



UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO

Curso de Graduação em Farmácia



Luana Maria Miranda Lima

**CLIMATÉRIO: UM ESTUDO DA MICROBIOTA VAGINAL EM USUÁRIOS
DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE DO MUNICÍPIO DE OURO PRETO, MG**

Ouro Preto - MG

2021

Luana Maria Miranda Lima

**CLIMATÉRIO: UM ESTUDO DA MICROBIOTA VAGINAL EM USUÁRIOS
DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE DO MUNICÍPIO DE OURO PRETO, MG**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como parte dos requisitos para a obtenção do grau de Bacharel em Farmácia pela Escola de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto, Minas Gerais/Brasil.

Orientadora: Prof.^a Dra. Cláudia Martins Carneiro

Coorientadora: Dr.^a. Mariana Trevisan Rezende

Ouro Preto - MG

2021

SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

L732c Lima, Luana Maria Miranda .
Climatério [manuscrito]: um estudo da microbiota vaginal em
usuários do Sistema Único de Saúde do município de Ouro Preto, MG. /
Luana Maria Miranda Lima. - 2021.
37 f.: il.: color., gráf., tab..

Orientadora: Profa. Dra. Cláudia Carneiro.
Coorientadora: Dra. Mariana Rezende.
Monografia (Bacharelado). Universidade Federal de Ouro Preto. Escola
de Farmácia. Graduação em Farmácia .

1. Climatério. 2. Menopausa. 3. Aparelho genital feminino. I. Carneiro,
Cláudia. II. Rezende, Mariana. III. Universidade Federal de Ouro Preto. IV.
Título.

CDU 618.173

Bibliotecário(a) Responsável: Soraya Fernanda Ferreira e Souza - SIAPE: 1.763.787



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
REITORIA
ESCOLA DE FARMÁCIA
DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS



FOLHA DE APROVAÇÃO

Luana Maria Miranda Lima

CLIMATÉRIO: UM ESTUDO DA MICROBIOTA VAGINAL EM USUÁRIOS DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE DO MUNICÍPIO DE OURO PRETO, MG

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Aprovada em 24 de setembro de 2021.

Membros da banca

Profa. Dra. Cláudia Martins Carneiro - Orientadora - Universidade Federal de Ouro Preto

Dra. Mariana Trevisan Rezende - Co-orientadora - Universidade Federal de Ouro Preto

Profa. Dra. Vanja Maria Veloso - Examinadora - Universidade Federal de Ouro Preto

Dra. Nívia Carolina Nogueira de Paiva - Examinadora - Universidade Federal de Ouro Preto

Cláudia Martins Carneiro, orientadora do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 05/10/2021



Documento assinado eletronicamente por **Claudia Martins Carneiro, PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 20/01/2022, às 21:39, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0228989** e o código CRC **65174D7B**.

Referência: Caso responda este documento, indicar expressamente o Processo nº 23109.010528/2021-17

SEI nº 0228989

R. Diogo de Vasconcelos, 122, - Bairro Pilar Ouro Preto/MG, CEP 35400-000
Telefone: 3135591649 - www.ufop.br

RESUMO

Introdução: A microbiota vaginal passa por alterações ao longo dos estágios reprodutivos e pós-reprodutivos da vida da mulher. Uma queda nos níveis circulantes dos hormônios gonadais no período da pós-menopausa leva a um declínio na população vaginal de espécies de *Lactobacillus*, o que pode conduzir a um aumento da colonização de microrganismos anaeróbios potencialmente patogênicos, resultando em infecções vaginais. A terapia hormonal estrogênica na pós-menopausa tem se demonstrado eficaz no restabelecimento da colonização de *Lactobacillus* no ambiente vaginal, o que promove um meio mais saudável. **Objetivo:** Avaliar a microbiota e os agentes inflamatórios específicos em exames de Papanicolaou de usuários do sistema único de saúde no período do climatério (pré-menopausa e pós-menopausa), entre 2014 a 2019, em Ouro Preto-MG. **Metodologia:** Realizou-se um estudo transversal e retrospectivo desenvolvido mediante análise do banco de dados do setor de citologia clínica do Laboratório de Análises Clínicas (LAPAC/EFAR/UFOP). A amostra foi dividida em dois grupos: Climatério/pré-menopausa que englobou usuários entre 45 e 55 anos, e Climatério/pós-menopausa que abrangeu usuários com idade superior a 55 anos. **Resultados:** O número total de exames realizados em Ouro Preto entre 2014 e 2019 foi de 32.463. No grupo Climatério/pré-menopausa foi um total de 7.563 exames realizados, sendo 1,9% de amostras rejeitadas, 0,3% insatisfatórias e 97,8% de satisfatórias. No grupo Climatério/pós-menopausa foi um total de 5.409 exames realizados, sendo 1,5% de amostras rejeitadas, 0,3% insatisfatórias e 98,2% satisfatórias. Em ambos os grupos, houve predomínio de *Lactobacillus spp* na composição da microbiota vaginal, com porcentagem maior no grupo Climatério/pré-menopausa 3.869 (52,30%) comparado ao grupo Climatério/pós-menopausa 1.593 (30%). **Conclusão:** Os achados sugerem que a colonização vaginal com *Lactobacillus* pode ser um marcador de saúde vulvovaginal e que a terapia hormonal estrogênica pode estar relacionada a um restabelecimento da flora vaginal considerada saudável. É imprescindível que profissionais da saúde ampliem seus conhecimentos acerca da microbiota vaginal presente nos períodos do climatério e menopausa, trazendo os resultados das pesquisas atuais para a prática clínica. Programas de saúde e educação sexual devem ser difundidos para que os usuários procurem os serviços de saúde, que sejam orientados sobre a importância da realização do exame citopatológico do colo do útero, e que quando detectados agentes patogênicos, realizar tratamento adequado, evitando surgimento de anormalidades citológicas em um período delicado da vida.

ABSTRACT

Introduction: The vaginal microbiota undergoes changes throughout the reproductive and post-reproductive stages of a woman's life. A drop in circulating levels of gonadal hormones in postmenopausal women leads to a decline in the vaginal population of *Lactobacillus* species, which can lead to increased colonization of potentially pathogenic anaerobic microorganisms, resulting in vaginal infections. Estrogen replacement therapy in postmenopausal women has been shown to be effective in restoring colonization of *Lactobacillus* in the vaginal environment, which promotes a healthier environment.

Objective: Evaluate the microbiota and specific inflammatory agents in Pap smears of users of the Unified Health System in the climacteric period (pre-menopause and post-menopause), between 2014 and 2019, in Ouro Preto-MG. **Methodology:** A cross-sectional and retrospective study was carried out through analysis of the database of the clinical cytology sector of the Clinical Analysis Laboratory (LAPAC/EFAR/UFOP). The sample was divided into two groups: Climacteric/pre-menopause, which included users between 45 and 55 years old, and Climacteric/post-menopause, which included users over 55 years old. **Results:** The total number of exams performed in Ouro Preto between 2014 and 2019 was 32463. In the Climacteric/pre-menopause group, a total of 7563 tests were performed, with 1.9% of samples being rejected, 0.3% unsatisfactory and 97.8% satisfactory. In the Menopause group, a total of 5409 exams were performed, with 1.5% of samples being rejected, 0.3% unsatisfactory and 98.2% satisfactory. In both groups, there was a predominance of *Lactobacillus spp* in the composition of the vaginal microbiota, with a higher percentage in the Climacteric/pre-menopause group 3,869 (52.30%) compared to the Climacteric/post-menopausal group 1593 (30%). **Conclusion:** The findings suggest that vaginal colonization with *Lactobacillus* may be a marker of vulvovaginal health and that estrogenic hormone therapy may be related to a reestablishment of the vaginal flora considered healthy. It is essential that health professionals expand their knowledge about the vaginal microbiota present in the climacteric and menopause periods, bringing the results of current research into clinical practice. Health and sexual education programs should be disseminated so that users seek health services, that they are oriented on the importance of carrying out cytopathological examination of the cervix, and that when pathogenic agents are detected, they perform appropriate treatment, avoiding the appearance of abnormalities cytological exams in a delicate period of life.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - Padrão lactobacilar em esfregaço cérvico-vaginal 3
- Figura 2** - Dinâmica do microbioma vaginal em resposta aos hormônios gonadais. 3
- Figura 3** - Exames de Papanicolaou realizados pelo Laboratório de Citologia Clínica no município de Ouro Preto, MG entre 2014 e 2019. 13

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** - Satisfatoriedade das amostras de exames de Papanicolaou de usuários com idade superior a 45 anos, no período de 2014 a 2019 no município de Ouro Preto, Minas Gerais, Brasil. 15
- Tabela 2** - Anamnese dos usuários na faixa etária acima de 45 anos, no período de 2014 a 2019 no município de Ouro Preto, Minas Gerais, Brasil. 16
- Tabela 3** - Resultados da inspeção do colo do útero dos usuários com idade superior a 45 anos, no período de 2014 a 2019 no município de Ouro Preto, Minas Gerais, Brasil. 17
- Tabela 4** - Epitélios representados nas amostras analisadas de usuários com idade superior a 45 anos no período de 2014 a 2019 no município de Ouro Preto, Minas Gerais, Brasil. 18
- Tabela 5** - Microbiota e agentes específicos observados nas amostras analisadas de usuários com idade superior a 45 anos, no período de 2014 a 2019 no município de Ouro Preto, Minas Gerais, Brasil. 19
- Tabela 6** - Microbiota e agentes específicos observados em usuários com idade superior a 45 anos que afirmaram fazer reposição hormonal no período de 2014 a 2019 no município de Ouro Preto, Minas Gerais, Brasil. 20
- Tabela 7** - Resultados das amostras analisadas de usuários com idade superior a 45 anos, no período de 2014 a 2019 no município de Ouro Preto, Minas Gerais, Brasil. **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 8** - Microbiota e agentes específicos observados em usuários com idade superior a 45 anos que apresentaram alterações em células escamosas maduras (ASC-US e LSIL), no período de 2014 a 2019 no município de Ouro Preto, Minas Gerais, Brasil. 22
- Tabela 9** - Microbiota e agentes específicos observados em usuários com idade superior a 45 anos que apresentaram alterações em células jovens (ASC-H e HSIL) no período de 2014 a 2019 no município de Ouro Preto, Minas Gerais, Brasil. 23

LISTA DE ABREVIATURAS

SUS: Sistema Único de Saúde

HPV: Papiloma Vírus Humano

VB: Vaginose bacteriana

JEC: Junção escamocolunar

LSIL: Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau

HSIL: Lesão intraepitelial escamosa de alto grau

ASC: Atípias de células escamosas

ASC-US: Células escamosas atípicas de significado indeterminado possivelmente não neoplásicas

ASC-H: Células escamosas atípicas não podendo afastar lesão de alto grau

IBGE: Instituto brasileiro de Geografia e Estatística

CEP: Comitê de ética em pesquisa

UFOP: Universidade Federal de Ouro Preto

LAPAC: Laboratório de Análises Clínicas

CCU: Câncer do Colo do Útero

UBS: Unidade Básica de Saúde

DIU: Dispositivo intrauterino

SISCAN: Sistema de Informação do Câncer

MS: Ministério da Saúde

INCA: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva

SUMÁRIO

1 - INTRODUÇÃO	7
2 - REFERENCIAL TEÓRICO	8
3 - JUSTIFICATIVA	14
4 - OBJETIVOS	15
4.1 - Objetivo Geral	15
4.2 - Objetivos Específicos	15
5 - METODOLOGIA	16
6 - RESULTADOS E DISCUSSÃO	19
6.1 - Caracterização das amostras	19
6.2 - Microbiota e agentes inflamatórios específicos	23
6.3 - Microbiota e lesões precursoras	24
7 - CONSIDERAÇÕES FINAIS	28
8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29
9 - ANEXOS	31

1 - INTRODUÇÃO

Em diversas partes do organismo humano está distribuída uma colonização complexa e diversificada de microrganismos. O conjunto destes microrganismos que inclui bactérias, protozoários, fungos e vírus é denominado microbioma humano, sendo que cada indivíduo possui um microbioma único.

A composição do microbioma geralmente é estável, sendo resistente a perturbações, mas pode variar ao longo do tempo, sofrendo influência de vários fatores, como idade, genética, dieta, estímulos ambientais, intervenções terapêuticas, entre outros.

O estudo do microbioma humano cresceu de forma exponencial na última década e sua importância no processo saúde-doença do homem tem se tornado cada vez mais evidente, tendo sido implicado em múltiplas doenças autoimunes e auto inflamatórias, câncer, obesidade, síndrome metabólica, risco cardiovascular, etc.

O objeto do estudo proposto, a microbiota vaginal, é formada por um ecossistema complexo de mais de 200 espécies bacterianas, que é influenciada por genes, origem étnica, fatores ambientais e comportamentais. Este microbioma representa um importante mecanismo de defesa da função reprodutora, que mantém o meio saudável e impede a proliferação de microrganismos potencialmente patogênicos.

Nos vários estágios dos ciclos reprodutivo e pós-reprodutivo das mulheres há uma variação nos níveis circulantes dos hormônios gonadais. Já se sabe que estes possuem grande influência na estrutura geral e na função da microbiota vaginal. A partir da menopausa, última menstruação, a queda nos níveis desses hormônios leva a uma depleção de *Lactobacillus*, o que ocasiona um aumento da diversidade microbiana, que pode causar certas consequências negativas como, infecção urinária, vaginoses bacterianas, aumento da susceptibilidade à instalação e progressão do vírus HPV, dentre outros.

Neste contexto, o presente trabalho propôs realizar o estudo da microbiota vaginal em usuários do Sistema Único de Saúde (SUS) no período do climatério no município de Ouro Preto, MG.

2 - REFERENCIAL TEÓRICO

O reconhecimento científico da importância do microbioma para a saúde humana iniciou-se com os estudos de Louis Pasteur que afirmou, em 1877, que "os microrganismos são necessários para uma vida humana normal". Em 1886, outro conhecido cientista, Theodor Escherich, afirmou que "a interação entre o hospedeiro e as bactérias é muito importante" e que "a composição do microbioma intestinal é essencial para a saúde e bem-estar do ser humano". No entanto, foi o cientista russo Elie Metchnikoff, vencedor em 1908 do Prêmio Nobel de medicina/fisiologia conjuntamente com Paul Ehrlich, que se dedicou ao estudo da importância dos probióticos na alimentação e sua relação com a saúde humana (MACHADO, 2008).

O corpo humano é "habitado" por bactérias cuja população é dez vezes superior ao número de células humanas; a maioria dessas bactérias encontra-se no trato gastrointestinal humano. Estima-se que o corpo humano contenha cerca de 10 trilhões de células e que seja portador de aproximadamente 100 trilhões de bactérias, fungos e vírus (JENKINSON e LAMONT, 2005).

A comunidade microbiana que habita a vagina humana apresenta diversos estados de homeostase (Ravel *et al.*, 2011). Ela é influenciada em grande parte por fatores como dieta, comportamento, estado de higiene, idade, genética e estado ginecológico/reprodutivo (FETTWEIS *et al.*, 2010).

Além disso, as flutuações nos níveis hormonais em várias fases do ciclo reprodutivo da mulher e durante os estágios da menopausa também trazem mudanças consideráveis no ecossistema microbiano vaginal (VITALI *et al.*, 2017).

A microbiota vaginal desempenha um papel importante na prevenção da colonização por organismos patogênicos, incluindo as infecções sexualmente transmissíveis e agentes infecciosos do trato urinário (MARTIN, 2012).

Os primeiros estudos sobre a flora foram realizados por Doderlein, que identificou *Lactobacillus* como constituintes da flora saudável. Desde então os diversos componentes do ecossistema vaginal têm sido observados ao microscópio e, posteriormente, identificados através de técnicas específicas de cultura (LARSEN, MONIF, 2001).

Na maioria das pessoas, a microbiota vaginal é dominada principalmente por espécies/cepas produtoras de ácido lático pertencentes ao gênero *Lactobacillus* (Figura 1) (MILLER *et al.*, 2016; WITKIN e LINHARES, 2017).

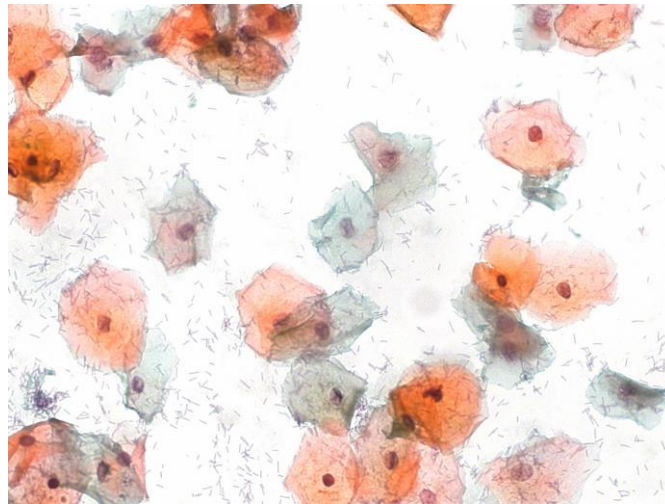


Figura 1 – Padrão lactobacilar em esfregaço cérvico-vaginal

Fonte: Grupo de pesquisa CRIC (Center for Recognition and Inspection of Cells).

Os *Lactobacillus spp* produzem ácido láctico a partir da degradação do glicogênio presente nas células intermediárias do epitélio escamoso, o que mantém o pH vaginal mais baixo podendo impedir a proliferação de outros microrganismos patogênicos evitando a ocorrência de diversas infecções (Figura 2) (SOAREZ, BAPTISTA, TAVARES, 2017).

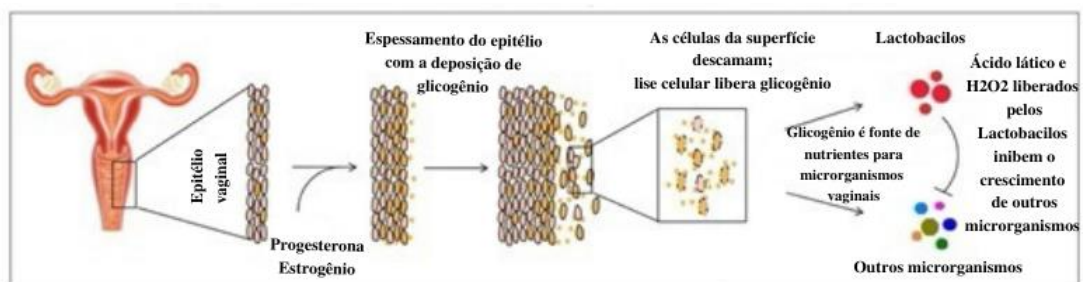


Figura 2 - Dinâmica do microbioma vaginal em resposta aos hormônios gonadais: O pico de estrogênio e progesterona causa um aumento da deposição de glicogênio nas paredes epiteliais vaginais. Uma vez que o glicogênio serve como fonte de nutrientes para os microrganismos, a quantidade em excesso de glicogênio causa um aumento repentino no número de Lactobacilos produtores de ácido láctico e degradadores de glicogênio. A liberação concomitante de ácido láctico, junto com peróxido de hidrogênio por Lactobacilos inibe o crescimento de outros microrganismos.

Fonte: adaptado de Kaur *et al.*, 2020

O período reprodutivo da mulher compreende uma série de etapas que tem início na puberdade, segue até a vida adulta, finalizando na terceira idade, quando a mulher entra no período denominado climatério, que inclui a pré-menopausa, menopausa (última menstruação) e finalmente pós-menopausa, etapas que provocam alterações no corpo da mulher (DE LORENZI; DANELON; SACIOTO, 2005).

Como marco biológico, o climatério representa a transição entre a fase reprodutiva e a não reprodutiva, ou seja, do menacme para a senilidade, com consequências sistêmicas e potencialmente patológicas. É um fenômeno fisiológico decorrente do esgotamento dos folículos ovarianos que ocorre em todas as mulheres de meia idade, seguido da queda progressiva da secreção de estradiol, culminando com a interrupção definitiva dos ciclos menstruais (menopausa) e o surgimento de sintomas característicos (BOSSEMEYER *et al.*, 1999; ALDRIGHI, 2002).

Pode-se considerar o climatério e a menopausa tão importantes na vida da mulher quanto a menarca, que marca o início da vida reprodutiva. Esses processos provocam alterações fisiológicas e comportamentais, interferindo, inclusive, nos relacionamentos com familiares e cônjuges. Os conhecimentos referentes a esses temas contribuem grandemente para amenizar os sintomas característicos dessa fase da vida, que nem sempre são fáceis e agradáveis de suportar (PEDRO *et al.*, 2003; MENDONÇA, 2004).

Nesse período, é muito comum o aparecimento de sintomas que geralmente estão associados à diminuição fisiológica de estrogênio (ALFRADIQUE, 2009). Os achados clínicos mais comuns são: fogachos, ressecamento e atrofia vaginal e insônia. Além desses sintomas, não é raro o aparecimento de alterações psicoemocionais importantes como a insônia, irritabilidade e depressão (ALFRADIQUE, 2009; GONCALVES, 2005; APPOLINÁRIO, 2001).

O climatério não é uma doença e sim uma fase natural da vida da mulher e muitas passam por ela sem queixas ou necessidade de medicamentos. Outras têm sintomas que variam na sua diversidade e intensidade. No entanto, em ambos os casos, é fundamental que haja, nessa fase da vida, um acompanhamento sistemático visando à promoção da saúde, o diagnóstico precoce, o tratamento imediato dos agravos e a prevenção de danos (BRASIL, 2008).

O climatério é caracterizado por um hipoestrogenismo progressivo que acontece de forma fisiológica na vida da mulher, inicia-se normalmente entre os 40 anos estendendo-se até mais ou menos os 65 anos de idade, tendo como principal marco a interrupção do ciclo menstrual (CABRAL *et al.*, 2012).

O hipoestrogenismo observado no climatério induz conseqüentemente a uma diminuição dos *Lactobacillus*, aumentando o pH vaginal, favorecendo a proliferação de microrganismos potencialmente patogênicos como bactérias anaeróbias (*Gardnerella vaginalis*), fungos (*Candida spp*) e protozoários (*Trichomonas vaginalis*) (GIRALDO *et al.*, 2008).

Sabe-se que o hipoestrogenismo na parede vaginal encontra relação com a diminuição dos componentes de todas as camadas da parede vaginal, como: diminuição da maturação do epitélio, adelgaçamento da musculatura lisa, diminuição na quantidade de vasos sanguíneos e, especificamente no espaço intercelular, ocorre diminuição do colágeno com deposição de moléculas de proteoglicanos que promovem a redução da elasticidade dos tecidos da parede vaginal (Clobes *et al.*, 2008; Ting *et al.*, 2004; RESPLANDE *et al.*, 2002).

Durante a fase do climatério também são comuns as vaginites e vulvovaginites, causadas por fungos e protozoários, caracterizadas por inflamação dos tecidos da vagina, provocando corrimento tipo “nata de leite”, sendo acompanhado na maioria das vezes por coceira ou irritação intensa (ALESSI & OKASAKY, 2007; CAMARGO *et al.*, 2008). Cerca de 40% das mulheres apresentam vaginites atroficas durante o climatério, ou seja, atrofia genital, causando sensibilidade vulvar, irritação, prurido, dispareunia e ressecamento das mucosas (GONÇALVES & MERIGHI, 2009).

Brotman *et al.* (2014) demonstraram que uma flora anaeróbica pode contribuir para os sintomas da atrofia vaginal. Além disso, a aplicação de baixas doses de estrogênio em mulheres na pós-menopausa demonstrou aliviar os sintomas dessas infecções vaginais (SHEN *et al.*, 2016).

Já está bem estabelecido que o papilomavírus humano (HPV) é o agente etiológico para o desenvolvimento do câncer do colo do útero (BONTKES *et al.*, 1999). A presença da vaginose bacteriana pode ser um fator de risco, seja para infecção por HPV ou para progressão em direção a um carcinoma invasivo (ROMERO-MORELOS *et al.*, 2019). Isto pode ser explicado pelo fato de as bactérias anaeróbias presentes na VB serem capazes de produzir enzimas que destroem o biofilme protetor do epitélio cervicovaginal, facilitando a entrada do HPV. Essas bactérias possuem metabólitos que destroem o sistema imunológico inato presente no ambiente vaginal, causando aumento dos níveis de citocinas (IL-2, IL-6 e IL-12). Isso se dá pela produção de sialidases e prolidases que degradam IgA (CAIXETA *et al.*, 2015; FURTADO *et al.*, 2018). Dessa forma, há uma redução da resposta imunológica local, facilitando a infecção pelo HPV persistente,

podendo ocasionar anormalidades citológicas e, conseqüentemente, o câncer do colo do útero (FREGA *et al.*, 2017; MARCONI *et al.*, 2013).

A presença de células endocervicais e metaplásicas torna o esfregaço mais adequado para a detecção dessas anormalidades, uma vez que esses tipos celulares são representativos da junção escamocolunar (JEC), local de maior suscetibilidade à infecção viral (PASSOS *et al.*, 2020). As lesões intraepiteliais cervicais são na maioria das vezes colposcopicamente visíveis em toda sua extensão, especialmente em pacientes jovens. A proporção de lesões localizadas no canal endocervical aumenta com a idade, uma vez que a JEC e a zona de transformação movem-se em direção ao interior do canal no climatério (SHINGLETON *et al.*, 1997).

Muito embora o exame de Papanicolaou tenha sido idealizado, fundamentalmente, para rastreio de câncer de colo uterino ou lesões precursoras de neoplasia cervical, por meio dele, apesar de não ser o preconizado, pode-se sugerir, com alta correlação aos testes considerados como padrão ouro, a presença de certos agentes infecciosos. Além disso, o exame permite a identificação de agentes de ISTs e observação de sinais de inflamações da vulva e/ou vagina, favorecendo a detecção de vaginite bacteriana ou vulvovaginite. O exame de Papanicolaou é um método diagnóstico largamente empregado no Brasil em virtude de sua praticidade, baixo custo e efetividade (ADAD *et al.*, 2001; MARTINS; VASCONCELOS, 2005; MORTOZA; BORGES, 2006).

Em virtude de muitos conflitos, devido a diagnósticos citopatológicos discordantes dos achados histológicos e do conhecimento apontando aparente dicotomização biológica entre infecção pelo HPV e neoplasia genuína, desencadeou-se, em 1988, a primeira de uma série de conferências de consenso em Bethesda, Maryland (EUA), para desenvolver uma nova nomenclatura descritiva dos achados da citologia ginecológica, surgindo então a Nomenclatura de Bethesda (Lundberg, 1989). Essa nova nomenclatura sugere que a doença intraepitelial cervical não é um processo contínuo, mas sim um sistema de duas doenças descontínuas, criando o conceito de lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau (LSIL) e lesões intraepiteliais escamosas de alto grau (HSIL). A lesão de baixo grau é de menos provável progressão para carcinoma invasivo (Demay, 2005), diferentemente das lesões intraepiteliais de alto grau. Estas são predominantemente causadas por tipos de HPV oncogênicos, tendo comportamento de lesão precursora do carcinoma invasivo. A Nomenclatura de Bethesda foi submetida a

revisões em 1991, 2001 e 2014 (THE REVISED, 1992; Solomon *et al.*, 2002; Nayar; Wilbur, 2015).

Na classificação de Bethesda, adotada pela Sociedade Brasileira de Citopatologia a partir de 2002, as atípicas de células escamosas (ASC) foram subdivididas em duas categorias: células escamosas atípicas de significado indeterminado possivelmente não neoplásicas (ASC-US) e células escamosas atípicas não podendo afastar lesão de alto grau (ASC-H) (INCA, 2012).

O rastreamento citológico em mulheres menopausadas pode levar a resultados falso-positivos causados pela atrofia secundária ao hipostrogenismo, gerando ansiedade na mulher e procedimentos diagnósticos e terapêuticos desnecessários. Mulheres na pós-menopausa devem ser rastreadas de acordo com as orientações para as demais mulheres. Se necessário, proceder à estrogenização previamente à realização da coleta (BRASIL, 2016).

Existem evidências apontando para a dificuldade em se fazer o diagnóstico diferencial entre atrofia vaginal e lesões intraepiteliais escamosas de baixo e alto grau (QIAO *et al.*, 2005; CROTHERS *et al.*, 2012).

O tratamento da vaginite atrófica pode ser usado para melhorar a qualidade do esfregaço. A síntese dessas evidências favorece o tratamento tópico com estrogênios conjugados (RAYMUNDO *et al.*, 2004; REITER, 2013) ou estriol (GRIESSER *et al.*, 2012; CANO *et al.*, 2012).

Embora a absorção sistêmica do estrogênio tópico seja mínima, seu uso deve ser cauteloso nas mulheres com história de carcinoma de mama ou que fazem uso dos inibidores da aromatase (NORTH AMERICAN MENOPAUSE SOCIETY, 2007; WILLS *et al.*, 2012).

3 - JUSTIFICATIVA

A expectativa de vida feminina no Brasil tem crescido consideravelmente, alcançando 80,1 anos atualmente (IBGE, 2019), esse fato determina que muitas mulheres passem mais de um terço de suas vidas em um período infértil.

O período do climatério costuma ser conturbado na vida de muitas mulheres: além de vários sintomas desagradáveis, os níveis reduzidos de hormônios gonadais circulantes levam a um declínio na colonização vaginal de *Lactobacillus* e consequente proliferação de comunidades microbianas anaeróbias potencialmente patogênicas no canal vaginal. Dessa forma, a análise da microbiota vaginal é de crucial importância para a compreensão da condição da saúde do trato urogenital neste período da vida feminina.

Ademais, o conhecimento acerca dos possíveis agentes patogênicos detectáveis poderá facilitar a indicação do tratamento adequado, evitando o aparecimento de anormalidades citopatológicas neste período de vida delicado e de muitas transições, contribuindo, assim, para a melhoria da qualidade de vida e para uma velhice mais saudável.

Considerando o exposto, bem como as mulheres representam a maioria da população brasileira (51,8%), sendo também as principais usuárias do Sistema Único de Saúde (SUS), (IBGE, 2019) – o que denota a possibilidade das conclusões alcançadas servirem como subsídio para políticas públicas de saúde - entende-se justificada a realização de estudos que analisem e identifiquem a microbiota e agentes inflamatórios em esfregaços de exames de Papanicolaou em usuários do sistema único de saúde no período do climatério.

4 - OBJETIVOS

4.1 - Objetivo Geral

Avaliar a microbiota e os agentes inflamatórios específicos em exames de Papanicolaou de usuários do sistema único de saúde que estejam no período do climatério, no município de Ouro Preto-MG.

4.2 - Objetivos Específicos

- Determinar a microbiota e os agentes inflamatórios específicos em esfregaços de Papanicolaou;
- Avaliar a influência da terapia hormonal na constituição da microbiota;
- Determinar a microbiota e os agentes inflamatórios específicos predominantes nas alterações celulares observadas em células escamosas maduras (ASC-US e LSIL) e jovens (ASC-H e HSIL).

5 - METODOLOGIA

Foi realizado um estudo do tipo transversal e retrospectivo no município de Ouro Preto, MG. O trabalho foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP), parecer do CEP nº 1.058.729 (Anexo 1).

Utilizou-se o termo “usuários do sistema único de saúde” para se referir às pessoas que ao nascer foram designadas com o gênero feminino.

O trabalho foi desenvolvido mediante à análise do banco de dados do setor de citologia clínica do Laboratório de Análises Clínicas (LAPAC) da Escola de Farmácia da UFOP, sendo extraídos os dados correspondentes aos exames citopatológicos de usuários do sistema único de saúde que se encontravam no período do climatério, com idade superior a 45 anos, que tivessem realizado o exame por pelo menos uma vez no período de 2014 a 2019 no município de Ouro Preto, MG.

O LAPAC foi fruto de uma parceria da UFOP com a Prefeitura Municipal de Ouro Preto, firmada em 1992, onde usuários do SUS da cidade são atendidos. O laboratório também conta com atividades de extensão, pesquisa e os Estágios Curriculares do curso de Farmácia.

O Setor de Citologia Clínica, Laboratório Tipo I foi estabelecido no ano de 2014 via Ministério da Saúde e desde então tem atuado junto a população no rastreamento e prevenção das lesões precursoras do CCU. As inúmeras etapas que precedem a obtenção dos laudos foram descritas a seguir.

A coleta das amostras foi realizada pelas Unidades Básicas de Saúde (UBS) no município de Ouro Preto, por profissionais capacitados, que orientam sobre as condições ideais para que o exame seja realizado e para que se obtenha uma amostra de qualidade. A amostra coletada do colo uterino foi depositada em uma lâmina previamente identificada com as iniciais do nome e data de nascimento do usuário, que deve ser colocada o mais breve possível em um frasco identificado, contendo álcool a 96%, deste modo, realizando a fixação do material coletado. O profissional responsável pela coleta, preencheu o lado anterior da requisição do exame citopatológico do colo do útero, (Anexo 2), padronizado pelo Ministério da Saúde, com os dados pessoais, anamnese e exame clínico.

Acerca dos dados pessoais deve-se preencher: número do cartão SUS, nome completo e nome da mãe, apelido, nacionalidade, número do CPF, data de nascimento, idade, raça/cor, endereço completo, número de telefone e escolaridade.

Com relação aos dados da anamnese, foram descritos: motivo do exame, se já o realizou alguma vez e ano em que foi realizado pela última vez, se faz uso de DIU, se está grávida, se usa pílula anticoncepcional, se faz reposição hormonal, se já fez tratamento de radioterapia, data da última menstruação, se teve algum sangramento após relações sexuais, se teve algum sangramento após menopausa.

No exame clínico foram descritas as informações referentes à inspeção do colo do útero e se havia sinais sugestivos de infecções sexualmente transmissíveis. O responsável pela coleta assinou a requisição e preencheu com a data da coleta.

O frasco juntamente com a requisição do exame citopatológico foram transportados para o Laboratório Tipo I no Setor de Citologia Clínica do LAPAC. No laboratório, durante o recebimento das amostras, foi checada a qualidade das lâminas, se havia conformidade entre o nome e as iniciais do nome descritas na lâmina, além da data de nascimento. Foram rejeitadas as amostras que não estavam em conformidade com os padrões mínimos estabelecidos para a realização da análise do exame citopatológico, como ausência de identificação, dados ilegíveis, lâminas quebradas e material não fixado previamente.

As amostras que foram consideradas satisfatórias foram cadastradas no SISCAN (Sistema de Informação do Câncer) obtendo um número de registro único, que foi descrito na lâmina e na requisição do exame.

Após o registro, as lâminas foram encaminhadas ao setor de coloração. A coloração universalmente utilizada e recomendada para os exames citopatológicos é a de Papanicolaou, composta por um corante nuclear, a hematoxilina, e dois citoplasmáticos, Orange G e o EA-65 ou EA-50. Após a etapa de coloração, as lâminas foram montadas com entellan e lamínula.

Deu-se início então à fase analítica. As amostras foram encaminhadas para a análise microscópica onde foram escrutinadas pelos citopatologistas, que preencheram na parte posterior da requisição do exame, os achados citológicos nas amostras com as seguintes informações: adequabilidade da amostra para escrutínio de rotina, epitélios representados, diagnóstico descritivo, alterações celulares benignas reativas ou reparativas, microbiologia e agentes específicos representados, células atípicas de significado indeterminado, atípicas em células escamosas e glandulares, outras neoplasias

malignas, presença de células endometriais (na pós-menopausa ou acima de 40 anos, fora do período menstrual).

Os motivos de encaminhamentos dos resultados dos exames citopatológicos foram definidos de acordo com a Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais, seguindo as recomendações do MS/INCA. Estes foram classificados em células escamosas atípicas, possivelmente não neoplásicas (ASC-US); células escamosas atípicas de significado indeterminado, não podendo excluir lesão de alto grau (ASC-H); lesão intraepitelial de baixo grau (LSIL, compreendendo efeito citopático pelo HPV e neoplasia intraepitelial cervical grau I); lesão intraepitelial de alto grau (HSIL, compreendendo neoplasias intraepiteliais cervicais graus II e III); lesão intraepitelial de alto grau, não podendo excluir microinvasão; carcinoma escamoso invasor (Ca inv); células glandulares atípicas (CGA); adenocarcinoma *in situ* (Adeno *in situ*) e adenocarcinoma invasor (Adeno inv).

Os resultados foram digitados no SISCAN e através dele foram gerados os laudos. Foi feito scraping nos PDF's para alimentar a base de dados usada para análise. Foram analisadas as informações das requisições dos exames citopatológicos do colo do útero que se encontram na base de dados do LAPAC. Para este estudo, foram utilizados os dados dos exames dos usuários com idade superior a 45 anos, realizados entre 2014 e 2019 no município de Ouro Preto. A amostra selecionada foi dividida em dois grupos: Climatério/pré-menopausa (45 a 55 anos) e Climatério/pós-menopausa (acima dos 55 anos). Os critérios utilizados para definir se os usuários se encontravam na menopausa foram: estar em tratamento hormonal, ter apresentado sangramento após a menopausa, ter tido a última menstruação pelo menos doze meses antes da realização da coleta e ter apresentado esfregaço atrófico.

6 - RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1 - Caracterização das amostras

Entre 2014 e 2019, um total de 32.463 esfregaços de Papanicolaou foram realizados na cidade de Ouro Preto, MG e analisados no setor de citologia clínica do LAPAC. Para o presente estudo foram excluídos os dados de pessoas com idade inferior a 45 anos. As amostras selecionadas foram divididas em dois grupos: Climatério/pré-menopausa que englobou a faixa etária de 45 a 55 anos, totalizando 7.563 exames e Climatério/pós-menopausa que abrangeu a faixa etária superior a 55 anos, totalizando 5.409 exames (Figura 3).

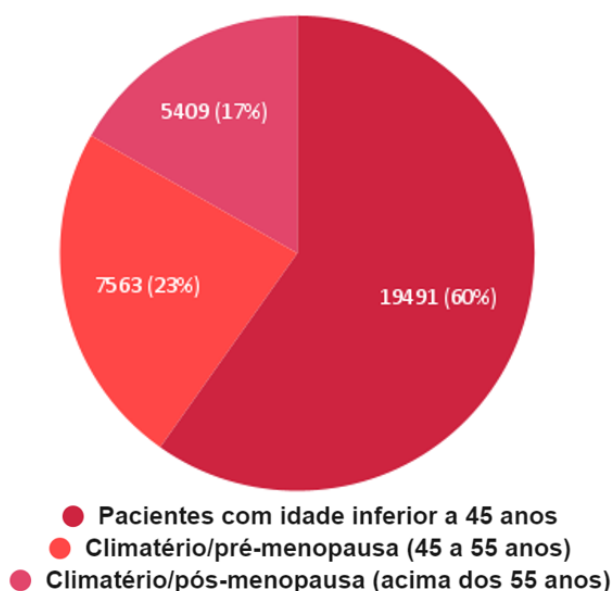


Figura 3 - Exames de Papanicolaou realizados pelo Laboratório de Citologia Clínica no município de Ouro Preto, MG entre 2014 e 2019.

Problemas relacionados à adequação da amostra foram encontrados em 166 (2,19%) exames no grupo Climatério/pré-menopausa, sendo 19 (0,25%) amostras insatisfatórias e 147 (1,94%) amostras rejeitadas.

No grupo Climatério/pós-menopausa 99 (1,83%) amostras tiveram problemas de adequação, 18 (0,33%) foram consideradas insatisfatórias e 81 (1,50%) amostras foram rejeitadas.

A porcentagem de amostras insatisfatórias nos dois grupos foi bem inferior a 5%, que é o preconizado pelo Manual de Gestão da Qualidade para Laboratório de Citopatologia (2016). Isso demonstra que na maioria das coletas do exame citopatológico houve adequabilidade e os erros foram mínimos. Apontando que os treinamentos realizados periodicamente pelo setor de citologia com os responsáveis pelas coletas citopatológicas de cada unidade básica de saúde é fundamental para manter a qualidade do exame citopatológico.

Quanto às amostras rejeitadas, em ambos os grupos a quantidade foi superior a 0,1%, valor recomendado pelo Manual da Qualidade (2016). Isso evidencia que houve problemas relacionados ao preenchimento da requisição do exame e identificação e envio das lâminas, o que demonstra a necessidade de melhorias na rotina de trabalho de tais profissionais.

Tabela 1 - Satisfatoriedade das amostras de exames de Papanicolaou de usuários do sistema único de saúde com idade superior a 45 anos, no período de 2014 a 2019 no município de Ouro Preto, Minas Gerais, Brasil.

Adequação da amostra	Climatério/pré-menopausa		Climatério/pós-menopausa	
	n	%	n	%
Insatisfatórias	19	0,3	18	0,3
Rejeitadas	147	1,9	81	1,5
Satisfatórias	7397	97,8	5310	98,2
Total	7563	100	5409	100

As amostras rejeitadas e insatisfatórias não fizeram parte do estudo, chegando a um número final de: Climatério/pré-menopausa: 7397 exames satisfatórios e Climatério/pós-menopausa: 5310 exames satisfatórios.

A Tabela 2 apresenta os dados correspondentes a anamnese dos usuários atendidos no período de 2014 a 2019.

Tabela 2 - Anamnese dos usuários na faixa etária acima de 45 anos, no período de 2014 a 2019 no município de Ouro Preto, Minas Gerais, Brasil.

Anamnese	Não				Sim				Não sabe			
	Climatério/pré-menopausa		Climatério/pós-menopausa		Climatério/pré-menopausa		Climatério/pós-menopausa		Climatério/pré-menopausa		Climatério/pós-menopausa	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Fez exame alguma vez?	549	7,42	442	8,00	6657	90,00	4733	89,00	191	2,57	135	3,00
Usa DIU?	7301	98,69	5307	100,00	95	1,28	0	0	1	0,01	3	0,10
Está grávida?	7394	99,95	5305	100,00	0	0	0	0	3	0,04	5	0,10
Usa anticoncepcional?	7394	99,95	5306	100,00	0	0	0	0	3	0,04	4	0,10
Faz tratamento hormonal?	7295	98,61	5189	98,00	88	1,19	112	2,00	14	0,19	9	0,20
Tem ou teve sangramento após relações sexuais?	7222	97,62	5237	99,00	175	2,37	73	1,00	0	0	0	0
Tem ou teve sangramento após a menopausa?	4928	66,61	3487	66,00	76	1,03	74	1,00	2393	32,35	1749	33,00
Apresenta sinais de IST?	7219	97,58	5222	98,00	178	2,41	88	2,00	0	0	0	0

Acerca da inspeção do colo do útero, a Tabela 3 demonstra que em ambos os grupos a maioria dos usuários apresentou colo normal, sendo 88,8% no grupo Climatério/pré-menopausa e 90,6% no grupo Climatério/pós-menopausa.

Tabela 3 - Resultados da inspeção do colo do útero dos usuários com idade superior a 45 anos, no período de 2014 a 2019 no município de Ouro Preto, Minas Gerais, Brasil.

Inspeção do colo	Climatério/pré-menopausa		Climatério/pós-menopausa	
	n	%	n	%
Alterado	635	8,6	279	5,3
Ausente	25	0,3	23	0,4
Não visualizado	173	2,3	196	3,7
Normal	6564	88,8	4812	90,6
Total	7397	100	5310	100

A detecção de células metaplásicas ou células glandulares endocervicais, representativas da JEC, tem sido vista como indicador da qualidade da coleta, já que a maioria dos casos de CCU ocorre nesta área (BRASIL, 2016), no entanto a não representação da JEC não obrigatoriamente é sinônimo de inadequação da amostra, pois, a JEC é variável durante a vida da mulher e sofre influência da idade, condições fisiológicas, uso de anticoncepcionais, estado hormonal, etc. A Tabela 4 demonstra que a JEC foi representada em 4863 (65,74%) das amostras satisfatórias no grupo Climatério/pré-menopausa e em 3015 (56,78%) amostras satisfatórias no grupo Climatério/pós-menopausa.

Tabela 4 - Epitélios representados nas amostras analisadas de usuários com idade superior a 45 anos no período de 2014 a 2019 no município de Ouro Preto, Minas Gerais, Brasil.

		Climatério/pré- menopausa		Climatério/pós-menopausa	
		n	%	n	%
Epitélios representados	Escamoso	2534	34,00	2295	43,00
	Escamoso e Glandular	2413	33,00	1260	24,00
	Escamoso e Metaplásico	777	10,00	883	17,00
	Escamoso, Glandular e Metaplásico	1673	23,00	872	16,00
Total		7397	100	5310	100

6.2 - Microbiota e agentes inflamatórios específicos

Embora as mulheres na pós-menopausa experimentem uma queda no estradiol sérico, nem todas perdem lactobacilos vaginais (HUMMELEN, MACKLAIM, BISANZ, *et al.*, 2011; BROTMAN, SHARDELL, GAJER, *et al.*, 2014; SHEN, SONG, WILLIAMS, *et al.*, 2016). Fato evidenciado no presente estudo, onde em ambos os grupos, houve predomínio de *Lactobacillus spp* na composição da microbiota vaginal, com porcentagem maior no grupo Climatério/pré-menopausa 3.869 (52,30%) comparado ao grupo Climatério/pós-menopausa 1.593 (30%). Resultado esperado, já que nas diversas fases da vida a microbiota vaginal se modifica de forma dinâmica, e o hipoestrogenismo característico do climatério ocorre de forma progressiva, o que como consequência reduz a população de *Lactobacillus* de modo progressivo também. Estudos moleculares e usando métodos de cultura e mostraram que as mulheres na pós-menopausa têm menos probabilidade de ter colonização vaginal com espécies bacterianas de *Lactobacillus* do que as mulheres na pré-menopausa (HUMMELEN *et al.*, 2011).

A vaginose bacteriana é uma infecção causada pelo crescimento excessivo de bactérias que residem na vagina, em decorrência da queda da população de *Lactobacillus*. A *Gardnerella vaginalis* é um dos principais agentes causadores deste tipo de infecção. No presente estudo, este microrganismo estava presente em 1.716 (23,20%) amostras no grupo Climatério/pré-menopausa e em 728 (13,71%) amostras no grupo Climatério/pós-menopausa.

Tabela 5 - Microbiota e agentes inflamatórios específicos observados nas amostras analisadas de usuários com idade superior a 45 anos, no período de 2014 a 2019 no município de Ouro Preto, Minas Gerais, Brasil.

Microbiologia	Climatério/pré-menopausa		Climatério/pós-menopausa	
	n	%	n	%
Flora escassa	325	4,40	1279	24,09
Cocos e Bacilos	1079	14,60	1497	28,19
<i>Gardnerella vaginalis</i>	1716	23,20	728	13,71
<i>Lactobacillus spp</i>	3869	52,30	1593	30,00
<i>Candida spp</i>	285	3,85	138	2,60
<i>Candida spp</i> e <i>Trichomonas vaginalis</i>	4	0,05	0	0,00
<i>Trichomonas vaginalis</i>	110	1,49	73	1,37
<i>Actinomyces sp</i>	7	0,09	1	0
<i>Herpes</i>	1	0,01	0	0
<i>Chlamydia sp</i>	0	0	1	0,02
<i>Leptothrix</i>	1	0,01	0	0
Total	7397	100	5310	100

O estrogênio é um dos principais hormônios atuantes no tecido vaginal, dentre as suas várias funções está a produção de glicogênio que é de fundamental importância para manter o pH vaginal mais ácido (GIRALDO *et al.*, 2008).

Na Tabela 6 pode-se observar a microbiota presente nos exames dos usuários que afirmaram fazer tratamento de reposição hormonal. Em ambos os grupos o predomínio foi de *Lactobacillus spp* com 49 (55,70%) resultados no grupo Climatério/pré-menopausa e 52 (46%) no grupo Climatério/pós-menopausa, resultados compatíveis com outros trabalhos (VITALI *et al.*, 2017; PETRICEVIC *et al.*, 2008) que têm demonstrado uma associação positiva entre reposição hormonal estrogênica e restabelecimento da flora vaginal. No entanto, é válido ressaltar que é imprescindível uma avaliação criteriosa de um ginecologista, respeitando as características clínicas de cada paciente para identificar os possíveis riscos-benefícios de um tratamento de reposição hormonal.

Tabela 6 - Microbiota e agentes inflamatórios específicos apresentados em usuários com idade superior a 45 anos que afirmaram fazer reposição hormonal no período de 2014 a 2019 no município de Ouro Preto, Minas Gerais, Brasil.

Microbiologia	Climatério/pré-menopausa		Climatério/pós-menopausa	
	n	%	n	%
Flora escassa	5	5,70	18	16,00
Cocos e Bacilos	11	12,50	23	21,00
<i>Gardnerella vaginalis</i>	19	21,60	12	11,00
<i>Lactobacillus spp</i>	49	55,70	52	46,00
<i>Candida spp</i>	4	4,50	5	4,00
<i>Actinomyces sp</i>	0	0	1	1,00
<i>Trichomonas vaginalis</i>	0	0	1	1,00
Total	88	100	112	100

6.3 - Microbiota e lesões precursoras

A Tabela 7 demonstra que foram 6.889 (93,13%) exames negativos para malignidade ou lesão intraepitelial no grupo Climatério/pré-menopausa e 5.050 (95,10%) no grupo Climatério/pós-menopausa.

Em ambos os grupos, dentre as que apresentaram exame alterado, a maioria apresentou ASC-US 2,81% e 2,10%, seguido de LSIL 2,46% e 1,39%, Climatério/pré-menopausa e Climatério/pós-menopausa, respectivamente.

Alterações em células jovens apresentaram porcentagens semelhantes nos dois grupos. Diagnósticos de ASC-H representaram um total de 0,78% no grupo Climatério/pré-menopausa e 0,79% no grupo Climatério/pós-menopausa. Quanto à HSIL, foi um total de 0,46% e 0,43% respectivamente.

Percebe-se também nos dois grupos que lesões escamosas aparecem em maior proporção que as glandulares. Resultado semelhante encontrado em diversos estudos (ALMEIDA, MOREIRA, 2019; DAMACENA, LUZ, MATTOS, 2017; TRINDADE *et al.*, 2017). Foram 483 (6,53%) lesões escamosas no grupo Climatério/pré-menopausa e 251 (4,73%) no grupo Climatério/pós-menopausa. Quanto às lesões glandulares, estas estavam presentes em 25 (0,34%) exames no grupo Climatério/pré-menopausa e em 9 (0,17%) no grupo Climatério/pós-menopausa.

Em casos de diagnósticos de displasia do colo do útero durante o rastreamento é recomendado fazer a correlação dos resultados dos exames citopatológicos com os dados clínicos disponíveis e, ainda, com o diagnóstico histopatológico, sempre que forem identificados casos de lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL) ou de lesão invasora (INCA, 2012).

Tabela 7 - Resultados das amostras analisadas de usuários com idade superior a 45 anos, no período de 2014 a 2019 no município de Ouro Preto, Minas Gerais, Brasil.

Resultados	Climatério/pré-menopausa		Climatério/pós-menopausa	
	n	%	n	%
Negativos	6889	93,13	5050	95,10
ASC-US + AGC SOE	1	0,01	0	0
ASC-US	208	2,81	111	2,10
LSIL	182	2,46	74	1,39
ASC-H	58	0,78	42	0,79
HSIL	34	0,46	23	0,43
Carcinoma epidermóide invasor	0	0	1	0,02
AGC SOE	25	0,35	7	0,13
AGC NEO	0	0	2	0,04
Adenocarcinoma "in situ"	0	0	0	0
Total	7397	100	5310	100

A Tabela 8 apresenta os dados acerca da microbiologia observada em exames que apresentaram alterações em células escamosas maduras (ASC-US e LSIL).

No grupo Climatério/pré-menopausa a maior proporção foi de *Lactobacillus spp*, presente em 174 (44,5%) amostras, seguido de *Gardnerella vaginalis* encontrada em 113 (28,90%) amostras. Por outro lado, no grupo Climatério/pós-menopausa a maior proporção também foi de *Lactobacillus spp*, representando um total de 71 (38,38%), porém, seguido de *Cocos e Bacilos* 62 (33,51%).

Tabela 8 - Microbiota e agentes inflamatórios específicos apresentados em usuários com idade superior a 45 anos que apresentaram alterações em células escamosas maduras (ASC-US e LSIL), no período de 2014 a 2019 no município de Ouro Preto, Minas Gerais, Brasil.

Microbiologia	Climatério/pré-menopausa		Climatério/pós-menopausa	
	n	%	n	%
Flora escassa	8	2,00	13	7,03
Cocos e Bacilos	80	20,50	62	33,51
<i>Gardnerella vaginalis</i>	113	28,90	34	18,38
<i>Lactobacillus spp</i>	174	44,50	71	38,38
<i>Candida spp</i>	9	2,30	1	0,54
<i>Actinomyces sp</i>	1	0,30	0	0
<i>Trichomonas vaginalis</i>	6	1,50	3	1,62
<i>Chlamydia sp</i>	0	0	1	0,54
Total	391	100	185	100

A Tabela 9 traz os dados acerca da microbiologia apresentada em exames que apresentaram diagnóstico de ASC-H e HSIL.

Tabela 9 - Microbiota e agentes inflamatórios específicos apresentados em usuários com idade superior a 45 anos que apresentaram alterações em células jovens (ASC-H e HSIL) no período de 2014 a 2019 no município de Ouro Preto, Minas Gerais, Brasil.

Microbiologia	Climatério/pré-menopausa		Climatério/pós-menopausa	
	n	%	n	%
Flora escassa	7	8,00	21	32,00
Cocos e Bacilos	28	30,00	25	38,00
<i>Gardnerella vaginalis</i>	19	21,00	5	8,00
<i>Lactobacillus spp</i>	33	36,00	14	22,00
<i>Candida spp</i>	2	2,00	0	0,00
<i>Trichomonas vaginalis</i>	3	3,00	0	0,00
Total	92	100	65	100

No grupo Climatério/pré-menopausa a maior proporção foi de *Lactobacillus spp* 33 (36%) seguido de *Cocos e Bacilos* 28 (30%). No grupo Climatério/pós-menopausa a maior proporção foi de *Cocos e Bacilos* 38 (25%) seguido de *Flora escassa* 32 (21%).

Analisando as tabelas 8 e 9 pode-se verificar que não houve associação entre microbiota e anormalidades citológicas.

Novas técnicas de identificação de micro-organismos têm possibilitado a compreensão de que, em algumas mulheres, uma microbiota vaginal não dominada por *Lactobacillus* pode ser "normal" e não necessariamente patogênica (LINHARES *et al.*, 2010).

7 - CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os achados sugerem que a colonização vaginal com *Lactobacillus* pode ser um marcador de saúde vulvovaginal e que a terapia hormonal estrogênica pode estar relacionada a um restabelecimento da microbiota vaginal considerada saudável.

É imprescindível que profissionais da saúde ampliem seus conhecimentos acerca da microbiota vaginal presente nos períodos do climatério, trazendo os resultados das pesquisas atuais para a prática clínica. Programas de saúde e educação sexual devem ser difundidos para que os usuários procurem os serviços de saúde, que sejam orientados sobre a importância da realização do exame citopatológico do colo do útero, e que quando detectados agentes patogênicos, realizem tratamento adequado, evitando surgimento de anormalidades citológicas em um período delicado da vida.

8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGOSTINIS, C *et al.* Uterine Immunity and Microbiota: A Shifting Paradigm. **Frontiers in Microbiology**, v. 10, n. 2387, 2019.

ALDRIGHI JM, ALDRIGHI CMS, ALDRIGHI APS. Alterações sistêmicas do climatério. **Rev Bras Med.**, v. 59, p.15-21, 2002.

ANDREOTTI, J.D.B *et al.* Estudo da microbiota vaginal em mulheres após a menopausa com o uso de isoflavonas via vaginal. **Arquivos médicos dos hospitais da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**, v. 59, p. 3, p. 110-116, 2014.

ARANHA, R. N.; FAERSTEIN, E.; AZEVEDO, G. M.; WERNECK, G.; LOPES, C. S. Análise de Correspondência para Avaliação do perfil de mulheres na pós-menopausa e o uso da terapia de reposição hormonal. **Cad. Saúde Pública**, v. 20, n. 1, 2004.

BARBOSA, R I *et al.* Associação entre Vaginose Bacteriana e Anormalidades Citológicas nos Exames Citopatológicos Analisados em um Laboratório Escola de Goiânia-GO. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 67, n. 1, 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Divisão de Apoio à Rede Oncológica. **Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero**. 2. ed. Rio de Janeiro: INCA, 2016

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Manual de Atenção à Mulher no Climatério e Menopausa**, 2008.

DE LORENZI, D. R. S.; DANELON, C; SACIOTO, B. Fatores indicadores da sintomatologia climatérica. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v. 27, n. 1, p. 7-11, 2005.

GLINIEWICZ, K *et al.* Comparison of the Vaginal Microbiomes of Premenopausal and Postmenopausal Women. **Frontiers in microbiology**, v. 10, p. 193, 2019.

HILLIER SL, LAU RJ. Vaginal microflora in postmenopausal women who have not received estrogen replacement therapy. **Clin Infect Dis.**, v. 25, n. 2, 1997.

KALIA *et al.* Microbiota in vaginal health and pathogenesis of recurrent vulvovaginal infections: a critical review. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**, v. 19, n. 5, 2020.

KAUR H, MERCHANT M, HAQUE MM E MANDE SS. Crosstalk Between Female Gonadal Hormones and Vaginal Microbiota Across Various Phases of Women's Gynecological Lifecycle. **Frente. Microbiol**, v. 11, p.551, 2020.

KIM JM, PARK YJ. Probiotics in the Prevention and Treatment of Postmenopausal Vaginal Infections: Review Article. **J Menopausal Med.**, v. 23, n. 3, p.139-145, 2017.

KLEIN, C. *et al.*, How the cervical microbiota contributes to cervical cancer risk in Sub-Saharan Africa. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v.10, 2020.

LINHARES, I A *et al.*, Novos conhecimentos sobre a flora bacteriana vaginal. **Revista Associação Médica Brasileira**, v. 56, n. 3, 2010.

MENDONÇA, E. A. D. Representações médicas e de gênero na promoção da saúde no climatério/menopausa. **Ciência saúde coletiva**, v. 9, n. 1, p. 155-166, 2004.

MITRA, A *et al.*, The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next? **Microbiome**, v. 4, n. 1, p. 58, 2016.

PEDRO, A. O. *et al.*, Climacteric syndrome: a population-based study in Brazil. *Revista de Saúde Pública*, v. 37, n. 6, p. 33-40, 2003.

WANDERLEY, MS *et al.* Vaginose Bacteriana em Mulheres com Infertilidade e em Menopausadas. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 23, n. 10, 2001.

Anexo I – Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
OURO PRETO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: FASES PRÉ-LABORATORIAL, LABORATORIAL, E PÓS-LABORATORIAL DO EXAME CITOPATOLÓGICO DO COLO DO ÚTERO

Pesquisador: Claudia Martins Carneiro

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 24231613.2.0000.5150

Instituição Proponente: Universidade Federal de Ouro Preto

Patrocinador Principal: MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO
Universidade Federal de Ouro Preto

DADOS DA NOTIFICAÇÃO

Tipo de Notificação: Outros

Detalhe: Ofício para incrementação de questionário ao projeto

Justificativa: Durante as visitas às Unidades Básicas de Saúde para verificar se havia seguimento

Data do Envio: 13/04/2015

Situação da Notificação: Parecer Consubstanciado Emitido

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.058.729

Data da Relatoria: 27/04/2015

Apresentação da Notificação:

Durante as visitas às Unidades Básicas de Saúde para verificar se havia seguimento das atipias citológicas conforme as recomendações do Ministério da Saúde, um dos objetivos do projeto, observamos que os profissionais de saúde que atuam na realização do exame citopatológico enfrentam dificuldades para obter resposta do centro de referência, local para onde são encaminhados os casos de citologia positiva. Isso tem gerado um quadro onde tais profissionais ficam sem resposta dos procedimentos realizados pela paciente no centro de referência, e com isso o acompanhamento da mesma na Unidade Básica de Saúde fica prejudicado. Além disso, durante o contato das pesquisadoras com esses profissionais foi observado que muitos têm dificuldades de interpretar o resultado do exame citopatológico e definir o seguimento ideal para

Endereço: Morro do Cruzeiro-ICEB II, Sala 29 -PROPP/UFOP
Bairro: Campus Universitário **CEP:** 35.400-000
UF: MG **Município:** OURO PRETO
Telefone: (31)3559-1368 **Fax:** (31)3559-1370 **E-mail:** cep@propp.ufop.br

Continuação do Parecer: 1.058.729

cada tipo de alteração conforme as diretrizes brasileiras para rastreamento do câncer do colo do útero. Diante de tais fatos, ao longo do ano de 2014, durante a execução do projeto intitulado "AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS PROCESSOS ENVOLVIDOS NAS FASES PRÉ-LABORATORIAL, LABORATORIAL, E PÓS-LABORATORIAL DO EXAME CITOPATOLÓGICO DO COLO DO ÚTERO DO MUNICÍPIO DE OURO PRETO, MG", nós percebemos a necessidade de acrescentar um questionário voltado aos profissionais de saúde que trabalham na prevenção do colo do útero no município de Ouro Preto, Minas Gerais. Sendo assim enviaremos o questionário e o termo de consentimento livre e esclarecido para ser analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFOP para acrescentar tais dados ao projeto.

Objetivo da Notificação:

Ofício para incrementação de questionário ao projeto a fim de investigar quais os fatores que têm dificultado a comunicação entre a Unidade Básica de Saúde e o centro de referência, para que uma medida possa ser tomada a fim de garantir um seguimento adequado para essas pacientes. Além disso, também se faz necessário um levantamento das principais dúvidas existentes entre os profissionais de saúde que atuam na realização do exame a fim de elaborar palestras e materiais de educação continuada para tais profissionais, proporcionando momentos de atualização sobre o exame citopatológico.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos e benefícios bem definidos.

Comentários e Considerações sobre a Notificação:

Notificação com objetivos relevantes.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos apresentados e adequados

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Morro do Cruzeiro-ICEB II, Sala 29 -PROPP/UFOP
Bairro: Campus Universitário **CEP:** 35.400-000
UF: MG **Município:** OURO PRETO
Telefone: (31)3559-1368 **Fax:** (31)3559-1370 **E-mail:** cep@propp.ufop.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
OURO PRETO



Continuação do Parecer: 1.058.729

Considerações Finais a critério do CEP:

OURO PRETO, 11 de Maio de 2015

Assinado por:
Núncio Antônio Araújo Sól
(Coordenador)

Endereço: Morro do Cruzeiro-ICEB II, Sala 29 -PROPP/UFOP
Bairro: Campus Universitário **CEP:** 35.400-000
UF: MG **Município:** OURO PRETO
Telefone: (31)3559-1368 **Fax:** (31)3559-1370 **E-mail:** cep@propp.ufop.br

Página 03 de 03

Anexo II - Requisição de exame citopatológico – Colo do útero

MINISTÉRIO DA SAÚDE		REQUISIÇÃO DE EXAME CITOPATOLÓGICO - COLO DO ÚTERO	
UF _____ CNES da Unidade de Saúde _____		Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero	
Unidade de Saúde _____		Nº Protocolo _____ (nº gerado automaticamente pelo SISCAN)	
Município _____		Prontuário _____	
INFORMAÇÕES PESSOAIS			
Cartão SUS* _____			
Nome Completo da Mulher* _____			
Nome Completo da Mãe* _____			
CPF _____		Apelido da Mulher _____	
Data de Nascimento* _____ Idade _____		Nacionalidade _____	
Dados Residenciais		Raça/cor _____	
Logradouro		<input type="checkbox"/> Branca <input type="checkbox"/> Preta <input type="checkbox"/> Parda <input type="checkbox"/> Amarela <input type="checkbox"/> Indígena/ Etnia _____	
Número _____		Complemento _____	
Código do Município _____		Município _____	
CEP _____		DDD _____ Telefone _____	
Ponto de Referência _____			
Escolaridade: <input type="checkbox"/> Analfabeto <input type="checkbox"/> Ensino Fundamental Incompleto <input type="checkbox"/> Ensino Fundamental Completo <input type="checkbox"/> Ensino Médio Completo <input type="checkbox"/> Ensino Superior Completo			
DADOS DA ANAMNESE			
1. Motivo do exame* <input type="checkbox"/> Rastreamento <input type="checkbox"/> Repetição (exame alterado ASCUS/Baixo grau) <input type="checkbox"/> Seguimento (pós diagnóstico colposcópico / tratamento)		7. Já fez tratamento por radioterapia* <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sabe	
2. Fez o exame preventivo (Papanicolaou) alguma vez* <input type="checkbox"/> Sim. Quando fez o último exame? ano _____		8. Data da última menstruação / regra:* _____/_____/_____ <input type="checkbox"/> Não sabe / Não lembra	
<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sabe		9. Tem ou teve algum sangramento após relações sexuais* (não considerar a primeira relação sexual na vida) <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não / Não sabe / Não lembra	
3. Usa DIU? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sabe		10. Tem ou teve algum sangramento após a menopausa* (não considerar o(s) sangramento(s) na vigência de reposição hormonal) <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não / Não sabe / Não lembra / Não está na menopausa	
4. Está grávida? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sabe			
5. Usa pílula anticoncepcional* <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sabe			
6. Usa hormônio / remédio para tratar a menopausa* <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sabe			
EXAME CLÍNICO			
11. Inspeção do colo* <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Ausente (anomalias congênicas ou retirado cirurgicamente) <input type="checkbox"/> Alterado <input type="checkbox"/> Colo não visualizado		12. Sinais sugestivos de doenças sexualmente transmissíveis? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
Data da coleta* _____		Responsável* _____	
NOTA: Na presença de colo alterado, com lesão sugestiva de câncer, não aguardar o resultado do exame citopatológico para encaminhar a mulher para colposcopia.			

ATENÇÃO: Os campos com asterisco (*) são obrigatórios

