UFSM

Saúde (SANTA MARIA)

CCS CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE UFSM

ISSN 2236-5834
OPEN ACCESS

Revista Saúde (Santa Maria), v. 52, e93790, 2026 https://doi.org/10.5902/2236583493790
Submissão: 22/09/25 Aprovação: 09/07/2026 Publicação: 13/10/2026

Artigo de Revisão

Diferenças na microbiota vaginal entre mulheres férteis e inférteis: uma revisão sistemática com meta-análise

Differences in the vaginal microbiota between fertile and infertile women: a systematic review and meta-analysis

Andreza Maciel[I], Naiury Fontenele[I], Gustavo Portela Ferreira[I], Felipe Rodolfo Pereira da Silva[II], Anna Carolina Toledo da Cunha Pereira[I]

RESUMO

Introdução: A infertilidade, um problema de saúde pública com impactos sociais e emocionais, muitas vezes permanece sem causa aparente. Considerando o interesse crescente no papel da microbiota vaginal nos desfechos reprodutivos, esta revisão sistemática com meta-análise avaliou diferenças na composição microbiana entre mulheres férteis e inférteis **Metodologia:** Foram incluídos estudos de caso-controle publicados em inglês nos últimos quinze anos. O protocolo foi registrado no PROSPERO (nº CRD420251059918). As buscas foram realizadas nas bases PubMed e Embase, utilizando descritores estruturados pela estratégia PICO. A extração dos dados foi feita por dois revisores independentes. A heterogeneidade foi avaliada pelo teste Q de Cochran e pela estatística I^2. A síntese quantitativa foi conduzida no software RevMan 5.3. **Resultados:** Dez estudos foram incluídos, totalizando 992 participantes, sendo cinco utilizados na meta-análise. A análise agrupada revelou maior abundância bacteriana no grupo fértil (MD = 4,64; IC95%: 0,55–8,74; p = 0,03; I^2 = 98%). A estratificação por gêneros mostrou níveis mais elevados de *Lactobacillus* spp. (p = 0,27), *Gardnerella spp*. (p = 0,02) e *Prevotella spp*. (p = 0,03) no grupo fértil, com significância para os dois últimos. Apesar da ausência de significância para *Lactobacillus spp*., análise estatística individual indicou níveis significativamente menores de três espécies em mulheres inférteis (p < 0,00001). O risco de viés (ROBINS-I) foi classificado como sério na maioria dos estudos, sobretudo pela ausência de controle para fatores de confusão. A confiança da evidência, avaliada pelo sistema GRADE, variou de muito baixa a moderada. **Conclusão:** Apesar da confirmação da associação entre *Lactobacillus* e fertilidade, os achados de *Gardnerella spp*. e *Prevotella spp*. em mulheres férteis sugerem limitações metodológicas, reforçando a necessidade de estudos mais homogêneos e robustos.

Palavras-chave: Microbiota vaginal; Infertilidade feminina; Comunidade microbiana; Saúde reprodutiva; Mulheres

[I] Universidade Federal do Delta do Parnaíba ROR, Parnaíba, PI, Brazil
[II] Universidade Federal do Pará ROR, Altamira, Pará, Brazil

***Autor correspondente:**

Andreza Maciel Alves
Graduada em Biomedicina

Endereço para correspondência:
andreza.edu83@gmail.com

Como citar esse artigo:
Alves AM, Silva NF, Ferreira GP, Silva FRP, Pereira ACTC. Diferenças na microbiota vaginal entre mulheres férteis e inférteis: uma revisão sistemática com meta-análise. Revista Saúde (Sta. Maria). [Internet]. 2026; 52, e93790. Disponível em: https://periodicos.ufsm.br/revistasaude/article/view/93790 Acesso em: XX/XX/20XX

BY-NC-ND Artigo publicado por Revista Saúde (Santa Maria) sob uma licença CC BY-NC-SA 4.0.

ABSTRACT

Introduction: Infertility, a public health issue with social and emotional impacts, often remains without an apparent cause. Considering the growing interest in the role of the vaginal microbiota in reproductive outcomes, this systematic review with meta-analysis evaluated differences in microbial composition between fertile and infertile women. **Methodology:** Case-control studies published in English over the past fifteen years were included. The protocol was registered in PROSPERO (No. CRD420251059918). Searches were conducted in the PubMed and Embase databases, using descriptors structured according to the PICO strategy. Data extraction was performed independently by two reviewers. Heterogeneity was assessed using Cochran's Q test and the I^2 statistic. Quantitative synthesis was conducted in RevMan 5.3 software. **Results:** Ten studies were included, totaling 992 participants, of which five were used in the meta-analysis. The pooled analysis revealed greater bacterial abundance in the fertile group (MD = 4.64; 95% CI: 0.55–8.74; p = 0.03; I^2 = 98%). Stratification by genera showed higher levels of *Lactobacillus* spp. (p = 0.27), *Gardnerella* spp. (p = 0.02), and *Prevotella* spp. (p = 0.03) in the fertile group, with statistical significance for the latter two. Despite the lack of significance for *Lactobacillus* spp., an individual statistical analysis indicated significantly lower levels of three *Lactobacillus* species in infertile women (p < 0.00001). Risk of bias (ROBINS-I) was rated as serious in most studies, mainly due to lack of control for confounding factors. The certainty of the evidence, assessed using the GRADE system, ranged from very low to moderate. **Conclusion:** Despite confirmation of the association between *Lactobacillus* and fertility, the findings of *Gardnerella* spp. and *Prevotella* spp. in fertile women suggest methodological limitations, reinforcing the need for more homogeneous and robust studies.

Keywords: Vaginal microbiota; Female infertility; Microbial community; Reproductive health; Women

INTRODUÇÃO

A compreensão da incapacidade reprodutiva feminina tem se expandido para além dos fatores anatômicos e hormonais tradicionais, incorporando a análise da microbiota vaginal (MV) como um elemento emergente e potencialmente determinante na saúde reprodutiva.[1,2,3,4,5,6,7,8,9] Estudos recentes têm demonstrado que a composição e o equilíbrio da MV podem influenciar significativamente as chances de concepção, tanto em contextos naturais quanto em técnicas de reprodução assistida.[10,11,12,13,14,15,16]

No entanto, os resultados ainda se apresentam de forma contraditória e conflitante visto que, a malha de estudos disponíveis traz evidências heterogêneas que dificultam a formulação de conclusões confiáveis.[17,18] A com posição da MV ainda é um dilema no campo da microbiologia clínica, por se tratar de um ecossistema variável e altamente complexo.[16]

Dados atualmente encontrados na literatura, apontam para um ambiente vaginal saudável geralmente associado com a predominância de *Lactobacillus* spp.[19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29] Por outro lado, a presença de outras bactérias, como *Gardnerella* spp. e *Prevotella* spp. têm sido relacionadas à disbiose e consequentemente com o comprometimento da saúde reprodutiva feminina.[30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40] O desequilíbrio no perfil microbiano além

BY-NC-ND

de poder resultar em infertilidade, também vem sendo atrelado a uma série de distúrbios ginecológicos, como endometriose e Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP).[41,42,43]

O mapeamento microbiano vaginal pode se tornar uma ferramenta essencial para auxiliar inovações no diagnóstico de casos de infertilidade idiopática e outros distúrbios associados.[44,45] Diante disso, a sistematização das evidências por meio de uma revisão sistemática com meta-análise justifica-se por possibilitar a organização dos achados disponíveis, além de oferecer maior robustez às conclusões e direcionar futuras investigações.

Tendo isso em vista, o presente estudo é uma revisão sistemática com meta análise que tem como objetivo principal investigar se há diferenças significativas na composição da microbiota vaginal entre mulheres férteis e inférteis. A partir dessa comparação, busca-se compreender se e como essas alterações microbianas podem estar associadas a um maior risco de infertilidade. Identificar padrões distintos de colonização microbiana pode oferecer pistas valiosas sobre possíveis mecanismos patológicos subjacentes à falha reprodutiva.

MÉTODOS

Este estudo é uma revisão sistemática com meta-análise, conduzida a partir de dados quantitativos de pesquisas anteriores. A seleção criteriosa dos artigos e a síntese estatística seguiram as diretrizes PRISMA, visando reduzir vieses e fortalecer as conclusões. O protocolo foi registrado no PROSPERO (CRD420251059918), disponível em: https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/view/CRD420251059918, sem alterações até a finalização.

Realizou-se uma busca bibliográfica abrangente dos últimos 15 anos sobre a relação entre microbiota vaginal e infertilidade feminina, conduzida por dois pesquisadores nas bases PubMed e Embase. A estratégia PICO orientou a combinação de descritores selecionados no DeCS: [((Microbial Community OR) AND (Infertility OR Infertility, Female) AND (Woman OR Girls OR Women Groups OR Women's Group OR Women's Groups))]. A seleção dos artigos ocorreu após a leitura de títulos e resumos.

Foram incluídos apenas estudos comparativos com grupos caso e controle bem definidos (transversais, caso-controle e piloto), conduzidos em humanos e publicados nos últimos 15 anos, exclusivamente em inglês. Estudos-piloto foram aceitos se apresentassem dados relevantes, e os transversais foram considerados quando exibiam grupos fixos e comparáveis. Excluíram-se revisões, estudos em animais, pesquisas sem grupo controle adequado e aqueles que abordavam microbiotas distintas da vaginal, como a endometrial, intestinal ou retal.

A análise estatística foi realizada no software RevMan (Review Manager) versão 5.3. Quando médias e desvios-padrão não estavam descritos nos estudos, utilizou-se o

BY-NC-ND

WebPlotDigitizer para extração de dados gráficos. A heterogeneidade foi avaliada pelo teste Q de Cochran e pela estatística I^2, aplicando-se o modelo de efeito fixo ($I^2 < 50\%$ e $p > 0,05$) ou o modelo de efeito aleatório ($I^2 > 50\%$ e $p < 0,05$). Adotou-se $p < 0,05$ como nível de significância, e os resultados foram apresentados em gráficos Forest Plot. O risco de viés foi avaliado pela ferramenta ROBINS-I (Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions), e a qualidade da evidência pela abordagem GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation).

Para garantir a consistência entre os dados a triagem e seleção dos estudos para a metanálise, fundamentou-se em critérios metodológicos previamente definidos, com o objetivo de reduzir possíveis vieses e limitar os resultados a dados que de fato correspondam a proposta deste trabalho. De início, foi estabelecido como critério a verificação de estudos que explorassem a composição da MV de mulheres férteis e inférteis com foco nos gêneros bacterianos *Gardnerella* spp., *Prevotella* spp. e *Lactobacillus* spp. Ademais, estudos que permitissem a comparação entre os grupos através de dados quantitativos, principalmente valores de média e desvio padrão, foram considerados para a integrar a metanálise. Entretanto, nem todos os estudos apresentaram dados de forma explícita em formato tabular ou descritos no corpo do texto, e com isso recorreu-se à ferramenta WebPlotDigitizer, a qual fornece através de representações gráficas a extração de valores numéricos. Os parâmetros coletados, foram convertidos em dados quantitativos através de cálculos. Para garantir a fidedignidade dos valores obtidos, os cálculos foram realizados em duplicata.

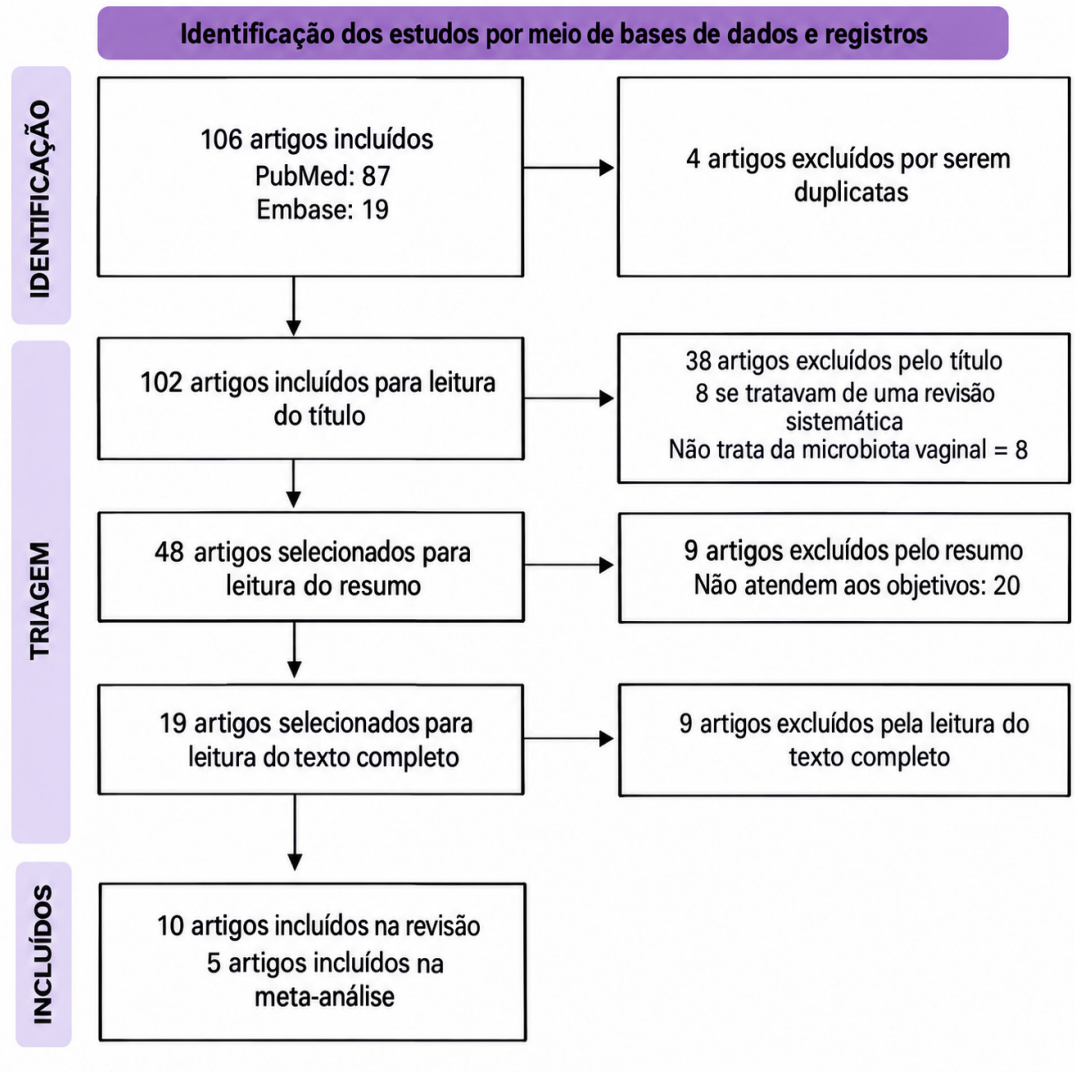
RESULTADOS

Seleção de estudos

Inicialmente, a busca resultou em 106 estudos potenciais. Os artigos foram analisados e selecionados após a leitura do título e resumo, dos quais 10 foram selecionados para compor a revisão sistemática após a aplicação dos critérios de elegibilidade. Destes, 5 foram considerados adequados para a meta-análise, considerando que apresentavam dados estatísticos compatíveis com a síntese quantitativa (Figura 1).

BY-NC-ND

Figura 1 – Resumo das estratégias utilizadas para buscas e seleção bibliográfica.



Caracterização dos estudos

Neste segmento da pesquisa (Tabela 1), constam os 10 artigos que direcionaram a formulação textual da revisão sistemática e meta-análise organizados em ordem cronológica de publicação. Para síntese e contextualização dos estudos, informações introdutórias foram dispostas sendo elas referentes a autoria/ano de publicação, tipo de estudo, país, número amostral, métodos de análise e principais achados relacionados à composição microbiana e sua possível relação com os desfechos reprodutivos.

Tabela 1 – Características dos estudos incluídos na revisão.

BY-NC-ND

Autor e ano de publicação	Tipo de estudo	País	Nº Amostral	Método de análise da microbiota	Principais achados
Campisciano et al., 2017	Observacional transversal comparativo	Itália	96 amostras - mulheres com infertilidade idiopática; mulheres sem infertilidade idiopática; mulheres com vaginose bacteriana; mulheres saudáveis como controle.	Sequenciamento 16S rDNA	*Lactobacilos* apresentaram distribuição distinta entre mulheres com infertilidade idiopática e com causa conhecida, destacando-se as espécies *L. iners, L. crispatus* e *L. gasseri* como mais frequentes.
Wee et al., 2017	Piloto retrospectivo	Austrália	31 mulheres - 16 delas constituíam o grupo controle (mulheres férteis).	Sequenciamento 16S rRNA	Houve uma tendência de que mulheres inférteis apresentam mais frequentemente *Ureaplasma* na vagina e *Gardnerella* no colo do útero.
Kyono et al., 2018	Piloto	Japão	102 pacientes inférteis (79 submetudos à FIV e 23 não) e sete voluntárias saudáveis.	Sequenciamento 16S rRNA	*Lactobacillus* se manteve estável em mulheres saudáveis, mas foi menos dominante em pacientes inférteis.
Azpiroz et al., 2020	Caso-Controle	Argentina	287 mulheres inférteis com falhas em fertilização in vitro e 20 mulheres férteis como grupo controle.	Sequenciamento 16S rRNA	Pacientes inférteis apresentaram maior abundância de *Lactobacillus* (*brevis/iners*) e níveis desregulados de miRNAs inflamatórios em comparação ao grupo controle.
Fu et al., 2020	Estudo observacional	China	67 amostras analisadas - 27 com RIF e 40 do controle.	Sequenciamento 16S rRNA	*Lactobacilos vaginais* correlacionaram-se positivamente com taxas de gravidez. Pacientes com RIF apresentaram maior diversidade microbiana e alterações metabólicas associadas a perfis distintos de microbiota
Autor e ano de publicação	**Tipo de estudo**	**País**	**Nº Amostral**	**Método de análise da microbiota**	**Principais achados**

Continua

BY-NC-ND

Tabela 1 – Características dos estudos incluídos na revisão.

Ichiyama et al., 2021	Caso-Controle	Japão	145 mulheres com falhas de implantação (105 forneceram amostras vaginais) e 21 mulheres saudáveis como grupo controle.	Sequenciamento 16S rRNA	Pacientes com falha recorrente de implantação (RIF) apresentaram maior diversidade bacteriana vaginal com menor taxa de Lactobacillus vaginais em relação ao controle; não diferiram entre os grupos.
Sezer et al., 2021	Estudo observacional transversal	Turquia	26 mulheres inférteis e 26 mulheres férteis.	PCR	Pacientes inférteis apresentaram maior proporção de microbiota vaginal comprometida por baixa presença de Lactobacillus.
Patel et al., 2022	Estudo observacional transversal e comparativo	Índia	11 mulheres férteis como controle e uma coorte de 20 mulheres inférteis.	Sequenciamento 16S rRNA	L. iners AB-1 foi a espécie predominante, enquanto controles apresentaram excesso de anaeróbios como Leptotrichia e Snethia, indicativos de disbiose.
Pouresmaeili et al., 2023	Caso-Controle	Irã	29 mulheres férteis e 24 inférteis.	qPCR	A proporção de microbiota prejudicada por Lactobacillus em amostras vaginais foi significativamente maior
Chopra et al., 2024	Observacional, prospectivo	Índia	Foram analisadas 80 mulheres, sendo 40 com histórico de partos a termo e 40 com infertilidade sem causa aparente.	Sequenciamento do gene 16S rRNA	A redução de Lactobacillus na microbiota vaginal foi mais comum em mulheres inférteis.

Fonte: Autoria própria

Nota(s): A tabela apresenta um resumo das principais informações sobre os autores e ano de publicação, tipo de delineamento adotado, local de realização, tamanho da amostra analisada, além dos principais resultados relacionados à composição microbiana e sua associação com a fertilidade feminina; falha recorrente de implantação (RIF);

Resultados da avaliação do risco de viés

Conclusão

BY-NC-ND

A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos nesta revisão revelou que a maioria dos artigos apresentou risco de viés classificado como sério ou crítico, sendo o domínio 1 (viés por confusão) o principal responsável por essa classificação de risco elevada (Tabela 2).

Tabela 2 – Análise do risco de viés dos estudos incluídos

Autor	Devido à confusão	Classificação das intervenções	Seleção de participantes	Intervenções pretendidas	Falta de dados	Medição do resultado	Seleção do resultado relatado	Geral
Ichiyama et al.	Sério	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Sério
Azpiroz et al.	Sério	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado	Sério
Fu et al.	Sério	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado	Sério
Campisciano et al.	Sério	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado	Sério
Wee et al.	Sério	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado	Sério
Kyono et al.	Crítico	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado	Baixo	Crítico	Crítico
Patel et al.	Crítico	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Crítico
Sezer et al.	Sério	Baixo	Baixo	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo	Sério
Chopra et al.	Crítico	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado	Crítico
Pouresmaelli et al.	Sério	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Sério

Fonte: Autoria própria

Nota(s): Cada estudo recebeu uma classificação individual por domínio, variando de “baixo risco” a “crítico”. Nota(s) específica(s): O risco de viés geral de cada estudo foi determinado com base no domínio com a classificação mais grave. Assim, mesmo que a maioria dos domínios tenha mostrado baixo risco, a identificação de risco moderado, sério ou crítico em pelo menos um dos domínios avaliados levou à classificação global correspondente.

Associação geral entre concentração de gêneros bacterianos específicos e infertilidade

A Figura 2 (Gráfico A), que avalia os três gêneros bacterianos (*Lactobacillus* spp., *Gardnerella* spp. e *Prevotella* spp.) em conjunto, mostrou diferença significativa na maior concentração de bactérias no grupo de mulheres férteis em comparação ao grupo de mulheres inférteis (IC 95%: 0,55-8,74; p = 0,03). Esse resultado foi calculado com base no modelo de efeitos aleatórios devido ao alto índice de heterogeneidade entre os estudos (I^2 = 98%; p < 0,00001). A maioria dos estudos apresentou estimativas em linha com o controle, embora alguns estudos tenham apresentado estimativas divergentes, contribuindo para a alta variabilidade observada. Portanto, os resultados obtidos sugerem que a alta concentração dos gêneros bacterianos avaliados está associada à fertilidade.

Para explorar em detalhes a associação entre a MV e o estado de infertilidade,

BY-NC-ND

foram realizadas análises estratificadas para os três gêneros bacterianos específicos. Essa abordagem teve como objetivo reduzir a heterogeneidade geral observada na análise combinada dos três gêneros e proporcionar uma compreensão mais clara do impacto individual de cada gênero nos grupos controle e experimental, auxiliando na identificação da significância estatística individual. Os dados resultantes das análises de subgrupos são apresentados na Figuras 2 (Gráficos B, C e D).

Todas as análises foram realizadas utilizando modelos de efeitos aleatórios, propondo que os estudos são inconsistentes. A exceção foi no gráfico referente ao gênero *Prevotella* spp., que apresentou heterogeneidade nula ($I^2 = 0$) e optou-se por aplicar o modelo do efeito fixo, assumindo como princípio de que todos os estudos são similares entre si e que toda diferença observada advenha de um erro aleatório. O gráfico de floresta para *Lactobacillus* spp. (Gráfico B – Figura 2) apresentou um valor médio maior no grupo controle (DM = 7,13; IC 95%: -5,43, 19,70, p = 0,27); no entanto, não apresentou significância estatística. A heterogeneidade permaneceu alta ($I^2 = 99\%$, $p < 0,00001$), refletindo a variabilidade entre os estudos. O amplo intervalo de confiança e o valor de "p" não significativo sugerem que não há evidências estatísticas robustas para afirmar claramente uma associação entre altas concentrações de *Lactobacillus* spp. e infertilidade. Estudos com metodologias mais homogêneas poderiam fornecer maior clareza sobre esse aspecto.

Os resultados para *Gardnerella* spp. (Gráfico C - Figura2) indicaram um aumento médio significativo no grupo controle (DM: 6,21; IC 95%: 0,88, 11,54, p = 0,02). A análise mostrou alta heterogeneidade ($I^2 = 92\%$, $p < 0,00001$), sugerindo variação substancial entre os estudos incluídos.

A avaliação de *Prevotella* spp. (Gráfico D – Figura 2) apresentou resultados semelhantes aos de *Gardnerella* spp., com valores médios significativamente maiores no grupo controle (DM: 1,86; IC 95%: 0,22; 3,50; p=0,03). Diferentemente dos demais gêneros, não foi observada alta heterogeneidade ($I^2 = 0\%$; p=0,85), sugerindo maior consistência entre os estudos analisados. Os dados descritos indicam correlação negativa entre a abundância de *Gardnerella* spp. e *Prevotella* spp. e a infertilidade. Fatores como os intervalos de confiança e os valores de "p" relacionados a esses gêneros indicam robustez estatística. No entanto, esses achados contradizem a literatura existente, que associa os gêneros mencionados a processos inflamatórios e desequilíbrio da MV — fatores que podem interferir diretamente na saúde reprodutiva feminina —, atuando como potenciais condições de risco.

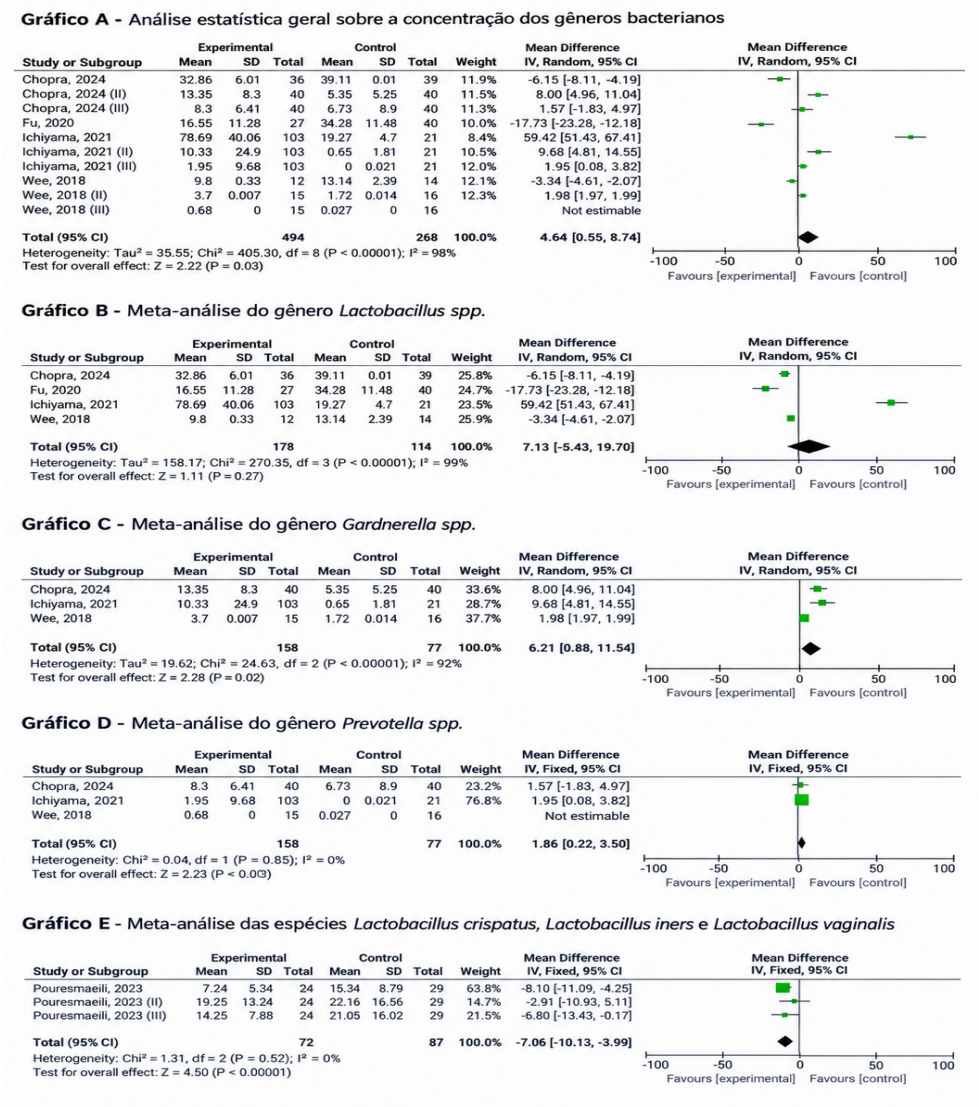
Além da estratificação por gênero bacteriano, foi realizada uma meta-análise individual baseada em um único estudo, avaliando espécies específicas do gênero *Lactobacillus*, a saber: *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus iners* e *Lactobacillus vaginalis.*

A análise (Figura 2 - Gráfico E) revelou níveis significativamente menores dessas espécies

BY-NC-ND

no grupo experimental (DM: -7,06; IC 95%: -10,13; -3,99; p < 0,00001), sem evidência de alta heterogeneidade (I^2 = 0%; p = 0,52). Esses resultados sugerem uma associação inversa entre a abundância dessas espécies específicas de *Lactobacillus* e a infertilidade, indicando que mulheres férteis apresentam maiores concentrações dessas bactérias em comparação com as mulheres do grupo experimental. A diminuição significativa dessas espécies no grupo experimental sugere que uma menor concentração pode estar relacionada a uma maior suscetibilidade a possíveis infecções, inflamações ou disfunções na estabilidade da MV, comprometendo a qualidade desse ambiente e, consequentemente, a fertilidade feminina. A ausência de heterogeneidade significativa reforça a consistência dos achados, indicando que a presença dessas espécies pode ser um fator importante para a saúde reprodutiva feminina.

Figura 2 – Análise quantitativa geral e estratificada por gêneros e espécies



Fonte: autoria própria

BY-NC-ND

Avaliação da confiança da evidência

A confiança da evidência foi avaliada com auxílio da ferramenta GRADEpro GDT, utilizada para classificar a confiança da evidência dos resultados da metanálise em 4 níveis: alto, moderado, baixo ou muito baixo, considerando cada desfecho investigado nas metanálises realizadas neste trabalho. O nível de confiança varia, ou seja, pode aumentar ou diminuir dependendo dos critérios metodológicos e contextuais dos estudos.

Para a análise geral da MV em nível de gêneros bacterianos, a evidência foi classificada como de muito baixa confiança, devido ao risco de viés sério nos estudos incluídos, decorrente de um reporte seletivo dos resultados e da ausência de controle dos fatores de confusão, bem como à imprecisão dos resultados, os quais apresentavam IC amplos e alta heterogeneidade.

Por outro lado, a análise das três espécies de *Lactobacillus* apresentou evidência de confiança moderada, representando o nível de evidência mais robusto deste trabalho. Esse resultado se deve ao fato de ter sido baseado em um único estudo, que apresentou heterogeneidade nula (I^2 = 0%), ausência de inconsistência entre os resultados e baixa imprecisão nos efeitos estimados. Além disso, a evidência indireta e o risco de viés de publicação foram avaliados como não graves, reforçando a confiabilidade relativa desse achado. As Figuras 3 e 4 detalham os motivos para rebaixar ou manter a confiança da evidência, considerando todos os domínios sugeridos pela ferramenta GRADE pro gdt. Logo, recomenda-se cautela durante a interpretação dos resultados, especialmente para a análise geral de gêneros bacterianos, onde a evidência permanece limitada.

Figura 3 – Análise geral da confiança da evidência em nível de gêneros bacterianos.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	composição da microbiota vaginal de mulheres férteis	composição da microbiota vaginal de inférteis	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Composição da microbiota vaginal em mulheres férteis vs. inférteis												
5	estudo observacional	grave[a]	grave[b]	não grave	grave[c]	viés de publicação altamente suspeito todos os potenciais fatores de confusão sugeririam um efeito espúrio e, mesmo assim, nenhum efeito foi observado.	494	268	-	MD **4.64 Abundância relativa mais alto** (0.55 mais alto para 8.74 mais alto)[d]	⨁◯◯◯ Muito baixa[a,b,c]	CRÍTICO

CI: Confidence interval; **MD:** Mean difference

Explanations

a. Segundo a ferramenta ROBINS-I, a maioria dos estudos tinham alto risco de viés, especialmente por viés de confusão
b. Alta heterogeneidade (I^2 = 98%), com resultados contraditórios e ICs divergentes
c. Algumas análises apresentaram ICs amplos e p-valor não significativo
d. Não se aplica porque o método utilizado se baseia na média das diferenças, não representando uma medida de risco propriamente

BY-NC-ND

Figura 4 – Análise da confiança da evidência em nível de espécies do gênero *Lactobacillus.*

Certainty assessment							№ de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
№ dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	composição da microbiota vaginal de mulheres férteis	composição da microbiota vaginal de mulheres inférteis	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Diferenças na abundância das espécies de L. crispatus, L. iners, L. vaginalis na microbiota vaginal de mulheres férteis e inférteis												
1	estudo observacional	grave[a]	não grave	não grave	não grave	viés de publicação altamente suspeito todos os potenciais fatores de confusão sugeririam um efeito espúrio e, mesmo assim, nenhum efeito foi observado.	72	87	-	MD **7.06 Abundância relativa menor** (10.13 menor para 3.99 menor)	⨁⨁⨁◯ Moderada[a]	CRÍTICO

CI: Confidence interval; **MD:** Mean difference

Explanations

a. Estudo observacional, sem grupo randomizado ou controle de todos os confundidores

Fonte: Autoria própria

DISCUSSÃO

Os estudos mostraram padrões microbianos distintos entre os grupos avaliados, mas inconsistentes com evidências anteriores, possivelmente por variações metodológicas e critérios não controlados, gerando alta heterogeneidade e baixa confiança nos resultados.

Na síntese dos dados, houve contradição entre os resultados relatados nos estudos e os gráficos de floresta: embora os artigos indiquem predominância de Gardnerella spp. e Prevotella spp. no grupo infértil, os gráficos mostram essa predominância apenas no grupo controle. Isso contrasta com estudos anteriores que associam essas bactérias à disbiose vaginal e à infertilidade, possivelmente devido a limitações na apresentação dos dados nos estudos incluídos. A abundância de Lactobacillus spp., Gardnerella spp. e Prevotella spp. foi apresentada em gráficos de barras, sem valores numéricos exatos, exigindo extração de dados através de uma ferramenta externa, tal fato pode introduzir erro e impactar as estimativas estatísticas, sobret udo em pequenas variações entre grupos.

Logo, os achados indicam que *Gardnerella* spp. e *Prevotella* spp. podem não ser determinantes exclusivos da infertilidade, mas podem agir junto a fatores ambientais, imunológicos ou outros microrganismos, tornando-se patogênicos apenas em certas condições ou abundâncias.[53]

Além disso, os resultados desta meta-análise corroboram a ideia de que uma MV saudável, caracterizada pela predominância de espécies específicas de *Lactobacillus*, desempenha um papel crucial na manutenção da saúde reprodutiva feminina. É importante destacar que nem todas as espécies de *Lactobacillus* oferecem os mesmos benefícios. Por

BY-NC-ND

exemplo, enquanto *L. crispatus* está amplamente associado à produção de ácido lático, bacteriocinas e à manutenção de um pH vaginal ácido, criando um ambiente protetor contra patógenos oportunistas, *L. iners* exibe um comportamento mais ambíguo, podendo estar associado tanto à saúde quanto à disbiose, dependendo do contexto ecológico. Esses achados reforçam a hipótese de que não é apenas a presença de *Lactobacillus* spp. que importa, mas sim a predominância da espécie correta para garantir um equilíbrio microbiano adequado e um ambiente favorável à fertilidade.[28,29]

Apesar das contribuições dos estudos, limitações metodológicas, como diferenças no delineamento, critérios de inclusão, controle de variáveis e condição clínica não relatada, dificultam a síntese precisa. Houve grande variação quanto aos métodos de análise da microbiota, com alguns usando sequenciamento 16S rRNA e outros somente PCR, o que também pode ter contribuído para uma alta heterogeneidade. Para minimizar vieses, a análise estatística considerou apenas estudos com uma dessas abordagens.

Os estudos incluídos mostraram grande variação no tamanho das amostras e nos critérios de classificação de participantes. Diferenças nos grupos controle e experimental, presença de outliers, divergências na definição de fertilidade e na classificação de infertilidade, além de variações de idade e características demográficas, funcionam ainda como fatores determinantes no que diz respeito ao grau de variabilidade estatística e podem também dificultar a interpretação da relação real entre microbiota vaginal e infertilidade.

Esta meta-análise reforça a relevância da microbiota vaginal na infertilidade feminina sem causa aparente e aponta a necessidade de dados precisos e análise dos verdadeiros mecanismos envolvendo *Gardnerella* spp. e *Prevotella* spp.

CONCLUSÃO

A atual revisão sistemática com meta-análise, diante dos achados, conclui que mulheres férteis expuseram maior abundância relativa de *Lactobacillus* spp., *Gardnerella* spp. e *Prevotella* spp., onde somente os dois últimos exibiram valores médios significativos, algo que contraria a literatura. De mesmo modo, a análise estatística para espécies específicas de *Lactobacillus* também revelou concentrações significativamente maiores de *L. crispatus*, *L. iners* e *L. vaginalis* no grupo fértil, destacando o papel potencial dessas bactérias na promoção de um ambiente vaginal favorável a fertilidade. As apurações desta revisão contribuem para a compreensão da complexa relação entre MV e infertilidade feminina, e sugerem que o perfil microbiano pode representar um biomarcador promissor em casos de infertilidade idiopática. No entanto, estudos com maior grau de padronização metodológica e com controle rigoroso de variáveis são necessários para que se chegue a um consenso a respeito dos mecanismos capazes de impactar na saúde reprodutiva feminina.

BY-NC-ND

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Infertility. Geneva: WHO; 2024. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility. Accessed May 27, 2025.

2. Borumandnia N, Majd HA, Khadembashi N, Alaii. Worldwide trend analysis of primary and secondary infertility rates over past decades: a cross-sectional study. Int J Reprod Biomed. 2022;20(1):37-46. doi:10.18502/ijrm.v20i1.10407.

3. Weiss RV, Clappauch R. Female infertility of endocrine origin. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2014;58(2):144-52. doi:10.1590/0004-2730000003021.

4. Rebar RW. Problemas de infertilidade relacionados às trompas de Falópio e a anomalias pélvicas. MSD Manual. 2024. Disponível em: https://www.msdmanuals.com/pt/casa/problemas-de-saúde-feminina/infertilidade-e-aborto-espontâneo-recorrente/problemas-de-infertilidade-relacionados-às-trompas-de-falópio-e-a-anomalias-pélvicas. Acesso em May 17, 2025.

5. Broi MG, Ferriani RA, Nevarro PA. Ethiopathogenic mechanisms of endometriosis-related infertility. JBRA Assist Reprod. 2019;23(3):273-80. doi:10.5935/1518-0557.20190029.

6. Boucher E, Brichant G, Gridelet V, Nisolle M, Ravet S, Timmermans M, et al. Implantation failure in endometriosis patients: etiopathogenesis. J Clin Med. 2022;11(18):5366. doi:10.3390/jcm11185366.

7. Li C, Huang Y, Xie L, Huang X. The diagnostic value of hysterosalpingo contrast sonography in female infertility of the fallopian tube. Pak J Med Sci. 2023;39(4):932-5. doi:10.12669/pjms.39.4.7462.

8. El-Kharoubi AF. Tubal pathologies and fertility outcomes: A review. Cureus. 2023;15(5):e38881. doi:10.7759/cureus.38881.

9. Steiner AZ, Jukic AMZ. Impact of female age and nulligravidity on fecundity in an older reproductive age cohort. Fertil Steril. 2016;105(6):1584-8.e1. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.02.028.

10. Wang T, Li P, Bai X, Tian SL, Yang M, Long D, et al. Vaginal microbiota are associated with in vitro fertilization during female infertility. iMeta. 2024;3:e185. doi:10.1002/imt2.185.

11. Silvestre IP, Capel LM. Microbiota vaginal e (in)fertilidade. XIII Encontro Internacional de Produção Científica, Universidade Cesumar. Available from: http://rdu.unicesumar.edu.br/handle/123456789/10786.

12. Smitch SB, Ravel J. The vaginal microbiota, host defence and reproductive physiology. J Physiol. 2016;595(2):451-63. doi:10.1113/JP271694.

13. Hong X, Ma J, Yin J, Fang S, Geng J, Zhao H, et al. The association between vaginal microbiota and female infertility: a systematic review and meta-analysis. Arch Gynecol Obstet. 2020;302:1-10. doi:10.1007/s00404-020-05675-3.

14. Saraf VS, Sheikh SA, Ahmas A, Gillevet PM, Bokhari H, Javed S. Vaginal microbiome: normalcy vs dysbiosis. Arch Microbiol. 2021;203(7):3793-802. doi:10.1007/s00203-021-02414-3.

BY-NC-ND

15. Plummer EL, Vodstrcil LA, Bradshaw CS. Unravelling the vaginal microbiome, impact on health and disease. Curr Opin Obstet Gynecol. 2024;36(5):338-44. doi:10.1097/GCO.0000000000000976.

16. Ichiyama T, Kuroda K, Nagai Y, Urushiyama D, Ohno M, Yamaguchi T, et al. Analysis of vaginal and endometrial microbiota communities in infertile women with a history of repeated implantation failure. Reprod Med Biol. 2021;20(3):e12389. doi:10.1002/rmb2.12389.

17. Balla B, Illés A, Tobiás B, Pikó H, Beke A, Sipos M, et al. The role of the vaginal and endometrial microbiomes in infertility and their impact on pregnancy outcomes in light of recent literature. Int J Mol Sci. 2024;25(23):13227. doi:10.3390/ijms252313227.

18. Su W, Gong C, Zhong H, Yang HQ, Chen YY, Wu X, et al. Vaginal and endometrial microbiome dysbiosis associated with adverse embryo transfer outcomes. Reprod Biol Endocrinol. 2024;22:111. doi:10.1186/s12958-024-01274-y.

19. Dutra TGA, Takahashi HE, Cavalcante RD, Santos JPBR. A influência da microbiota vaginal na saúde reprodutiva feminina. Braz J Implantol Health Sci. 2024;6(8):3015-32. doi:10.36557/2674-8169.2024v6n8p3015-3032.

20. He Y, Na R, Niu X, Xiao B, Yang H. Lactobacillus rhamnosus and Lactobacillus casei affect various stages of Gardnerella species biofilm formation. Front Cell Infect Microbiol. 2021;11:568178. doi:10.3389/fcimb.2021.568178.

21. Pouresmaeili F, Alidoost S, Azimirad M, Looha MA, Meibodi AE, Abedin-Do A, et al. Characterization of vaginal Lactobacillus species as fertility predictors among Iranian women with unexplained recurrent miscarriage and fertile controls using machine learning modeling. Mol Biol Rep. 2023;50:8785-97. doi:10.1007/s11033-023-08745-2.

22. Linhares IM, Summers PR, Larsen B, Giraldo PC, Witkin SS. Contemporary perspectives on vaginal pH and Lactobacillus. Am J Obstet Gynecol. 2011;204(2):120.e1-5. doi:10.1016/j.ajog.2010.07.010.

23. Silva JCN. Citologia Clínica do Trato Genital Feminino. 2nd ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2020.

24. Rosca AS, Castro J, Sousa LGV, Cerca N. Gardnerella and vaginal health: the truth is out there. FEMS Microbiol Rev. 2020;44:73-105. doi:10.1093/femsre/fuz027.

25. Reznichenko H, Henyk N, Maliuk V, Khyzhnyak T, Tynna Y, Filipiuk I, et al. Oral intake of lactobacilli can be helpful in symptomatic bacterial vaginosis: a randomized clinical study. J Low Genit Tract Dis. 2020;24(3):284-9. doi:10.1097/LGT.0000000000000518.

26. Souza SV, Monteiro PB, Moura GA, Santos NO, Fontanezi CTB, Gomes IA, et al. Vaginal microbioma and the presence of Lactobacillus spp. as interferences in female fertility: a review system. JBRA Assist Reprod. 2023;27(3):496-506. doi:10.5935/1518-0557.20230006.

27. Jiménez PP, Labarta E. The impact of the female genital tract microbiome in woman health and reproduction: a review. J Assist Reprod Genet. 2021;38:2519-41. doi:10.1007/s10815-021-02247-5.

28. Holm J, Carter AM, Ravel J, Brotman RM. Lactobacillus iners and genital health: molecular clues to an enigmatic vaginal species. Curr Infect Dis Rep. 2023;25(4):67-75. doi:10.1007/s11908-023-00798-5.

BY-NC-ND

29. Petrova MI, Gregor R, Vaneechoutte M, Lebber S. Lactobacillus iners: friend or foe? Trends Microbiol. 2017;25(3):182-91. doi:10.1016/j.tim.2016.11.007.

30. Vick EJ, Park SH, Hiff AK, Brooks KM, Farone AL, Farone MB. Gardnerella vaginalis triggers NLRP3 inflammasome recruitment in THP-1 monocytes. J Reprod Immunol. 2014;106:67-75. doi:10.1016/j.jri.2014.08.005.

31. Morrill S, Gilbart NM, Lewis AL. Gardnerella vaginalis as a cause of bacterial vaginosis: appraisal of the evidence from in vivo models. Front Cell Infect Microbiol. 2020;10:168. doi:10.3389/fcimb.2020.00168.

32. Han Y, Liu Z, Chen T. Role of vaginal microbiota dysbiosis in gynecological diseases and the potential interventions. Front Microbiol. 2021;12:643422. doi:10.3389/fmicb.2021.643422.

33. Liu L, Feng T, Liu Q, Liao M, Liu B, Li M. Characterization of the vaginal microbiota in infertile women with repeated implantation failure. Acta Microbiol Immunol Hung. 2024;71(3):263-71. doi:10.1556/030.2024.02323.

34. George SD, van Gerwen OT, Dong C, Sousa LGV, Cerca N, Elnaggar JH, et al. The role of Prevotella species in female genital tract infection. Pathogens. 2024;13(5):364. doi:10.3390/pathogens13050364.

35. Fazoulakis Z, Papageorgiou D, Papanikolaou A, Chatziioannou M, Sapantzoglou I, Pegkou A, et al. Impact of the female genital microbiota on outcomes of assisted reproductive techniques. Biomedicines. 2025;13(6):1332. doi:10.3390/biomedicines13061332.

36. Fu M, Zhang X, Liang Y, Lin S, Qian W, Fan S. Alterations in vaginal microbiota and associated metabolome in women with recurrent implantation failure. mBio. 2020;11(3):e03242-19. doi:10.1128/mBio.03242-19.

37. Kroon SJ, Revel J, Huston WM. Cervicovaginal microbiota, women's health, and reproductive outcomes. Fertil Steril. 2018;110:327-36. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.06.036.

38. Oliver A, Lamere B, Weihe C, Wandro S, Lindsay KL, Wandwa PD, et al. Cervicovaginal microbiome composition is associated with metabolic profiles in healthy pregnancy. mBio. 2020;11(4):e01851-20. doi:10.1128/mBio.01851-20.

39. Gholiof M, De Luca EA, Wessels JM. The female reproductive tract microbiotas, inflammation, and gynecological conditions. Front Reprod Health. 2022;4:963752. doi:10.3389/frph.2022.963752.

40. Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG, Jansson JK, Lynch SV, Knight R. Current understanding of the human microbiome. Nat Med. 2018;24(4):392-400. doi:10.1038/nm.4517.

41. Naeem A, Shah J, Ali S. Hypothalamic-pituitary-ovarian axis disorders impacting female fertility. Biomedicines. 2019;7(1):5. doi:10.3390/biomedicines7010005.

42. Aghayeva S, Sonmezer M, Sukur YE, Jafarzade A. The role of thyroid hormones, vitamins, and microelements in female infertility. Rev Bras Ginecol Obstet. 2023;45(11):683-8. doi:10.1055/s-0043-1772478.

BY-NC-ND

43. Jia Y, Wang Z, Feng Y, Wang M, Jiang L, Yu Z, et al. Validity of the association between five steroid hormones quantification and female infertility conditions: a new perspective for clinical diagnosis. Steroids. 2022;186:109086. doi:10.1016/j.steroids.2022.109086.

44. Ehsani M, Mohammadnia-Afrouzi M, Mirzakhani M, Esmaeilzadeh S, Shahbazi M. Female unexplained infertility: a disease with imbalanced adaptive immunity. J Hum Reprod Sci. 2019;12(4):274-82. doi:10.4103/jhrs.JHRS_3019.

45. Kamath MS, Bhattacharya S. Demographics of infertility and management of unexplained infertility. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2012;26(6):729-38. doi:10.1016/j.bpobgyn.2012.08.001.

46. Campisciano G, Florian F, D'Eutacchio A, Stancovic D, Ricci G, Comar M. Subclinical alteration of the cervical-vaginal microbiome in women with idiopathic infertility. J Cell Physiol. 2017;232:1681-96. doi:10.1002/jcp.25806.

47. Wee BA, Thomas M, Sweeney EL, Frentiu FD, Samios M, Ravel J, et al. A retrospective pilot study to determine whether the reproductive tract microbiota differs between women with a history of infertility and fertile women. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2017;58(3):341-8. doi:10.1111/ajo.12754.

48. Kyono K, Hashimoto T, Nagai Y, Sakuraba Y. Analysis of endometrial microbiota by 16S ribosomal RNA gene sequencing among infertile patients: a single-center pilot study. Reprod Med Biol. 2018;17(3):297-306. doi:10.1002/rmb2.12105.

49. Azpiroz MA, Orguilia L, Palacio MI, Malpartida A, Mayol S, Mor G, et al. Potential biomarkers of infertility associated with microbiome imbalances. Am J Reprod Immunol. 2021;85:e13438. doi:10.1111/aji.13438.

50. Sezer O, Çaliskan CS, Celik S, Kilic SS, Kuruoglu T, Ustun GU, et al. Assessment of vaginal and endometrial microbiota by real-time PCR in women with unexplained infertility. J Obstet Gynaecol Res. 2021;48(1):129-39. doi:10.1111/jog.15060.

51. Patel N, Patel N, Pal S, Nathani N, Pandit R, Patel M, et al. Distinct gut and vaginal microbiota profile in women with recurrent implantation failure and unexplained infertility. BMC Womens Health. 2022;22:168. doi:10.1186/s12905-022-01681-6.

52. Chopra C, Kumar V, Kumar M, Bhushan I. Role of vaginal microbiota in idiopathic infertility: a prospective study. Microbes Infect. 2024;26:105308. doi:10.1016/j.micinf.2024.105308.

53. Sousa LGV, Novak J, França A, Muzny CA, Cerca N. Gardnerella vaginalis, Fannyhessea vaginae, and Prevotella bivia strongly influence each other's transcriptome in triple-species biofilms. Microb Ecol. 2024;87:117. doi:10.1007/s00248-024-02433-9.

BY-NC-ND

DECLARAÇÕES

Contribuições dos autores

Andreza Maciel Alves
Graduada em Biomedicina
https://orcid.org/0009-0004-3471-2847 • andreza.edu83@gmail.com
Contribuição: conceitualização, metodologia, análise formal de dados e redação

Naiury Fontenele Silva
Graduanda em Biomedicina
https://orcid.org/0009-0002-8317-3785 • naiuryfontenele12@gmail.com
Contribuição: conceitualização, metodologia, análise formal de dados e redação

Gustavo Portela Ferreira
Doutor em Ciências Biológicas/Microbiologia
https://orcid.org/0000-0002-2329-9389 • gustavof@ufdpar.edu.br
Contribuição: análise formal de dados e revisão final

Felipe Rodolfo Pereira da Silva
Doutor em Imunologia
https://orcid.org/0000-0001-9224-5571 • feliperodolfo@ufpa.br
Contribuição: metodologia, análise formal de dados e revisão final

Anna Carolina Toledo da Cunha Pereira
Doutora em Ciências Biológicas/Microbiologia
https://orcid.org/0000-0001-7009-9876 • annacarolina@ufdpar.edu.br
Contribuição: conceitualização, análise formal de dados e revisão final

Conflito de Interesse

Os autores declararam não haver conflito de interesses.

Disponibilidade de dados de pesquisa e outros materiais

Dados de pesquisa e outros materiais podem ser obtidos entrando em contato com os autores

Direitos Autorais

Os autores dos artigos publicados pela Revista Saúde (Santa Maria) mantêm os direitos autorais de seus trabalhos e concedem à revista o direito de primeira publicação, sendo o trabalho simultaneamente licenciado sob a Licença Creative Commons Atribuição (CC BY-NC-SA 4.0), que permite o compartilhamento do trabalho com reconhecimento da autoria e publicação inicial nesta revista

Verificação de Plágio

A revista mantém a prática de submeter todos os documentos aprovados para publicação à verificação de plágio, utilizando ferramentas específicas, como Turnitin.

BY-NC-ND

Editoras – chefes

Edi Franciele Ries
Valéria Maria Limberger Bayer

Como citar este artigo

Alves AM, Silva NF, Ferreira GP, Silva FRP, Pereira ACTC. Diferenças na microbiota vaginal entre mulheres férteis e inférteis: uma revisão sistemática com meta-análise. Revista Saúde (Sta. Maria). [Internet]. 2026; 52, e93790. Disponível em: https://periodicos.ufsm.br/revistasaude/article/view/93790 Acesso em: XX/XX/20XX

BY-NC-ND