



INFECÇÃO POR *Candida* spp. E *Trichomonas vaginalis* RELACIONADA AS ALTERAÇÕES DA MICROBIOTA VAGINAL E O USO DE PROBIÓTICOS

INFECTION WITH *Candida* spp. E *Trichomonas vaginalis* RELATED TO VAGINAL MICROBIOT CHANGES AND PROBIOTIC USE

Eduarda Silva Reichert¹, Jannaina Ferreira de Melo Vasco², Michelli Aparecida Bertolazo da Silva³

Resumo

A composição da microbiota vaginal apresenta variações causadas por fatores endógenos e exógenos, podendo suscitar a disbiose do trato genital e propiciar a manifestação de microrganismos patogênicos. Este estudo é uma revisão bibliográfica que tem como objetivo associar a alteração da microbiota vaginal com infecção por *Candida* spp. e *Trichomonas vaginalis* em mulheres com idade reprodutiva, bem como a análise do uso dos probióticos para a prevenção e tratamento das enfermidades. Para a revisão de literatura foi realizada a pesquisa de artigos nas bases de dados MEDLINE, PUBMED e GOOGLE ACADÊMICO, publicados a partir de 2010. Concluiu-se que o desequilíbrio do pH vaginal, inflamação, baixa imunidade, diabetes *mellitus*, gravidez, ducha vaginal e contraceptivos hormonais causam o desequilíbrio da microbiota vaginal e favorecem a ocorrência de candidíase vulvovaginal (CVV). *Lactobacillus* spp. pertencentes à microbiota garantem a acidez do pH vaginal e aumentam a imunidade, coibindo o desenvolvimento de *Candida* spp., além de afetar as propriedades de adesão de *T. vaginalis*. A utilização dos probióticos para a prevenção das infecções e empregue concomitantemente aos tratamentos convencionais são úteis para manter a estabilidade da microbiota vaginal e auxilia na diminuição de casos recorrentes de CVV e tricomoníase. *L. crispatus* apresenta maior capacidade de inibir de modo satisfatório a colonização por *C. albicans*, porém, se faz necessário maiores estudos a respeito da propriedade de cepas probióticas específicas aumentarem a ação dos agentes antimicrobianos ao serem utilizadas em conjunto.

Palavras-chave: *Candida albicans*; *Trichomonas vaginalis*; microbiota; probióticos; diagnóstico laboratorial.

Abstract

The composition of the vaginal microbiota has variations caused by endogenous and exogenous factors, which may cause dysbiosis of the genital tract and cause the manifestation of pathogenic microorganisms. This study is a literature review that aims to associate the alteration of the vaginal microbiota with infection by *Candida* spp. and *Trichomonas vaginalis* in women of reproductive age, as well as the analysis of the use of probiotics for the prevention and treatment of diseases. For the literature review, articles were searched in the MEDLINE, PUBMED and GOOGLE ACADÊMICO databases, published from 2010. It was concluded that the imbalance of vaginal pH, inflammation, low immunity, diabetes *mellitus*, pregnancy, vaginal shower and hormonal contraceptives cause the imbalance of the vaginal microbiota and favor the occurrence of vulvovaginal candidiasis (CVV). *Lactobacillus* spp. belonging to the microbiota guarantee the acidity of the vaginal pH and increase immunity, inhibiting the development of *Candida* spp., in addition to affecting the adhesion properties of *T. vaginalis*. The use of probiotics for the prevention of infections and used concomitantly with conventional treatments are useful to maintain the stability of the vaginal microbiota and help to decrease recurrent cases of CVV and trichomoniasis. *L. crispatus* is more capable of satisfactorily inhibiting colonization

1 Acadêmica do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR); eduardasreichert@hotmail.com

2 Docente do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR); jannaina.vasco@utp.br

3 Docente do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR); michelli.silva@utp.br



by *C. albicans*, however, further studies on the property of specific probiotic strains are needed to increase the action of antimicrobial agents when used together.

Keywords: *Candida albicans*; *Trichomonas vaginalis*; microbiota; probiotics; laboratory diagnosis.

1 Introdução

A candidíase vulvovaginal (CVV) é uma infecção ocasionada por diferentes espécies da levedura *Candida* spp., embora 85% a 90% dos casos sejam provocados por *Candida albicans*. Pertence naturalmente à microbiota do trato gastrointestinal e vaginal, apresentando-se como colonizador comensal ou evoluindo para uma infecção. Após vaginose bacteriana (VB), CVV é a segunda causa mais comum de vaginite. Estudos epidemiológicos demonstraram que o Brasil está entre os países com maior incidência de CVV, ficando atrás da Nigéria e Tunísia. *Trichomonas vaginalis* é o nome dado ao agente causador da tricomoníase, protozoário flagelado transmitido sexualmente. Colonizador do epitélio do trato urogenital, o parasita habita a vagina na mulher e nos homens, a próstata e a uretra. Entre as infecções sexuais transmissíveis (IST), a tricomoníase é a não viral mais predominante mundialmente (ALVES *et al.*, 2011; GLEHN *et al.*, 2016; GONÇALVES *et al.*, 2016).

Diabetes *mellitus*, imunossupressão e antibióticos são fatores de risco para CVV, assim como gravidez, anticoncepcionais orais e terapia de reposição hormonal, que elevam os níveis de estrogênio e glicogênio, aumentando o substrato alimentar dos fungos de modo a favorecer a infecção da mucosa vaginal. A resposta imune do hospedeiro é crucial para prevenir infecções por *Candida*, devido a isso, imunossuprimidos apresentam maior predisposição para aquisição de CVV. Na tricomoníase, indivíduos com maior número de parceiros sexuais e uso irregular de preservativos são alguns dos fatores de risco, assim como para outras IST. *T. vaginalis* é simultaneamente infeccioso e ativo apenas na forma de trofozoíto, já os pseudocistos são metabolicamente ativos e funcionais. O protozoário exerce patogenicidade ao aderir às células do hospedeiro, além da habilidade de se revestir de proteínas plasmáticas do indivíduo, impedindo o sistema imune de reconhecê-lo como um agente estranho (BRAVO *et al.*, 2010; GONÇALVES *et al.*, 2016).

Microrganismos comensais, simbióticos e patogênicos que colonizam órgãos e espaços específicos do corpo, fazem parte da microbiota normal humana. A microbiota vaginal tem um papel importante na homeostase do trato urogenital. Fatores endógenos e exógenos podem influenciar e causar variações na microbiota, entre eles, o estresse, doença autoimune, etnia, higiene, contraceptivos e dieta. É possível que o desequilíbrio na composição desse ambiente predisponha a infecções, propiciando o surgimento de leucorréia; alteração de odor e cor; disúria, ardor e dor durante relações (CLEMENTINO *et al.*, 2019; KAMINSKA e GAJECKA, 2017).

Bactérias produtoras de ácido láctico possuem potencial probiótico capaz de exercer benefícios sobre a microbiota humana, por meio da profilaxia e tratamento de doenças gastro e extraintestinais. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), os probióticos são “organismos vivos que,



quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefício à saúde do hospedeiro”. Desse modo, bactérias do gênero *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* são frequentemente empregadas nos alimentos funcionais e, ao serem ingeridos de maneira controlada, podem contribuir para com a saúde e qualidade de vida do indivíduo (ANDRADE *et al.*, 2019; VANDENPLAS *et al.*, 2015).

Esse estudo tem por objetivo relacionar a alteração da microbiota bacteriana vaginal com infecção por *Candida* spp. e *Trichomonas vaginalis* em mulheres com idade reprodutiva e analisar a aplicabilidade de probióticos como prevenção e terapêutica para a candidíase e tricomoníase.

2 Metodologia

O trabalho realizado consiste em uma revisão integrativa da literatura, cujo método de pesquisa é baseado em fases: definição e estruturação do problema, pesquisa na bibliografia, análise dos dados e dos resultados inseridos na revisão e interpretação desses. Os artigos foram selecionados por meio de pesquisa bibliográfica nas bases de dados MEDLINE, PUBMED e GOOGLE ACADÊMICO.

Obteu-se a definição e seleção de descritores por meio da plataforma DeCs – Descritores em Ciências da Saúde, na qual auxilia a padronização da linguagem de artigos científicos. Os descritores definidos para busca foram: “*Candida albicans*”, “*Trichomonas vaginalis*”, “microbiota”, “*Lactobacillus*” e “probióticos”. Realizou-se a pesquisa utilizando os operadores booleanos: “*Trichomonas vaginalis* + microbiota” OR “*Candida albicans* + microbiota” AND “*Candida albicans* + *Trichomonas vaginalis*” nas bases de dados MEDLINE e PUBMED. No GOOGLE ACADÊMICO foram utilizados os descritores “*Lactobacillus* + probióticos” AND “*Candida albicans* + *Trichomonas vaginalis*”.

A pesquisa foi elaborada durante o período de julho de 2020 a novembro de 2020 e como critérios de inclusão foram selecionados artigos publicados durante os últimos 10 anos, em português e preferencialmente em língua inglesa. Entre os critérios de exclusão: estudos com mulheres fora da idade reprodutiva e pesquisas com animais.

3 Discussão

3.1. Microbiota Vaginal

Com o estudo de Döderlein acerca da microbiota vaginal, constatou-se que os lactobacilos são essenciais para a homeostase, propiciando o pH baixo e coibindo o desenvolvimento de novos microrganismos. Os *Bacilos de Döderlein* são os lactobacilos mais abundantes da microbiota vaginal normal, portanto, quando ocorre a sua redução juntamente com a elevação do pH, propicia o surgimento de VB e de outras infecções causadas por microrganismos patogênicos ou não (MIQUELÃO *et al.*, 2010).



O grau de diversidade da microbiota pode elevar a probabilidade de desenvolver uma variedade de infecções vulvovaginais e urogenitais, estando diretamente associado à disbiose. *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* spp., *Atopobim vaginae* e *Prevotella* spp. são bactérias anaeróbicas que predominam parte da microbiota diversa, com limitados lactobacilos. A inflamação no colo do útero contribui para a manifestação do câncer cervical, bem como aumenta as chances de infecção pelo papilomavírus humano (HPV) (DA SILVA *et al.*, 2018; PETROVA *et al.*, 2017; TORTELLI *et al.*, 2020).

A contracepção hormonal e o uso de contraceptivos uterinos liberadores de hormônios também são fatores que podem causar alteração na microbiota vaginal. Portanto, é relevante a orientação às mulheres que apresentam histórico de VB e CVV recorrentes que cogitam a contracepção intrauterina. REZK *et al.* (2017) avaliou o uso de contraceptivos orais combinados (COC) e Sistema Intrauterino de levonorgestrel (SIU-LNG). Sintomas como corrimento vaginal anormal, dor e corrimento combinados foram analisados em intervalos de 6 semanas, 6 meses e 12 meses. Concluiu-se que o risco de adquirir a infecção aumenta durante o início da contracepção, principalmente infecções por *C. albicans* e *T. vaginalis* e, com o tempo, há uma melhora significativa.

Essa pesquisa corrobora o estudo de DONDERS *et al.* (2018), que identificou maior incidência de infecções no exame de Papanicolaou após a inserção de SIU-LNG em comparação a antes da implantação do dispositivo intrauterino. Porém, segundo a pesquisa, a colonização por *Candida* sp. aumentou com o uso a longo prazo do método contraceptivo, principalmente casos de CVV recorrentes.

Segundo Andrade *et al.* (2019), em razão da microbiota intestinal apresentar mecanismos de combate à patógenos oportunistas, o uso de probióticos é uma alternativa para a profilaxia e terapêutica de CVV, visto que há contestação ao tratamento com derivados azólicos, que evidenciam uma grande taxa de reincidência de CVV.

O gênero *Lactobacillus* spp., além da sua aplicabilidade como probiótico, faz parte do conjunto de bactérias que habitam a microbiota vaginal e intestinal. No intestino, impedem a adesão microbiana; produzem biosurfactantes, atenuando a tensão superficial; produzem exometabólitos - ácido lático, peróxido de hidrogênio (H₂O₂) e bacteriocinas - levando a apoptose e neutralizando toxinas patogênicas, além de amplificar citocinas anti-inflamatórias, levando ao aumento da imunidade (ANDRADE *et al.*, 2019; BUCHTA, 2018; DE OLIVEIRA *et al.*, 2017).

A denominação Community State Types (CST) é uma forma de classificar a microbiota vaginal em 5 tipos, sendo respectivamente, *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* e *L. jensenii* os tipos I, II, III e V. A classificação IV é subdividida em IV-A e IV-B, sendo a primeira apresentando pouca quantidade de lactobacilos e a segunda não havendo quantidades consideráveis de lactobacilos detectáveis. Denomina-se a classificação IV como comunidade diversa, por não apresentar quantidades significativas de *Lactobacillus* sp., e sim de bactérias como *Atopobium*, *Prevotella*, *Parvimonas*, *Sneathia*, *Gardnerella* e *Mobiluncus* (BROTMAN *et al.*, 2012).

3.2. *Candida spp.* e Probióticos

Candida spp. é um fungo leveduriforme que pertence naturalmente à microbiota do trato gastrointestinal e vaginal, sendo que há influência de maneira direta no sistema imunológico e urogenital da mulher. Dessa forma, quando há desequilíbrio da microbiota intestinal, há a possibilidade de patogenia (GLEHN *et al.*, 2016).

Uma das formas de contágio com a levedura, principalmente *C. albicans*, é pela transmissão endógena, ou seja, translocação da área perianal para a vagina. O patógeno propaga-se na região, porém sem manifestar-se. Caso haja comprometimento da imunidade, desequilíbrio do pH – muito baixo - e/ou seja preciso o consumo de antibióticos, o local torna-se propício para a patogenicidade e manifestação da CVV. Diabetes *mellitus*, gravidez e ducha vaginal são fatores que também contribuem para a tendência de *Candida spp.* alternar morfológicamente entre leveduras e pseudo-hifas, bem como processos inflamatórios, que são fundamentais para essa transição que consiste na evolução do fungo (ANDRADE *et al.*, 2019).

De acordo com Lima (2012) no exame Papanicolaou *Candida sp.* manifesta-se na forma de pseudo-hifas septadas, por vezes, com ramificação aguda e esporos arredondados e

ovais, como pode-se observar na Figura 1. Não é raro as pseudo-hifas serem encontradas abaixo de células epiteliais e os esporos nas margens da extensão. Neutrófilos e piócitos normalmente são encontrados na infecção por *Candida sp.*, bem como alterações celulares reativas - tumefação nuclear – e degenerativas - pseudoeosinofilia, halos perinucleares e retração da borda nuclear -.

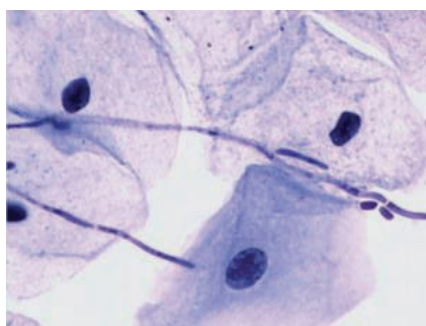


Figura 1 – Pseudo-hifas e esporos de *Candida sp.* no esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Ao lado nota-se a presença de células escamosas maduras.
Fonte: LIMA, 2012.

Pereira *et al.* (2012) realizou um levantamento epidemiológico no estado do Rio Grande do Sul, Brasil, acerca da CVV em relatórios citopatológicos durante o período de seis anos. 121.328 laudos foram analisados, as pacientes apresentavam entre 34 a 37 anos. A porcentagem de mulheres com infecção por *Candida sp.* foi de 7,1% e 53% fazia uso de anticoncepcional oral. Já ao avaliar os fatores de risco para VB no sudeste do Brasil Marconi *et al.* (2015) constatou que



as mulheres que possuíam hifas de *Candida* sp. eram menos predispostas a apresentar VB. A candidíase manifesta-se em pH ácido, enquanto a VB associa-se ao aumento significativo do pH.

Segundo o estudo *in vitro* de Tortelli *et al.* (2020) há diferença quanto a ação das espécies de *Lactobacillus* spp. para combater a infecção por *Candida* sp. Sendo *L. crispatus* e *L. iners* mais comumente encontrados, testou-se a capacidade das duas espécies coibirem o desenvolvimento do fungo por meio de exames moleculares e crescimento *in vitro*. Ao averiguar o resultado do estudo, observou-se que a proporção de ácido láctico produzido por *L. crispatus* é maior do que *L. iners*, inibindo eficientemente a colonização por *C. albicans*.

O ácido láctico produzido pelas bactérias fermentativas, confere proteção contra infecções ao agir em conjunto com as células epiteliais da região vaginal, bem como a manutenção do pH ácido. Portanto, a alimentação com probióticos em conjunto com o tratamento convencional pode ser favorável na prevenção da CVV de repetição, por seu potencial anti-inflamatório e por reduzir a permeabilidade intestinal (BUCHTA, 2018; DE OLIVEIRA *et al.*, 2017; PETROVA *et al.*, 2017).

Entretanto, de acordo com Tachedjian *et al.* (2017) pela propriedade de *Candida* spp. adaptar-se à baixa acidez, há controversas sobre a eficácia dos lactobacilos na prevenção da CVV. É necessário a análise do nível de tolerância ao ácido de uma espécie específica. Ainda assim, o uso dos lactobacilos como probióticos pode ser complementado à terapêutica antimicrobiana para CVV recorrentes.

3.3. *Trichomonas vaginalis* e Probióticos

O epitélio escamoso do trato genital é o principal local atingido pelo protozoário, embora o trato genital inferior não seja o único a ser acometido, relacionando a infecção à doença inflamatória pélvica. As mulheres sintomáticas podem apresentar corrimento, pela infiltração de leucócitos, branco, cinza ou amarelo-esverdeado, abundante e espumoso, com odor fétido, cervicite e vulvovaginite. A presença de prurido intensificado também é notável. Uretrites, secreção purulenta e prurido são manifestados em homens sintomáticos, embora a maioria não seja (BRAVO *et al.*, 2010).

No exame citopatológico *T. vaginalis* apresenta-se com conformação redonda ou oval e citoplasma corado em cinza-azulado, com grânulos vermelhos ou marrons. Visualizar o núcleo é importante para distinguir de restos citoplasmáticos, muco e neutrófilos degenerados. Ele encontra-se excêntrico, semitransparente, mal definido e levemente basofílico. Presença de exsudato purulento difuso e neutrófilos acumulados, que se sobrepõe às células epiteliais degeneradas, fenômeno conhecido como “balas de canhão”, como mostra a Figura 2. *T. vaginalis* e *Candida* sp. na análise citológica podem sugerir lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau - pré cancerosas devido a associação às alterações reativas, denotando a importância da investigação de patógenos durante a realização do exame (LIMA, 2012).

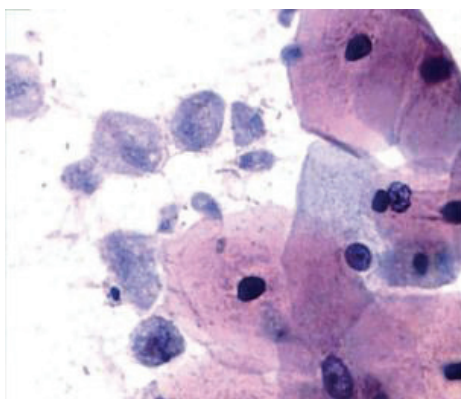


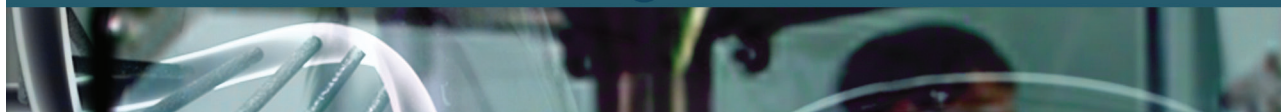
Figura 2 – Vários *T. vaginalis* no esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, em 400x.
Fonte: LIMA, 2012.

GLEHN *et al.* (2016) realizou um estudo com 201 mulheres brasileiras em idade reprodutiva com a finalidade de identificar a prevalência de *T. vaginalis* e *C. albicans*. As mulheres que relataram ter relações com mais parceiros – mais de dez – obtiveram maior porcentagem de diagnóstico positivo para *T. vaginalis* do que para *C. albicans*. Já a infecção por *C. albicans* foi superior em mulheres praticantes de anilingus, associando susceptibilidade maior para o fungo à prática de sexo oral anal ativo ou receptivo. O contágio pelos dois agentes foi considerado incomum, por apenas três (1,55%) das mulheres apresentarem a co-infecção.

A prevalência de *T. vaginalis* em mulheres grávidas em território brasileiro foi analisada por Miranda *et al.* (2014), concluindo que 7,7% das gestantes participantes do estudo apresentaram infecção pelo protozoário. Segundo a pesquisa, o frequente uso de drogas ilícitas, histórico de IST e o não comparecimento com regularidade ao pré-natal foram relatados em mulheres com resultado positivo. Desse modo, concluiu-se que é de grande importância a inclusão da triagem de rotina para a infecção por *T. vaginalis* no pré-natal.

Utilizando a técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR), o estudo de Brotman *et al.* (2012) demonstra que, de 394 participantes, onze resultados foram positivos para *T. vaginalis*. A maioria - oito participantes - apresentou baixa quantidade de lactobacilos, ou seja, foram classificados como CST-IV. As outras duas mulheres manifestaram CST-III - *L. iners* - e apenas uma, CST-I - *L. crispatus* -. Essa pesquisa foi de grande contribuição para associar a infecção por *T. vaginalis* às mulheres com baixa quantidade de lactobacilos em sua microbiota vaginal e abundância de bactérias como *Mycoplasma*, *Parvimonus* e *Sneathia*.

Phukan *et al.* (2013) corrobora com a análise anterior ao confirmar a baixa composição de lactobacilos e alta concentração de microrganismos anaeróbicos na microbiota vaginal de mulheres com *T. vaginalis*. Durante o estudo, verificou-se a capacidade dos lactobacilos alterarem a virulência do parasita. Foi observado que a maioria das cepas dessas bactérias impactam negativamente a adesão de *T. vaginalis* à célula hospedeira, transformando as propriedades adesivas do protozoário



e, dessa forma, confirmando pesquisas prévias sobre o desempenho de proteção dos *Lactobacillus* para o hospedeiro.

Os probióticos também são aliados no tratamento da tricomoníase quando associada à VB. A administração dos lactobacilos vivos simultaneamente ao uso de antimicrobianos aumentam a eficácia da terapia, diminuindo a resposta inflamatória e causando alterações físico-químicas como diminuição do pH e elevação do potencial de oxidação-redução. Foi analisado que as cepas probióticas devem possuir as características de aumentar a sensibilidade dos patógenos a agentes antimicrobianos e devem ser resistentes aos que serão utilizados conjuntamente. Entretanto, nem todas as cepas probióticas apresentam o potencial de elevar a atividade dos agentes antimicrobianos, sendo que os probióticos são indicados principalmente para a restauração da microbiota vaginal normal. Utilizando em conjunto ao tratamento com metronidazol, a cepa probiótica *L. rhamnosus* Lcr35® possui a capacidade de manter o equilíbrio da microbiota vaginal e tornar os patógenos mais sensíveis aos antimicrobianos (SGIBNEV e KREMLEVA, 2020).

3.4. Diagnóstico Laboratorial

O diagnóstico laboratorial da CVV consiste no aparecimento da *Candida* spp. no exame microscópico a fresco com hidróxido de potássio a 10%, coloração de Gram e cultura. O movimento vibrátil de *T. vaginalis* ajuda na identificação pelo exame a fresco. A PCR é utilizada para detecção do parasita na urina ou em secreções vaginais. O exame citopatológico, conhecido como Papanicolaou, é útil na detecção das duas enfermidades, apresentando sensibilidade de 57% e especificidade de 97% para o diagnóstico de tricomoníase (BRAVO *et al.*, 2010; GONÇALVES *et al.*, 2016).

Os meios de cultura cromogênicos possibilitam a verificação de infecção mista em CVV, que é diversificada. Já a utilização do ágar Sabouraud dextrose suplementado com cloranfenicol torna o meio mais seletivo pois, inibe alguns fungos e bactérias saprófitas. Pela diversa ação das espécies de *Candida* spp., o meio de cultura CHROMagar™ *Candida* apresenta grande sensibilidade e especificidade para diferenciar *C. albicans*, *C. tropicalis* e *C. krusei*, não havendo a necessidade de realizar novas provas bioquímicas para a confirmação das espécies. Nesse meio, as colônias de *C. albicans* apresentam-se esverdeadas, *C. tropicalis* em coloração azul acizentada, esverdeada ou metálica e *C. krusei* apresenta colônias grandes e róseas com bordas esbranquiçadas (RODRIGUES *et al.*, 2013; SÁ *et al.*, 2014)

Além do Papanicolaou, o método molecular – PCR - apresenta maior agilidade nos resultados. O isolamento de *T. vaginalis* por meio da cultura de secreção vaginal é o padrão ouro, porém o seu custo é mais elevado. Ao realizar o preventivo, é possível detectar estados de inflamação e infecção que podem ser causados pelo agente (LIMA *et al.*, 2018). A pesquisa epidemiológica de Brotman *et al.* (2012) obteve resultados importantes por meio do método de PCR, diferenciando-se de estudos anteriores que foram avaliados em microscopia de esfregaços com coloração de Gram, que permitem apenas a visualização morfológica do parasita e dos lactobacilos.



3.4.1 Citologia Inflamatória

O exame citopatológico é capaz de auxiliar na detecção da inflamação e da agressão tecidual, bem como identificar a sua intensidade e o agente etiológico causador da lesão, que pode ser bacteriana, fúngica, viral ou parasitária. O colo uterino divide-se em duas porções: a endocérvice - região interna, com epitélio cilíndrico, colunar simples, responsável pela formação de secreção/muco - e a ectocérvice - porção fora da cavidade vaginal, camadas de células planas constituem o epitélio escamoso e estratificado não queratinizado, que objetiva proteção - (LIMA, 2012; PITILIN *et al.*, 2019).

Entre o epitélio colunar e escamoso, há a junção escamocolunar (JEC), ponto de união dos dois epitélios. Os microrganismos patogênicos atuam na JEC, chamada também de zona de transformação, propiciando o desenvolvimento de metaplasia escamosa, que beneficia a infecção pelo HPV. Sendo assim, a identificação do agente causador é de extrema importância. Para o exame de Papanicolaou, amostras da endocérvice e ectocérvice são analisadas (GOMES *et al.*, 2016; LIMA, 2012; PITILIN *et al.*, 2019).

Para a interpretação dos esfregaços cervicovaginais, são utilizadas a citologia convencional (CC) e a citologia em meio líquido (CML). Estudos que comparam o desempenho das duas técnicas afirmam que, ambas são bem-sucedidas na identificação de diferentes microrganismos presentes na lâmina. Isso quando a realização da coleta da CC é realizada de forma correta e de acordo com as orientações padronizadas. Na CC, componentes da JEC foram mais frequentes, entretanto, a CML desempenhou maior acurácia e sensibilidade em detectar atipias celulares, além de apresentar maior especificidade (DA SILVA *et al.*, 2018; STABILE *et al.*, 2012).

O Papanicolaou é garantido pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e, segundo DALLAZEM *et al.* (2018), o número de coletas cervicovaginais insatisfatórias pelo SUS no centro-oeste do estado de Santa Catarina, Brasil, é superior quando comparadas a unidades privadas, conduzindo a resultados equívocos. Tornando-se, assim, necessária a presença de profissionais capacitados para a colheita do Papanicolaou, evitando falsos-positivos – no qual submete mulheres saudáveis a exames como colposcopia e biópsia - e falsos-negativos - não detecção de lesões graves -.

3.5. Probióticos

Os probióticos possuem a capacidade de atingir locais variados, entre eles: a boca, trato gastrointestinal, reprodutivo e urinário. Para oferecer benefícios à saúde, é necessário que a cepa probiótica ultrapasse o ambiente ácido do estômago e sobreviva aos estresses físico-químicos, enzimáticos e microbianos. Indivíduos saudáveis que objetivam a melhora da saúde utilizam as cepas probióticas para prevenção. A restauração e melhoramento da homeostase pode ocorrer por meio da competição por nutrientes, locais físicos ou receptores, a fim de evitar que patógenos oportunistas ocupem os nichos funcionais da comunidade endógena (VANDENPLAS *et al.*, 2015).



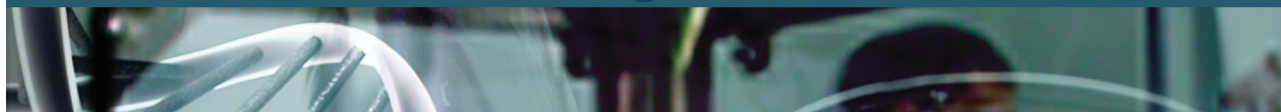
De acordo com Vaneechoutte (2017) os lactobacilos são preferencialmente empregues em alimentos fermentados por serem, entre as bactérias ácido-láticas, as mais acidúricas. Se desenvolvem em pH 4,0, diferenciando-se de outras espécies. A produção de ácido láctico, H₂O₂ e substâncias antimicrobianas são fatores que suscitam os lactobacilos a colonizarem a microbiota vaginal, bem como os auxiliam na recuperação da disbiose. A dominação de lactobacilos na microbiota vaginal associa-se a um ambiente vaginal saudável e também contribui para a colonização de leveduras como *Candida* spp.

Em estados de eubiose, que consiste na microbiota em estado de equilíbrio, *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* e *L. jensenii* são pertencentes da microbiota vaginal e grandes produtores de ácido láctico, através da fermentação da glicose, em mulheres em idade reprodutiva. *L. crispatus* promove maior acidez em comparação com as outras espécies e maior proteção em comparação a *L. iners* (TACHEDJIAN *et al.*, 2017). De acordo com van de Wiigert *et al.* (2014) durante a fase lútea da mulher os níveis de estradiol aumentam, e promovem a propagação de lactobacilos, principalmente *L. crispatus*.

Conclusão

De acordo com os artigos analisados, fatores como desequilíbrio do pH vaginal, inflamação, comprometimento da imunidade, diabetes *mellitus*, gravidez, ducha vaginal, utilização de contraceptivos hormonais orais ou a implantação de dispositivos uterinos contribuem para com a manifestação de CVV, causando alteração no equilíbrio da microbiota vaginal normal. As diferentes espécies de *Lactobacillus* spp., bactérias pertencentes da microbiota vaginal e intestinal, possuem a capacidade de coibir o desenvolvimento de *Candida* spp. por meio da produção de ácido láctico, peróxido de hidrogênio e bacteriocinas, garantindo o pH ácido e aumentando a imunidade. Os lactobacilos afetam as propriedades de adesão de *T. vaginalis*, que foi associado à baixa quantidade de *Lactobacillus* spp. e abundância de bactérias anaeróbicas na microbiota. Assim, as variações no número de lactobacilos e consequente mudança de pH propiciam um ambiente favorável para a colonização de microrganismos patogênicos.

Observa-se que os probióticos apresentam efeitos positivos como alternativa para a prevenção e tratamento de infecções no trato reprodutivo. A associação dos probióticos concomitantemente à terapêutica convencional estabelecida para o tratamento de CVV e *T. vaginalis* beneficia a redução de casos recorrentes e a estabilidade da microbiota vaginal normal. Segundo os estudos, *L. crispatus* confere maior proteção contra *Candida* spp., entretanto, ainda são necessários estudos mais aprofundados acerca da propriedade de cepas probióticas específicas promoverem o aumento da atividade dos agentes antimicrobianos quando utilizados em conjunto.



Referências

- ALVES, Maria José *et al.* Epidemiologia de *Trichomonas vaginalis* em mulheres. *Rev. Port. Sau. Pub.*, Lisboa, v. 29, n. 1, p. 27-34, jan. 2011.
- ANDRADE, Vera Lucia Angelo *et al.* Candidíase de repetição: uso de probióticos como terapia complementar. *PebMed*, [S. l.], p. 1-2, 23 dez. 2019. Disponível em: <https://pebmed.com.br/candidiase-de-repeticao-uso-de-probioticos-como-terapia-complementar/>. Acesso em: 17 jun. 2020.
- BRAVO, Renato S *et al.* Tricomoníase Vaginal: o que se Passa? / Vaginal trichomoniasis: what is up?. *LILACS*, [S. l.], p. 73 - 80, 24 jul. 2010.
- BROTMAN, Rebecca M. *et al.* Association between *Trichomonas vaginalis* and vaginal bacterial community composition among reproductive-age women. *Sexually transmitted diseases*, v. 39, n. 10, p. 807-812, 2012.
- BUCHTA, V., Vaginal microbiome. *Ceska Gynekol*, p. 371-379, 2018.
- CLEMENTINO, Érica Henrique *et al.* Infecções vaginais: Exame Citológico como Medida de Vigilância. *Temas em Saúde*, [S. l.], v. 19, n. 4, p. 243 - 256, 2019.
- DALLAZEM, Bárbara *et al.* Comparison of Cervicovaginal Cytopathological Samples Collected in Basic Health Units and in Private Clinics in the Midwest of Santa Catarina. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetria*, v. 40, n. 2, p. 86-91, 2018.
- DA SILVA, Ruan Carlos Gomes. Desempenho da Citologia em meio Líquido na Identificação de Agentes Microbiológicos Cérvico-Vaginais. *Rev. bras. anal. clin.*, p. 130-134, 2018.
- DE OLIVEIRA, Janaina Lopes; DE ALMEIDA, Caroline; DA SILVA BOMFIM, Natália. A importância do uso de probióticos na saúde humana. *Unoesc & Ciência-ACBS*, v. 8, n. 1, p. 7-12, 2017.
- DONDERS, Gilbert Gerard Ghislain *et al.* Short and Long Term Influence of the Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System on Vaginal Microbiota and *Candida*. *Journal of medical microbiology*, v. 67, n. 3, p. 308-313, 2018.
- GLEHN, Mateus De Paula *et al.* Prevalence of *Trichomonas vaginalis* and *Candida albicans* among Brazilian Women of reproductive age. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*, v. 10, n. 11, p. 24-27, 2016.
- GOMES, Moisés Mak Soares *et al.* Correlação entre a presença de patógenos e alterações reativas benignas em esfregaços cérvico-vaginais. *Revista Eletrônica Gestão e Saúde*, n. 2, p. 549-562, 2016.
- GONÇALVES, Bruna *et al.* Vulvovaginal candidíase: epidemiology, microbiology and risk factors. *Critical reviews in microbiology*, v. 42, n. 6, p. 905-927, 2016.
- KAMIŃSKA, D.; GAJECKA, Marzena. Is the role of human female reproductive tract microbiota underestimated?. *Beneficial Microbes*, v. 8, n. 3, p. 327-343, 2017.
- LIMA, Daisy Nunes de Oliveira. Atlas de citopatologia ginecológica. Brasília: Ministério da Saúde; CEPESC: Rio de Janeiro, p. 1-204, 2012. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/atlas_citopatologia_ginecologica.pdf. Acesso em: 22 jun. 2020.
- LIMA, Monaiza Oliveira; SAMPAIO, Mariana Gomes Vidal; DOS SANTOS, Bruno Souza. A importância do Diagnóstico Precoce da Tricomoníase e as Principais Técnicas Utilizadas na Confirmação da Doença. *Revista Expressão Católica Saúde*, v. 2, n. 2, p. 04-08, 2018.
- MARCONI, C., Duarte, M. T. C., Silva, D. C., & Silva, M. G. Prevalence of and risk factors for bacterial vaginosis among women of reproductive age attending cervical screening in southeastern Brazil. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 131(2), p. 137-141, 2015.
- MIQUELÃO, Ana Karina Melim Benthien; Nasser, Thiago Franco; Oliveira, Carlos Eduardo Coral de; Watanabe,



Maria Angélica Uehara; Oliveira, Karen Brajão de. Análise de infecção cérvico vaginal em indivíduos normais. *Biosaúde*, Londrina, volume 12, n.1, p. 14-24, 2010.

MIRANDA, Angelica E.; PINTO, Valdir M.; GAYDOS, Charlotte A. *Trichomonas vaginalis* infection among young pregnant women in Brazil. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 18, n. 6, p. 669-671, 2014.

PEREIRA, Dariane Castro *et al.* A six-year epidemiological survey of vulvovaginal candidiasis in cytopathology reports in the state of Rio Grande do Sul, Brazil. *Rev Patol Trop*, v. 41, n. 2, p. 163-168, 2012.

PETROVA, Mariya I. *et al.* *Lactobacillus iners*: friend or foe?. *Trends in Microbiology*, v. 25, n. 3, p. 182-191, 2017.

PITILIN, Erica *et al.* Doença inflamatória do colo do útero: indicador indireto da saúde reprodutiva da mulher [Inflammatory disease of cervix uteri: indirect indicator of women's reproductive health] Cervicitis: indicador indirecto de la salud reproductiva de las mujeres. *Revista Enfermagem UERJ*, v. 27, p. 1-7, 2019.

PHUKAN, Niha *et al.* The adherence of *Trichomonas vaginalis* to host ectocervical cells is influenced by lactobacilli. *Sexually transmitted infections*, v. 89, n. 6, p. 455-459, 2013.

REZK, Mohamed *et al.* Risk of bacterial vaginosis, *Trichomonas vaginalis* and *Candida albicans* infection among new users of combined hormonal contraception vs LNG-IUS. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*, v. 22, n. 5, p. 344-348, 2017.

RODRIGUES, Márcio Tavares *et al.* Associação entre cultura de secreção vaginal, características sociodemográficas e manifestações clínicas de pacientes com diagnóstico de candidíase vulvovaginal. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, Rio de Janeiro, v. 35, n. 12, p. 554-561, 2013.

SÁ, Márcia Caroline Nascimento *et al.* Isolamento de *Candida* no esfregaço cérvico-vaginal de mulheres não gestantes residentes em área ribeirinha do Estado do Maranhão, Brasil, 2012. *Rev Pan-Amaz Saude*, Ananindeua, v. 5, n. 1, p. 25-34, mar. 2014.

SGIBNEV, Andrey; KREMLEVA, Elena. Probiotics in addition to metronidazole for treatment *Trichomonas vaginalis* in the presence of BV: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, v. 39, n. 2, p. 345-351, 2020.

STABILE, Sueli Aparecida Batista *et al.* Estudo comparativo dos resultados da citologia oncótica cervico-vaginal convencional e citologia de base líquida. *Einstein (São Paulo)*, São Paulo, v. 10, n. 4, p. 466-472, dezembro de 2012.

TACHEDJIAN, Gilda *et al.* The role of lactic acid production by probiotic *Lactobacillus* species in vaginal health. *Research in microbiology*, v. 168, n. 9-10, p. 782-792, 2017.

TORTELLI, Brett A. *et al.* Associations between the vaginal microbiome and *Candida* colonization in women of reproductive age. *American journal of obstetrics and gynecology*, v. 222, n. 5, p. 1-52. e1-471. e9, 2020.

VANDENPLAS, Yvan; HUYS, Geert; DAUBE, Georges. Probiotics: an update. *Jornal de Pediatria*, v. 91, n. 1, p. 6-21, 2015.

van de WIIGERT JHHM, Borgdorff H, Verhelst R, Crucitti T, Francis S, Verstraelen H, *et al.* The vaginal microbiota: what have we learned after a decade of molecular characterization? *PLoS One*, p. 1-10, 2014.

VANEECHOUTTE, Mario. The human vaginal microbial community. *Research in microbiology*, v. 168, n. 9-10, p. 811-825, 2017.



Agradecimentos

Gostaria de agradecer à minha família. Especialmente, meus pais, Eliane e Antonio, pelo amor, apoio, incentivo e por todo o suporte para que eu chegasse até aqui. À minha fiel companheira, Meg, que para sempre será o nosso anjo de quatro patas.

Obrigada, tias, tios, prima e primos, por estarem presentes mesmo quando distantes.

Gratidão aos meus amigos, que sempre estiveram ao meu lado, pela compreensão das ausências e por terem feito, de alguma forma, parte dessa jornada. Em especial, Olívia e “Turma do Mistério”, Lucas, Nicolly, Matheus e Gabriel.

Aos amigos da faculdade e estágios, que tornaram essa caminhada mais alegre.

Aos meus professores, por todos os ensinamentos e conselhos que me permitiram apresentar um melhor desempenho no meu processo de formação profissional ao longo do curso, principalmente por todo o apoio oferecido aos alunos durante a pandemia de Covid-19 durante o último ano.

À minha orientadora Michelli Aparecida Bertolazo da Silva e coorientadora Jannaina Ferreira de Melo Vasco pelo suporte, correções e incentivo.