



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
CURSO DE MEDICINA

MARIANA FERREIRA FRANCO DE LIMA

**INFLUÊNCIA DO ESTROGÊNIO NA MICROBIOTA VAGINAL E NO RISCO DE
VAGINOSE BACTERIANA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

SALVADOR - BA

2024

MARIANA FERREIRA FRANCO DE LIMA

**INFLUÊNCIA DO ESTROGÊNIO NA MICROBIOTA VAGINAL E NO RISCO DE
VAGINOSE BACTERIANA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para aprovação parcial no 4º ano de Medicina.

Orientadora: Dra. Paula Matos Oliveira

SALVADOR

2024

AGRADECIMENTOS

“Sozinho não se chega a lugar nenhum”. Essa frase traduz muito do que sinto ao me deparar com a alegria e gratidão de chegar ao fim de mais um ciclo tão importante na minha vida. Por isso, gostaria de agradecer primeiramente à Deus, por me proteger e abençoar a todo instante e, principalmente, ser a minha força nos momentos de incertezas e cansaço. Agradeço também aos meus pais, minha fonte inesgotável de amor e admiração, e que são os responsáveis por tudo o que sou e por tudo que já conquistei e irei conquistar. Vocês me ensinaram que posso alcançar o que sonhar se tiver determinação e perseverança, e isso eu levarei por toda a vida.

Meu muito obrigada ao meu namorado, Lucas, por toda ajuda dada durante todo esse processo e por nunca ter soltado a minha mão, você sabe o quão essencial foi e é. Agradeço também ao meu irmão, que sempre acredita em mim e me apoia em todos os momentos da minha vida.

Agradeço imensamente à minha professora de Metodologia da Pesquisa, Dra. Milena Bastos, com quem tive a sorte de ter o caminho cruzado e que foi a peça-chave para o meu TCC, me ajudando semanalmente com todo o trabalho e que passou a ser uma grande referência para mim. Também sou muito grata a minha orientadora, Dra. Paula Matos, que me deu o seu sim prontamente e me dedicou seu tempo, disponibilidade e conhecimentos durante todo o período, sou muito feliz por tê-la tido como orientadora.

Por fim, agradeço à Louise, que me deu o melhor direcionamento quando precisei e me fez ter a confiança de que tudo daria certo, e a minha amiga Nati, por toda parceria e por ter trilhado todo esse caminho junto comigo.

RESUMO

Introdução: A microbiota vaginal é um microssistema dinâmico e simbiótico formado por algumas espécies microbianas, em especial os *Lactobacillus*. Esses organismos promovem uma microbiota saudável por meio da produção de ácido lático e peróxido de hidrogênio, que acidificam o meio vaginal protegendo contra a invasão por patógenos. Dentre os hormônios sexuais femininos, o estrogênio é um dos componentes que influencia na microbiota ao corroborar para a acidez protetora da vagina. Na menopausa, ocorre a diminuição fisiológica dos níveis de estrogênio, provocando múltiplas mudanças no trato geniturinário feminino, inclusive na sua flora vaginal. **Objetivo:** Descrever a associação entre o estrogênio e a microbiota vaginal na mulher pós menopausa, associando ao desenvolvimento de Vaginose Bacteriana. **Metodologia:** O presente estudo é uma revisão sistemática da literatura, sem metanálise, guiada pelo protocolo PRISMA. As buscas foram realizadas nas bases de dados MEDLINE/PubMed, LILACS, EMBASE, Clinical Trials e Cochrane Library. Foram incluídos estudos observacionais de 2005 a 2024, com mulheres em idade fértil e mulheres na menopausa, com ou sem uso de terapia de reposição hormonal e estudos com avaliação da microbiota vaginal. A qualidade metodológica dos trabalhos selecionados foi avaliada pela iniciativa STROBE, e o risco de viés foi obtido por meio do *Newcastle-Ottawa Scale*. **Resultados:** Foram identificados 577 artigos e, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram incluídos 3 estudos na presente revisão. O número de pacientes analisadas foi de 1565, todas acima dos 40 anos e a maioria já na menopausa. Os estudos mostram diminuição na presença de *Lactobacillus* na mulher no climatério, em especial naquelas sem o uso de terapia de reposição hormonal. Contudo, os artigos mostram o paradoxo de que apesar da diminuição da colonização por lactobacilos, aumento do pH vaginal e aumento dos níveis de cocos gram-positivos, a prevalência da vaginose bacteriana é significativamente menor nas pós-menopausas do que naqueles em férteis e na perimenopausa, bem como é menor nas mulheres na menopausa com terapia de reposição hormonal do que em comparação àquelas que não utilizam. **Conclusão:** Os resultados mostram que apesar da diminuição dos níveis de estrogênio e da população de *Lactobacillus* na microbiota vaginal, a prevalência da VB é menor nas mulheres na pós menopausa do que na menacme.

Palavras-chave: Microbiota e vagina. Menopausa. Vaginose Bacteriana. Estrogênios. Terapia de Reposição Hormonal.

ABSTRACT

Introduction: The vaginal microbiota is a dynamic and symbiotic microsystem formed by various microbial species, especially *Lactobacillus*. These organisms promote a healthy microbiota by producing lactic acid and hydrogen peroxide, which acidify the vaginal environment and protect against pathogen invasion. Among female sex hormones, estrogen is a key component influencing the microbiota by contributing to the protective acidity of the vagina. During menopause, there is a physiological decline in estrogen levels, causing multiple changes in the female genitourinary tract, including its vaginal flora. **Objective:** To describe the association between estrogen and vaginal microbiota in postmenopausal women, linking it to the development of bacterial vaginosis (BV). **Methodology:** This study is a systematic literature review, without meta-analysis, guided by the PRISMA protocol. Searches were conducted in the databases MEDLINE/PubMed, LILACS, EMBASE, Clinical Trials, and Cochrane Library. Observational studies from 2005 to 2024 were included, involving women of reproductive age and menopausal women, with or without hormone replacement therapy, and studies evaluating the vaginal microbiota. The methodological quality of the selected studies was assessed using the STROBE initiative, and the risk of bias was evaluated using the Newcastle-Ottawa Scale. **Results:** A total of 577 articles were identified, and after applying the inclusion and exclusion criteria, 3 studies were included in the present review. The number of patients analyzed was 1,565, all over 40 years old and most already in menopause. The studies show a decrease in the presence of *Lactobacillus* in menopausal women, especially those not using hormone replacement therapy. However, the articles highlight the paradox that despite the decrease in lactobacilli colonization, increased vaginal pH, and elevated levels of gram-positive cocci, the prevalence of BV is significantly lower in postmenopausal women than in those of reproductive age and perimenopausal women. Furthermore, the prevalence of BV is lower in menopausal women undergoing hormone replacement therapy compared to those who are not. **Conclusion:** The results indicate that despite the decrease in estrogen levels and the population of *Lactobacillus* in the vaginal microbiota, the prevalence of BV is lower in postmenopausal women compared to those of reproductive age.

Keywords: Microbiota and vagina. Menopause. Vaginosis, Bacterial. Estrogens. Hormone Replacement Therapy.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	7
2. OBJETIVO	9
2.1 Objetivo geral	9
2.1 Objetivo específico	9
3. REVISÃO DE LITERATURA	10
3.1 Anatomia da vagina	10
3.2 Microbiota vaginal biológica	10
3.3 Sintomas geniturinários no climatério	13
3.4 Terapia de reposição hormonal no climatério	13
3.5 Vaginose bacteriana	14
4. METODOLOGIA	16
4.1 Desenho de estudo	16
4.2 Critério de elegibilidade e amostra a ser estudada	16
4.3 Estratégia de busca.....	16
4.4 Método de extração.....	17
4.5 Avaliação do estudo.....	17
4.6 Situação ética	17
5. RESULTADOS.....	18
5.1 Extração e análise de dados	18
5.2 Características gerais dos estudos selecionados	19
5.3 Características das pacientes das amostras dos estudos	19
5.4 Principais resultados	21
6. DISCUSSÃO	25
7. CONCLUSÃO	28
8. REFERÊNCIAS.....	29
APÊNDICE.....	33
Apêndice A- Qualidade metodológica dos estudos observacionais avaliados (STROBE).....	33
Apêndice B- Análise do risco de viés dos estudos observacionais (Newcastle – Ottawa)	35
ANEXOS	36
Anexo A- STROBE <i>checklist</i>	36
Anexo B- Newcastle-Ottawa Scale <i>checklist</i>	37

1 INTRODUÇÃO

A microbiota vaginal é um microssistema dinâmico e simbiótico formado por algumas espécies microbianas, em especial os *Lactobacillus*. Esses organismos promovem uma microbiota saudável por meio da produção de ácido láctico e peróxido de hidrogênio, que acidificam o meio vaginal protegendo contra a invasão por patógenos. Essa flora sofre frequentes alterações durante o ciclo menstrual feminino, bem como ao longo de toda vida da mulher, influenciando na saúde sexual e reprodutiva, no risco de contrair infecções sexualmente transmissíveis e pode favorecer a ocorrência de manifestações como corrimento, prurido e disúria ¹.

Dentre os hormônios sexuais femininos, o estrogênio é um dos componentes que influencia na microbiota. Esse hormônio estimula a deposição do glicogênio no epitélio vaginal, que é metabolizado em glicose e convertido em ácido láctico pelo metabolismo celular, corroborando para a acidez protetora da vagina ².

Em situações de diminuição acentuada da população de lactobacilos, a vagina fica vulnerável ao aumento na concentração de microrganismos não simbióticos e a mulher pode desenvolver a vaginose bacteriana (VB). A VB é a vulvovaginite mais comum do trato genital inferior nas mulheres em idade reprodutiva, e está associada a mudança na composição microbiana, com o aumento da concentração de bactérias como a *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium ssp.* e *Prevotella ssp.*, sendo a *Gardnerella* a mais frequente. O diagnóstico clínico pode ser feito por meio dos critérios de Amsel, quando três dos quatro elementos constituintes são detectados: corrimento acinzentado ou amarelado, pH vaginal superior a 4,7, teste das aminas positivo e visualização das *clue cells* ^{3,4}.

A diminuição fisiológica dos níveis de estrogênio nas mulheres pós-menopausa provoca múltiplas mudanças no trato geniturinário feminino, podendo levar à uma condição denominada Síndrome Geniturinária da Menopausa (SGM), a qual

se manifesta com ressecamento vaginal, ardência, dispareunia, disúria e urgência urinária. Além desses impactos, a diminuição do estrogênio também colabora para diminuição dos lactobacilos na microbiota vaginal e, conseqüentemente, da acidez, proporcionando um ambiente mais propício à presença de bactérias como a *Gardnerella* e ao desenvolvimento de vaginose bacteriana. Para controlar essas manifestações, as mulheres na fase pós-menopausa podem realizar a reposição hormonal, a qual reintroduz a ação do estrogênio e de outros hormônios, como a progesterona, e alivia os sintomas desencadeados pelo climatério ⁵.

Desse modo, essas condições demonstram que há plausibilidade biológica na possibilidade da correlação entre a diminuição do estrogênio em mulheres na fase pós-menopausa e a alteração na sua flora vaginal. No entanto, a associação entre a microbiota e a manifestação de vaginose bacteriana ainda não é consensual na prática médica. Portanto, a realização de uma revisão sistemática sobre o assunto é relevante, haja vista que pode trazer mais informações sobre a relação entre o estrogênio, microbiota vaginal e vaginose.

2 OBJETIVO

2.1 Objetivo geral

Descrever a associação entre o estrogênio e a microbiota vaginal na pós menopausa.

2.2 Objetivo específico

Relacionar como o uso de terapia hormonal nas mulheres após menopausa influencia na microbiota vaginal e no risco de vaginose bacteriana.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Anatomia da vagina

O canal vaginal é um tubo muscular elástico, de 7 a 10 cm, que se estende do colo do útero até a vulva. Sua parede é composta por três camadas principais: a mucosa, a camada muscular e a adventícia. A mucosa vaginal é revestida por um epitélio estratificado não queratinizado, que é responsável por fornecer a lubrificação e proteção da mucosa, além de conter glândulas. A camada muscular é composta por músculo liso responsável por contratilidade e elasticidade ao canal vaginal, enquanto a adventícia é composta por tecido conjuntivo, vasos sanguíneos e nervos e fornece suporte e nutrição para a mucosa e muscular. A histologia da vagina pode variar ao longo do ciclo menstrual e durante a vida da mulher, sendo influenciada por hormônios como o estrogênio ⁶.

A vagina se relaciona anteriormente com o colo uterino, também denominado de cérvix, o qual é composto por duas camadas: a endocérvix, formada por um epitélio colunar simples mucossecretor; e a ectocérvix, constituída pelo epitélio escamoso estratificado não queratinizado. A endocérvix é responsável pela produção do muco cervical, que lubrifica a vagina, se relaciona intimamente com a fertilidade e sofre influências cíclicas dos hormônios durante o período menacme ⁷. Com a menopausa, a diminuição hormonal fisiológica desencadeia a diminuição da produção do muco cervical e favorece o seu espessamento⁸.

3.2 Microbiota vaginal fisiológica

A vagina é colonizada por uma diversidade de microrganismos que interagem de maneira dinâmica e simbiótica compondo a microbiota. Na flora saudável, esses micróbios estabelecem uma relação mutualística com o hospedeiro, protegendo da colonização de microrganismos patológicos, enquanto recebe nutrientes para o seu crescimento ⁹.

A microbiota fisiológica, em geral, é composta predominantemente por lactobacilos, sendo as espécies mais comuns: *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* e *L. janseni*. Além dessas bactérias, outras como a *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella*, *Atopobium*, *Megashaera* e *Leptotrichia* também podem estar presente em menor quantidade, bem como algumas espécies de fungo, com destaque para a *Candida*⁹.

Os lactobacilos formam um biofilme natural revestindo a mucosa, inibindo a adesão, crescimento e proliferação de outros microrganismos estranhos ao meio vaginal, tendo efeito protetor devido a manutenção do pH vaginal ácido, que limita o crescimento de bactérias como os *streptococcus spp.* e *Gardnerella vaginalis*^{4,9}.

A bactéria predominantemente responsável pela produção de ácido lático e resposta inflamatória varia de mulher para mulher, e permite classificar a microbiota em grupos conhecidos como *Community State Types* (CSTs). O CST é dividido em I, II, III, IV e V, os quais são dominados por diferentes lactobacilos (tabela 1), sendo os CST I, III e IV os mais comumente encontrados⁹.

Tabela 1: Community State Types (CST) da vagina

CST	Microrganismo prevalente
I	<i>L. crispatus</i>
II	<i>L. gasseri</i>
III	<i>L. iners</i>
IVa	<i>G. vaginalis</i>
IVb	Grande diversidade
V	<i>L. janseni</i>

Fonte: Adaptado de Chee WJY, Chew SY, Than LTL. Vaginal microbiota and the potential of Lactobacilos derivatives in maintaining vaginal health.

A flora vaginal fisiológica varia de acordo com as mudanças hormonais sofridas ao longo da vida da mulher. Nas neonatais, devido a passagem do estrogênio da mãe para o feto pela placenta, durante um curto período de vida, há o reflexo da influência do glicogênio na microbiota vaginal com a presença de lactobacilos.

Após esse pequeno intervalo, a flora durante todo o período pré-puberal é composto por bactérias predominantemente anaeróbias, como *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococci*, *Escherichia coli*, *Peptococcus* e *Peptostreptococcus*^{2,3}.

No menacme, a mucosa vaginal é formada por um epitélio escamoso estratificado não queratinizado, logo após a puberdade, com o aumento dos níveis de estrogênio, passa por um grande marco para a microflora: ocorre estímulo para maturação das células epiteliais, bem como para a deposição e acúmulo do glicogênio, essencial para o crescimento e manutenção dos lactobacilos¹⁰. O glicogênio é inicialmente metabolizado pela enzima alfa amilase em carboidratos menores como maltose, maltotriose, maltopentose e maltodextrinas e consecutivamente metabolizados- bem como utilizados como fonte de energia- pelos lactobacilos em ácido láctico, o qual é fundamental na microflora vaginal pois acidifica o meio- para um pH inferior a 4,5- e protege contra o crescimento de micróbios patológicos¹¹. Além disso, os lactobacilos também produzem H₂O₂, bacteriocinas e biossurfactantes que reforçam essa proteção¹⁰.

Assim, essa microflora passa a ter influência constante do estrogênio, o qual favorece a colonização pelos lactobacilos, se tornando semelhante a microflora fisiológica e sofrendo discretas variações com as flutuações dos níveis hormonais durante o ciclo menstrual. Contudo, na menopausa, a queda dos níveis de estrogênio faz com que o glicogênio esteja ausente ou em quantidades bastante reduzidas, o que diminui a presença dos lactobacilos na flora vaginal e, conseqüentemente, aumenta o pH e a vulnerabilidade para infecções. Além disso, o hipoestrogenismo desencadeia uma diminuição da maturação do epitélio e adelgaçamento da musculatura lisa, com atrofia vaginal que favorece a ocorrência de fissuras e entrada de micróbios patológicos¹¹.

3.3 Sintomas geniturinários no climatério

No climatério, com a depleção folicular, há redução da secreção dos hormônios ovarianos, em especial o estrogênio, que ao longo dos anos, pode provocar um conjunto de sintomas que compõe a síndrome geniturinária da pós menopausa (GSM), caracterizada pela atrofia vulvovaginal e composta por sintomas genitais, sexuais e urinários, como secura, ardor, irritação, dispareunia, disúria, incontinência e infecções do trato urinário de repetição. A GSM pode se iniciar durante a perimenopausa e costuma evoluir quando não tratada, com intensificação dos sintomas. Seu diagnóstico é clínico, baseada na anamnese, evolução dos sintomas da paciente e avaliação ginecológica ⁵.

A súbita redução do estímulo estrogênico no climatério, ao longo dos anos, gera afinamento das camadas superficiais do epitélio vaginal, ocasionando a atrofia tão característica da SGM, com isso, há também perda do pregueado mucoso vaginal, redução de sua elasticidade e redução da secreção vaginal. Como não há mais produção de glicogênio e ácido lático, o pH vaginal se eleva, alterando também a microbiota local ¹².

3.4 Terapia de reposição hormonal no climatério

A terapia de reposição hormonal (TRH) realizada no climatério objetiva compensar os níveis de progesterona e estrogênio reduzidos após a menopausa e, conseqüentemente, proporcionar efeitos benéficos para a saúde e qualidade de vida da mulher, como a diminuição dos sintomas geniturinários, restauração do pH, prevenção de osteoporose e aumento da libido¹³. Além disso, a flora vaginal também é influenciada positivamente, havendo aumento do nível de lactobacilos e diminuição dos microrganismos anaeróbios em comparação às mulheres sem a reposição hormonal¹⁴.

3.5 Vaginose bacteriana

A vaginose bacteriana (VB) é a afecção mais comum do trato genital baixo em mulheres na idade reprodutiva, sendo caracterizada pela mudança da microbiota vaginal dominada por lactobacilos para um conjunto de bactérias anaeróbias ou aeróbias facultativas, como *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium ssp.*, *Prevotella ssp.*, *Megasphaera ssp.*, *Mycoplasma hominis* e *Leptotrichia ssp.*, sendo a *Gardnerella vaginalis* a mais prevalente ⁴. Fatores como sexo com múltiplos parceiros, tabagismo e presença de ISTs aumentam o risco de desenvolver VB, enquanto o uso de anticoncepcional hormonal e terapia de reposição hormonal são protetivos, uma vez que mantem o nível de estrogênio e favorece a presença de lactobacilos na microflora¹⁵. Além disso, mulheres com VB tem maiores riscos de contraírem bactérias sexualmente transmissíveis, como a *Neisseria gonorrhoeae* e *Chlamydia trachomatis* ⁴.

A maioria das mulheres com vaginose bacteriana são assintomáticas, porém, quando os sintomas estão presentes, os mais comuns costumam ser: corrimento fino amarelado e com odor típico de peixe. ¹⁵ O diagnóstico da vaginose bacteriana é clínico, baseado nos critérios de Amsel, em que ao menos 3 dos 4 parâmetros devem ser identificados: corrimento acinzentado ou amarelado, pH vaginal superior a 4,5, teste das aminas positivo e visualização das clue cells- células epiteliais difusas, sem bordas definidas, por estarem revestidas com bactérias- com análise microscópica de secreção. Essa investigação diagnóstica vem sendo associada ao escore de Nugent, avaliação mais objetiva que consiste na análise microscópica da secreção vaginal corada com Gram, sendo possível identificar as bactérias e diferenciá-las com base na sua morfologia. ¹⁶. O tratamento recomendado pela diretriz mais recente do CDC (Centers for Disease control and prevention), em 2021, consiste em utilizar o Metronidazol oral, Metronidazol gel via intravaginal ou creme vaginal de clindamicina, além de ser recomendado que as mulheres se abstenham da atividade sexual durante o tratamento, ou que realizem com o uso correto de preservativo. ¹⁷

A vaginose bacteriana de repetição, apesar de não ter o conceito totalmente fechado, vem sendo definido como a ocorrência de 3 ou mais episódios confirmados- pelo critério de Amsel e/ou de Nugent- no período de 12 meses, acometendo cerca de 50% das mulheres com VB. A causa da recorrência não está claramente estabelecida, podendo ser devido a infecção residual, resistência ou reinfecção relacionada principalmente a *Gardnerella vaginalis* e *Atopobium vaginae*, as quais formam um biofilme- bactérias fixadas em uma superfície constituindo uma matriz extracelular viscosa- que pode causar diminuição da suscetibilidade dos agentes antimicrobianos e facilitar o desenvolvimento da resistência, além de fornecer um refúgio seguro aos patógenos. Para essas mulheres, o tratamento com antibacterianos, como o Metronidazol, também é utilizado, podendo ser associado a um gel vaginal de ácido láctico que favorece a eliminação do biofilme. Os probióticos vem sendo amplamente estudados, a fim de conhecer seus benefícios para prevenção e tratamento, já que podem auxiliar no reestabelecimento da microflora vaginal. ¹⁸

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho de estudo

O presente estudo é uma revisão sistemática, sem metanálise, secundário quanto a originalidade dos artigos.

4.2 Critério de elegibilidade e amostra a ser estudada

Os critérios de inclusão foram: ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais de 2005 a 2024, com mulheres em idade fértil e mulheres na menopausa, com ou sem uso de terapia de reposição hormonal e avaliação da microbiota vaginal. Foram excluídos estudos com mulheres gestantes, uso de anticoncepcional oral, portadoras de imunodeficiência, publicações fora do período estabelecido, duplicatas, revisões sistemáticas, relatos de caso e estudos clínicos.

4.3 Estratégia de busca

O presente estudo foi realizado por meio de uma revisão de literatura nas bases de dados do MEDLINE/PubMed, LILACS, EMBASE, Clinical Trials e Cochrane Library pela combinação dos descritores em saúde encontrados no Descritores em Ciências da Saúde (DECS) e no Medical Subject Headings (MeSH), incluindo trabalhos em português e inglês publicados de 2005 a 2024 e analisados de agosto de 2023 até dezembro de 2024. Foram realizadas duas buscas, sendo a primeira com os descritores e operadores booleanos “estrogen” AND (“menopause” OR “postmenopause”) AND (“vaginal microbiomes” OR “vaginal microbiota”); e a segunda com (estrogen”) AND (“menopause” OR “postmenopause”) AND (“bacterial vaginosis” OR “mycoplasma” OR “ureaplasma” OR gardnerella)). A pergunta da pesquisa foi baseada na estratégia PICO, na qual: “P”: mulheres na menopausa; “I”: uso de tratamento exógeno; “C”: níveis fisiológicos de estrogênio; “O”: verificar se há influência na flora vaginal com as variações de estrogênio e no risco de vaginose. O protocolo

Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) foi utilizado como guia para a realização desse estudo.

4.4 Método de extração

Dois revisores (MFFL e PMO) realizaram a seleção de estudos por meio da avaliação dos títulos e resumos dos estudos identificados com base nos critérios de elegibilidade.

Os dados foram extraídos após leitura dos estudos selecionados, com análise incluindo nome do autor, ano de publicação, tipo de estudo, país e tamanho amostral. As variáveis analisadas foram: idade, uso de terapia hormonal, tempo de uso, via de administração, pH, população de lactobacilos e sintomas clínicos.

4.5 Avaliação do estudo

A qualidade dos ensaios clínicos randomizados selecionados foi avaliada por meio do Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT), enquanto a dos estudos observacionais foi utilizado o Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE).

Para análise de viés, foi utilizado o Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Trials 2 nos ensaios clínicos, sendo analisados vieses do processo de randomização, nas intervenções pretendidas, nos dados que faltaram no desfecho, na aferição do desfecho e na seleção das variáveis. Para os estudos observacionais, foi utilizado a Newcastle-Ottawa Scale, que analisa a seleção dos pacientes, comparabilidade dos grupos, comprovação da exposição e seguimento.

4.6 Situação ética

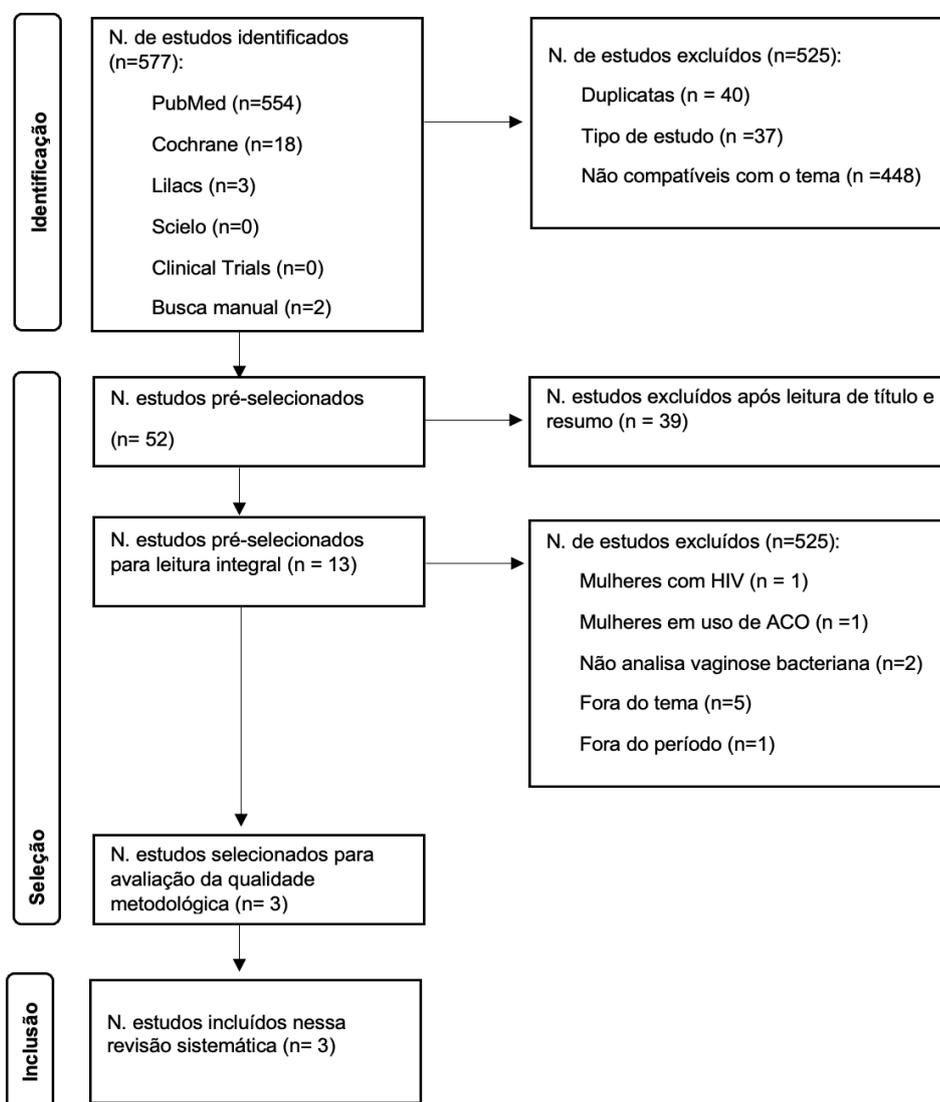
Esse estudo foi submetido ao PROSPERO (ID- CRD42023462207)

5 RESULTADOS

5.1 Extração e análise de dados

Foram identificados 577 artigos com a aplicação da estratégia de busca. Após excluir duplicatas, artigos com tipo de estudo e tema incompatíveis, restaram 52 estudos, com 39 excluídos após leitura do título e do resumo, restando 13 para leitura integral. Desses, 10 foram excluídos por não atenderem os critérios de inclusão, restando 3 artigos para serem incluídos. (Figura 1)

Figura 1- Fluxograma de seleção dos artigos



Fonte: Próprio autor.

5.2 Características gerais dos estudos selecionados

Os estudos incluídos neste trabalho foram publicados entre 2000 e 2024, sendo três Estudos Observacionais. A população total dos estudos é de 1565 pacientes provenientes, em sua maioria, do continente europeu. Todos os estudos foram avaliados com o checklist do STROBE, e apenas 1 obteve nota de corte superior a 70% (Tabela 1).

Tabela 1 - Características gerais dos estudos selecionados

AUTOR	ANO DE PUBLICAÇÃO	LOCAL DE REALIZAÇÃO	TAMANHO AMOSTRAL	TIPO DE ESTUDO	QUALIDADE METODOLÓGICA
Christine, et. al	2005	Canadá	60	Estudo Observacional	50%
Cauci, et. al(19)	2002	Itália	1486	Estudo Observacional	81,8%
Devillard, et. al(20)	2004	U.K.	19	Estudo Observacional	68,1%

Fonte: próprio autor

5.3 Características das pacientes das amostras dos estudos

Conforme os critérios de inclusão, todos os artigos incluem mulheres na pós menopausa, com ou sem uso de terapia de reposição hormonal, podendo haver ou não a inclusão de mulheres férteis não gestantes para termos comparativos da microbiota vaginal. O estudo de Heinemann *et al*²¹ descreveu a flora de 40 mulheres utilizando TRH e de 20 mulheres sem utilizar, enquanto o de Cauci *et al*²² estudaram mulheres em idade fértil, na perimenopausa e na pós menopausa, com e sem uso de TRH. Já Devillard *et al.*²³ analisaram apenas a flora de mulheres pós-menopausa com reposição hormonal (Tabela 2).

Tabela 2 - Características demográficas e clínicas das pacientes das amostras dos estudos selecionados

AUTOR	INTERVALO DE IDADE	MULHERES NA MENOPAUSA	MULHERES EM USO DE TRH	MULHERES SEM USO DE TRH	MULHERES EM IDADE FÉRTIL NÃO GRÁVIDAS
Heinemann, et al	41-82 anos	Sim	Sim	Sim	Não
Cauci, et al	40-79 anos	Sim	Sim	Sim	Sim
Devillard, et al	41-66 anos	Sim	Sim	Não	Não

Legenda: TRH- terapia de reposição hormonal

Fonte: próprio autor

O estudo de Devillard *et al*²³, apesar de só fazer a análise do esfregaço vaginal com uso de TRH, compara os seus achados com os obtidos em outras análises na flora vaginal de mulheres na pós-menopausa que não faziam TRH e de mulheres na pré- menopausa.

Em todos os artigos, as pacientes não possuíam infecções urogenitais no momento do estudo, confirmado pela história clínica assintomática, e em um, ainda foi utilizado o esfregaço cervicovaginal (Papanicolau). Todos os estudos analisaram a microbiota vaginal e a presença de vaginose pelo escore de Nugent. (Tabela 3)

Tabela 2 - Características clínicas e técnicas das pacientes das amostras dos estudos selecionados

AUTOR	AUSÊNCIA DE INFECÇÕES UROGENITAIS	CONFIRMAÇÃO POR HISTÓRIA CLÍNICA	CONFIRMAÇÃO PELO PAPA NICOLAU	ESTUDO DA MICROBIOTA VAGINAL	USO DO ESCORE DE NUGENT PARA VB
Heinemann, <i>et al</i>	Sim	Sim	Não	Sim	Sim
Cauci, <i>et al</i>	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Devillard, <i>et al</i>	Sim	Sim	Não	Sim	Sim

Legenda: VB- vaginose bacteriana

Fonte: próprio autor

5.4 Principais resultados

O principal resultado esperado nos estudos selecionados é referente à influência do estrogênio na microbiota vaginal da mulher pós menopausa e no risco de desenvolver vaginose bacteriana. Dessa forma, o método utilizado para avaliar se há relação, foi estudar a microflora por meio do esfregaço colhido com a coloração de Gram e aplicação do escore de Nugent, analisar a presença de VB e comparar a microflora vaginal das mulheres no climatério com e sem uso de TRH ou entre elas e mulheres ainda férteis. Os três estudos mostram o paradoxo da menor prevalência de VB nas mulheres pós menopausa, apesar da diminuição fisiológica de lactobacilos no climatério, porém também evidenciam que o uso de TRH recompõe a presença dessa espécie na vagina.

Quanto a flora vaginal, o estudo de Heinemann *et al*²¹ pesquisou a microflora por meio do exame microscópico com Gram e por reação em cadeia polimerase-eletroforese em gel com material desnaturante (PCR-DGGE). Os resultados mostraram que 87% das mulheres em uso de TRH tinham apenas de uma a três espécies microbianas na vagina, e dessas, aproximadamente 55% tinham apenas lactobacilos, sendo *L. Crispatus* em 49% dos casos (CST I), seguida de *L. iners* (CST III). Em comparação, as mulheres sem reposição hormonal, 91% possuíam colonização vaginal por mais de um microrganismo, com presença de bactérias associadas à VB, com a *Prevotella*, *Mobiluncus* e *Gardnerella* sendo

as mais encontradas, respectivamente. Por outro lado, o estudo de Cauci *et al.*²², faz a análise apenas com microscopia e coloração de Gram e identifica que 68,9% das mulheres com TRH tem a vagina colonizada apenas por lactobacilos, número semelhante e levemente superior ao das mulheres férteis (68,3%). Enquanto isso, as mulheres sem terapia hormonal foram as que tiveram a menor porcentagem de colonização completa por lactobacilos, com apenas 34,1%. No entanto, o estudo mostra uma expressiva quantidade de mulheres sem TRH com a “flora intermediária”, teoricamente englobada com pontuação de 4-6 no escore de Nugent, mas descrita pelo estudo como a ausência, considerada fisiológica, de lactobacilos, bem como de *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides sp.*, *Prevotella spp.*, *Porphyromonas sp.*, e *Mobiluncos sp.* Nas mulheres com TRH, essa flora já não é tão comum, sendo encontrada em apenas 6,9%. Por fim, o artigo de Devillard *et al.*²³ que analisa apenas mulheres na pós menopausa com TRH, através da microscopia com Gram e também pela reação em cadeia polimerase-eletroforese em gel com material desnaturante (PCR-DGGE), traz como resultados que 53% das mulheres analisadas tem a colonização apenas com lactobacilos, sendo *L. Iners* em 46% dos casos (CST III), seguida de *L. crispatus* (CST I), com 41%. O estudo aponta ainda que nenhuma das mulheres com TRH teve a flora sem lactobacilos e 44% tiveram espécies bacterianas adicionais, sendo a *Gardnerella vaginalis*, *Streptococcus anginosus e bovis*, *Prevotella sp.*, *Atopobium parvum* e *vaginae* os mais encontrados, respectivamente. Os dados secundários, trazidos por Devillard *et al.* para comparação mostram que, das mulheres sem reposição hormonal, 35% tinham a colonização apenas com lactobacilos e 20% possuíam a flora sem esses microrganismos (Tabela 4).

Tabela 4 – Microflora vaginal das mulheres pós-menopausa analisadas, com e sem uso de TRH.

AUTOR	COLONIZAÇÃO APENAS POR LACTOBACILOS (USO DE TRH)	COLONIZAÇÃO APENAS POR LACTOBACILOS (SEM USO DE TRH)	FLORA SEM LACTOBACILOS (USO DE TRH)	FLORA SEM LACTOBACILOS (SEM USO DE TRH)	LACTOBACILOS PREVALENTE
Heinemann, <i>et al</i>	55%	9%	ND	ND	L. crispatus
Cauci, <i>et al</i>	68,9%	34,1%	6,9%	44,1%	ND
Devillard, <i>et al</i>	53%	35%	0%	20%	L. iners

Legenda: TRH- terapia de reposição hormonal; ND- não descrito

Fonte: próprio autor

Todos os estudos utilizam o escore de Nugent para avaliar a presença de vaginose bacteriana, onde os resultados de 0-3 indicam uma flora normal, de 4-6 intermediária, e 7 a 10 a presença de VB. No entanto, dois dos estudos destacam a falha desse método. Cauci *et al*²² analisa que o escore considera que a microbiota é colonizada completamente por lactobacilos, o que não é válido para mulheres na pós menopausa, e por isso, as mulheres que ficam com pontuação 4, tendo ausência de lactobacilos, *Gardnerella* e *Mobiluncus* e sem a presença de *Clue Cells*, devem ser consideradas como flora vaginal normal, adotando esse padrão para sua análise. Por outro lado, Devillard *et al*.²³ comentaram que a coloração de Gram pode não significar que o paciente tenha VB, pois os lactobacilos podem estar presentes em número suficiente restringir a VB a uma condição assintomática, mas só pode ser detectado por métodos de PCR mais sensíveis.

O artigo de Heinemann *et al*²¹ se limita apenas a descrever que a pontuação de Nugent pela coloração de Gram mostrou uma incidência de VB em 31% do grupo pós-menopausa sem TRH, significativamente maior do que 5,6% no com reposição hormonal. Em contrapartida, Cauci *et al*²² faz uma análise detalhada e demonstra que das mulheres com TRH, 84,9%, 9,7% e 5,4%, têm, respectivamente pontuação normal, intermediária e BV pela escala de Nugent,

enquanto as mulheres sem terapia, 46,3%, 47,5% e 6,3%, têm, respectivamente pontuação normal, intermediária e VB pela escala de Nugent. O estudo, entretanto, tendo relatado a limitação de Nugent, faz uma nova análise subtraindo as mulheres com pontuação 4 e que não possuíam lactobacilos, *Gardnerella*, *Mobiluncus* e *clue cells* e redefiniu os grupos, colocando-as no de flora normal, atingindo para as mulheres sem TRH uma flora normal de 90,3% e intermediária de 3,4%, enquanto as com tratamento foram para 91,8% e 2,7%, o que demonstra uma grande diferença em comparação com os valores encontrados pela escala de Nugent bruta, sem esse cuidado de análise para a mulher pós menopausa que possui sua flora fisiologicamente alterada. Por fim, Devillard *et al*²³ encontraram para as mulheres estudadas com uso de TRH, uma pontuação normal em 68% das pacientes, intermediária em 21% e com VB em 10%, estabelecendo o paralelo com os valores obtidos em outros estudos nas mulheres sem reposição hormonal (Tabela 5).

Tabela 5 – Escore de Nugent nas mulheres pós-menopausa analisadas, com e sem uso de TRH.

AUTOR	PONTUAÇÃO NORMAL DE NUGENT (USO DE TRH)	PONTUAÇÃO NORMAL DE NUGENT (SEM USO DE TRH)	PONTUAÇÃO INTERMEDIÁRIA DE NUGENT (USO DE TRH)	PONTUAÇÃO INTERMEDIÁRIA DE NUGENT (SEM USO DE TRH)	PONTUAÇÃO BV DE NUGENT (USO DE TRH)	PONTUAÇÃO BV DE NUGENT (SEM USO DE TRH)
Heinemann, <i>et al</i>	ND	ND	ND	ND	5,6%	31%
Cauci, <i>et al</i>	84,9%	46,3%	9,7%	47,5%	5,4%	6,3%
Devillard, <i>et al</i>	68%	30%	21%	35%	10%	35%

Legenda: TRH- terapia de reposição hormonal; ND- não descrito

Fonte: próprio autor

6. DISCUSSÃO

A microbiota vaginal passa por diversas transformações ao longo da vida da mulher, influenciada principalmente pelas mudanças hormonais. O estrogênio é o hormônio com maior impacto na composição dessa flora e, por isso, na menopausa, com a sua depleção, há diminuição da colonização por lactobacilos e da acidez vaginal ². Assim, essa revisão sistemática buscou analisar a influência do hipoestrogenismo fisiológico do climatério na microflora vaginal, e se essas alterações fisiológicas favorecem o aparecimento da vaginose bacteriana, afecção mais comum durante a menacme. Os estudos de Heinemann *et al.* ²¹, Cauci *et al.* ²² e Devillard *et al.* ²³ relataram alteração na microbiota no climatério e também mostram que a TH influencia nessa colonização, porém, apesar da redução de lactobacilos evidenciada, todos os artigos apontam que a prevalência da vaginose bacteriana é significativamente menor nas mulheres pós-menopausa do que nas férteis e em perimenopausa.

A alteração da microflora vaginal no climatério foi um desfecho encontrado em todos os estudos. Contudo, é válido ressaltar que houve uma divergência encontrada entre as bactérias prevalentes, porém os resultados percentuais são muito próximos entre a CST I e III ^{21, 23}, devendo ser considerada a variação quanto a etnia, idade e o uso ou não de TH entre as mulheres, uma influencia direta nos desfechos encontrados. Na literatura, um estudo observacional de Brotman *et al.* avaliaram mulheres sem uso de hormônio exógeno e as agrupou pelo estadiamento do Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW), a fim de modelar a associação entre a fase do climatério e a CST. Foi encontrado na pré, peri e pós-menopausa, o *L. crispatus* (CST I), *L. iners* (CST III) e poucos lactobacilos (CST IVA) como predominantes, respectivamente ²⁴. Os dois estudos incluídos que descrevem a CST, não analisam as mulheres no seu estágio menopausal específico e detalham principalmente a flora das mulheres com TH, o que pode ser influenciado pelo financiamento recebido de empresas farmacêuticas, enquanto o estudo comparativo, sem financiamento, encontra as mesmas CSTs nas mulheres sem TH e as descreve. Na pós menopausa, a diferença entre o CST IVA e I foi de apenas 3% ²⁴, porém, a prevalência de

microrganismos que não lactobacilos somente nesse grupo, pode ter associação com o maior tempo exposto a baixos níveis de estrógeno.

Na busca da vaginose bacteriana nas mulheres no climatério, os estudos incluídos nessa revisão utilizaram o critério de Nugent e encontraram prevalência maior nas mulheres sem uso de terapia hormonal, em relação àquelas que fazem uso, porém, ainda menores do que nas mulheres em idade reprodutiva. Os estudos de Cauci *et. al*²² e Devillard *et. al*²³ chamam a atenção para inadequação do uso de Nugent para avaliação da VB nas mulheres na menopausa. Na literatura, observa-se um consenso com essa análise, afirmando que tanto os critérios de Amsel quanto os de Nugent, superestimam a VB na pós menopausa, com achados de prevalência geral de 16,9%, tendo valores maiores quando utilizado Nugent do que Amsel, porém, ainda assim, confirmam que a prevalência é menor do que nas mulheres em idade reprodutiva²⁵.

Ao correlacionar os fatores de risco e a fisiopatologia da vaginose bacteriana com a diminuição de sua incidência no climatério, algumas hipóteses podem ser levantadas. A atividade sexual com múltiplos parceiros, por exemplo, é mais comum nas mulheres em idade reprodutiva do que naquelas no climatério, resultando em menor exposição a novas bactérias e, conseqüentemente, reduzindo o risco de desenvolver VB. Além disso, após a menopausa, ocorre uma redução nos níveis de lactobacilos, que são fundamentais para a proteção vaginal, mas também pode haver uma diminuição dos microrganismos causadores da VB, como a *Gardnerella vaginalis*. Ainda, a atrofia e a secura vaginal, situações comuns após a menopausa, criam um ambiente menos favorável para o crescimento dessas bactérias anaeróbias. Assim, mesmo com a redução dos lactobacilos, seu número pode ser suficiente para restringir a vaginose bacteriana

No que diz respeito a terapia hormonal, os artigos incluídos mostram maior colonização por Lactobacilos nas mulheres em uso de estrogênio exógeno, e conseqüentemente, menos vaginose bacteriana, desfecho também encontrado em outros estudos da literatura. Esse resultado é esperado justamente por o estrogênio ter associação direta com a deposição de glicogênio e presença dos Lactobacillus, protegendo da colonização por microrganismos anaeróbios causadores da VB. A prevalência da VB, contudo, varia entre os estudos, o que pode ser justificado por eles incluírem mulheres em etnias e idades distintas, mas principalmente por conta do fator já discutido: a não adequação dos critérios de Amsel e Nugent para a pós menopausa.

A presente revisão sistemática apresenta como limitações para a sua realização a pouca quantidade de artigos que se adequavam ao critério de inclusão, bem como o financiamento de dois dos estudos por empresas farmacêuticas. Ademais, a falta de padronização da análise das mulheres: alguns analisavam mulheres com e sem TH, e outro apenas as em uso de TH, utilizando dados secundários para as que não estavam em uso, desse modo, não foi possível realizar metanálise devido a inconsistência de dados. Por fim, na análise de viés, os estudos não obtiveram boa pontuação (Apêndice C e D).

Dessa forma, observa-se uma lacuna na literatura sobre a real ocorrência da vaginose bacteriana na pós menopausa, bem como a ausência de uma hipótese consolidada sobre o porquê da VB ser menos prevalente nesse grupo, quando comparada as menacmes, mesmo tendo um número menor de lactobacillus na sua flora vaginal. Além disso, percebe-se a necessidade da elaboração de um critério para diagnóstico de VB em mulheres no climatério, já que o padrão de análise atual é inadequado para esse grupo, por não considerar a diminuição fisiológica de Lactobacillus.

7. CONCLUSÃO

Embora haja diminuição da população de lactobacilos no climatério, os trabalhos analisados demonstraram menor prevalência de vaginose bacteriana nas mulheres após a menopausa. Esse risco diminuído pode ser consequência da combinação de fatores, como a alteração da microbiota, do pH e da umidade do meio vaginal, redução da atividade sexual e fatores hormonais. As mulheres em uso de terapia de reposição hormonal, mesmo apresentando vida sexual mais ativa e diminuição da atrofia e secura vaginal, apresentam menor incidência de VB nos estudos da literatura.

Assim, são necessários estudos adicionais a fim de compreender de forma mais clara a correlação da vaginose com o climatério, período que traz desafios para saúde vaginal e necessita de atenção médica adequada nesse grupo de mulheres.

8 REFERÊNCIAS

1. Chen X, Lu Y, Chen T, Li R. The Female Vaginal Microbiome in Health and Bacterial Vaginosis. Vol. 11, *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. Frontiers Media S.A.; 2021.
2. Hillier SL, Lau RJ. Vaginal Microflora in Postmenopausal Women Who Have Not Received Estrogen Replacement Therapy [Internet]. Disponível em: https://academic.oup.com/cid/article/25/Supplement_2/S123/464234
3. Oliveira NS de, Lima ABF de, Brito JCR de, Sarmiento ACA, Gonçalves AKS, Eleutério J. Postmenopausal Vaginal Microbiome and Microbiota. Vol. 3, *Frontiers in Reproductive Health*. Frontiers Media S.A.; 2021.
4. Nasioudis D, Linhares IM, Ledger WJ, Witkin SS. Bacterial vaginosis: a critical analysis of current knowledge. Vol. 124, *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. Blackwell Publishing Ltd; 2017. p. 61–9.
5. Alvisi S, Gava G, Orsili I, Giacomelli G, Baldassarre M, Seracchioli R, et al. Vaginal health in menopausal women. Vol. 55, *Medicina (Lithuania)*. MDPI AG; 2019.
6. Fernandes CESMF. Febrasgo- Tratado de Ginecologia. 3a ed. Silva Filho A, Pompei L, Machado R, Podgaec S, organizadores. Rio de Janeiro: GEN; 2019. 5–7 p.

7. Barros ALLDAMOM. Caderno de referência 1: Citopatologia Ginecológica. 2012;
8. Normas Manuais Técnicos Série Direitos Sexuais Direitos Reprodutivos - Caderno SA. Secretaria de Atenção à Saúde Departamento de Ações Programáticas Estratégicas Brasília-DF 2008 Manual de Atenção à Mulher no Climatério / Menopausa [Internet]. 2008. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/editora>
9. Chee WJY, Chew SY, Than LTL. Vaginal microbiota and the potential of Lactobacillus derivatives in maintaining vaginal health. Vol. 19, Microbial Cell Factories. BioMed Central Ltd; 2020.
10. Amabebe E, Anumba DOC. The vaginal microenvironment: The physiologic role of Lactobacilli. Vol. 5, Frontiers in Medicine. Frontiers Media S.A.; 2018.
11. Kwon MS, Lee HK. Host and Microbiome Interplay Shapes the Vaginal Microenvironment. Vol. 13, Frontiers in Immunology. Frontiers Media S.A.; 2022.
12. Shardell M, Gravitt PE, Burke AE, Ravel J, Brotman RM. Association of vaginal microbiota with signs and symptoms of the genitourinary syndrome of menopause across reproductive stages. Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences. 1º de setembro de 2021;76(9):1542–50.
13. Alvisi S, Gava G, Orsili I, Giacomelli G, Baldassarre M, Seracchioli R, et al. Vaginal health in menopausal women. Vol. 55, Medicina (Lithuania). MDPI AG; 2019.

14. Muhleisen AL, Herbst-Kralovetz MM. Menopause and the vaginal microbiome. Vol. 91, *Maturitas*. Elsevier Ireland Ltd; 2016. p. 42–50.
15. Reiter S, Kellogg Spadt S. Bacterial vaginosis: a primer for clinicians. Vol. 131, *Postgraduate Medicine*. Taylor and Francis Inc.; 2019. p. 8–18.
16. Onderdonk AB, Delaney ML, Fichorova RN. The human microbiome during bacterial vaginosis. *Clin Microbiol Rev*. 10 de fevereiro de 2016;29(2):223–38.
17. Walensky RP, Jernigan DB, Bunnell R, Layden J, Kent CK, Gottardy AJ, et al. Morbidity and Mortality Weekly Report Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021 Centers for Disease Control and Prevention MMWR Editorial and Production Staff (Serials) MMWR Editorial Board. 2021.
18. Faught BM, Reyes S. Characterization and Treatment of Recurrent Bacterial Vaginosis. *J Womens Health*. 1º de setembro de 2019;28(9):1218–26.
19. Pendharkar S, Brandsborg E, Hammarström L, Marcotte H, Larsson PG. Vaginal colonisation by probiotic lactobacilli and clinical outcome in women conventionally treated for bacterial vaginosis and yeast infection. *BMC Infect Dis*. 2015;15(1).
20. Murina F, Vicariotto F, Di Francesco S. Thymol, eugenol and lactobacilli in a medical device for the treatment of bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis. *New Microbiologica*. 2018;41(3):220–4.

21. Heinemann C, Reid G. Vaginal microbial diversity among postmenopausal women with and without hormone replacement therapy. *Can J Microbiol.* setembro de 2005;51(9):777–81.
22. Cauci S, Driussi S, De Santo D, Penacchioni P, Iannicelli T, Lanzafame P, et al. Prevalence of bacterial vaginosis and vaginal flora changes in peri- and postmenopausal women. *J Clin Microbiol.* 2002;40(6):2147–52.
23. Devillard E, Burton JP, Hammond JA, Lam D, Reid G. Novel insight into the vaginal microflora in postmenopausal women under hormone replacement therapy as analyzed by PCR-denaturing gradient gel electrophoresis. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology.* 10 de novembro de 2004;117(1):76–81.
24. Brotman RM, Shardell MD, Gajer P, Fadrosch D, Chang K, Silver MI, et al. Association between the vaginal microbiota, menopause status, and signs of vulvovaginal atrophy. *Menopause.* 2018;25(11):1321–30.
25. Van Gerwen OT, Smith SE, Muzny CA. Bacterial Vaginosis in Postmenopausal Women. Vol. 25, *Current Infectious Disease Reports.* Springer; 2023. p. 7–15.

APÊNDICE

Apêndice A: Qualidade metodológica dos estudos observacionais avaliados (STROBE)

CRITÉRIOS STROBE	
ITEM	Heinemann, <i>et al</i>
Nº1 Título e resumo	
Nº2 Contexto e justificativa	
Nº3 Objetivo	
Nº4 Desenho do estudo	
Nº5 Contexto	
Nº6 Participantes	
Nº7 Variáveis	
Nº8 Fonte de dados	
Nº9 Viés	
Nº10 Tamanho do estudo	
Nº11 Variáveis quantitativas	
Nº12 Métodos estatísticos	
Nº13 Participantes	
Nº14 Dados descritivos	
Nº15 Desfecho	
Nº16 Resultados principais	
Nº17 Outras análises	
Nº18 Resultados principais	
Nº19 Limitações	
Nº20 Interpretação	
Nº21 Generalização	
Nº22 Financiamento	
PONTUAÇÃO FINAL	50%

Legenda: Verde- item integralmente atendido pelo artigo (1). Vermelho- não ficou claro o cumprimento do item pelo artigo ou não foi cumprido (0).

CRITÉRIOS STROBE	
ITEM	<i>Ceuci, et al</i>
Nº1 Título e resumo	
Nº2 Contexto e justificativa	
Nº3 Objetivo	
Nº4 Desenho do estudo	
Nº5 Contexto	
Nº6 Participantes	
Nº7 Variáveis	
Nº8 Fonte de dados	
Nº9 Viés	
Nº10 Tamanho do estudo	
Nº11 Variáveis quantitativas	
Nº12 Métodos estatísticos	
Nº13 Participantes	
Nº14 Dados descritivos	
Nº15 Desfecho	
Nº16 Resultados principais	
Nº17 Outras análises	
Nº18 Resultados principais	
Nº19 Limitações	
Nº20 Interpretação	
Nº21 Generalização	
Nº22 Financiamento	
PONTUAÇÃO FINAL	81,8%

CRITÉRIOS STROBE	
ITEM	<i>Devillard, et al</i>
Nº1 Título e resumo	
Nº2 Contexto e justificativa	
Nº3 Objetivo	
Nº4 Desenho do estudo	
Nº5 Contexto	
Nº6 Participantes	
Nº7 Variáveis	
Nº8 Fonte de dados	
Nº9 Viés	
Nº10 Tamanho do estudo	
Nº11 Variáveis quantitativas	
Nº12 Métodos estatísticos	
Nº13 Participantes	
Nº14 Dados descritivos	
Nº15 Desfecho	
Nº16 Resultados principais	
Nº17 Outras análises	
Nº18 Resultados principais	
Nº19 Limitações	
Nº20 Interpretação	
Nº21 Generalização	
Nº22 Financiamento	
PONTUAÇÃO FINAL	68,1%

**Apêndice B: Análise do risco de viés dos estudos observacionais
(Newcastle – Ottawa)**

AUTOR	DESENHO DE ESTUDO	SELEÇÃO (4 PONTOS)	COMPARABILIDADE (2 PONTOS)	EXPOSIÇÃO/DESFECHO (3 PONTOS)	NOTA FINAL
Heinemann, <i>et al</i>	Estudo Observacional	3	1	1	55,5%
Cauci, <i>et al</i>	Estudo Observacional	3	2	1	66,6%
Devillard, <i>et al</i>	Estudo Observacional	0	1	3	44,4%

ANEXOS

Anexo A – STROBE checklist

Tabela. Itens essenciais que devem ser descritos em estudos observacionais, segundo a declaração Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE), 2007.

Item	Nº	Recomendação
Título e Resumo	1	Indique o desenho do estudo no título ou no resumo, com termo comumente utilizado Disponibilize no resumo um sumário informativo e equilibrado do que foi feito e do que foi encontrado
Introdução		
Contexto/Justificativa	2	Detalhe o referencial teórico e as razões para executar a pesquisa.
Objetivos	3	Descreva os objetivos específicos, incluindo quaisquer hipóteses pré-existentes.
Métodos		
Desenho do estudo	4	Apresente, no início do artigo, os elementos-chave relativos ao desenho do estudo.
Contexto (setting)	5	Descreva o contexto, locais e datas relevantes, incluindo os períodos de recrutamento, exposição, acompanhamento (follow-up) e coleta de dados.
Participantes	6	Estudos de Coorte: Apresente os critérios de elegibilidade, fontes e métodos de seleção dos participantes. Descreva os métodos de acompanhamento. Estudos de Caso-Controlle: Apresente os critérios de elegibilidade, as fontes e o critério-diagnóstico para identificação dos casos e os métodos de seleção dos controles. Descreva a justificativa para a eleição dos casos e controles Estudo Seccional: Apresente os critérios de elegibilidade, as fontes e os métodos de seleção dos participantes. Estudos de Coorte: Para os estudos pareados, apresente os critérios de pareamento e o número de expostos e não expostos. Estudos de Caso-Controlle: Para os estudos pareados, apresente os critérios de pareamento e o número de controles para cada caso.
Variáveis	7	Defina claramente todos os desfechos, exposições, preditores, confundidores em potencial e modificadores de efeito. Quando necessário, apresente os critérios diagnósticos.
Fontes de dados/ Mensuração	8 ^a	Para cada variável de interesse, forneça a fonte dos dados e os detalhes dos métodos utilizados na avaliação (mensuração). Quando existir mais de um grupo, descreva a comparabilidade dos métodos de avaliação.
Viés	9	Especifique todas as medidas adotadas para evitar potenciais fontes de vies.
Tamanho do estudo	10	Explique como se determinou o tamanho amostral.
Variáveis quantitativas	11	Explique como foram tratadas as variáveis quantitativas na análise. Se aplicável, descreva as categorizações que foram adotadas e porque.
Métodos estatísticos	12	Descreva todos os métodos estatísticos, incluindo aqueles usados para controle de confundimento. Descreva todos os métodos utilizados para examinar subgrupos e interações. Explique como foram tratados os dados faltantes ("missing data") Estudos de Coorte: Se aplicável, explique como as perdas de acompanhamento foram tratadas. Estudos de Caso-Controlle: Se aplicável, explique como o pareamento dos casos e controles foi tratado. Estudos Seccionais: Se aplicável, descreva os métodos utilizados para considerar a estratégia de amostragem. Descreva qualquer análise de sensibilidade.
Resultados		
Participantes	13 ^a	Descreva o número de participantes em cada etapa do estudo (ex: número de participantes potencialmente elegíveis, examinados de acordo com critérios de elegibilidade, elegíveis de fato, incluídos no estudo, que terminaram o acompanhamento e efetivamente analisados) Descreva as razões para as perdas em cada etapa. Avalie a pertinência de apresentar um diagrama de fluxo
Dados descritivos	14 ^a	Descreva as características dos participantes (ex: demográficas, clínicas e sociais) e as informações sobre exposições e confundidores em potencial. Indique o número de participantes com dados faltantes para cada variável de interesse. Estudos de Coorte: Apresente o período de acompanhamento (ex: média e tempo total)
Desfecho	15 ^a	Estudos de Coorte: Descreva o número de eventos-desfecho ou as medidas-resumo ao longo do tempo Estudos de Caso-Controlle: Descreva o número de indivíduos em cada categoria de exposição ou apresente medidas-resumo de exposição. Estudos Seccionais: Descreva o número de eventos-desfecho ou apresente as medidas-resumo.
Resultados principais	16	Descreva as estimativas não ajustadas e, se aplicável, as estimativas ajustadas por variáveis confundidoras, assim como sua precisão (ex: intervalos de confiança). Deixe claro quais foram os confundidores utilizados no ajuste e porque foram incluídos. Quando variáveis contínuas forem categorizadas, informe os pontos de corte utilizados. Se pertinente, considere transformar as estimativas de risco relativo em termos de risco absoluto, para um período de tempo relevante.
Outras análises	17	Descreva outras análises que tenham sido realizadas. Ex: análises de subgrupos, interação, sensibilidade.
Discussão		
Resultados principais	18	Resuma os principais achados relacionando-os aos objetivos do estudo.
Limitações	19	Apresente as limitações do estudo, levando em consideração fontes potenciais de vies ou imprecisão. Discuta a magnitude e direção de vieses em potencial.
Interpretação	20	Apresente uma interpretação cautelosa dos resultados, considerando os objetivos, as limitações, a multiplicidade das análises, os resultados de estudos semelhantes e outras evidências relevantes.
Generalização	21	Discuta a generalização (validade externa) dos resultados.
Outras informações		
Financiamento	22	Especifique a fonte de financiamento do estudo e o papel dos financiadores. Se aplicável, apresente tais informações para o estudo original no qual o artigo é baseado.

^a Descreva essas informações separadamente para casos e controles em Estudos de Caso-Controlle e para grupos de expostos e não expostos, em Estudos de Coorte ou Estudos Seccionais.

Nota: Documentos mais detalhados discutem de forma mais aprofundada cada item do checklist, além de apresentarem o referencial teórico no qual essa lista se baseia e exemplos de descrições adequadas de cada item (Vandenbroucke et al.^{1,2,3}). A checklist do STROBE é mais adequadamente utilizada um conjunto com esses artigos (disponíveis gratuitamente no site das revistas PLoS Medicine [www.plosmedicine.org], Annals of Internal Medicine [www.annals.org] e Epidemiology [www.epidem.com]). No website da iniciativa STROBE (www.strobe-statement.org) estão disponíveis versões separadas de checklist para Estudos de Coorte, Caso-Controlle ou Seccionais. Reproduzida de von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. Declaração STROBE: Diretrizes para a comunicação de estudos observacionais [material suplementar na internet]. Malta M, Cardoso LO, tradutores. In: Malla M, Cardoso LO, Bastos FI, Magnanini MMF, Silva CMFP. Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. Rev Saude Publica. 2010;44(3):559-65.

ANEXO B: *Newcastle-Ottawa Scale checklist*

Quadro 1. Ferramenta Newcastle-Ottawa Scale (NOS) para avaliação da qualidade metodológica de estudos de coorte (em tradução livre para a língua portuguesa)

Seleção (máximo 4 estrelas)	Escore
1) Representatividade da coorte exposta	
a) Verdadeiramente, representativa da (descrever) _____ média na comunidade	☆
b) Um pouco representativa da _____ média na comunidade	☆
c) Grupo selecionado de usuários, por exemplo, enfermeiros, voluntários, crianças das escolas X e Y	
d) Não há descrição de derivação da coorte	
2) Seleção da coorte não exposta	
a) Selecionada da mesma comunidade que a coorte exposta	☆
b) Selecionada a partir de uma fonte diferente	
c) Não há descrição de derivação da coorte não exposta	
3) Determinação da exposição	
a) Registro seguro, por exemplo, registros cirúrgicos	☆
b) Entrevistas estruturadas	☆
c) Autorrelato escrito	
d) Sem descrição	
4) Demonstração de que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo	
a) Sim	☆
b) Não	
Comparabilidade (máximo 2 estrelas)	Escore
1) Comparabilidade da coorte baseada no desfecho ou análise	
a) Controles do estudo para _____ (selecione o fator mais importante)	☆
b) Controle do estudo para qualquer fator adicional (este critério pode ser modificado para indicar controle específico para um segundo fator importante)	☆

Desfecho (máximo 3 estrelas)	Escore
1) Determinação do desfecho	
a) Avaliação cega independente	☆
b) Vinculação de registros*	☆
c) Autorrelato	
d) Sem descrição	
2) O seguimento foi longo o suficiente para a ocorrência dos desfechos?	
a) Sim (escolha um período de seguimento adequado para o desfecho de interesse)	☆
b) Não	
3) Adequação do seguimento das coortes	
a) Seguimento completo – todos os indivíduos considerados	☆
b) Perdas de seguimento com improvável introdução de viés – pequeno número perdido – > ___% (selecione um % adequado) de seguimento, ou de descrição fornecida daqueles perdidos	☆
c) Taxa de seguimento < ___% (selecione um % adequado) e sem descrição das perdas	
d) Nenhuma declaração	