

## A MICROBIOTA VAGINAL HABITUAL

Adriana B. Campaner, MD, PhD

Professora livre-docente da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo; Médica-chefe do Setor de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia da Santa Casa de São Paulo; Head de Marketing e Desenvolvimento Científico da Genoa/LPCM e Encodexa™

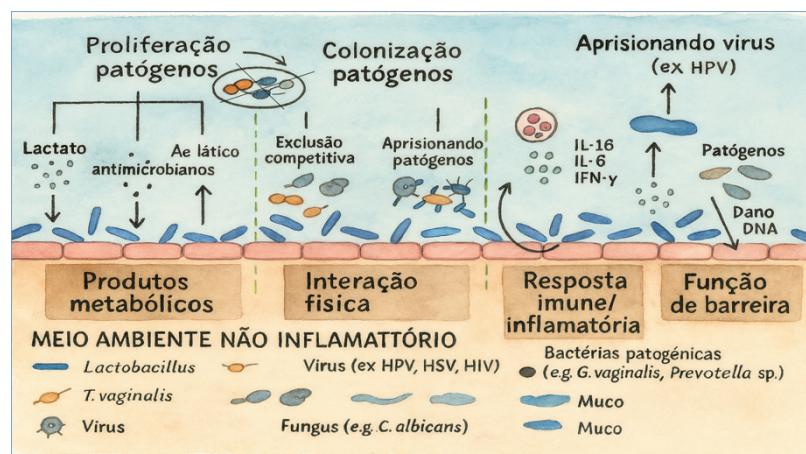
### 1. Introdução

A microbiota vaginal é um ecossistema complexo e dinâmico que desempenha um papel crucial na saúde ginecológica feminina. Composta por uma vasta gama de microrganismos, sua homeostase é fundamental para a prevenção de infecções e a manutenção da saúde reprodutiva. A compreensão aprofundada da microbiota vaginal normal, de suas variações e dos fatores que a influenciam é essencial para a prática clínica do ginecologista, permitindo diagnósticos mais precisos e abordagens terapêuticas mais eficazes. Assim, esta separata visa fornecer uma visão abrangente da microbiota vaginal normal, suas classificações, a função dos lactobacilos e as variações observadas em diferentes populações e faixas etárias.

### 2. Função dos Lactobacilos na Saúde Vaginal

A microbiota vaginal (MBV) saudável é predominantemente caracterizada pela presença de espécies de *Lactobacillus*, cruciais para a manutenção de um ambiente vaginal protetor. Essas bactérias prosperam no ambiente vaginal e produzem diversos compostos antimicrobianos, como ácido lático, peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ) e bacteriocinas.

Figura 1 – Funções dos lactobacilos.



O ácido lático, produzido principalmente por espécies de *Lactobacillus*, é responsável por manter o pH vaginal em níveis ácidos (geralmente abaixo de 4,5), um fator crítico na inibição do crescimento de patógenos. Embora o papel do  $H_2O_2$  seja mais controverso, algumas pesquisas sugerem sua contribuição na inibição de microrganismos patogênicos. As bacteriocinas, peptídeos antimicrobianos, permeabilizam a membrana de microrganismos não nativos, enquanto a capacidade de adesão dos lactobacilos às células epiteliais vaginais permite a competição por

sítios de ligação, um mecanismo importante para prevenir a colonização por patógenos<sup>1</sup> (figura 1).

A espécie dominante de *Lactobacillus* no meio vaginal é determinante-chave para a extensão da proteção local. Por exemplo, *Lactobacillus crispatus* é amplamente reconhecido por sua associação com a saúde vaginal e alta estabilidade, produzindo tanto D- quanto L-ácido lático. Em contraste, *Lactobacillus iners*, embora comum, está frequentemente associado a menor estabilidade do microbioma e maior suscetibilidade à disbiose, em parte porque não produz D-ácido lático, que desempenha um papel protetor mais significativo<sup>1</sup>.

### 3. Classificação da Microbiota Vaginal

Para caracterizar melhor a diversidade da microbiota vaginal, foram desenvolvidos sistemas de classificação que agrupam os perfis microbianos em estados comunitários (CSTs).

#### 3.1. Classificação de Ravel et al. (2011)

A classificação proposta por Ravel et al. em 2011 categoriza a microbiota vaginal de mulheres em idade reprodutiva em cinco principais CSTs, baseados na predominância de certas espécies bacterianas. Quatro desses CSTs são dominados por diferentes espécies de *Lactobacillus* e geralmente associados à saúde vaginal, enquanto o quinto CST apresenta baixa proporção de *Lactobacillus* e maior diversidade de bactérias anaeróbias, frequentemente associado à disbiose vaginal.

O CST I, dominado por *L. crispatus*, é considerado o mais estável e protetor, enquanto o CST III, dominado por *L. iners*, é menos estável e pode ser um precursor da disbiose<sup>2</sup>.

#### 3.2. Classificação VALENCIA (France et al., 2020)

O método VALENCIA (VAginaL community state typE Nearest Centroid cIAssifier), desenvolvido por France et al. em 2020, é uma ferramenta de classificação baseada em centróides que visa atribuir, de forma robusta e reproduzível, perfis de comunidades microbianas vaginais aos CSTs. Este método foi criado para superar as limitações da clusterização hierárquica, que pode ser instável e dependente do conjunto de amostras analisadas<sup>3</sup>.

A VALENCIA utiliza um vasto conjunto de dados para definir centróides de referência para cada CST, permitindo que novas amostras sejam classificadas com base na sua similaridade com esses centróides. Embora os CSTs definidos pela VALENCIA sejam consistentes com os de Ravel, a metodologia oferece maior estabilidade e aplicabilidade, especialmente para o heterogêneo CST IV. A VALENCIA permite uma caracterização mais detalhada das comunidades bacterianas anaeróbias, frequentemente associadas à vaginose bacteriana e a outras disbioses. Essa capacidade de classificação aprimorada é crucial para a pesquisa e a aplicação

<sup>1</sup> Ravel J, Gajer P, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Mar 15;108 Suppl 1:4680-7.

<sup>2</sup> Chen X, Lu Y, et al. The Female Vaginal Microbiome in Health and Bacterial Vaginosis. Front Cell Infect Microbiol. 2021 Apr 7; 11:631972.

<sup>3</sup> France MT, et al. VALENCIA: a nearest centroid classification method for vaginal microbial communities based on composition. Microbiome. 2020 Nov 23;8(1):166.

clínica, pois permite uma compreensão mais precisa das relações entre a microbiota vaginal e as características do hospedeiro, como o pH vaginal, o escore de Nugent, a raça e a idade. Esta classificação inclui os CSTs originalmente descritos por Ravel et al., com refinamentos importantes na CST IV, que é subdividida em três categorias principais e cinco subtipos adicionais, totalizando oito subtipos. As tabelas 1 e 2 apresentam essas classificações.

Tabela 1 - Classificação da Microbiota Vaginal: Ravel vs VALENCIA

CST	Ravel et al. (2011)	VALENCIA (France et al., 2020)	Características
CST I	<i>Lactobacillus crispatus</i>	<i>L. crispatus</i>	Microbiota saudável, pH baixo, proteção contra patógenos.
CST II	<i>Lactobacillus gasseri</i>	<i>L. gasseri</i>	Menos comum, ainda associado à saúde vaginal.
CST III	<i>Lactobacillus iners</i>	<i>L. iners</i>	Transicional, menos estável, pode coexistir com disbiose.
CST IV	Diversidade microbiana, baixa presença de <i>Lactobacillus</i>	Subdividido em IV-A, IV-B, IV-C0 a IV-C4	Alta diversidade, dominância de anaeróbios, associado à vaginose bacteriana.
CST V	<i>Lactobacillus jensenii</i>	<i>L. jensenii</i>	Raro, considerado saudável.

Tabela 2 - Subtipos de CST IV segundo VALENCIA.

Subtipo	Dominância microbiana
IV-A	<i>Ca. Lachnopus vaginalis</i> , <i>Gardnerella</i> , <i>Atopobium</i>
IV-B	<i>Gardnerella vaginalis</i>
IV-C0	<i>Prevotella</i> moderada
IV-C1	<i>Streptococcus</i>
IV-C2	<i>Enterococcus</i>
IV-C3	<i>Bifidobacterium</i>
IV-C4	<i>Staphylococcus</i>

#### 4. Variação da Microbiota Vaginal com Raça e Idade

A composição da microbiota vaginal não é estática, pode variar significativamente entre diferentes grupos étnicos e faixas etárias, refletindo uma complexa interação de fatores genéticos, ambientais, hormonais e comportamentais.

##### 4.1. Variação com a Raça/Etnia

Estudos têm demonstrado que a prevalência dos diferentes CSTs varia entre mulheres de diferentes etnias. Por exemplo, mulheres brancas e asiáticas tendem a apresentar maior prevalência de CSTs dominados por *Lactobacillus crispatus* (CST I), associados a um microbioma vaginal mais estável e protetor. Em contraste, mulheres negras e hispânicas frequentemente exibem maior prevalência de CST IV, caracterizada por menor proporção de *Lactobacillus* e maior diversidade de bactérias anaeróbias, o que pode indicar maior suscetibilidade à vaginose bacteriana e a outras disbioses.

Adicionalmente, o pH vaginal também pode variar entre grupos étnicos. Mulheres hispânicas e negras apresentaram pH vaginal mais elevado do que mulheres asiáticas e brancas, o que pode influenciar a composição da microbiota e a vulnerabilidade a infecções.

#### 4.2. Variação com a Idade

A microbiota vaginal passa por transformações ao longo da vida da mulher, sob influência principalmente das mudanças hormonais. Antes da menarca, a vagina apresenta pH mais elevado e microbiota mais diversa, com menor predominância de *Lactobacillus*. Com a puberdade e o aumento dos níveis de estrogênio, o epitélio vaginal acumula glicogênio, que é metabolizado pelos *Lactobacillus* em ácido lático, resultando na diminuição do pH e no estabelecimento de uma microbiota dominada por *Lactobacillus*<sup>4</sup>.

Durante a idade reprodutiva, a microbiota vaginal é tipicamente dominada por *Lactobacillus* spp., o que mantém um ambiente ácido e protetor. Flutuações hormonais durante o ciclo menstrual, a gravidez e o uso de contraceptivos podem influenciar sua composição e estabilidade. Na pós-menopausa, a diminuição dos níveis de estrogênio leva à redução da produção de glicogênio e, consequentemente, à diminuição de *Lactobacillus*. Isso resulta em aumento do pH vaginal e em uma microbiota mais diversa, com maior prevalência de bactérias anaeróbias e maior suscetibilidade a infecções urogenitais<sup>5</sup>. Essas variações etárias e raciais destacam a importância de considerar o contexto individual ao avaliar a saúde da microbiota vaginal e ao interpretar os resultados de exames microbiológicos.

#### 5. Conclusões

A microbiota vaginal normal é um componente vital da saúde feminina, atuando como barreira protetora contra patógenos. A predominância de *Lactobacillus* e a manutenção de pH ácido são características essenciais desse ecossistema. As classificações de Ravel e de VALENCIA fornecem ferramentas valiosas para categorizar e compreender a diversidade da microbiota, auxiliando na identificação de estados de saúde e de disbiose. Além disso, as variações na composição da microbiota em função da raça/etnia e da idade ressaltam a necessidade de uma abordagem personalizada na ginecologia, reconhecendo que o que é considerado normal pode variar significativamente entre indivíduos.



<sup>4</sup> Hickey RJ, et al. Vaginal microbiota of adolescent girls prior to the onset of menarche. Sci Rep. 2015 Mar 24;5:9357.

<sup>5</sup> Yoshikata R, et al. Age-Related Changes, Influencing Factors, and Crosstalk Between Vaginal Microbiota and Immune System. Front Immunol. 2022 Oct 28; 13:1016866.