BIOMARCADORES MICROBIANOS NA INFERTILIDADE FEMININA: EVIDÊNCIAS EMERGENTES E PERSPETIVAS PARA A ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE

ANA PATRÍCIA DA CONCEIÇÃO GUERREIRO

RESUMO

A infertilidade idiopática representa uma condição clínica desafiadora e de alta prevalência, marcada pela ausência de causa identificável após investigação ginecológica e hormonal básica. Evidências recentes destacam o papel funcional da microbiota vaginal, endometrial e intestinal na modulação da fertilidade feminina, por meio de mecanismos como disbiose, inflamação subclínica e alterações epigenéticas. Este estudo teve como objetivo analisar criticamente as evidências clínicas mais recentes sobre biomarcadores microbianos associados à infertilidade idiopática feminina e avaliar sua aplicabilidade potencial na Atenção Primária à Saúde (APS). Foi realizada uma revisão integrativa de literatura, com abordagem qualitativa e caráter exploratório, a partir da base de dados PubMed. Após aplicação dos critérios de elegibilidade, sete estudos clínicos originais publicados entre janeiro de 2019 e junho de 2025 foram incluídos. Os achados revelaram que alterações na composição e diversidade da microbiota vaginal, com destaque para o predomínio de espécies menos protetoras como *Lactobacillus iners*, *L. gasseri* e *Gardnerella vaginalis*, em detrimento de *L. crispatus*, estão associadas a menores taxas de conceção. A disbiose endometrial, caracterizada por baixa proporção de *Lactobacillus* e presença de patógenos oportunistas, foi igualmente relacionada a falhas de implantação e perdas gestacionais precoces, sendo revertida com sucesso por antibióticos e probióticos. No eixo intestino-reprodução, a redução da diversidade bacteriana e a superexpressão dos microRNAs inflamatórios miR-21–5p e miR-155–5p sugerem uma via imunometabólica que pode impactar negativamente a função reprodutiva. Apesar do elevado potencial diagnóstico desses marcadores, sua aplicação clínica ainda está restrita ao contexto especializado, devido à complexidade técnica e à falta de validação em larga escala. Concluise que os biomarcadores microbianos representam uma fronteira promissora para o diagnóstico e manejo da infertilidade funcional, cuja implementação na APS exigirá protocolos simplificados, custo-efetivos e validados em estudos populacionais.

Palavras-chave: Disbiose; Implantação embrionária; Saúde reprodutiva

1 INTRODUÇÃO

A infertilidade feminina representa um desafio crescente nos sistemas de saúde, com relevantes implicações clínicas, psicossociais e de saúde pública. Estima-se que até 30% dos casos de infertilidade permanecem sem causa aparente mesmo após investigação convencional, sendo classificados como infertilidade idiopática (Chopra *et al.*, 2024).

Evidências recentes indicam que alterações na microbiota vaginal, endometrial e intestinal podem estar associadas a falhas na implantação embrionária, inflamação subclínica e desequilíbrios hormonais, mecanismos possivelmente implicados na infertilidade funcional (Moreno *et al.*, 2022; Hasan *et al.*, 2024).

Apesar do avanço das tecnologias de sequenciamento e identificação microbiana, as estratégias diagnósticas atuais permanecem restritas a contextos especializados (Amato *et al.*,

DOI: 10.51161/iii-conasm/60670

2019; Hiratsuka *et al.*, 2025), sendo ainda distantes da realidade da Atenção Primária à Saúde (APS). Diante desse cenário, o presente trabalho tem como objetivo analisar criticamente as evidências clínicas recentes sobre biomarcadores microbianos na infertilidade feminina idiopática, com base em sete estudos originais publicados entre 2019 e 2025, e discutir o potencial de aplicação futura desses achados no contexto da APS.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão integrativa da literatura, de natureza qualitativa e exploratória, com o objetivo de reunir e analisar criticamente as evidências clínicas recentes, de modo a responder à seguinte pergunta: *quais as evidências mais recentes sobre biomarcadores microbianos associados à infertilidade feminina idiopática, e qual a possibilidade de sua aplicação futura no contexto da Atenção Primária à Saúde (APS)?*

A busca foi realizada na base de dados PubMed, utilizando os descritores e operadores booleanos: (“gut microbiota” OR “vaginal microbiome” OR “endometrial microbiome”) AND (“infertility” OR “implantation failure”) AND (“biomarker” OR “Lactobacillus” OR “betaglucuronidase” OR “microbiota imbalance”). Foram incluídos estudos originais, publicados entre janeiro de 2019 e junho de 2025, realizados em seres humanos, que apresentassem dados clínicos relacionados à infertilidade idiopática feminina e sua possível associação com o microbioma. Foram excluídas revisões sistemáticas, estudos exclusivamente experimentais (in vitro ou em modelos animais), relatos de caso, artigos de opinião, publicações sem dados clínicos e textos sem acesso ao conteúdo completo.

Após triagem por título, resumo e leitura na íntegra, sete estudos clínicos originais atenderam integralmente aos critérios de elegibilidade e compuseram o núcleo analítico da revisão. Os resultados foram organizados em categorias temáticas, discutidos criticamente à luz da literatura e com foco na sua relevância e viabilidade de futura incorporação à prática clínica na Atenção Primária à Saúde.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Microbiota vaginal e infertilidade idiopática

A microbiota vaginal tem sido amplamente reconhecida como um fator determinante na saúde reprodutiva feminina. Diversos estudos recentes observaram que desequilíbrios na composição microbiana, ou disbiose, podem comprometer a fertilidade natural e os resultados de tratamentos de reprodução assistida.

Sezer *et al.* (2022) reportaram que mulheres com infertilidade idiopática apresentavam microbiota vaginal com menor proporção de *Lactobacillus spp.*, além de uma razão *Lactobacillus*/massa bacteriana total (TBM) significativamente inferior às mulheres férteis (38,2% vs. 76,3%; p = 0,001), associando essa métrica à infertilidade inexplicada e propondo sua utilidade como biomarcador funcional simples e acessível.

Por outro lado, Hasan *et al.* (2024) identificaram maior proporção de *Lactobacillus spp.* em mulheres inférteis (79,4% vs. 48,8%), mas com predomínio de espécies menos protetoras, como *L. iners*, *L. gasseri* e *Gardnerella vaginalis*. Essa configuração foi associada à menor diversidade microbiana e ambiente propenso à disbiose.

Corroborando esses achados, Chopra *et al.* (2024) observaram elevação nos níveis de *Gardnerella, Prevotella, Atopobium, Enterococcus* e *Pseudomonas* em mulheres inférteis, além de redução global de *Lactobacillus*, particularmente *L. iners*, que foi predominante nas mulheres férteis com partos a termo.

De modo complementar, Amato *et al.* (2019) destacaram que a presença dominante de *Lactobacillus crispatus* esteve fortemente associada ao sucesso da inseminação intrauterina (p

DOI: 10.51161/iii-conasm/60670

= 0,0002), enquanto a dominância de *L. iners* e *L. gasseri* foi relacionada a menores taxas de gravidez, refletindo um ambiente vaginal instável e propenso à disbiose. Os autores propuseram intervenções inovadoras, como transplante de microbiota vaginal de doadoras saudáveis para pacientes com disbiose, inspirando-se em estratégias bem-sucedidas no tratamento de vaginoses bacterianas recorrentes.

Apesar da relevância desses marcadores, as metodologias utilizadas (sequenciamento de 16S rRNA, metagenômica de leitura ampla e PCR quantitativo) ainda representam barreiras à implementação na Atenção Primária à Saúde (APS). A métrica *Lactobacillus*/TBM, no entanto, desponta como alternativa promissora para futuras aplicações clínicas em ambientes com menor complexidade laboratorial, desde que previamente validada.

3.2. Microbiota endometrial e sucesso reprodutivo

A influência da microbiota endometrial na fertilidade tem ganhado destaque como um fator funcional na falha de implantação e nos resultados reprodutivos. Moreno *et al.* (2022), em um estudo multicêntrico com 342 mulheres submetidas à fertilização in vitro (FIV), demonstraram que perfis endometriais disbióticos, incluindo *Atopobium, Gardnerella, Haemophilus, Chryseobacterium, Klebsiella, Bifidobacterium, Neisseria, Staphylococcus* e *Streptococcus*, estavam fortemente associados à ausência de gravidez ou perdas precoces. Em contraste, perfis dominados por *Lactobacillus spp.* foram significativamente mais comuns entre mulheres que atingiram o nascimento vivo.

Corroborando esses achados, Hiratsuka *et al.* (2025) estudaram mulheres com falhas repetidas de implantação embrionária e diagnosticaram disbiose endometrial em 53,4% das pacientes, definida por proporção de *Lactobacillus* inferior a 10%. Após tratamento com antibióticos e probióticos vaginais, a taxa de gravidez clínica foi significativamente maior nas pacientes com disbiose corrigida (88,9% vs. 56,0%; p = 0,021), tendo a análise multivariada confirmado essa associação (OR: 6,29; p = 0,031).

Esses dados reforçam a relevância clínica da modulação da microbiota endometrial como estratégia terapêutica promissora em casos de infertilidade funcional. Contudo, as tecnologias envolvidas, como biópsia endometrial e sequenciamento genético, são complexas, exigindo exames invasivos e plataformas laboratoriais avançadas (Hiratsuka *et al.*, 2025) o que restringe sua aplicabilidade imediata na APS. Ainda assim, abrem caminhos para o desenvolvimento de métodos mais acessíveis e menos invasivos.

3.3. Eixos intestino-reprodução e mecanismos epigenéticos na infertilidade funcional

A hipótese de que o microbioma intestinal possa modular a função reprodutiva feminina por meio de vias imunometabólicas tem sido apoiada por evidências recentes. Aspiroz *et al.* (2021) encontraram, em mulheres com falhas repetidas em FIV, um aumento da razão *Firmicutes*/*Bacteroidetes* e redução da diversidade bacteriana em amostras retais. Paralelamente, observaram superexpressão dos microRNAs miR-21–5p e miR-155–5p nas amostras retais e vaginais do grupo infértil (p < 0,05), associados, respetivamente, à disfunção de junções epiteliais e à ativação inflamatória crônica.

Além disso, foram identificadas alterações sistêmicas como anemia, hipovitaminose D e B12, positividade para anticorpos anti-TPO, anti-Tg, ASCA, além de sintomas gastrointestinais sugestivos de hiperpermeabilidade intestinal ("leaky gut"). Esses fatores podem contribuir para a infertilidade idiopática por mecanismos inflamatórios e autoimunes (Aspiroz *et al.*, 2021).

Embora a aplicação clínica desses marcadores ainda seja limitada no contexto da APS, os dados apontam para a necessidade de desenvolvimento de ferramentas de triagem mais acessíveis, como testes fecais para marcadores inflamatórios ou painéis salivares e vaginais voltados à identificação de assinaturas microbianas e epigenéticas. Essas estratégias, ainda

DOI: 10.51161/iii-conasm/60670

experimentais, podem futuramente contribuir para o rastreio precoce da infertilidade funcional fora do circuito da medicina reprodutiva especializada. Ainda que preliminares, esses achados reforçam a hipótese de que o eixo intestino-reprodução possa influenciar negativamente a fertilidade por meio de vias imunometabólicas complexas.

4 CONCLUSÃO

A infertilidade idiopática permanece como um desafio clínico relevante, sobretudo na Atenção Primária à Saúde (APS), onde os recursos diagnósticos são limitados. A partir dos achados desta revisão, evidencia-se que desequilíbrios na microbiota vaginal, endometrial e intestinal, bem como alterações epigenéticas associadas, podem contribuir funcionalmente para a infertilidade em mulheres sem causa aparente definida.

Foram identificadas associações consistentes entre disbiose vaginal com redução ou substituição de espécies protetoras como *Lactobacillus crispatus* por espécies menos estáveis como *L. iners, L. gasseri, Gardnerella vaginalis* e *Atopobium vaginae*. No ambiente endometrial, a depleção de *Lactobacillus* e a presença de patógenos oportunistas foram relacionadas à falha de implantação e a menores taxas de gravidez em reprodução assistida. No eixo intestino-reprodução, alterações na composição bacteriana e a superexpressão dos microRNAs inflamatórios miR-21–5p e miR-155–5p sugerem um possível mecanismo imunometabólico de impacto sistêmico sobre a fertilidade.

Apesar do promissor potencial desses biomarcadores como ferramentas diagnósticas e prognósticas, sua aplicação ainda está restrita a contextos especializados, devido à complexidade técnica, aos custos elevados e à ausência de protocolos padronizados. Até ao momento, não há validação suficiente para sua incorporação sistemática na APS.

Diante disso, torna-se urgente fomentar estudos multicêntricos que investiguem esses marcadores em populações mais amplas e heterogêneas, desenvolvam métodos menos invasivos e avaliem a viabilidade de ferramentas de triagem adaptadas à realidade da saúde pública. O avanço nesse campo poderá representar um marco na democratização do acesso ao diagnóstico precoce da infertilidade funcional, possibilitando abordagens mais equitativas e integradas à saúde reprodutiva feminina, especialmente fora do circuito da medicina especializada.

REFERÊNCIAS

AMATO, V.; PAPALEO, E.; PASCIUTA, R.; VIGANÒ, P.; FERRARESE, R.; CLEMENTI, N.; SANCHEZ, A. M.; QUARANTA, L.; BURIONI, R.; AMBROSI, A.; SALONIA, A.; CLEMENTI, M.; CANDIANI, M.; MANCINI, N. Differential Composition of Vaginal Microbiome, but Not of Seminal Microbiome, Is Associated With Successful Intrauterine Insemination in Couples With Idiopathic Infertility: A Prospective Observational Study. **Open Forum Infectious Diseases**, 2019, 7(1), ofz525. DOI: https://doi.org/10.1093/ofid/ofz525

AZPIROZ, M. A.; ORGUILIA, L.; PALACIO, M. I.; MALPARTIDA, A.; MAYOL, S.; MOR, G.; GUTIÉRREZ, G. Potential biomarkers of infertility associated with microbiome imbalances. **American journal of reproductive immunology**, 2021, 86(4), e13438. DOI: https://doi.org/10.1111/aji.13438

CHOPRA, C.; KUMAR, V.; KUMAR, M.; BHUSHAN, I. Role of vaginal microbiota in idiopathic infertility: a prospective study. **Microbes and infection**, 2024, 26(4), 105308. DOI: https://doi.org/10.1016/j.micinf.2024.105308

HASAN, Z.; NETHERLAND, M.; HASAN, N. A.; BEGUM, N.; YASMIN, M.; AHMED, S. An insight into the vaginal microbiome of infertile women in Bangladesh using metagenomic approach. **Frontiers in cellular and infection microbiology**, 2024, 14, 1390088. DOI: https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1390088

HIRATSUKA, D.; MATSUO, M.; KASHIWABARA, K.; INOUE, M.; ISHIZAWA, C.; IIDA, R.; FUKUI, Y.; AIKAWA, S.; HIRAOKA, T.; HARADA, M.; WADA-HIRAIKE, O.; OSUGA, Y.; HIROTA, Y. Comparison of diagnostic tests for chronic endometritis and endometrial dysbiosis in recurrent implantation failure: Impact on pregnancy outcomes. **Scientific reports**, 2025, 15(1), 8272. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-02592906-9

MORENO, I.; GARCIA-GRAU, I.; PEREZ-VILLAROYA, D.; GONZALEZ-MONFORT, M.; BAHÇECI, M.; BARRIONUEVO, M. J.; TAGUCHI, S.; PUENTE, E.; DIMATTINA, M.; LIM, M. W.; MENEGHINI, G.; AUBUCHON, M.; LEONDIRES, M.; IZQUIERDO, A.; PEREZ-OLGIATI, M.; CHAVEZ, A.; SEETHRAM, K.; BAU, D.; GOMEZ, C.; VALBUENA, D.; VILELLA, F.; SIMON, C. Endometrial microbiota composition is associated with reproductive outcome in infertile patients. **Microbiome**, 2022, 10(1), 1. DOI: https://doi.org/10.1186/s40168-021-01184-w

SEZER, O.; ÇALIŞKAN, C. S.; CELIK, S.; KILIC, S. S.; KURUOGLU, T.; USTUN, G. U.; YURTCU, N. Assessment of vaginal and endometrial microbiota by real-time PCR in women with unexplained infertility. **The journal of obstetrics and gynaecology research**, 2022, 48(1), 129–139. DOI: https://doi.org/10.1111/jog.15060