

## **A influência da microbiota endometrial na infertilidade: Uma revisão bibliográfica**

### **The influence of endometrial microbiota on infertility: A literature review**

DOI:10.34119/bjhrv6n2-293

Recebimento dos originais: 24/03/2023

Aceitação para publicação: 25/04/2023

#### **Alexssandra Carla Girardi**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Prof. Edson Antônio Velano (UNIFENAS)

Endereço: Rodovia MG-179, Km 0, S/N, Trevo, Alfenas - MG, CEP: 37130-000

E-mail: alexssandra\_cg@hotmail.com

#### **Jéssica Karyne de Souza Soares**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Prof. Edson Antônio Velano (UNIFENAS)

Endereço: Rodovia MG-179, Km 0, S/N, Trevo, Alfenas - MG, CEP: 37130-000

E-mail: jeh\_karyne@hotmail.com

#### **Lorena Melin Correa**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Prof. Edson Antônio Velano (UNIFENAS)

Endereço: Rodovia MG-179, Km 0, S/N, Trevo, Alfenas - MG, CEP: 37130-000

E-mail: lolimelin@hotmail.com

#### **Murilo Gênova**

Graduado em Medicina

Instituição: Universidade Federal Fluminense (UFF-RJ)

Endereço: Miguel de Frias, 9, Icaraí, Niterói - RJ, CEP: 24220-400

E-mail: murilogenova@id.uff.br

#### **Shirley Oliveira Silva**

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Faminas

Endereço: Avenida Cristiano Ferreira Varela, 655, Muriaé - MG, CEP: 36880-000

E-mail: shir.oliveira@outlook.com

#### **Thayná Valentim Lopes**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)

Endereço: Rua São Francisco Xavier, 524, Maracanã, Rio de Janeiro - RJ, CEP: 20550-013

E-mail: thayna\_valentim@hotmail.com

**Yasmim da Rocha Lima e Silva**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)

Endereço: Rua São Francisco Xavier, 524, Maracanã, Rio de Janeiro - RJ, CEP: 20550-013

E-mail: yasmimrls@gmail.com

**Larissa Silva Tristão**

Especialista em Ginecologia e Obstetra

Instituição: Hospital e Maternidade Therezinha de Jesus

Endereço: Rua Doutor Dirceu de Andrade, 33, São Mateus, Juiz de Fora - MG,

CEP: 36025-140

E-mail: laari\_st@hotmail.com

**RESUMO**

O presente artigo realizou uma revisão narrativa de literatura que evidencia a relevância da microbiota endometrial na infertilidade da mulher, correlacionando mudanças patológicas desse sistema à falha reprodutiva. Estudos recentes sugerem a existência de uma microbiota uterina predominando microrganismos como *Lactobacillus* e *Procionabacterium*. Estes podem modular respostas fisiológicas e imunológicas, influenciando na implantação embrionária e na formação da placenta. Dessa forma, esses organismos afetam a fertilidade e o desenvolvimento gestacional. Foi demonstrado que a microbiota endometrial composta principalmente por *Lactobacillus* apresenta maiores percentuais na implantação, gravidez e nascidos vivos quando comparada a uma microbiota não dominada por essa espécie. Além disso, condições como endometrite crônica e vaginose bacteriana, nas quais estão presentes bactérias como *Gardnerella*, *Neisseria* e *Streptococcus*, prejudicam o processo de implantação. Conclui-se então que o estabelecimento da disbiose endometrial como uma das causas da infertilidade reitera a importância da avaliação da microbiota uterina em mulheres inférteis, visando aprimorar o tratamento e o atendimento a essas pacientes. Apesar do recente avanço nos estudos relacionados ao tema, ainda é necessário expandir as pesquisas a fim de compreender a influência da microbiota endometrial na fertilidade feminina.

**Palavras-chave:** microbiota, infertilidade, endométrio.**ABSTRACT**

This article carried out a narrative review of the literature that shows the inheritance of the endometrial microbiota in women's infertility, correlating pathological changes in this system to reproductive failure. Recent studies suggest the existence of a uterine microbiota predominantly of microorganisms such as *Lactobacillus* and *Procionabacterium*. These may be physiological and immunological modular responses, influencing embryonic implantation and placental formation. In this way, these organisms survived fertility and gestational development. It was demonstrated that the endometrial microbiota composed mainly by *Lactobacillus* presents higher percentages in implantation, pregnancy and live births when a microbiota not dominated by this species was discovered. In addition, conditions such as chronic endometritis and bacterial vaginosis, in which bacteria such as *Gardnerella*, *Neisseria*, and *Streptococcus* are present, impair the implantation process. It is therefore concluded that the establishment of endometrial dysbiosis as one of the causes of infertility reiterates the importance of evaluating the uterine microbiota in infertile women, seeking to improve the treatment and care of these patients. Despite recent advances in studies related to the subject, it is still necessary to expand research in order to understand the influence of the endometrial microbiota on female fertility.

**Keywords:** microbiota, infertility, endometrium.

## 1 INTRODUÇÃO

A microbiota endometrial consiste em um grupo de microrganismos que vivem em um sistema harmônico e simbiótico com seu hospedeiro na cavidade uterina. Até a última década, o útero era considerado um órgão estéril, sendo mais frequentemente avaliada a presença de microrganismos relacionados a doenças infecciosas nesse sítio. O microbioma do trato genital feminino consistia, então, na análise da microbiota presente exclusivamente na vagina (KEBURIYA *et al.*, 2022).

No entanto, a partir do isolamento de bactérias comensais em amostras colhidas com cateteres de duplo lúmen submetidas à técnica de reação em cadeia de polimerase e do crescimento de bactérias em porções uterinas obtidas por histerectomia foi sugerida a existência de um microbioma próprio do útero. Essa comunidade de bactérias é caracterizada por uma menor quantidade de microrganismos, quando comparada à microbiota vaginal, condição que pode indicar um papel importante do colo uterino e do ambiente local como uma barreira para ascensão bacteriana (NASIRY *et al.*, 2020; MORENO; SIMON, 2018).

As hipóteses para a colonização uterina incluem a migração dos microrganismos do trato gastrointestinal, cavidade oral, via hematogênica, ascensão vaginal, introdução de dispositivos intrauterinos ou por meio de espermatozoides. Ademais, possíveis fatores que alteram a microbiota endometrial incluem idade avançada, abortos, uso de contraceptivos orais, dispositivos intrauterinos, alterações do microbioma vaginal e até mesmo variações hormonais durante o ciclo menstrual (TOSON; SIMON; MORENO *et al.*, 2022; KOEDOODER *et al.*, 2019).

Considerando os casos de infertilidade que permanecem sem explicações, mesmo com a melhoria das técnicas de reprodução assistida, a microbiota genital foi vista como um fator influenciador nos desfechos reprodutivos. A presença de microrganismos na cavidade endometrial, como *Lactobacillus* e *Probiobacterium*, modulam as respostas fisiológicas e a imunidade local, influenciando na implantação do embrião e na formação da placenta, o que afeta a fertilidade e o desenvolvimento da gestação (RESCHINI *et al.*, 2022; TSONIS; GKROZOU; PASCHOPOULOS, 2020).

A partir da análise de amostras do fluido endometrial em estudos com mulheres inférteis, percebe-se que os *Lactobacillus* são mais abundantes que bactérias disbióticas ou patogênicas em mulheres que conseguem gestar. Analogamente, houve uma depleção de

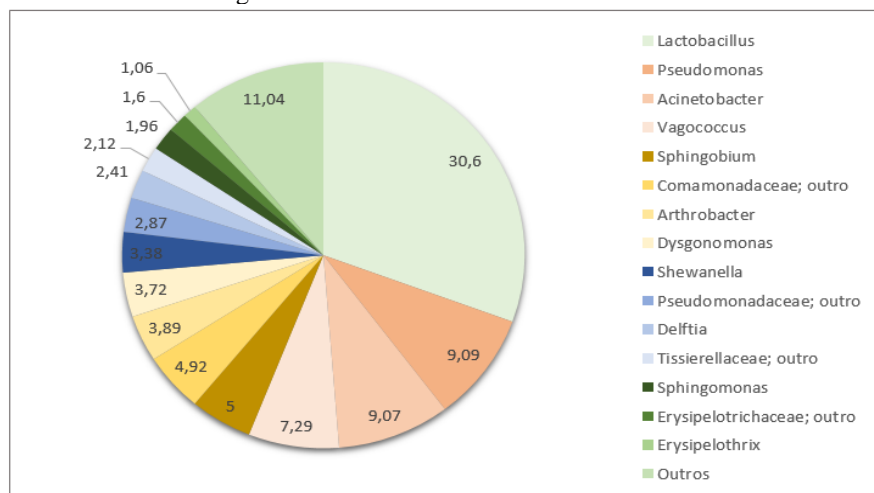
*Lactobacillus* e aumento do número de bactérias dos gêneros *Gardnerella*, *Haemophilus*, *Klebsiella*, *Neisseria*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Atopobium*, *Bifidobacterium* e *Chryseobacterium* em mulheres que sofreram abortos ou não conseguem engravidar (MORENO *et al.*, 2022).

Desse modo, o objetivo do presente estudo é evidenciar, por meio de uma revisão da literatura, a relevância da microbiota endometrial na infertilidade da mulher, correlacionando mudanças patológicas desse sistema à falha reprodutiva.

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Segundo Moreno *et al.* (2018), a cavidade uterina humana era considerada estéril até o último século. Posteriormente, amostras endometriais foram coletadas por via transcervical com a técnica envolvendo cateter duplo lúmen, isolando bactérias comensais do tipo *Lactobacillus* juntamente à *Enterobacter*, *Mycoplasma hominis* e *Gardnerella vaginalis*, sendo predominante a presença de *Lactobacillus*. Outro método foi utilizado posteriormente, por meio da reação em cadeia da polimerase com enfoque direcionado ao gene RNA ribossômico 16S, para a identificação molecular das espécies, observando-se pelo menos 12 tipos diferentes de microorganismos (**Figura 1**).

Figura 1 - Perfil da microbiota endometrial.



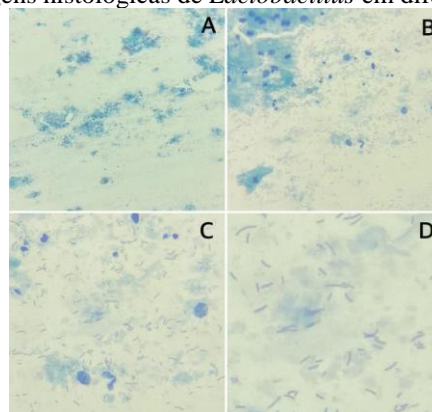
Fonte: Adaptado de Moreno e Simon (2018).

O principal mecanismo que justifica a colonização do Trato Genital Superior (TGS) é o avanço de microrganismos presentes na vagina. Essa hipótese foi explicada por meio de uma coleta contendo *Gardnerella vaginalis* no tecido endometrial e nas trompas de falópio.

Entretanto, outras formas de colonização também foram descritas, como migração de bactérias gastrointestinais, respiratórias e orais por disseminação hematogênica (MORENO *et al.*, 2018).

A microbiota endometrial dominada por *Lactobacillus* apresenta maiores percentuais na implantação do embrião, gravidez e nascidos vivos comparada às pacientes com microbiota não dominada por *Lactobacillus* (**Figura 2**). Ademais, nota-se que os piores desfechos reprodutivos decorrem da presença de *Gardnerella spp.* ou *Streptococcus spp.* no endométrio, evidenciando que a manutenção da saúde vaginal está associada ao equilíbrio de diferentes espécies ali encontradas (BRANDÃO *et al.*, 2020).

Figura 2 – Imagens histológicas de *Lactobacillus* em diferentes aumentos.



Fonte: TRISTÃO, L (2023) – Acervo pessoal. (A) aumento 100x; (B) aumento 400x; (C) aumento 800x; (D) aumento 1000x.

Ainda não foram bem elucidados os mecanismos pelos quais os patógenos podem interferir na implantação endometrial. Em um estudo observacional realizado nos Estados Unidos da América (EUA), percebeu-se que a ausência bacteriana em disbiose está relacionada a bons resultados reprodutivos. Em contrapartida, os *Lactobacillus* foram associados positivamente com bactérias comensais e negativamente com as patogênicas, mostrando sua importância para a estabilidade do microbioma endometrial (MORENO *et al.*, 2022).

Sabe-se que a presença dos *Lactobacillus* é benéfica, uma vez que desempenha funções de manutenção local com a produção de ácido láctico, promovendo o pH ácido, meio não viável para bactérias patogênicas, e evitando a infecção uterina, que é uma das principais causas de infertilidade feminina. A título de exemplificação, a vaginose bacteriana, que é causada pelo microrganismo *Gardnerella vaginalis*, quando ocorre de forma repetida pode causar diminuição da fertilidade, pois os patógenos podem ascender para o trato reprodutivo superior aumentando o risco de infecções (KITAYA *et al.*, 2019; ORTIZ *et al.*, 2022).

Segundo Kitaya *et al.* (2019), os *Lactobacillus* dominantes (90% ou mais) na microbiota do fluido vaginal também são favoráveis para a implantação do embrião no tratamento

subsequente de Fertilização *in Vitro* (FIV) em mulheres férteis. No entanto, a microbiota não dominante de *Lactobacillus* está ligada ao mau prognóstico reprodutivo, incluindo erro de implantação e, conseqüentemente, aborto espontâneo. Esse fato contribui para que a composição microbiana do endométrio seja um fator decisivo no processo de implantação do embrião.

Já sob a perspectiva endometrial, apesar de ainda não existirem dados que confirmem aprofundadamente o impacto da microbiota na infertilidade, sabe-se que as camadas do epitélio endometrial são compostas por receptores para identificar os microrganismos locais, como os Receptores de Reconhecimento Padrão (RRP). Os RRP, conhecidos como *Toll-like* e *Nod-like*, são fundamentais para evitar invasões patogênicas e modular as respostas inflamatórias, apresentando a função de reconhecer e responder a diferentes patógenos (NEREA *et al.*, 2021).

Segundo Tsonis, Gkrozou e Paschopoulos (2021), existem evidências que correlacionam a alteração da camada endometrial com os receptores de reconhecimento padrão. Esse cenário, ao favorecer ou não o crescimento de um determinado microrganismo, leva a disbiose e desencadeia processos inflamatórios, alterando a estabilidade genômica. Estas mudanças explicam, por exemplo, a maior dificuldade para engravidar.

À medida que os lipopolissacarídeos bacterianos ligam-se aos RRP e estes desencadeiam o início das cascatas de mediadores inflamatórios na cavidade uterina, como aumento de interleucinas, ativação de macrófagos e neutrófilos, as bactérias presentes no útero tornam-se capazes de desencadear uma reação inflamatória, o que dificulta a fertilização e a nidadação. Entretanto, novas pesquisas ainda são necessárias para caracterizar a correlação fisiopatológica entre disbiose, inflamação e infertilidade (HERNANDES *et al.*, 2020; LEONARDI *et al.*, 2020).

As correlações sólidas entre condições fisiopatológicas endometriais e composições bacterianas ainda não foram firmemente estabelecidas. No entanto, o estudo da microbiota endometrial é de grande interesse devido às estreitas associações entre perfis de microbiota, saúde da mulher e gestações bem-sucedidas. Além disso, essas alterações no microbioma do trato genital feminino estão consistentemente relacionadas a patologias ginecológicas e obstétricas, uma vez que a disbiose do trato genital feminino pode afetar os resultados reprodutivos (KITAYA *et al.*, 2019; TOSON; SIMON; MORENO, 2022).

As condições infecciosas bacterianas intrauterinas persistentes, como a Endometrite Crônica (EC), prejudicam o processo de implantação do embrião. Devido à modificação bacteriana dada pelas respostas inflamatórias, por exemplo, o aumento da expressão de imunoglobulinas IgM, IgA, IgG e os níveis significativamente mais altos das citocinas pró-



inflamatórias, como Interleucina 6 (IL-6), proIL-1 $\beta$  e IL-1 $\beta$ , essas pacientes estão mais susceptíveis à Falha Repetida de Implantação (RIF) (KITAYA *et al.*, 2014).

Além disso, a modulação estrita da resposta imune por meio de células T Reguladoras (Treg) e citocinas desempenha papel importante na tolerância imunológica e na manutenção da gravidez. As citocinas e outros moduladores imunológicos também estão relacionados à implantação embrionária, pois distúrbios de IL-11, fator inibidor de leucemia e fator de crescimento transformador levam à falha na implantação e à formação placentária anormal (LEONARDI *et al.*, 2020).

Sabe-se que a resposta das citocinas é amplamente modulada por receptores semelhantes a Toll (TLRs), que são altamente expressos no trato reprodutivo e reconhecem padrões moleculares associados a patógenos, como lipopolissacarídeos e peptidoglicanos, prejudicando assim a implementação do embrião. Desse modo, na composição da microbiota endometrial, por exemplo, da endometrite crônica, nota-se as principais bactérias patogênicas em abundância, como *Enterococcus*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Gardnerella*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma*, *Chlamydia* e *Neisseria*, associando essa patologia não só a infertilidade, mas também a complicações obstétricas e neonatais (MORENO *et al.*, 2022).

A Composição da Microbiota Vaginal (CMV) disbiótica é caracterizada pela perda da predominância de *Lactobacillus* e pelo aumento de bactérias anaeróbias, como *Prevotella*, *Mobiluncus*, *Gardnerella*, *Ureaplasma* e *Mycoplasma*. Assim, esse ambiente disbiótico representa é fator de risco para o acometimento por doenças prejudiciais à fertilidade, como a vaginose bacteriana, além de doenças sexualmente transmissíveis pelos agentes etiológicos *Chlamydia*, *Neisseria*, *Trichomonas*, Papilomavírus Humano (HPV) e Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) (VENNERI *et al.*, 2022).

Ainda não está estabelecido como o aumento significativo no pH do TGS devido à diminuição dos *Lactobacillus* afeta a capacidade de fixação do embrião. Contudo, sabe-se que a CMV disbiótica representa um fator de risco também para o início adverso da gravidez, correlacionando-a a várias complicações, como parto prematuro, morbidade infecciosa materna, aborto tardio e maior frequência de ruptura da membrana de memória âmnio-corial súbita antes do início do trabalho de parto (TOSON; SIMON; MORENO, 2022).

Além das alterações locais a nível de epitélio endometrial, tem-se ainda a hipótese da disbiose intestinal também ser capaz de alterar a secreção de GnRh, o que pode modificar a fertilidade. Essa mudança hipotalâmica explica-se por meio da alteração dos níveis dos neurotransmissores glutamato e serotonina, o que modifica a pulsatilidade do GnRh e,

consequentemente, a facilidade em ovular e ter um endométrio favorável à gestação (LEONARDI *et al.*, 2020; NEREA *et al.*, 2020).

A título de exemplificação, há uma teoria que relaciona também a produção do estrogênio com a alteração na microbiota intestinal. No intestino, existem bactérias, como o estroboloma, que produzem beta-glucuronidase. Esse componente é capaz de converter estrogênio para sua forma ativa. Logo, o hormônio ativo é transportado pela corrente sanguínea até o endométrio, modificando fatores de crescimento e proliferação, ou seja, levando o endométrio ao estado desfavorável para nidação e manutenção do embrião (HERNANDES *et al.*, 2020; KOEDOODER *et al.*, 2019).

### 3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos dados supracitados, nota-se que a microbiota endometrial é um fator influenciador nos desfechos reprodutivos. Os microrganismos presentes no ambiente uterino modulam respostas fisiológicas e imunológicas, afetando a implantação do embrião, a formação da placenta e o desenvolvimento gestacional. Percebe-se, também a influência positiva dos *Lactobacillus* nas taxas de implantação e gravidez. Em contrapartida, a presença de *Gardnerella spp* ou *Streptococcus spp* está associada à redução da fertilidade. Dessa forma, condições que cursam com disbiose uterina, como vaginose bacteriana e endometrite crônica, correlacionam-se com a infertilidade. Apesar do avanço em estudos relacionados a esse tema, novas pesquisas devem ser conduzidas para possibilitar maior compreensão do papel da microbiota nos casos de infertilidade, a fim de aprimorar o tratamento e o atendimento às pacientes que possuem dificuldade de engravidar.



## REFERÊNCIAS

- BRANDÃO, P. *et al.* The Impact of Female Genital Microbiota on Fertility and Assisted Reproductive Treatments. **J of Family and Reprod Health**, v. 14, n. 3, p. 131-149, set. 2020.
- HERNANDES, C. *et al.* Micobiome profile of deep endometriosis patients: comparison of vaginal fluid endometrium and lesion. **Diagnostics**. v. 10, n. 3, p. 163, 2020.
- KEBURIYA, L. K. *et al.* Does the uterine microbiota affect the reproductive outcomes in women with recurrent implantation failures? **BMC women's health**, v. 22, n. 1, p. 168, 2022.
- KITAYA, K. *et al.* Characterization of Microbiota in Endometrial Fluid and Vaginal Secretions in Infertile Women with Repeated Implantation Failure. **Mediators of Inflammation**, p 1-10, 2019.
- KITAYA, K. *et al.* Comprehensive endometrial immunoglobulin subclass analysis in infertile women suffering from repeated implantation failure with or without chronic endometritis. **American Journal of Reproductive Immunology**, v. 72, n. 4, p. 386-391, 2014.
- KOEDOODER, R. *et al.* Identification and evaluation of the microbiome in the female and male reproductive tracts. **Hum Reprod Update**, v. 25, n. 3, p. 298–325, fev. 2019.
- LEONARDI, M. *et al.* Endometriosis and the microbiome: a systematic review. **An International Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 127, n. 2, p. 239-249, 2020.
- MORENO, I. *et al.* Endometrial microbiota composition is associated with reproductive outcome in infertile patients. **Microbiome**, v. 10, n.1, p. 1-17, jan. 2022.
- MORENO, I.; SIMON, C. Relevance of assessing the uterine microbiota in infertility. **F S Rev**, v. 110, n. 3, p. 337–343, ago. 2018.
- NASIRY, S. *et al.* The interplay between reproductive tract microbiota and immunological system in human reproduction. **Front Immunol**, v. 11, p. 378, mar. 2020.
- NEREA, M. *et al.* New opportunities for endometrial health by modifying uterine microbial composition: present or future? **Biomolecules**, v. 10, n. 4, p. 593, 2020.
- ORTIZ, J. *et al.* Impact of bacterial vaginosis on the reproductive outcomes of IVF: meta-analysis. **Obstetrics & Gynecology International Journal**, v. 13, n. 4, p 191-202, 2022.
- RESCHINI, M. *et al.* Endometrial microbiome: sampling, assessment, and possible impact on embryo implantation. **Sci. Rep.**, v. 12, n. 1, 2022.
- SIMON, C. Introduction: Do microbes in the female reproductive function matter? **Fertil Steril**, v. 110, n. 3, p. 325-326, ago. 2018.
- TOSON, B.; SIMON, C.; MORENO, I. The Endometrial Microbiome and Its Impact on Human Conception. **Int J of Molecular Sciences**, v. 23, n. 1, p. 485, jan. 2022.
- TSONIS, O.; GKROZOU, F.; PASCHOPOULOS, M. Microbiome affecting reproductive outcome in ARTs. **J Gynecol Obstet Hum Reprod**, v. 50, n. 3, p. 102036, mar. 2021.
- VENNERI, M. A. *et al.* Human genital tracts microbiota: dysbiosis crucial for infertility. **Journal of Endocrinological Investigation**, v. 45, p.1151-1160, fev. 2022.