 3,8 vezes mais chance de apresentarem vaginoses quando comparadas àquelas sem alterações (ZATOONI, 2013).

Os autores apresentados, afirmam ter relação entre casos de vaginose bacteriana e lesões intraepiteliais, mas há divergências nesse entendimento. Tais desacordos em pesquisas podem ser influenciados por diferenças regionais do estudo, como também diferenças de exposição dos sujeitos a eventos e substâncias carcinogênicas.

Os resultados microbiológicos são em sua maioria menosprezados pela equipe de saúde, sendo tratados apenas quando apresentam sintomas incômodos a vida da mulher. Os estudos recentes apresentados mostram que achados microbiológicos podem ser um cofator para lesões cérvico vaginais evidenciando a necessidade de se repensar condutas clínicas principalmente na saúde pública.

A ação de prevenção e tratamento de achados microbiológicos tem dois grandes impactos da sociedade e na vida da mulher. A primeira é que pensando em atenção primária, que é o acompanhamento das mulheres no posto de saúde, o monitoramento e tratamento de achados primários tem um custo menor e maior eficácia quando comparadas aos serviços de saúde especializados dados a pacientes com lesões cérvico vaginais que tem alto custo e baixa eficácia. O segundo impacto é direto na vida da mulher, tratamentos menos invasivos tem menos efeitos na vida sexual e psicológica no cotidiano das pacientes.

Os autores apontaram para o mecanismo utilizado pelos *Lactobacillus* para controle do pH, esses achados podem colaborar para o aumento da eficácia das vacinas já existentes no mercado ou para elaboração de métodos mais eficazes para a manutenção da flora natural da mulher.

4.3 Resposta Imune

Para Mercer (2016), a eficácia da resposta imune a *Trichomonas vaginalis* é altamente influenciada pela flora presente no ambiente vaginal, comensais e infecções concomitantes podem afetar diretamente a resposta a infecção. Como também a lise das células imunes efectoras causadas pelo patógenos podem afetar a qualidade e tempo da resposta.

As citocinas são um grupo de moléculas que emitem sinal durante a resposta imune, e podem ser do tipo IL-2, IL-6, IL-10, IL-12, IFN e TNF. As pacientes que apresentaram vaginite bacteriana apresentaram aumento IL-2 e IL-12 via Th1e em casos de candidíase foram encontrados IL-2 e IL-12. Nas pacientes que apresentaram tricomoníase o TNF- α . mostrou concentrações elevadas, o *T. vaginalis* tem efeito citotóxico e causa um processo inflamatório que predispõe as pacientes a infecções por HIV e vaginose bacteriana. As citocinas IL-6, IL-10 não apresentaram diferenças em nenhum dos quadros infecciosos (CAMPOS,2011).

4.4 Flora lactobacilar prevenção de lesões

A espécie *L. crispatus* foi dominante na microbiota vaginal da etnia caucasiana enquanto a espécie *L. iners* foi associada ao sexo vaginal. A atividade sexual e a etnia influenciaram a composição da microbiota vaginal dessas mulheres jovens, sem experiência sexual. As mulheres tinham uma microbiota vaginal dominante consistente ao longo do tempo (FETHERS, 2017).

Phukan (2018) constatou que a cepa *L. gasseri* é altamente inibitória de microrganismos patogênicos, por diversos mecanismos e que o fator de promoção de agregação APF-2 dessa bactéria inibe a adesão de patógenos as células cervicais.

A flora natural é essencial para a manutenção da saúde cérvico vaginal, segundo Brolazo (2009), as espécies predominantes de *Lactobacillus* são: *L. crispatus* (30,1%), *L. jensenii* (26,5%), *L. gasseri* (22,9%) e *L. vaginalis* (8,4%). As espécies mais

prevalentes apresentam maior produção de H₂O₂ ocasionando menor PH local (8,4%). Apenas 20 destes isolados não produziram H₂O₂ em quantidades detectáveis. Das 37 linhagens selecionadas para teste de adesão a células epiteliais, 12 apresentaram adesão entre 50 a 69%, 10 apresentaram 70% ou mais, e as restantes pouca ou nenhuma adesão. Nenhum dos isolados produziu bacteriocinas.

Zattoni (2013) constatou um predomínio de *Lactobacillus* (50%) em mulheres abaixo de 30 anos, e nas acima de 30 anos houve predomínio de *Gardnerella*.

Os *Lactobacillus* têm sua colonização reduzida pelo *T. vaginalis*, pois há aumento das interleucinas e das quimiocinas, ampliando a resposta inflamatória. Essa resposta sugere que o mecanismo inflamatório, que é acompanhado do recrutamento de células CD4, enfraquece a barreira antimicrobiana facilitando assim o risco de co-infecções (FICHOROVA, 2013).

Segundo Phukan (2013), os lactobacilos causam inibição da adesão de *T. vaginalis*, alterando suas propriedades adesivas. Esse efeito do lactobacilo depende do contato com *T. vaginalis*. Os *L.gasseri* e o *L. plantarum* ambíguo causaram o nível alto de inibição, eles alteram profundamente a aderência de maneira dose dependente.

Para Dasari (2014), os lactobacilos tem grande atividade antimicrobiana e concentrações entre 280 a 140 µg/ml, que são concentrações mínimas para inibir a crescimento dos patógenos. Essa análise corrobora para a hipótese que a prevenção de infecções vaginais seria favorecida pela administração de organismos probióticos. Esses podem ajudar a restaurar e manter a saúde, PH e equilíbrio da flora vaginal.

Estudos sugerem que alterações de flora podem aumentar a susceptibilidade e dificultar a eliminação do HPV, que está diretamente associado aos processos carcinogênicos. Alterações de flora como a vaginose bacteriana está associada a gravidade da neoplasia em mulheres com HPV positivo, sugerindo que o ambiente vaginal alterado está relacionado a história natural da neoplasia (SOBRINHO, 2015)

Esses resultados encontrados por Sobrinho são corroborados por Thurman (2015) que também afirma que a vaginose bacteriana e a resposta inflamatória são independentemente associadas à gravidade da neoplasia, sugerindo que o microambiente é fundamental para a história da neoplasia cervical.

Análises moleculares feitas por Peres (2015), detectaram em 673 amostras vaginose bacteriana em 28,1% das amostras e DNA-HPV em 31,2%, a ocorrência de ambos concomitantemente mostrou OR de 3.82, concluindo que há associação entre vaginose bacteriana e HPV

Resultados como esse mostram não só a necessidade de acompanhar pacientes HPV positivo, mas também de acompanhar pacientes com quadro de vaginose bacteriana. A ruptura do equilíbrio populacional e a baixa na quantidade de lactobacillus está associada a vaginose bacteriana. Para a colonização do trato urogenital é necessário a adesão as células epiteliais e o desenvolvimento de medicamentos ou tratamentos que atuem nesse momento podem ser fundamentais para o controle e diminuição dos casos de alteração de flora.

Os mecanismos das alterações como vaginose e candidíase são via aumento de citocinas IL-2 e IL-12 e mudança nas concentrações TNF em casos de *T. vaginalis*. Essas alterações enfraquece a barreira antimicrobiana que aumenta o risco de coinfeções. O que sugere que as inflamações aumentam a susceptibilidade microbiana e dificulta a eliminação do patógeno. Alguns autores afirmam ainda que há associação também da gravidade com a persistência das lesões. Em contra partida Sobrinho afirma que a gravidade da neoplasia e a resposta inflamatória são independentes e afirma que o microambiente também um papel mais determinante no processo

Em contramão os lactobacilos podem prevenir a proliferações de diversos microrganismos, tendo um papel especial as espécies *L. crispatus*, *L. jensenii*, *L. gasseri* e *L. vaginalis*. Os lactobacilos além de alteração de citocinas modifica a adesão de patógenos.

As alterações de lactobacilos também podem estar associadas a idade da paciente, etnia o que pode ajudar a determinar políticas de saúde e o seguimento correto para cada idade e alteração microbiológica encontrada. Mulheres caucasianas e jovens apresentam risco mais elevado de infecções microbiológicas.

4.5 Tratamento com antibióticos ou antifúngicos

Segundo Marrazzo (2015) houve a reorganização completa da composição bacteriana vaginal no início da terapia com antibióticos, as espécies anaeróbicas foram

eliminadas dentro de 3 dias e observou-se crescimento das espécies de lactobacillus indicando que os micróbios não preencheram a vácuo transitório durante o tratamento. Entretanto, após a interrupção do tratamento houve surgimento de espécies associadas a vaginose bacteriana.

Os tratamentos com antibióticos são atualmente a medida mais adotada, entretanto eles tendem a ser menos eficientes ao longo do tempo e com a recorrência de quadros de infecções vaginais. Este problema pode estar fortemente relacionado a um problema cultural instalado e generalizado no Brasil que é a automedicação ou a suspensão do tratamento com alívio de sintomas. Esse comportamento vai gerando microrganismos mais resistentes aos medicamentos e conseqüentemente tratamentos mais demorados e menos eficazes. Por isso é importante pensar em tratamentos alternativos mais eficazes para mulheres que apresentam recorrência e ou tratamento que visem reduzir a incidência alterações de flora

4.6 Métodos de prevenção de alterações da flora

Há no mercado, atualmente, probióticos e vacinas de Lactobacillus para o tratamento de tricomoníase. A vacina faz produz imunidade enquanto os probióticos atuam no restabelecimento da flora vaginal da mulher.

Segundo Petrova (2016) os probióticos são microrganismos vivos que conferem benefício ao hospedeiro. O *L. rhamnosus* é uma cepa da uretra feminina, essa cepa mostrou aderir a células epiteliais e urogenitais e tem capacidade de inibir o crescimento e adesão de patógenos. A administração desse probiótico é via oral, e Petrova afirma que essa administração possibilita a colonização vaginal. O *L. rhamnosus* tem sua capacidade de adesão devida à lectina, que está envolvida no reconhecimento de receptores glicosilados que são encontrados nas superfícies das células (ZÁRATE, 2006). Corroborando para isso, Wang (2015) evidencia o uso das espécies *L. crispatus*, *L. rhamnosus* e *L. reuteri* como probióticos seguros e eficazes. Por outro lado, Pino (2019) considera que a cepa *L. crispatus* é a que mais contribui para a manutenção da microflora vaginal e que sua ausência tem associação com a presença de infecções vaginais. Relatou ainda, pela primeira vez, que a cepa *L. helvético* pode ser utilizada também como probiótico. Essa cepa normalmente não é relacionada como dominante na flora. A cepa *L. helvético* tem grande potencial em

estimular o sistema imunológico e influencia diretamente na composição da microbiota.

A aderência dos microrganismos probióticos é relacionada a inúmeros benefícios a saúde e funciona como um mecanismo antagonista contra o patógeno. As cepas mais utilizadas no trato intestinal infectado, como probióticos, tem capacidade de competir com os patógenos. Alguns microrganismos, porém, são resistentes a esse mecanismo, como é o caso da *E. coli*. Resultados relatam também que os *L. acidophilus* tem capacidade de bloquear a aderência *G. vaginalis* e *C. albicans* por competição e deslocamento e que *L. crispatus* e *L. jensenii vaginalis* podem inibir a aderência de *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* e *E. coli* via mecanismo de exclusão (ZÁRATE, 2006).

As estirpes *Lactobacillus GG* e *Lactobacillus rhamnosus* parecem ser eficazes para a proteção do intestino e trato genital respectivamente. Estudos mostraram que com 55 mulheres na pré menopausa, a taxa de infecção diminuiu de 6 para 1,2 por ano, a contagem de lactobacillus viáveis aumentou em números nos esfregaços, aumentando durante os meses. Por sua vez o pH vaginal foi de 4,8 em média, durante o estudo, comprovando a hipótese que pH baixo previne a infecção (REID, 2001).

Pesquisas realizadas por Alderete (2008), mostraram a falta de relação antigênica entre lactobacilos Solco Trichovac, o probiótico mais utilizado, e as cepas *T. vaginalis*. O anti -soro não inibiu a aderência do patógeno e não induziu a morte das células hospedeiras.

Tratamentos alternativos como os probióticos e vacinas tem aparecido mais frequentemente no mercado, embora ainda seja desconhecido pela maioria da população. Esse desconhecimento pode ser relacionado com a amplitude ainda pequena de uso desses tratamentos ou ainda pode estar associada a não adoção desses métodos pelo saúde pública, como grande parte da população depende quase que exclusivamente do serviço público de saúde é de se esperar que esta parcela da população só conheça o que é disponibilizado pelo mesmo.

Os probióticos como apresentado pelos autores atua não adesão dos microrganismos bloqueando a aderência, atuando por mecanismos de competição com a microrganismos e que o potencial probiótico tem relação com a espécie do Lactobacilo

utilizado. Um problema relacionado com o uso de probióticos está na padronização do tratamento, que é ainda desconhecida quanto a dosagem e duração, outro desafio enfrentado é a confiabilidade da população quanto ao uso, os pacientes se mostraram resistentes ao uso.

4.7 Vaginose bacteriana e comportamento sexual

A vaginose bacteriana difere das Infecções Sexualmente Transmissíveis (ISTs) que já não se limita a mulheres com relacionamento heterossexuais, o que indica que o contato penetrativo pênis-vagina não é um pré-requisito para aquisição (VESTRAELEN,2010). Portanto a prevalência de vaginose bacteriana é influenciada não só pelo ato sexual penetrativo, mas por todo o comportamento sexual envolvido.

Apesar do coito causar um desequilíbrio temporário da microbiota vaginal, esse quadro é efêmero e destina-se apenas a sobrevivência e transporte dos espermatozoides, sendo posteriormente regularizado.

Em crianças e meninas pré-púberes a vaginose é rara, mas tem sido observada em adolescentes sexualmente inexperientes, sendo adquirido por contato dígito-genital ou por sexo oral (VESTRAELEN, 2010).

Segundo Forcey (2015), a vaginose bacteriana tem uma prevalência de 25% em mulheres que fazem sexo com mulheres. Fatores como número de parceiras femininas, parceiro com vaginose bacteriana, tabagismo e sexo oral receptivo podem influenciar a prevalência. Outro fator que influencia as estimativas é o compartilhamento de brinquedos sexuais sendo positivamente associado a VB. Mas não houve associação entre vaginose e sexo digital vaginal receptivo ou digital-anal receptivo, também não houve associação entre etnia, uso de ducha vaginal e contraceptivos hormonais. Houve também uma associação robusta em mulheres com parceiras com vaginose bacteriana.

Contrariando o que foi observado por Forcey(2015), Verstraelen (2010) afirma que uma atitude que influencia na vaginose bacteriana é o uso de ducha vaginal, constatou-se que diminuição do uso de ducha vaginal acarretou uma redução da incidência de vaginose bacteriana

Marrazzo (2010), afirma que a prevalência de VB nessas mulheres está associada a práticas de transmissão de fluidos eficientes, tais como compartilhamento de brinquedos sexuais e uso de lubrificantes nesses objetos.

Dados mostram que a vaginose bacteriana está associada ao aumento do número de parceiros sexuais e o uso errado do preservativo (BRADSHAW, 2014).

E fundamental pensar na saúde como direito garantido pela constituição de 1988 no artigo 1º como direito de todos e dever do estado. Se pensarmos que a maior parte da população utiliza do sistema de saúde público precisamos pensar em acesso igualitário e sem discriminação para todas as pessoas. As políticas de saúde têm um papel fundamental na incidência de doenças no país, mas ela ainda é limitante e limitada a parte da população. Diversos públicos usuários do sistema de saúde público enfrentam dificuldade de acesso, especialmente quando se trata de questões relacionadas a sexualidade.

Parte desse problema está relacionado como a fato de sexo e a expressão da sexualidade ainda serem um “Tabu” e a outra parte está diretamente relacionada a preconceitos e desconhecimento destinados a grupos específicos.

As políticas de saúde ainda são pensadas apenas para a população hétero e em idade reprodutiva, excluindo uma parte da população tais como idosos, crianças, gays, trans e lésbicas. Outro problema semelhante é enfrentado pelas profissionais de sexo que se deparam com dificuldade de acesso aos serviços.

Embaso todo esse discurso no sistema público de saúde deixando por hora o sistema privado pensando que boa parte da população que tem problemas de acesso por preconceitos tem também menor poder aquisitivo para utilizar-se do sistema privado.

Ao pensar sobre as crianças e as alterações da flora há quase que uma repulsa moral pelo tema, por haver uma associação do senso comum entre infecções cérvico vaginais como o sexo. Há a importância de se levar em consideração que atualmente as crianças e adolescentes descobrem sua sexualidade mais cedo, mas há também por outro lado alterações microbiológicas advindas de modificações de pH ou da concentração dos microrganismos residentes.

4.8 Alterações de flora em gestantes e parturientes

A gravidez é um período de grandes modificações corporais e hormonais no organismo da mulher. Essas modificações vão de aumento do fluxo sanguíneo, temperatura, produção de anticorpos, alteração de PH e do equilíbrio do ecossistema vaginal.

Durante a gravidez as concentrações de lactato, succinato, interleucina e inibidor de leucócitos essas substâncias estão presentes no metabolismo do *Lactobacillus spp.* Principal agente responsável pela manutenção do equilíbrio das espécies presentes da vagina. Os *Lactobacillus* mantêm a saúde do trato genital, ele tem atividade antimicrobiana contra bactérias, controle exercido pelo ácido láctico, PH baixo e H₂O₂ (GIRALDO, 2006).

Um fator associado as alterações na flora cérvico vaginal em parturientes são os partos prematuros, resultados encontrados por Giraldo (2006), mostram que em 114 mulheres a flora alterada com diminuição brusca de *Lactobacillus* foi identificada em 24,5% e a vaginose bacteriana presente em 11,4%. Das mulheres amostradas, 15,3% dos partos prematuros houve presença de vaginose bacteriana. Sendo assim a vaginose bacteriana durante o trabalho de parto prematuro apresenta-se 2,7% mais frequente quando comparado ao trabalho de parto a termo.

As alterações de flora em gestantes apresentam um risco aumentado de parto prematuro, sabendo que o parto prematuro representa um risco a saúde materna e fetal é relevante pensar em ações de acompanhamento de gestante com vaginoses. Para gestantes é significativo pensar em tratamentos alternativos, que não apresentem risco a saúde materno-fetal, uma possibilidade de intervenção é o uso de probióticos para o tratamento e prevenção das alterações de flora.

Também é importante no caso de gestantes pensar nos fatores bioquímicos que levam as alterações das concentrações de lactato, succinato e interleucina nessa fase, entretanto esses mecanismos são pouco conhecidos e carecem de estudos na área.

4.9 Reservatórios extravaginais e alterações de flora cérvico vaginal

As cavidades orais e anais são consideradas reservatórios para as bactérias causadoras da vaginose bacteriana. Considera-se que as bactérias presentes nessas cavidades podem refletir uma aquisição recente de vaginose bacteriana que pode ser advinda de beijos ou relações anais, ou ainda a presença dessas bactérias pode aumentar a probabilidade de colonização múltipla dependendo apenas das condições imunológicas do hospedeiro (IGNÁCIO,2018).

Segundo Marazzo (2012), observou-se que a detecção de *G. vaginalis* na cavidade oral foi 2,3 vezes mais provável entre mulheres que apresentaram quadro de vaginose bacteriana e que *L. crispatus* apresentou uma detecção menor em mulheres que adquiriram posteriormente vaginose bacteriana. Na cavidade anal foram detectados em 69% das mulheres *G. vaginalis* e *L. crispatus*, sendo associada a mulheres que adquiriram vaginose bacteriana.

Outrora pensava-se que a única fonte e reserva de microrganismos seria o pênis, principalmente na região do prepúcio, entretanto Marazzo e Ignácio comprovaram que as regiões anal e oral podem ser locais de reservatório. As bactérias presentes nessas regiões podem colonizar a vagina através da relação anal, oral-vaginal, oral- anal.

Tendo como base essa informação o serviço de saúde pode propor medidas educativas para as relações oral e anal, incentivando o uso do preservativo em todas as relações. Além disso é importante fazer o acompanhamento de mulheres que realizam essas relações, com exames regulares e assistência em caso de alterações da flora vaginal.

Ainda é essencial realizar treinamento e educação continuada com os profissionais que desempenham papel na saúde da mulher, de forma instruí-los quanto ao monitoramento de alterações da flora, conduta clínica, terapêutica e acompanhamento das mulheres. De forma a realizar um serviço de saúde mais humano e inclusivo.

4.10 Hábitos de Higiene e consumo

Para Souza (2009) os hábitos podem influir diretamente na composição da microbiota vaginal por causar alterações de pH. Dentre esses hábitos estão o uso de produtos

de higiene íntima, lubrificantes, óleos, perfumes. Além das alterações de pH esses químicos tem poder irritantes da pele podendo causar vaginites.

A região vaginal é reconhecida por diversas mulheres como uma região suja e por isso várias delas utilizam -se de produtos destinados a limpeza dessa região, entretanto o uso inadequado de desodorantes, creme, pomadas, sprays que visam limpeza podem modificar o pH da região vaginal. Essas modificações criam um ambiente propício para a proliferação de espécies nocivas a região vaginal (Souza, 2009). Perante esses “Tabu”s” sexuais e de imagem da região vaginal, faz-se necessário instrução das mulheres quanto ao uso correto desses produtos. Como também maiores pesquisas dos produtos, como formula e efeito na região vaginal.

Vivemos num país em desenvolvimento onde temos um grande número de pessoas que vivem na miséria, em condições deploráveis de moradia e higiene. São quase 50 milhões de brasileiros, segundo o IBEG (2017), que vivem na pobreza. Perante essa realidade pensar nas condições de higiene sexual é fundamental. Como a instrução da população é precária, muitas mulheres não sabem ou tem dificuldade durante a limpeza da região anal após evacuação. A prática inadequada de limpeza pode ocasionar propagação dos microrganismos da região anal para vaginal, e conseqüentemente causar alterações ou mudança da flora residente.

Alérgias vulvovaginais são manifestações causadas por uso local de um produto com potencial alergênico. Os produtos podem ser acaros, pólen alimentos, sêmen, látex, corante de roupa, saliva, medicamentos, absorventes, espermicidas. Essas doenças alérgicas são imensamente negligenciadas pelos profissionais de saúde, entretanto tem sintomas de longa duração e sem causa facilmente reconhecida. Essas reações alérgicas fragilizam a região vaginal e causam substituição da flora local via mecanismos de mudança de pH e microfissuras locais que servem de porta de entrada para patógenos (SOUZA apud MORAES,2009).

A área vaginal é hipersensível a produtos químicos ou substâncias biológicas, porém esses processos alérgicos são de difícil diagnóstico na clínica, por isso faz-se necessário investigação das pacientes que apresentarem sintomas alérgicos quanto ao agente causador. Sabendo que essas reações causam pequenas rupturas no epitélio o que serve como acesso para diversos microrganismos. Cabe aos

profissionais de saúde em posse dessas informações acompanhar pacientes com quadros recorrentes de reações alérgicas e aconselhar quanto a interrupção do uso da substância alérgica. Além de instruí-los a evitar uso de alimentos e outros objetos na região vaginal.

5 Conclusão

Esse trabalho mostra que fatores como pH e susceptibilidade do epitélio vaginal são fundamentais para alterações do perfil da microbiota vaginal.

Evidenciamos que há necessidade de cuidado especial para adolescentes, idosas e mulheres que tem relações sexuais com mulheres para combater e tratar devidamente infecções microbiológicas. Afim de que todas as mulheres possam receber assistência à saúde e educação sexual para uma manifestação de uma sexualidade segura.

Medidas educativas devem ainda contemplar ao uso de preservativos e de produtos de limpeza vaginal afim de conscientizar sobre a importância da manutenção da saúde vaginal

Esse trabalho evidencia que a sexualidade é um processo não só biológico com social e comportamental e como tal deve ser tratado na saúde pública de forma abrangente e sensível.

6 Referências

ABELENDA, Dyoggo Mendonça de Souza. Diagnósticos de vaginose bacteriana através de citologia cérvico vaginal. 2016. 24 f. Monografia (Curso de pós-graduação) - Instituto Nacional de Ensino Superior e Pesquisa e ao Centro de Capacitação Educacional, Recife, 2016.

ALEXANDRE, Cintia Valentim; BEZERRA, Damares Valentim; LIMA, Daniele Benicio de. Avaliação das alterações microbiológicas da flora cérvico vaginal em reeducandas de uma penitenciária feminina do Estado de Pernambuco. Recife, 2016. Disponível em: <https://openrit.grupotiradentes.com/xmlui/handle/set/1780> acesso em 15/04/2019

ANDRADE, Elisa Tomazzini. Custo. efetivo do rastreamento da infecção por *Chlamydia Trachomatis* em mulheres brasileiras. 2012. 68 f. Tese (Dissertação de mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, 2012.

ALCAIDE, Maria L; STRBO, Natasa; ROMERO, Laura; JONES, Deborah L; RODRIGUES, Violeta J; ARHEART, Kristopher; MARTINEZ, Octavio; BOLIVAR, Hector; PODACK, Eckhard R; FISCHL, Margaret A. Bacterial Vaginosis Is Associated with Loss of Gamma Delta T Cells in the Female Reproductive Tract in Women in the Miami Women Interagency HIV Study (WIHS): A Cross Sectional Study. Plos one, Estados Unidos, volume 11, páginas 1-14, 2016.

ALDERETE, J. Does lactobacillus vaccine for trichomoniasis, Solco Trichovac, induce antibody reactive with Trichomonas vaginalis? Sexually Transmitted Infections, Estados Unidos, volume 64, edição 2, páginas1-6,1988.

ALMEIDA, M. S et al. Tricomoniase: prevalência no gênero feminino em Sergipe no biênio 2004-2005. Revista Ciência e Saúde Coletiva, Rio de Janeiro, v. 15, n. 1, p. 1417-1421, junho, 2010.

AOKI, Valéria; Junior, Joaquim X. Sousa; Fukumori Lígia M. I; PERIGO, Alexandre M.; FREITAS Elder L.; OLIVEIRA, Zilda N. P. Imunofluorescência direta e indireta. Revista Brasileira de Dermatologia, São Paulo, volume 85, edição 4, páginas 490-500, 2010.

BARCELOS, Mara Rejane Barroso; VARGAS, Paulo Roberto Merçon de; BARONA, Carla; MIRANDA, Angélica Espinosa. Infecções genitais em mulheres atendidas em Unidade Básica de Saúde: prevalência e fatores de risco. Revista Brasileira de ginecologia e obstetrícia, Espírito Santo, volume 30, número 7, páginas 349-354, 2008.

BERTUCCINI, Lucia. Effects of Lactobacillus rhamnosus and Lactobacillus acidophilus on bacterial vaginal pathogens. Revista Internacional de imunopatologia e farmacologia, Roma, volume 30, Edição 2, páginas 163-167, 2017.

BONFANTI, Gabriela; GONÇALVES, Thissiane de Lima. Prevalência de Gardnerella Vaginalis, Candida spp e Trichomonas Vaginalis em exames citopatológicos de gestante atendidas no Hospital Universitário de Santa Maria- RS. Revista Saúde, Rio Grande do Sul, volume 36, edição 1, 2010.

BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde Instituto Nacional de Câncer. Coordenação Nacional de Controle do Tabagismo, Prevenção e Vigilância do Câncer (Conprev) Falando sobre câncer do colo de útero. Rio de Janeiro: MS/INC, 2000.

BRASIL. Agência de Nacional de Vigilância Sanitária. Descrição dos meios de cultura empregados nos exames microbiológicos. Brasília, 2004.

BRADSHAW, C S; TABRIZI, S N; MORTON, A N; RUDLAND, E; GARLAND, S M. The Association of Atopobium vaginae and Gardnerella vaginalis with Bacterial Vaginosis and Recurrence after Oral Metronidazole Therapy. The Journal of infectious diseases, Austrália, Volume 194, edição 6, páginas 828-836, 2006.

BROLAZO, Eliane Melo; SIMÕES, Jose Antônio; NADER, Maria Elena Juarez; GREGORACO, Gustavo Bueno, MARCON, Camila. Prevalência e caracterização de espécies de lactobacilos vaginais em mulheres em idade reprodutiva sem Vulvovaginites. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, São Paulo, volume 31, n 4, páginas 189-195, 2009.

CARNEIRO, Soraia S, PERALTA, Rosane M, SVIDZINSKI, Terezinha IE, CONSOLARO, Marcia EL. Contribuição da citologia de Papanicolaou para o diagnóstico de leveduras em secreção vaginal. Revista Brasileira de Doenças Sexualmente Transmissíveis, Paraná, volume 18, edição 1, páginas 36-40, 2006.

CASARIN, Micheli Renata. Educação em saúde para prevenção do câncer de colo do útero em mulheres do município de Santo Ângelo/RS. Ciência e Saúde Coletiva, Rio Grande do Sul, volume 16, n 9, páginas 3925- 3932, 2009.

CAMPOS, Ana Cláudia Camargo; JUNIOR, Ruffo Freitas; RIBEIRO, Luiz Fernando Jubê; PAULINELLI, Régis Resende; REIS, Cleomenes. Prevalence of vulvovaginitis and bacterial vaginosis in patients with koilocytosis. Revista Médica de São Paulo, São Paulo, volume 126, n 6, 2008.

CAMPOS, Ana Aurélia Salles. Estudo comparativo entre o teste do pH e do KOH versus escore de Nugent para diagnóstico da vaginose bacteriana em gestantes. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, volume 34, n.5, São Paulo, 2012

CAMPOS, Ana Claudia Camargo; MURTA, Eddie Fernando Candido, MICHELIN, Márcia Antoniazzi, PAULINELLI, Régis Resende; REIS, Cleomenes. Avaliação de citocinas em secreção endocervical de mulheres com Candidíase, tricomoníase ou vaginite bacteriana. Revista de Patologia Tropical, Goiânia, volume 40, n.2, 2011.

CHIUCHETTA, Giselle Itália Ruggeri; RUGGERI, Léo Sérgio; Piva, Sérgio. Estudo das Inflamações e Infecções Cérvico-Vaginais diagnosticadas pela citologia. Ciência Saúde da UNIPAR, Maringá, volume 6, n.2, 2002.

CHARTERIS, Willian P; KELLY, Phillip M; MORELLI, Lorenzo; COLLINS, Kevin. Antibacterial activity associated with Lactobacillus gasseri ATCC 9857 from the human female genitourinary tract. World Journal of Microbiology & Biotechnology. World Journal of microbiology and biotechnology, Islandia, volume 17, n.6, páginas 123-128, 2001.

COUDEYRAS, Sophie; JUGIE, Gwendoline; VERMERIE, Marion; FORETIER, Christiane. Adhesion of Human Probiotic Lactobacillus rhamnosus to Cervical and Vaginal Cells and Interaction with Vaginosis-Associated Pathogens. Hindawi Publishing Corporation Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology Volume 2008. França, 2008. CUNHA, Marly Agripina Gonçalves Vieira; ALVARENGA, Daniel Gomes de; CABRERA, Gulmara Patrícia Borja. Prevalência de diagnósticos microbiológicos e de anormalidades de células epiteliais em laboratório de referência do SUS em Governador Valadares - MG, período 2009-2011. Governador Valadares, 2011. Disponível em <http://www.pergamum.univale.br/pergamum/tcc/Prevalenciadediagnosticosmicrobiologicosedeanormalidadesdecélulasepiteliaisemlaboratoriodereferenciadosusemgovernadorvaladaresmgperodo20092011.pdf> acesso 02/02/2019.

CRUZ, Luciana Maria Britto da. A comunicação na abordagem preventiva do câncer do colo do útero: importância das influências histórico-culturais e da sexualidade feminina na adesão às campanhas. Saúde e Sociedade, Rio Grande do Sul, volume 17, n.2, 2008.

DASARI, S; WUDAYAGIRI, R; VALLURU L. Evaluation of microbial enzymes in normal and abnormal cervicovaginal fluids of cervical dysplasia: a case control study. Biomed, Índia, volume 2014, 2014.

DABESKI, Drage; DANILOVSKI, Dragan; ANTOVSKA, Vesna; BASHESKA, Neli; STOJOVSKI, Marjan; POOVSKA, Zora; BUKLIOSKA, Adriana. Association between bacterial vaginosis and squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix. Macedonian Medical review, Macedônia, volume 70, n.1, páginas 12-18, 2016.

DISCACCIATI, Michelle Garcia; SANTOS, Silvia Helena Rabelo; CAMPOS, Elisabete Aparecida; SIMÕES, Jose Antônio; DERCHAIN, Sophie Françoise Mauricette; SARIAN, Luiz Otavio; ZEFERINO, Luiz Carlos. Vaginose bacteriana e DNA de Papilomavírus Humano de alto risco oncogênico em mulheres submetidas a conização com alça diatérmica para tratamento de neoplasia intra-epitelial cervical de alto grau. Revista Brasileira Ginecologia, São Paulo, volume 26, n.9, páginas 721-725 2004.

EMBLEY, T Martins; FAQUIR, Nazir; BOSSART, Walter; COLLINS, Matthew D. *Lactobacillus vaginalis* sp. nov. from the Human Vagina. *International journal of systematic bacteriology*, Londres, volume 39, n.3, páginas 368-370, 1989.

FERNANDES, João Soares; FORTUNATO J M; PINTO, J C. *Fisiologia do sistema reprodutor feminino*. Braga, 2002. Disponível em www.ufjf.br/laura_leite/files/2019/04/Fisiologia-reprodutora-II.pdf acesso em 22/03/2019

FIRMINO, Alisson de Aquino. *Avaliação do ambiente cérvico-vaginal em mulheres infectadas pelo HTLV-1*. Salvador, 2017, 71 f. Dissertação de Mestrado (Programa de Pós-graduação Stricto Sensu em Medicina e Saúde Humana) - Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, 2017.

FREITAS, Cristina Barbosa dos Santos. *A bacterioscopia na rotina do exame ginecológico das mulheres assistidas pelo PSF Silvia Regina Campo Grande/ MS*. Campo Grande, 2003. Disponível em <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/premio2004/especializacao/MonografiaCristinaFreitas.pdf> acesso em: 17/05/2019 as 12:12

FRANCO, Adriana Cristina. *Perfil das mulheres trabalhadoras de uma Instituição de Ensino Superior em relação à prevenção de câncer de colo uterino: uma estratégia em busca de qualidade de vida no trabalho*. Santa Catarina, 2001. Disponível em: http://bdtd.ibict.br/vufind/Record/UFSC_97116df12819c9d927498d9de1492432 acesso em 17/05/19 as 15:14

FICHOROVA, Raina N; BUCK, Olivia R; YAMAMOTO, Hidemi S; DAWOOD, Hassan y; FASHEMI, Bisiayo; HAYES, Gary R; BEACH, Davia H; TAKAGI, Yuko; DELANEY, Mary L; NILBERT, Max L; SINGH, Bibhuti N; ONDERDONK, Andrew B. The villain team-up or how *Trichomonas vaginalis* and bacterial vaginosis alter innate immunity in concert. *Sexually transmitted infections*, Estado Unidos, volume 89, n.6, páginas 460-466, 2013.

FRONTELA, Noda; RODRIGUES, Marín; HERNÁNDEZ, Rios. *Chlamydia trachomatis: A cofactor in the etiology of cervical câncer*. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecologia, Cuba*, volume 40, n. 1, páginas 68-78, 2014.

GUIMARÃES, Janaína Valadares et al. *Frequência de alterações cérvico vaginais em mulheres submetidas ao exame citopatológico*. *Revista Eletrônica de Enfermagem, Goiás*, volume 09, n.3, páginas 815-820, 2007

GIRALDO, Paulo César; AMARAL, Rose Luce Gomes do; GONCALVES, Ana Katherine; VICENTINI, Regina; MARTINS, Carlos Henrique; GIRALDO, Helena; FACHINI, Ana Maria. *Influence of frequency of vaginal intercourse and the use of*

douching on vaginal microbiota. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia, São Paulo, volume 27, n.5, 2005.

GIRALDO, Paulo César; FACHINI, Ana Maria D; PEREIRA, Renata T G; PEREIRA, Silvio; NOWAKONSKI, Ângela Von; PASSOS, Mauro Romero L. A pertinência do *Lactobacillus spp* na flora vaginal durante o trabalho de parto prematuro. Revista Doenças Sexualmente Transmissíveis, São Paulo, volume 18, n. 3, páginas 200-203, 2006.

GUIJON, F; PARASKEVAS, M; RAND, E; HEYWOOD, E; BRUNHAM, R. Vaginal microbial flora as a cofactor in the pathogenesis of uterine cervical intraepithelial neoplasia. Internaional Journal of Gynecology and Obstetrics, Canadá, volume 37, n. 3, páginas 185-191, 1992.

GOMBOSOVÁ, A; DEMES, P. Immunotherapeutic effect of the lactobacillus vaccine , Solco Trichovac, in thichomoniasis is not mediated by antibodies cross reacting with *Trichomonas vaginalis*. Genitourin med, Czechoslovakia, volume 62, n.2. páginas 107-110, 1986.

HELLBERG, D. S. Nilsson; MÅRDH, P.-A. The diagnosis of bacterial vaginosis and vaginal flora changes. Revista de Ginecologia e Obestetricia, Suécia, volume 265, n.1, páginas 11-15, 2000.

HASS, Dionei Joaquim; TORRES, Ana Caroline Doyle. Aplicações das técnicas de PCR no diagnóstico de doenças infecciosas dos animais. Revista Científica de Medicina Veterinária, Rio de Janeiro, ano XIV, n. 26, 2016.

IGNACIO, Mariana Alice de Oliveira; ANDRADE, Juliane; FREITAS, Ana Paula Freneda de; PINTO, Gabriel Vitor da Silva; DUARTE, Marli Teresinha Cassamassimo. Prevalência de vaginose bacteriana e fatores associados em mulheres que fazem sexo com mulheres. Revista Latino Americana de enfermagem, volume 26. São Paulo, 2018.

FEITOSA, Sandra do Nascimento. Avaliação das células de defesa do conteúdo vaginal de mulheres com e sem Vulvovaginites. São Paulo, 2003, 94 f. Dissertação de Mestrado (Programa de Pós-graduação) -Faculdade de ciências médicas da Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, 2003.

JUNQUEIRA, L.C. Histologia básica. edição 13ª, capítulo 22, p 431-451, 2017.

KANG, Chang Ho; KIM, Yong Gyeong; HAN, Seul Hwa; KIM, Jin-Seong; PAEK, Nam-Soo; SO, Jae-Seong. In vitro probiotic properties of vaginal *Lactobacillus fermentum* MG901 and *Lactobacillus plantarum* MG989 against *Candida albicans*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. República da Coréia, volume 228, páginas 232-237, 2018.

KAEWRICHAN, Jasadee; PEEYANANJARASSI, Krantarat; KONGPRASERKIT, Jaturavit. Selection and identification of anaerobic lactobacilli producing inhibitory compounds against vaginal pathogens. *FEMS Immunol med. Microbiol*, volume 48, n. 1, páginas 75-83, Malásia, 2008.

KERO, K; RAUTAVA, J; SYRJANEM, K; GRENMAN, S; SYRJANEM, S. Association of asymptomatic bacterial vaginosis with persistence of female genital human papillomavirus infection. *European Journal of clinical microbiology e infectioun diseases*, volume 36, n. 11, páginas 2215-2219 Finlândia, 2017.

LEITE, Sonia Regina Ribeiro de Figueiredo. Perfil clínico e microbiológico de mulheres com vaginose bacteriana. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, Rio de Janeiro, volume 32, n. 2, 2010.

LEHTINEM, Matti; AULT, Kevin A; LYYTIKAINEN, Erika; DILLNER, Joakim; GARLAND, Suzanne M; FERRIS, Daron G; KOUTSKY, Laura A; SINGS, Heather L, LU, Shuang; HAUPT, Richard M; PAAVANEN, Jorna. Chlamydia thachomatis infection and risk of cervical intraepithelial neoplasia. *Epidemiology, Estados Unidos*, volume 87, edição 5, 2011.

LUPPI, Carla Gianna; OLIVEIRA, Rute Loreto Sampaio; VERAS, Maria Amélia. Diagnóstico precoce e os fatores associados às infecções sexualmente transmissíveis em mulheres atendidas na atenção primária. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, volume 14, n.3, São Paulo, 2011.

MATHEUS, Erika Regina. Análise da expressão da metaloproteinase de matriz do tipo nove em esfregaços cervícos-vaginais: um estudo citopatológico. São Paulo, 2011. São Paulo, 2011, 94 f. Dissertação de Mestrado (Programa de Pós-graduação) - Faculdade de ciências Farmacêuticas, São Paulo, 2003.

MARRAZZO, J; FIEDLER, T; SRINIVASAN, S; MAYER, B; SCHIFFER, J; FERDRICK, D. Rapid and Profound Shifts in the Vaginal Microbiota Following Antibiotic Treatment for Bacterial Vaginosis. *Journal of infectious diseases, Estado Unidos, Plos neglected tropical diseases*, volume 16, n. 85, 2015.

MERCER, Frances; DIALA, Fitz Gerald; CHEN, Yipei; MOLGORA, Brenda M; HANG, Shek; JOHNSON, Patricia J. Leukocyte lysis and cytokine induction by the Human Sexually Transmitted Parasite *Trichomonas vaginalis*. *Estados Unidos, Plos neglected tropical diseases*, volume 10, n. 8, 2016.

MENEZES, Maria Luiza Bezerra. Prevalência de infecções cervico-vaginais e validação do fluxograma de corrimento vaginal em gestantes. São Paulo, 2003, 112 f. Dissertação de Doutorado (Programa de Pós-graduação) - Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, 2003.

MCCLELLAND, R. Scott; Richardson, Barbra A.; Hassan, Wisal M.; Graham, Susan; Kiarie, M. Jame; Baeten, Jared M.; et al. Estudo Prospectivo de Vaginal Flora Bacteriana e Outros Fatores de Risco para Candidíase Vulvovaginal. *The Journal of Infectious diseases*, Estados Unidos, volume 199, n. 12, 2009.

MIQUELÃO, Ana Karina Melim Benthien; Nasser, Thiago Franco; Oliveira, Carlos Eduardo Coral de; Watanabe, Maria Angélica Uehara; Oliveira, Karen Brajão de. Análise de infecção cérvico vaginal em indivíduos normais. *Biosaúde*, Londrina, volume 12, n.1, 2010.

BRASIL, Ministério da saúde. Técnica de coloração de Gram. Brasília, 2001.

NETO, Jacinto da Costa Silva. *Citologia Clínica do Trato Genital Feminino*. Editora Revinter, Edição 1, Capítulo 6, p 45-66, 2012.

NETO, Pedro Agnel Dias Miranda; Burgos, Valdelice Oliveira. Microbiological monitoring of the cervicovaginal epithelium in cellular atypias. *Revista Brasileira de Análises Clínicas* volume 48. Piauí, 2014.

OLIVEIRA, Jade; PERUCH, Maria Helena; GONÇALVES, Sabrina; HAAS, Patrícia. Padrão hormonal feminino: menopausa e terapia de reposição. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, volume 45, edição 4, Santa Catarina, 2012.

OLMOS, J Lópes. Infecciones vaginales y lesiones celulares cervicales (IV). Cuestionario de conocimiento de ETS. Estudio multivariante. *Revista Clínica e Investigación em Ginecologia y Obstetricia*, volume 39, n. 4, Espanha, 2011.

OMS, Global Strategy for the Preventions and Control of Sexually Transmitted Infections. Genebra: 2006-2015. 2007. p.1-60.

OSORIO A, ARCILA Y O, ARIAS J A C. Prevalência de actinomicose vaginal e sua associação com o uso do dispositivo intra-uterino em três instituições de saúde de Antioquia. *Revista Brasileira de Doenças Sexualmente Transmissíveis*, São Paulo, volume 28, n.2, páginas 61-63, 2015.

PABA, Pierpaolo; BONIFACIO, Daniela; BONITO, Luigi Di; OMBRES, Domenico; FAVALLI, Cartesio; SYRJANEN, Kari; CIOTTI, Marco. Co-Expression of HSV2 and *Chlamydia trachomatis* in HPV-Positive Cervical Cancer and Cervical Intraepithelial Neoplasia Lesions Is Associated with Aberrations in Key Intracellular Pathways. *Intervirolgy*. Reino Unido, volume 51, n. 4, páginas 230-234, 2008.

PELCZAR, Michael J; CHAN, E C S; KRIEG, Noel R. *Microbiologia: conceitos e aplicações*, volume 2, 2ª edição. São Paulo: Pearson Educations do Brasil, 1997.

PEREIRA, Michelle da Silva. Influência da microbiota vaginal na incidência de lesões intraepiteliais cervicais HPV – induzidas. Juiz de Fora, 2018, 104 f. Dissertação de

Mestrado (Programa de Pós-graduação em Ciências Biológicas) – Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2018.

PERES, A L; CAMAROTTI, J R S L; CARTAXO, M; ALENCAR; STOCCO, R C; BEÇAK, W; FILHO, N T Pontes; ARAÚJO, R F F; MARTINS, D G B. Molecular analysis and conventional cytology: association between HPV and bacterial vaginosis in the cervical abnormalities of a Brazilian population. *Genetics and Molecular Research.*, volume 14, n. 3, páginas 9497-9505, Recife, 2015.

PHUKAN, Niha; BROOKS, Anna E. S; BARBOSA, Augusto Simoes. A Cell Surface Aggregation-Promoting Factor from *Lactobacillus gasseri* Contributes to Inhibition of *Trichomonas vaginalis* Adhesion to Human Vaginal Ectocervical Cells. *Infection and Immunity*, Estados Unidos, volume 86, n. 8, 2018.

PHUKAN, N; PARSAMAND, T; BROOKS, A; BARBOSA, Simões. The adherence of *Trichomonas vaginalis* to host ectocervical cells is influenced by lactobacilli. *Sexually Transmitted Infections*, volume 89, n. 6, páginas 455-459, Nova Zelândia, 2013.

POSSER, Juliana; GIRARDI, Jandaia Pauline; PEDROSO, Débora; SANDRI, Yana Picinin. Estudo das infecções cérvicovaginais diagnosticadas pela citologia. *Revista Saúde Integrada*, volume 8, n 15, páginas 15-16, São Paulo, 2015.

REID, Gregor. Probiotic agents to protect the urogenital tract against infection. *Journal of Clinical Nutrition. The American Journal of clinical nutrition*, Londres, Volume 72, edição 2, páginas 437-443, 2001.

REIS, N R O; COSTA, A M C; MADI, R R; MELO, C M. Perfil microbiológico e alterações citológicas associadas em material cérvico-vaginal coletado em consultório de enfermagem, de 2009 a 2011 em Aracaju/SE. *Scientia Plena*, volume 9, número 5. Sergipe, 2013.

ROBERTS, Lindi; LIENBENBERG, Lenine; BARNABAS, Shaun; PASSMORE, Jo Ann. Vaginal microbicides to prevent human immunodeficiency virus infections in women: Perspectives on the female genital tract, sexual maturity and mucosal inflammation. *Clinical obstetrics e gynecology*, África, volume 26, n. 4, páginas 441-449, 2012.

ROMAN, Arlete Regina, Revisão integrativa de pesquisa aplicada à enfermagem. *Cogitare Enfermagem.*, Curitiba, volume 3, n.2, p.109-112, jul./dez. 1998.

SILVA, Sandro P; MOTA, Rinaldo A; FARIA, Eduardo B. F; CASSEB, Alexandre R.; DIAS, Hilma L.T. Y. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, Rio de Janeiro, volume 33, n. 4, 2013.

SILVA, Alana Almeida. Câncer do colo do útero: A importância do exame citológico na sua prevenção. 2017. 28 páginas. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Enfermagem) – União Metropolitana de Educação e Cultura, Lauro de Freitas, 2017.

SOUZA, Chiara Musso Ribeiro de Oliveira. Infecção vaginal: determinantes, microbiota, inflamação e sintomas, estudo descritivo com autocoleta diária ao longo do ciclo menstrual. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, Rio de Janeiro, volume 31, n. 7, páginas 180-185, 2009.

SOARES, Ricardo; BAPTISTA, Pedro Vieira; TAVARES, Sara. Cytolytic vaginosis: an underdiagnosed pathology that mimics vulvovaginal candidiasis. *Acta Obstetrícia Ginecológica*. Portugal, Volume 11, n. 2, páginas 106-112, 2017

SOBRINHO, Juçara Maria de Castro; SANTOS, Silvia Helena Rabelo; ALVES, Rosane Ribeiro Figueiredo, DERCHAIN, Sophie; SARIAN, Luis Otávio Z; Pitta, Denise R; CAMPOS, Elisabete A; ZEFERINO, Luiz Carlos. Bacterial Vaginosis and Inflammatory Response Showed Association with Severity of Cervical Neoplasia in HPV-Positive Women. *Diagnostic Cytopathology*, volume 44, n 2, páginas 80-86, Goiânia, 2015.

SLOMSKI, Larissa; LIMA, Ana Paula Weinfurter; SOUZA, Alinne Guimarães de. Avaliação da presença de microrganismos ou seus efeitos citopáticos em esfregaços cervicais de prostitutas. *UNIBRASIL*, Curitiba, volume 2, n 4, páginas 127-137, 2011.

STINGHEN, Andréa Emília Marques. Método de Papanicolaou em amostras cérvico vaginais: contribuição para a triagem de algumas doenças sexualmente transmissíveis. Curitiba, 2002, 107 f. Dissertação de Mestrado (Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2002.

TAVARES, Mayara Costa Mansur; MACÊDO, Jamilly Lopes de; JÚNIOR, Sérgio Ferreira de Lima; HERÁCLIO, Sandra de Andrade; AMORIM, Melânia Maria Ramos; MAIA, Maria de Mascena Diniz; SOUZA, Paulo Roberto Eleutério de. Chlamydia trachomatis infection and human papillomavirus in women with cervical neoplasia in Pernambuco-Brazil. *Molecular biology reports*, volume 41, n. 2, páginas 865-874, Pernambuco, 2014.

TAKEI, Hidehiro, RUIZ, Bernardo; Hicks, John. Comparison of conventional pap smears and a liquid-based thin-layer preparation. *Anatomic Pathology*. Estados Unidos, volume 125, n. 6, páginas 855-859, 2008.

TORTORA, Gerard J; FUNKE, Berdell R; CASE, Christine L. *Microbiologia*. 10ª edição. Porto Alegre: Artmed, 2012, capítulo 26, p 744- 750.

TORTORA, Gerard J; FUNKE, Berdell R; CASE, Christine L. *Microbiologia*. 6ª edição. Porto Alegre: Artmed, 2003, capítulo 26, p 701-710.

THURMAN, Andrea Ries; KIMBLE, Thomas; MESQUITA, Pedro M; Fichorova, Raina. Bacterial vaginosis and subclinical markers of genital tract inflammation and mucosa

immunity. *AIDS Research and human retroviruses.*, volume 31, n. 11, páginas 1139-1152, 2015

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

VIANA, Rosa Maria Mendes; PEREIRA, Anna Carolina Toledo da Cunha. Prevalência de *Gardnerella vaginalis*, *Trichomonas vaginalis* e *Candida spp* em exames citopatológico Papanicolaou de gestantes atendidas em unidades básicas de Parnaíba -PI. Piauí, 2014. Disponível em <http://ses.sp.bvs.br/lildbi-textos/docsonline/get.php?id=1693> acesso em 26/05/2019

VRESE, M; SCHREZENMEIR, J. Probiotics and non-intestinal infectious conditions. *British Journal of Nutrition, Germany*, volume 88, edição s1, páginas 559-566, 2002.

VODSTRICILL, Lenka A; TWIN, Jimmy; GARLAND, Suzanne M; FAIRLEY, Christopher K; HOCKING, Jane S; LAW, Matthew, PLUMMER, Erica L; FETHERS, Katherine; CHOW, Eric P F; TABRIZI, Sepehr N; BRADSHAW, Catriona S. The influence of sexual activity on the vaginal microbiota and *Gardnerella vaginalis* clade diversity in young women. *PLOS One, Estados Unidos*, volume 12, n. 2, 2017.

WANG, Shuai; XIÃO, Bingbing; ZHANG, Rui; WANG, Bem; LIÃO Qinqing; ZHUANG, Hui. Characterization of vaginal *Lactobacillus* strains and their potential antagonistic effects on *Candida albicans*. *British Microbiology Research Journal*, volume 22, n 1, 2015.

WEIDEN, R M F; MEIJDEN, W I; BOGCHELMAN, D H; POLDERMAN, A M. Treatment failure in trichomoniasis and persistence of the parasite after *Lactobacillus* immunotherapy two case reports. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* Amsterdã, volume 32, n. 1, páginas 171-178, 1990.

WEBER Ângelo Viana; BACKES, Luana Taís Hartmann. Análise retrospectiva de inflamações cervicovaginais causadas por agentes microbiológicos no sul do Brasil. *Saúde Integrativa*, volume 9, n.17, páginas 28-40, São Paulo, 2016

WIJGERT, Van de; BORGDOFF, H; VESHELST, R; CRUCITTI, T; FRANCIS, S; VERSTRAELEN, H; JESPERS, V. The vaginal microbiota: What have we learned after a decade of molecular characterization?. *PLOS One*, volume 9, n.8, Inglaterra, 2014

ZATTONI, Marília Kogempa; Filho, Armando Antico; CHRISTI, Márcia Aparecida Cabbia; JUNIOR, Odair Odoni; DISCACCIATI, Michelle Garcia. Relação entre vaginose bacteriana e atípicas celulares diagnosticadas pelo exame de Papanicolaou. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, São Paulo, 2013.

ZARATE, G; MACIAS, M E Nader. Influence of probiotic vaginal lactobacilli on in vitro adhesion of urogenital pathogens to vaginal epithelial cells. Letters in Applied Microbiology. Argentina, volume 43, n.2, páginas 174-180, 2006.