

UNIVERSIDADE VILA VELHA - ES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**COMPARAÇÃO DA MICROBIOTA VAGINAL DE
GESTANTES NORMOTENSAS E HIPERTENSAS**

BRUNA ANASTACIO DE LIMA

VILA VELHA
JUNHO / 2023

UNIVERSIDADE VILA VELHA - ES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**COMPARAÇÃO DA MICROBIOTA VAGINAL DE
GESTANTES NORMOTENSAS E HIPERTENSAS**

Dissertação apresentada à Universidade Vila Velha como pré-requisito do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, para a obtenção do grau de Mestra em Ciências Farmacêuticas.

BRUNA ANASTACIO DE LIMA

VILA VELHA
JUNHO / 2023

Catálogo na publicação elaborada pela Biblioteca Central / UVV-ES

L732c Lima, Bruna Anastacio de.
Comparação da microbiota vaginal de gestantes normotensas e hipertensas / Bruna Anastacio de Lima. – 2023.
39 f. : il.

Orientador: Elisardo Corral Vasquez
Dissertação (mestrado em Ciências Farmacêuticas) -
Universidade Vila Velha, 2023.
Inclui bibliografias.

1. Farmacologia e terapêutica. 2. Hipertensão na gravidez.
3. Hormônios I. Vasques, Elisardo Corral. II. Universidade Vila Velha. III. Título.

CDD 615

BRUNA ANASTACIO DE LIMA

**COMPARAÇÃO DA MICROBIOTA VAGINAL DE
GESTANTES NORMOTENSAS E HIPERTENSAS**


Dissertação apresentada a Universidade Vila Velha como pré-requisito do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, para a obtenção do grau de Mestra em Ciências Farmacêuticas.

Aprovada em 2 de junho de 2023.

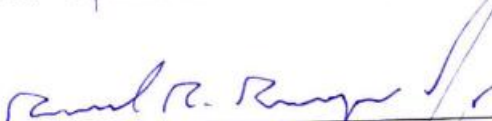
Banca Examinadora:



Prof. Dr. Elisardo Corral Vasquez (UUV)
(Presidente/Orientador)



Draª Silvana dos Santos Meyrelles (UFES)



Dr. Radael Rezende Rodrigues Junior (UUV)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
1.1 Doença hipertensiva em gestantes	9
1.2 Compreensão da microbiota vaginal	12
2 JUSTIFICATIVA	17
3 OBJETIVOS	18
3.1 Objetivo geral	18
3.2 Objetivos Específicos	18
4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	19
4.1 Descrição amostral.....	19
4.2 Critérios de inclusão e exclusão	19
4.3 Variáveis e categorias	20
4.4 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e procedimentos éticos da pesquisa.....	20
4.5 Questionário	20
4.6 Coleta de dados de PA.....	21
4.7 Análise da microbiota do fluido vaginal	21
4.8 Análise estatística.....	22
5 RESULTADOS	23
5.1 Resultados da análise da microbiota do fluido vaginal	23
6 DISCUSSÃO	27
CONCLUSÃO.....	29
REFERÊNCIAS.....	30

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Crescimento de microrganismos de amostras de fluido vaginal.....	23
Figura 2. Pressão arterial sistólica e diastólica inicial.....	24
Figura 3. Pressão arterial sistólica e diastólica inicial.....	25

RESUMO

LIMA. Bruna Anastacio de, M.Sc., Universidade Vila Velha – ES, junho de 2023.
Comparação da microbiota vaginal de gestantes normotensas e hipertensas.
Orientador: Elisardo Corral Vasquez.

Estudos recentes demonstram que as comunidades microbiológicas que abrigam a vagina humana sofrem alterações dinâmicas devido a alterações hormonais, comportamentais e físico-químicas urogenitais. A distribuição do número e abundância de diferentes tipos de organismos relacionados ao estado de disbiose tem sido associada a diversas doenças humanas e considerada o “Lactobacillus” membro dominante da flora vaginal na maioria das mulheres. Portanto, o objetivo do presente estudo foi avaliar a associação da hipertensão e a atuação dos lactobacilos na microbiota do fluido vaginal de gestantes hipertensas em comparação com gestantes normotensas. A população do estudo compreendeu gestantes internadas para trabalho de parto em duas maternidades localizadas na cidade de Vitória e região metropolitana. O primeiro critério foi obter consentimento livre e assinado para ser voluntário. As gestantes foram classificadas como hipertensas ou normotensas, com base nos valores sistólicos e diastólicos comparados aos valores de referência das diretrizes. O estudo consistiu em dados socioeconômicos e culturais coletados por meio de questionário, dados clínicos de pressão arterial sistólica e diastólica e amostras de líquido vaginal de gestantes. Na análise do fluido vaginal, a taxa de crescimento dos microrganismos foi obtida através da quantificação de Lactobacillus e Bifidobacterium. As colônias foram contadas e os resultados expressos como crescimento percentual. A investigação mostrou que gestantes hipertensas apresentavam disbiose da microbiota vaginal associada à falha de crescimento bacteriano (60% do grupo hipertenso versus 10% do grupo normotenso) e menor crescimento de Lactobacillus em comparação ao grupo normotenso (40% do grupo hipertenso versus 80 % do grupo normotenso). Essa proporção também foi observada nos valores sistólicos e diastólicos no pré e pós-parto, sendo que o grupo de gestantes hipertensas apresentou valores pressóricos mais elevados. Conseqüentemente, a idade gestacional média associada ao trabalho de parto foi de $38 \pm 0,7$ semanas no grupo hipertenso e $40 \pm 1,2$ semanas no grupo normotenso. Por fim, a maioria das gestantes hipertensas foi submetida à cesariana (65% versus 20% do grupo normotenso). Os resultados obtidos levam-nos a concluir que a hipertensão pode estar associada à disbiose vaginal em grávidas hipertensas, após alterações importantes nas taxas de lactobacilos neste grupo.

Palavras-Chave: Hipertensão. Gestação. Microbiota. Lactobacillus. Disbiose.

ABSTRACT

LIMA. Bruna Anástacio de, M.Sc., Universidade Vila Velha – ES, June, 2023. **Comparison of the vaginal microbiota of normotensive and hypertensive pregnant women.** Advisor: Elisardo Corral Vasquez.

Recent studies demonstrate that microbiological communities that harbor the human vagina undergo dynamic changes due to hormonal, behavioral and physical-chemical urogenital alterations. The distribution of number and abundance of different types of organisms related to the state of dysbiosis has been associated with several human diseases and considered the “Lactobacillus” dominant member of the vaginal flora in most women. Therefore, the aim of the present study was to evaluate the association of the hypertension and the performance of lactobacillus regarding the microbiota of the vaginal fluid of hypertensive pregnant women compared to normotensive pregnant women. The study population comprised pregnant women hospitalized for labor in two maternity hospitals located in the city of Vitória and the metropolitan region. The first criterion was to obtain free and signed consent to volunteer. Pregnant women were classified as hypertensive or normotensive, based on systolic and diastolic values compared to guideline reference values. The study consisted of socioeconomic and cultural data collected through a questionnaire, clinical data on systolic and diastolic blood pressure, and vaginal fluid samples from pregnant women. In the analysis of the vaginal fluid, the growth rate of microorganisms was obtained through the quantification of Lactobacillus and Bifidobacterium. Colonies were counted and the results expressed as percentage growth. The investigation showed that hypertensive pregnant women had vaginal microbiota dysbiosis associated with bacterial growth failure (60% of the hypertensive group versus 10% of the normotensive group) and less growth of Lactobacillus compared to the normotensive group (40% of the hypertensive group versus 80% of the normotensive group). This proportion was also observed in systolic and diastolic values in the pre- and post-partum period, with the group of hypertension pregnant women showing higher blood pressure values. Consequently, the mean gestational age associated with labor was 38 ± 0.7 weeks in the hypertensive group and 40 ± 1.2 weeks in the normotensive group. Finally, most hypertensive pregnant women underwent cesarean section (65% versus 20% of the normotensive group). The results obtained lead us to conclude that hypertension may be associated with vaginal dysbiosis in hypertension pregnant following important changes in lactobacillus rates in this group.

Keywords: Hypertension. Gestation. Microbiota. Lactobacillus. Dysbiosis.

1 INTRODUÇÃO

Avanços recentes nas pesquisas reconhecem que a microbiota residente na vagina humana é metabolicamente vibrante pois atua de forma mutualista (simbioticamente benéfica), comensal (que não prejudicam nem beneficiam) ou patógena (que prejudica o hospedeiro), como destacam Aagard et al (2012) e Qin et al. (2010). Com o uso de abordagens metodológicas independente de métodos tradicionais de cultura foi gerada a ampliação sobre o conhecimento da complexidade de diferentes ecossistemas microbianos (HUGENHOLTZ et al., 1998).

Nesse cenário, a era metagenômica ou sequenciamento de DNA de alto rendimento promoveu mudança significativa nos tipos de dados obtidos rotineiramente de amostras clínicas ao produzir resultados com uma visão mais ampla sobre estrutura, função, dinâmica e interações entre espécies de comunidades microbianas, esclarece Dekio et al. (2005). Nesse sentido é importante destacar sobre o crescente envolvimento de estudos investigativos na catalogação de assinaturas microbianas específicas, dentre eles, esforços para se obter uma melhor compreensão no que concerne a microbiologia da vagina humana, esclarece Ravel et al. (2011). Ao referenciar a microbiota vaginal é notório que lhe confira a habitação de microorganismos altamente dependente de condições ambientais bem como fatores intrínsecos do hospedeiro, nomeado o lactobacillus peça chave desse nicho ecológico uma vez que confere estabilidade do microssistema vaginal tanto de mulheres em idade reprodutiva como em mulheres gestantes (PETROVA et al., 2015; SEVERGNINI et al., 2022).

Adicionado a esse aspecto, variações no microbioma humano possui uma definição de característica que se associa a estados inflamatórios oriundos de doenças, incluso nesse escopo, doenças crônicas não transmissíveis como a doença hipertensiva. Por conseguinte, a interrogação da microbiota de gestantes hipertensas em comparação a microbiota de gestantes não hipertensas pressupõe que o perfil de riqueza em espécies sofra alterações decorrente ao estado de doença.

No propósito de uma melhor compreensão do ecossistema vaginal sobre a condição humana de mulheres grávidas hipertensas, o objetivo do estudo é avaliar a associação da hipertensão e o desempenho do lactobacillus referente a microbiota do fluido vaginal de gestantes hipertensas comparado a microbiota do fluido vaginal de gestantes normotensas. Indubitavelmente o cultivo de microorganismos é significativo para compreender a fisiologia e propriedades fenotípicas dos organismos, portanto,

seu uso é expressivo na microbiologia clínica. Dessa forma, a metodologia utilizada no presente estudo baseia-se na análise do fluido vaginal amostrado em dois grupos de gestantes: gestantes hipertensas e gestantes normotensas atendidas em duas maternidades de referência do Estado do Espírito Santo.

Cabe ressaltar que esse trabalho consiste na análise dos dados metodológicos colhidos pela enfermeira mestre Fernanda Aldrigues Crispim na primeira parte do projeto sendo esse estudo uma extensão de seu trabalho que abordará futuramente em conjunto, dados sobre a análise da microbiota intestinal das gestantes e do mecônio dos recém nascidos.

1.1 Doença hipertensiva em gestantes

Segundo Krieger e Lopes (2013), a hipertensão arterial (HA) é um dos maiores fatores de risco nas doenças cardiovasculares, acometendo aproximadamente 35% da população adulta. É caracterizada por elevação persistente da pressão arterial (PA), ou seja, PA sistólica (PAS) maior ou igual a 140 mmHg e/ou PA diastólica (PAD) maior ou igual a 90 mmHg, medida com a técnica correta, em pelo menos duas ocasiões diferentes, na ausência de medicação anti-hipertensiva (SBC; SBH; SBN, 2021).

A regulação momento a momento da PA é efetuada por mecanismos neurais que corrigem prontamente os desvios dos níveis basais para mais ou para menos. Dentre aqueles que atuam em curto prazo, destacam-se os reflexos neurais. Já os mecanismos de controle ao longo de semanas e meses fica a cargo da integração do sistema renal-endócrino que equilibram o fluido do corpo e a homeostase do sal com controle da pressão arterial (CHOPRA; BABY; JACOB, 2011, p. 282).

A HA e suas complicações são mediadas por diversos mecanismos cujo traço comum é a disfunção endotelial, caracterizada pela baixa disponibilidade de óxido nítrico (NO) e pelo conseqüente desequilíbrio local entre fatores de relaxamento e constrição de arteríolas (SBC; SBH; SBN, 2021).

As complicações da hipertensão são decorrentes, principalmente, de comprometimento cerebral, cardíaco e renal. A hipertensão arterial pode ser tanto causa como conseqüência de disfunções do controle autonômico cardíaco, endotélio vascular e controle renal da volemia (HARRISON; COFFMAN; WILCOX, 2021).

Ainda conforme os mesmos autores (2021), uma dificuldade em tratar essa doença é o fato da mesma ser caracterizada como multifatorial e poligênica. Um dos

desafios para o seu tratamento deve-se a regra “das metades”, ou seja, somente metade dos hipertensos são diagnosticados e somente metade desses são tratados, sendo que, dentre os tratados, só conseguem atingir o efeito desejável a sua metade (GUPTA et al., 2017).

Há várias décadas foram iniciados estudos longitudinais desenhados e acompanhados das doenças cardiovasculares. Nesse panorama um dos mais explorados em todo mundo é o estudo de Framingham iniciado na década dos anos 50, baseado no uso de algoritmos multivariáveis de previsão de risco de desenvolver doença cardiovascular nos próximos 10 anos (ANDERSSON et al., 2019).

O estudo realizado em Framingham, segundo Fuchs, Biolo e Polanczyk (2013), está entre os estudos de coorte pioneiros e recrutou norte-americanos de classe média (6 mil), entre 30 e 59 anos, a maioria de cor branca, acompanhados por 20 anos e,

Investigou fatores de risco para doença arterial coronariana e cardiovascular, tendo sido exemplarmente planejado, conduzido e analisado, estabelecendo a base de grande parte do conhecimento sobre causação de doença cardiovascular. Inúmeros estudos foram inspirados na experiência desenvolvida em Framingham, expandido a base teórica da epidemiologia de vários fatores de risco e doenças (FUCHS; BILOLO; POLANCZYK, 2013, p. 98).

Fundamental causa de morte entre homens e mulheres esta morbidade afeta aproximadamente 10% da população das gestantes. Nessa narrativa esse grupo torna-se vulnerável a uma exposição de risco duas vezes maior para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares futuros quando comparadas as gestantes normotensas (BENSCHOP et al., 2019).

No Brasil, em 2019, 65,7% dos óbitos maternos foram decorrentes de causas obstétricas diretas, 30,4% de causas obstétricas indiretas e 3,9% de causas obstétricas inespecíficas. Entre as causas obstétricas diretas, predominam a **hipertensão** (370 óbitos; 20%), hemorragia (195 óbitos; 12,4%), infecção puerperal (69 óbitos; 4,4%) e aborto (43 óbitos; 2,7%) (BRASIL, Ministério da Saúde, 2021, p. 19).

De modo geral, os distúrbios hipertensivos das gestações contribuem para complicações fetais, como restrição do crescimento fetal, baixo peso ao nascer, parto prematuro, mortalidade fetal e neonatal, ressaltam Bertagnolli et al. (2016) e Magalhães et al. (2020). Hipertensão crônica, pré-eclâmpsia/eclâmpsia (doença hipertensiva específica da gravidez), pré-eclâmpsia sobreposta à hipertensão crônica e hipertensão gestacional são formas distintas de quadros clínicos associadas a

transtornos hipertensivos na gravidez (POLI-DE-FIGUEIREDO et al., 2010; LECARPENTIER et al., 2013; LEON et al., 2016).

Fator de risco considerável a observar, esclarece Fonseca et al. (2014), é sobre a estimativa de que 15 a 20% das mulheres já iniciam a gestação obesas. Somado a isso, destaca Lashen et al (2004), estudos demonstram que mulheres obesas tiveram maior incidência de aborto espontâneo, partos prematuros, conforme Savitz et al. (2005) e risco de natimortalidade em sua prole (SEBIRE et al., 2001; CHU et al., 2007).

Os distúrbios hipertensivos na gestação há vários anos vêm desafiando a ciência e preocupando as políticas públicas, explica Moura et al (2010). Problema social de altos gastos possui fatores de risco predominantes configurados por baixa renda familiar, pouca escolaridade, gestação com extremos na idade reprodutiva, antecedentes pessoais e familiar de hipertensão. Um caso comum é a hipertensão crônica, ou seja, a mulher possui o diagnóstico prévio da doença hipertensiva no período que precede a vigésima semana da gravidez ou além de doze semanas após o parto (AGRAWAL; WENGER, 2020).

A hipertensão pré-eclâmpsia é intitulada como uma doença inerente à gravidez humana com desenvolvimento após a vigésima semana de gestação, acrescida de complicações como elevação da pressão arterial acima de 140/90mmHg, nefrite, insuficiência hepática e edema, esclarece Ives et al. (2020). De evolução rápida e imprevisível possui maior ocorrência em gestantes hipertensas crônicas quando comparadas a gestantes normotensas (SCOTT et al., 2022).

Na ausência de sinais de pré-eclâmpsia e hipertensão preexistente, com acontecimento da elevação da pressão arterial após a vigésima semana de gestação, sem proteinúria e com retorno dos valores pressóricos normais após doze semanas do parto temos a definição de hipertensão gestacional. (PAPADEMETRIOU et al., 2021; SCOTT et al., 2022).

É comum o diagnóstico ser “por volta do primeiro trimestre ou bem no início do segundo e está associada a desfechos maternos e fetais adversos e complica aproximadamente 1 a 5% de todas as gestações” (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2021, p. 896).

Para uma gravidez saudável a fim de precaver a hipertensão, cita Aouache et al. (2008), mecanismos adaptativos na produção de vasodilatadores ocorrem em toda circulação sistêmica. O aumento de vasodilatadores do endotélio vascular na

gestação está associado ao acréscimo na expressão de seus mediadores e, por conseguinte, coordenam os eventos de sinalização com o propósito de prover sua produção sustentada.

Apesar dos mecanismos fisiopatológicos diversos, é válido ressaltar que pré-eclâmpsia, eclâmpsia, hipertensão crônica e gestacional são coerentes a doença hipertensiva e predispostas ao desenvolvimento de processos inflamatórios correlatos a disfunção endotelial (AOUACHE et al., 2018).

Tem sido sugerido que a disfunção do endotélio vascular associado à hipertensão arterial sistêmica está relacionada com uma inflamação local e sistêmica. A inflamação é uma resposta “fisiológica protetora a estímulos nocivos e/ou patogênicos, e que a disfunção endotelial é um estado pró-inflamatório, com alteração nas funções do endotélio [...]. Pode-se citar, ainda segundo Neves, Neves e Oliveira (2016, p. 225), “entre os fatores patológicos, os radicais livres, que promovem lesão tecidual e disfunção endotelial por perturbarem o equilíbrio do óxido nítrico”.

1.2 Compreensão da microbiota vaginal

Numa coevolução adaptativa hospedeiro e microbiota partilham em vida o que conhecemos de relação comensal. O ponto chave dessa vivência condiz na capacidade reservatória do hospedeiro em expor um ambiente de colonização enriquecido por elementos genéticos distintos de organismos procariontes na estimativa teórica de um bilhão de genes, destaca Wolf et al. (2016). Essa interface composta de hospedeiro e micróbio alberga um sistema complexo e articulado agregados em nichos microbianos, seus genomas e condições ambientais circundantes denominado de microbioma humano (GRECH et al., 2021).

De forma notável essas comunidades microbianas detêm a capacidade intrínseca em manifestar uma variação quase que imperceptível entre os genes que constituem as cepas da saúde comparados aos genes de cepas das doenças humanas. Esta característica acompanha o fato de que algumas moléstias são capazes de se associar a grandes quantidades de gêneros bacterianos, outras em agrupamento de gêneros menores, algumas são características de micróbios patogênicos enquanto outras são atribuídas por depleção de bactérias benéficas para a saúde (ZEEVI et al., 2019).

Parte essencial do que somos, os microrganismos habitam superfícies e cavidades expostas distribuídos em composições bacterianas com predominância de

90% para os filos Bacteroidetes e Firmicutes sendo os 10% restantes de Proteobacterias e Actinobacterias (CARBONE et al., 2021).

Nesse contexto, o desenvolvimento de métodos de abordagens em moléculas com técnicas de sequenciamento de DNA de alto rendimento precipitou a revolução da biologia e medicina ao permitir a detecção de bactérias não cultivadas ou altamente exigentes, independente dos métodos de cultura de técnicas tradicionais anteriormente utilizados. (GRICE; SEGRE, 2012; ROGERS et al., 2009).

Com objetivo de avaliar a gama de configurações estruturais e funcionais normais em comunidades microbianas saudáveis a fim de associar as mudanças de suas características as alterações na saúde do hospedeiro, o Projeto do Microbioma Humano analisou o conjunto de habitats corporais proveniente de cinco locais no corpo (pele, passagens nasais, cavidade oral, trato gastrointestinal e trato urogenital) entre o período de 2008 a 2013. A amostra foi composta por 242 adultos saudáveis, rastreados e fenotipados

(THE HUMAN MICROBIOME PROJECT CONSORTIUM, 2012; GUPTA et al., 2020).

O projeto em questão expôs que as comunidades microbianas apresentam diversidade e abundância com forte especialização de nicho ecológico conforme as características taxonômicas específicas de cada habitat. Outro traço importante revelado foi que a variação de composição das comunidades microbianas dentro do indivíduo demonstrou ser significativamente menor do que a variação entre indivíduos, pressupondo, portanto, características funcionalmente relevantes e de singularidade preditiva nas comunidades de seus respectivos ecossistemas (DING; SCHLOSS, 2014).

A segunda fase do projeto abordou condições essenciais da doença na disposição de obter uma perspectiva ampla das interações do microbioma na saúde e na doença associada a modulações sobre estados específicos das doenças como trabalho de parto prematuro na gravidez, doença inflamatória intestinal e pré-diabetes (INTEGRATIVE HPM RESEARCH NETWORK CONSORTIUM, 2014).

Outros estudos abordaram diferentes locais além dos inclusos no projeto do microbioma humano, dentre os quais Ravel et al. (2011), através de uma coorte composta por 396 mulheres em idade reprodutiva saudável representando igualmente quatro origens étnicas (asiática, branca, negra e hispânica) expôs em primeira mão, a descoberta de cinco principais tipos de comunidades microbianas da vagina humana identificadas como tipos únicos de estados de comunidade (RAVEL et al., 2011).

Discriminadas em cinco comunidades, quatro foram dominadas por *Lactobacillus iners*, *L. crispatus*, *L. gasseri* e *L. jensenii* (ZHOU et al., 2010). A quinta comunidade apresentou alta diversidade polimicrobiana, bactérias anaeróbias facultativas e proporções escassas de bactérias do ácido que se correlacionam ao estado de disbiose vaginal (RAVEL et al., 2011).

O resultado ocorreu na seguinte distribuição: *L.iners* foi observado na flora vaginal de 83,5% dos indivíduos e dominância de 34% na amostra. A prevalência de *L. crispatus* foi de 64,5% em todas as participantes com dominância de 26,2%, *L. gasseri* em 42,9% dos indivíduos com dominância em outros 6,3% e *L. jensenii* em 48,2% e dominância de 5,3% (RAVEL et al.,2011; ZHOU et al., 2007;).

O estudo demonstrou que 20-30% das mulheres saudáveis adscritas ao projeto careciam totalmente do gênero *Lactobacillus* e abrigavam uma variedade de bactérias anaeróbicas estritas ou facultativas vinculadas ao pH alto predispondo-as as infecções urogenitais, ressalta Bayar et al. (2020). Outro importante aspecto observado foi que o quinto grupo era particularmente frequente em mulheres hispânicas e negras (38 e 40%) na evidência que os tipos de estados de comunidades microbianas apresentavam composições de espécies marcadamente diferentes em relação aos diferentes grupos étnicos que compunham a amostra da pesquisa (HYMAN et al., 2005; ZHOU et al., 2010).

Demais aspectos como transições biológicas de nascimento, puberdade, ciclo menstrual, atividades sexuais e fatores comportamentais supostamente foram associados a dinâmica temporal entre os tipos de comunidade em virtude do tráfego para dentro e para fora dos micróbios entre as comunidades (KROON et al., 2018; DIGIULIO et al., 2015; COOLEN et al., 2005).

Flutuações microbianas dentre as comunidades que concorrem para variações em abundância e riqueza de espécies geralmente ocorrem em proporções relativas, porém, esclarece Zhou et al. (2010), em alguns casos ocorrem diferenciações significativas sobre o estado de comunidade ao longo do tempo, que corresponde a uma forma alternativa para manutenção do equilíbrio. Estudos relatam que a fase do ciclo menstrual afeta importantemente a estabilidade da comunidade (ESCHENBACH et al., 2000; KEANE et al., 1997).

Segundo Santiago et al. (2012), durante a ovulação na fase do pico do estradiol há melhor estabilidade dentre as comunidades, porém na fase da menstruação é verificado diminuição de *Lactobacillus*. Essa característica salienta a dinâmica das comunidades microbianas nesse período. Diante disso, embora exista

diferenciação sobre a dominância dos lactobacillus e consequente alteração no valor de manutenção do PH vaginal entre as comunidades é notável que, em contraposição a qualquer outro local anatômico do corpo humano a maioria delas combinam uma ou mais espécie de lactobacillus (KALIA et al., 2020; FOX et al., 2015).

Tal fato demonstra que mesmo exposta a perturbações a microbiota vaginal denota um grau relativo de constância e resiliência ao assegurar seus traços funcionais envolvendo comunidades restritas a determinadas espécies produtoras de ácido láctico (GAJER et al., 2012; HICKEY et al., 2012).

Responsáveis pela manutenção do estado protetivo e equilíbrio da mucosa vaginal através da produção de ácido láctico os lactobacillus inibem o crescimento de bactérias danosas através de diversos meios como competição por adesão, resposta imune e manutenção de concentrações adequadas de compostos bioativos (Chee et al., 2020; LINHARES et al., 2011).

Donders et al (2000), ressalta que o aumento na diversidade polimicrobiana, seleção e disputa contribuem para a queda na resistência lactobacilar, concentrações abundantes de bactérias selecionadas, pH alto, citocinas no colo do útero e vagina favorecendo a disbiose vaginal. Essas alterações quando associadas a mulheres em estado gravídico desempenham papel fundamental na morbidade fetal e infantil (INTEGRATIVE HPM RESEARCH NETWORK CONSORTIUM, 2014; FOX; EICHELBERGER, 2015).

Estudos relatam que a vagina grávida sofre mudanças marcantes com diminuição expressiva na diversidade bacteriana e enriquecimento de *Lactobacillus*, destacam DiGiulio et al. (2015); Gupta et al. (2020) e MaCintyre et al. (2015). O nível elevado de estrogênio também facilita que o *Lactobacillus* ocupe uma posição dominante na flora vaginal (MACINTYRE et al., 2015).

Nesse período prevalece um ecossistema menos complexo relacionado aos perfis metabólicos vaginais com redução nos níveis de metabólitos associados à disbiose como aminas biogênicas, álcoois, propionato e acetato (Marangoni et al., 2021). Estudo relatam que embora exista uma distribuição distinta de várias espécies bacterianas dependendo do período da gestação, quatro cepas principais foram identificadas *L. crispatus*, *L. iners*, *L. jensenii* e *L. acidophilus* ou seja, compatíveis com as espécies mais comuns identificadas em mulheres saudáveis em idade reprodutiva ou seja de 25 a 40 anos (EXTERNAL RNA CONTROLS CONSORTIUM, 2005; LI et al., 2020).

Pressupõe-se que *L. crispatus* é a espécie mais estável durante a gravidez com maior adaptabilidade e contribuição na manutenção da microflora (VERSTRAELEN et al., 2009). Curiosamente pode ocorrer deslocamento de comunidades microbianas que transitam para outras dominada por *Lactobacillus*, porém raramente para o tipo de estado de comunidade V que possui maior diversidade bacteriana. Essa é uma característica interessante da microbiota grávida e pode ser analisada como uma adaptação das comunidades microbianas e do hospedeiro (ROMERO et al., 2014).

2 JUSTIFICATIVA

As doenças hipertensivas da gravidez muitas vezes podem estar relacionadas a alterações de resultados perinatais, e os meios pelos quais os microbiomas vaginais ajudam a prevenir doenças e manter a saúde da mulher ainda são pouco compreendidos.

A composição da flora vaginal, durante a gestação, representa diversidade relativamente menor, quando comparada à das mulheres não grávidas. Isso ocorre devido à redução de alguns membros da comunidade vaginal e enriquecimento de espécies-alvo de *Lactobacillus*. Sendo assim, a composição da microbiota vaginal da gestante é mais estável, uma vez que confere proteção contra infecções ascendentes (COELHO et al., 2021, p. 7).

Durante o período gestacional ocorrem diversas modificações fisiológicas no organismo feminino, e tais modificações são responsáveis por promover alterações no potencial hidrogeniônico (pH) vaginal e no equilíbrio da microbiota local. Desta maneira, a variação a um pH maior do que 4,2 pode alterar o equilíbrio em detrimento da flora habitual, servindo de caminho para a proliferação de germes patógenos.

É extremamente importante estudar a gravidez, período único na vida de uma mulher, quando o corpo passa por diferentes adaptações para proporcionar um ambiente ideal para o crescimento fetal. Como tais mudanças também envolvem todos os microrganismos, que variam em composição e quantidade durante os três trimestres da gestação é necessário entender o desenvolvimento da microbiota vaginal e sua relação, no caso deste estudo, sua associação e desempenho relacionado à hipertensão arterial.

Assim, visto que o período gestacional influencia positivamente no desempenho da microbiota vaginal a fim de prover adequada taxa de *Lactobacillus* correspondente a sustentação de seu equilíbrio, realizamos a quantificação dessa bactéria em mulheres gestantes hipertensas e gestantes normotensas com o propósito de avaliar e comparar em ambos os grupos sua prevalência.

3 OBJETIVOS

3.1 *Objetivo Geral*

- Comparar a quantidade de lactobacillus vaginal que cresce em cultura entre mulheres grávidas hipertensas e normotensas.

3.2 *Objetivos Específicos*

- Analisar importantes características da hipertensão em gestantes;
- Compreender os aspectos que envolvem lactobacillus e bifidobacterium em fluído vaginal de grávidas;
- Analisar gestantes com distúrbios hipertensivos do presente estudo e relacionar com dados socioeconômico-culturais;

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Descrição amostral

Este trabalho enquadra-se como um estudo quantitativo descritivo de caso-controle em mulheres gestantes.

Foram selecionadas e analisadas neste trabalho gestantes hipertensas e gestantes normotensas assistidas em maternidades da região metropolitana da Grande Vitória constantes na primeira parte do projeto iniciado pela enfermeira mestre Fernanda Aldrigues Crispim. A amostra deste estudo foi constituída por 50 gestantes, sendo 30 normotensas e 20 hipertensas.

Os dados relatados nesta segunda fase do projeto foram analisados entre 2021 e 2022. A pesquisa foi desenvolvida em um hospital estadual com referência em gestação de alto risco do estado do Espírito Santo e uma maternidade municipal da Grande Vitória - ES mediante prévia autorização pelos responsáveis dos serviços.

Foi exigido aprovação do projeto pelo comitê de ética em pesquisa (CEP) com seres humanos, o qual foi cumprido.

4.2 Critérios de inclusão e exclusão

Para o presente estudo participaram gestantes hipertensas e normotensas referenciadas para trabalho de parto em duas maternidades da região metropolitana da Grande Vitória - ES. Foram incluídas no grupo hipertensas gestantes com pressão arterial maior ou igual 140/90 mmHg. Foi também constituído um grupo de gestantes normotensas para efeito de comparação.

Foram excluídas pacientes (hipertensas e normotensas) que desenvolveram outras patologias associadas no período gestacional, tais como: diabetes, doença renal, doença cardiovascular não hipertensiva, distúrbios neurológicos, doenças autoimunes, doenças tireoidianas e infecções sexualmente transmissíveis. Também foram excluídas gestantes com uso de antibióticos no período inferior a 1 mês antecedente ao parto ou durante o mesmo.

4.3 Variáveis e categorias

Foram coletadas variáveis socioeconômicas-culturais como: etnia, escolaridade, renda e prática de atividade física. As variáveis clínicas analisadas foram: comorbidade (hipertensão e índice de massa corporal), via de parto (vaginal ou cesárea), ocorrência medicamentosa e avaliação da pressão arterial sistólica e diastólica inicial (entrada das gestantes na maternidade até 48h antes do parto) e pós-parto (período de até 48h após o parto).

4.4 Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e procedimentos éticos da pesquisa

As gestantes que se enquadravam nos critérios de elegibilidade do estudo foram convidadas a assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O documento foi arquivado no laboratório do coordenador de Biopráticas localizado na Universidade Vila Velha/ES e uma cópia assinada por um dos pesquisadores competentes do estudo foi disponibilizada para aquelas pacientes que assinaram o documento. Somente após assinatura do TCLE os procedimentos de coleta de dados e protocolos foram realizados. Esse documento foi coletado por um pesquisador participante do estudo.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade de Vila velha (CEP-UVV) no dia 15 de março de 2018, com o CAAE nº 84915818.9.0000.5064 e parecer nº 2.546.427.

4.5 Questionário

Foi aplicado um questionário sobre o estado socioeconômico e cultural das gestantes recrutadas para o presente estudo. O prontuário eletrônico das pacientes também foi utilizado para análise sistemática sobre informações como alterações de exames laboratoriais, alterações em ultrassonografias, intercorrências e uso de medicamentos no parto na primeira fase do projeto.

4.6 Coleta de dados de PA

Ao dar entrada nos hospitais, as gestantes foram identificadas quanto as queixas obstétricas e seu atual histórico gestacional com internação para interrupção da gestação ou gestação saudável pontuando também o critério de exclusão. Caso as pacientes aceitassem participar da pesquisa elas assinavam o TCLE. Considerando que a hipertensão foi uma das comorbidades por nós detalhada, descrevemos a seguir, como foi mensurada.

A pressão arterial foi mensurada com aparelhos oscilométricos para evitar viés de diferenças em acuidade auditiva entre os aferidores. O procedimento ocorreu com a gestante sentada, com o braço no mesmo nível do coração e com um manguito de tamanho apropriado. Se foi consistentemente mais elevada em um braço, o braço com os maiores valores foi usado para todas as medidas. Foram considerados os valores de pressão arterial aferidas utilizando aparelho validado modelo Omron HEM-7113, semiautomático de braço.

Os valores pressóricos foram classificados de acordo com as diretrizes de 2020 da Sociedade Brasileira Cardiologia (SBC), que passou a considerar hipertensão arterial quando a pressão está igual ou maior que 130 mmHg por 80 mmHg. Antes a classificação como hipertenso dava-se quando as medidas ficavam entre 135 mmHg por 85 mmHg pela MRPA. Para as medições em consultório, os valores de referência para hipertensão continuam 140 mmHg por 90 mmHg (SBC; SBH; SBN, 2021).

4.7 Análise da microbiota do fluido vaginal

O material foi adicionado em um tubo com caldo MRS, o qual é um meio não seletivo para o crescimento de microrganismos e para a preparação de inóculos em ensaios microbiológicos. Em seguida, este material foi colocado em jarra de anaerobiose a 36°C durante 5 dias. Após o tempo decorrido, os inóculos foram colocados nas placas de Petri com as soluções específicas para crescimento de *Lactobacillus* e para crescimento de *Bifidobacterium*. Em seguida, foram incubados novamente por 5 dias para análise da presença ou ausência de crescimento de colônias. A determinação quantitativa de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e possíveis fungos filamentosos e leveduriformes foi adaptada de Mello et al (2009). Para o isolamento de *Lactobacillus* foi utilizado o Ágar Rogosa SL e para o isolamento de *Bifidobacterium* foi utilizado o Agar BSM (MELLO et al., 2009; FERRARIS et al., 2010).

4.8 Análise estatística

Foi aplicado teste de distribuição Gaussiana, quando a distribuição se mostrou gaussiana, procedemos na análise estatística com testes paramétricos. Os dados socioeconômicos e culturais foram descritos usando valores absolutos ou percentuais e feita a comparação dos dois grupos de pacientes através do qui quadrado, onde $p \leq 0,05$ (*) representa diferença estatisticamente significativa. A idade gestacional foi descrita como média \pm desvio padrão (D.P.) para comparação dos dois grupos utilizando o teste t de *Student* para amostras independentes.

Os dados de pressão arterial, falha de crescimento de bactérias (*Lactobacillus* e *Bifidobacterium*) foram avaliados por teste t de *Student*, para amostras independentes. Os resultados foram considerados significativos quando $p \leq 0,05$. As análises foram realizadas utilizando o *software* GraphPad Prism® versão 9.

5 RESULTADOS

5.1 Resultados da análise da microbiota do fluido vaginal

No grupo das hipertensas observou-se uma diminuição significativa na porcentagem de falha de crescimento de microrganismos no fluido vaginal (aproximadamente 60%), comparado com o grupo normotensas (aproximadamente 10%) conforme mostra a figura 1, gráfico A. Da mesma forma, podemos observar no grupo normotensas (~80%) um crescimento significativamente maior de *Lactobacillus* comparado com o grupo hipertensas (~40%) (figura 1, gráfico B). Além disso, o crescimento de *Bifidobacterium* foi semelhante em ambos os grupos (~20%) (figura 1, gráfico C). Juntos, estes resultados demonstram que as gestantes hipertensas apresentam alteração da microbiota vaginal e consequente estado de disbiose.

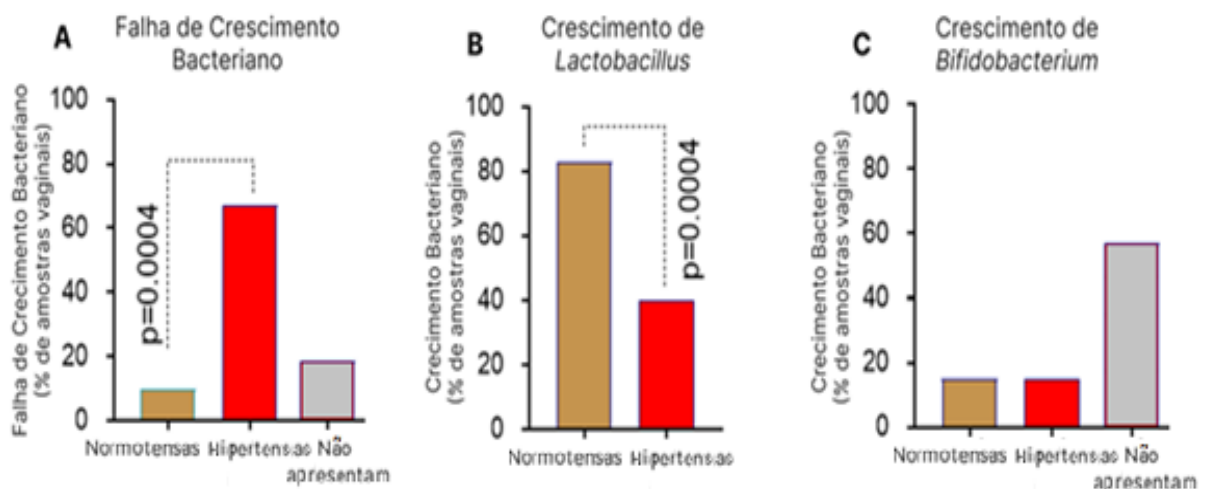


Figura 1. Crescimento de microrganismos de amostras de fluido vaginal.

Fonte: Vasquez (2021)

(A) Falha de crescimento bacteriano (B) Crescimento de *Lactobacillus* (C) Crescimento de *Bifidobacterium* de gestantes do grupo normal e grupo de alto-risco. Os dados estão expressos em porcentagem de amostras totais de cada grupo. Os resultados foram considerados significativos quando $p \leq 0,05$ (Teste t de Student).

Na figura 2, a seguir, verifica-se valores individuais das gestantes hipertensas (círculo vermelho) e normotensas (círculo azul). No lado esquerdo do gráfico temos a representação dos valores sistólico/diastólico do grupo normotensas e do lado direito valores sistólico/diastólico do grupo de gestantes hipertensas. Observa-se que tanto a pressão sistólica como a diastólica do grupo hipertenso apresentam valores dispersos deslocados para cima em relação aos valores dispersos do grupo normal.

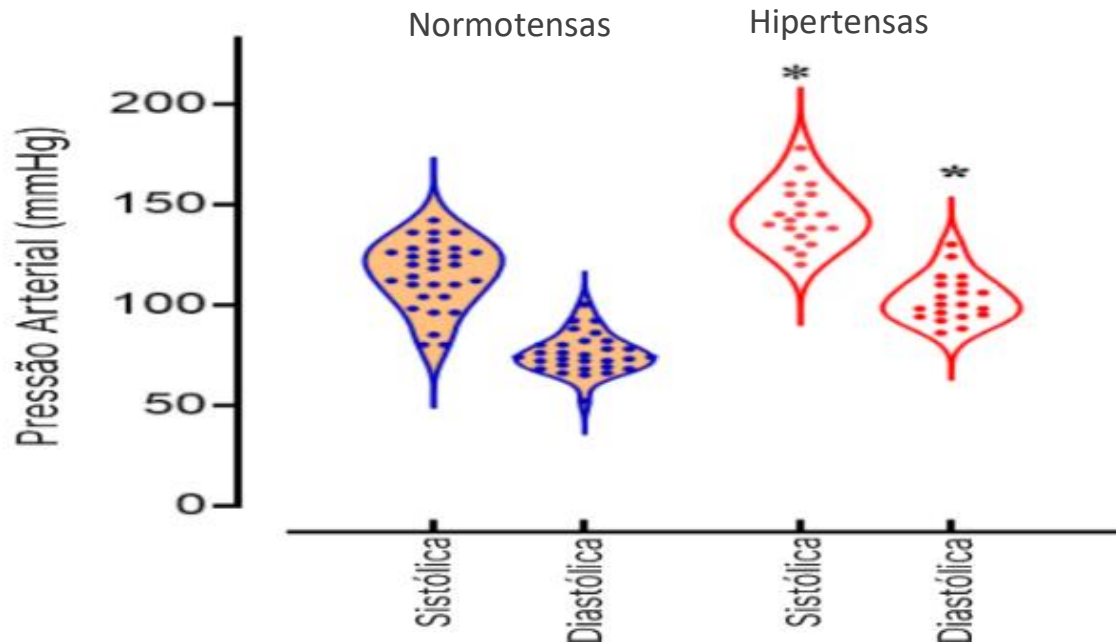


Figura 2. Pressão arterial sistólica e diastólica inicial.

Fonte: Vasquez (2022)

Os dados estão expressos em mmHg. Os resultados foram considerados significativos quando $p < 0,05$. * $p < 0,05$ comparado com gestantes do grupo normotensas (Teste t de *Student*).

Na figura 3, temos a representação de gráficos em formato de coluna que correspondem aos valores sistólicos/diastólicos referente ao período pré-parto e pós-parto. A mensuração indireta da pressão arterial das gestantes hipertensas no pré-parto foi realizada num período de 24h a 48h antes do parto com o valor médio da pressão sistólica de 142 ± 15 .

Esse valor foi significativamente maior quando comparado as gestantes normotensas que obtiveram valor médio sistólico de 116 ± 13 . Nota-se diferença de 19% entre os grupos analisados. Em relação a pressão arterial média diastólica no período pré-parto ocorreu o mesmo padrão, é observado média diastólica de 91 ± 10 para as gestantes hipertensas em comparação com as normotensas com valor médio de 73 ± 10 . O percentual de diferença também foi de 19%.

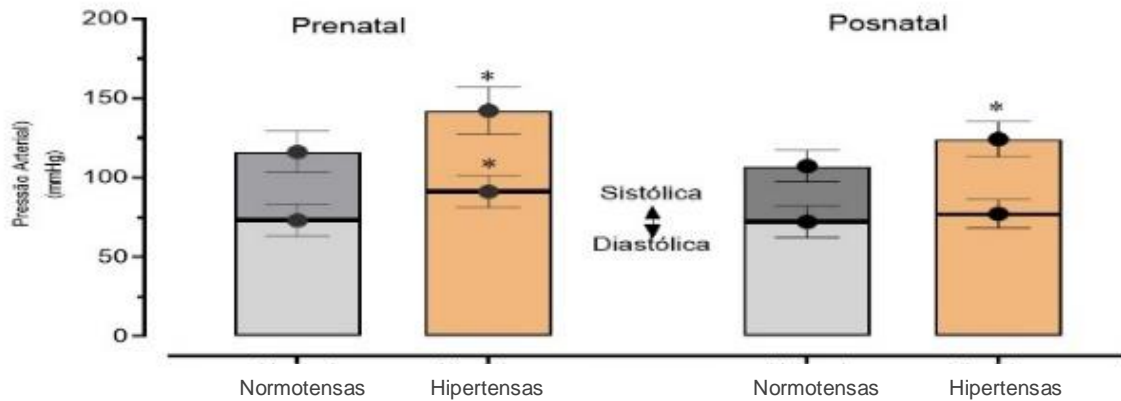


Figura 3. Pressão arterial sistólica e diastólica inicial.

Fonte: Vasquez (2021)

Os dados estão expressos em mmHg. Os resultados foram considerados significativos quando $p < 0,05$. * $p < 0,05$ comparado com gestantes do grupo normotensas (Teste t de Student).

Após o parto a pressão sistólica das gestantes hipertensas foi reduzida para uma média de 124 ± 11 enquanto nas gestantes normotensas a média foi reduzida para 107 ± 10 . Comparando os valores de pressão sistólica pré-parto e pós-parto as gestantes hipertensas apresentaram uma redução de 13% comparado as gestantes normotensas. Quando fazemos a mesma comparação com as gestantes normotensas entre pré e pós-parto a redução foi de 8mmHg. Concluimos que as gestantes hipertensas mesmo sob medicação apresentaram valores no período pré-parto significativamente maiores que as gestantes normotensas. E se observa o mesmo quadro no período pós-parto (124 versus 107). Em relação a diastólica os valores foram 77 ± 9 nas gestantes hipertensas para 72 ± 10 nas normotensas. As análises da tabela 1, correspondem aos dados contidos nas planilhas da primeira fase do estudo, com uma amostra caracterizada como gestantes do grupo normotensas (sem comorbidades, $n=30$) e gestantes hipertensas (hipertensão, $n=20$).

Conforme esperado, a média da idade gestacional das gestantes hipertensas foi significativamente menor que as gestantes não hipertensas. Isso é explicado pelo fato de que as gestantes hipertensas são de admissões por internação emergencial. Além disso, em 65% das vezes a via de parto escolhida nas gestantes hipertensas foi cirúrgica (cesariana). Quase metade (45%) das gestantes fizeram uso da medicação metildopa, medicamento comumente utilizado por gestantes. Outro dado importante levantado dos formulários, foi de que uma porcentagem maior de grávidas hipertensas não realizava atividade física ou realizavam exercícios físicos menos de 3x na semana em comparação com aquelas do grupo normotensas.

Tabela 1. Características socioeconômicas e culturais das gestantes.

	Normotensas	Hipertensas	* p
Origem étnica materna, N (%)			
Branca	19 (63,3)	4 (20)	< 0,05
Negra	5 (16,7)	11 (55)	< 0,01
Parda	6 (20)	5 (25)	< 0,01
Idade gestacional, semanas (Média Média ± D.P.)			
	40 ± 1,2	38 ± 0,7	< 0,05
Via de parto			
Vaginal (natural)	24 (80)	7 (35)	< 0,01
Cesária (cirúrgico)	6 (20)	13 (65)	<0,01
Ocorrência medicamentosa			
Emergência hipertensiva	0 (0)	6 (30)	< 0,01
Tratamento com Metildopa	0 (0)	9 (45)	< 0,01
Escolaridade			
Ensino médio	27 (90)	18 (90)	NS
Ensino superior	3 (10)	2 (10)	NS
Renda			
Desempregada	5 (16)	0 (0)	< 0,05
Um salário mínimo	10 (34)	12 (60)	< 0,01
> que um salário mínimo	15 (50)	8 (40)	< 0,01
Prática de atividade física			
Não ou ≤ 3 x na semana	8 (26)	8 (40)	< 0,05
> que 3x na semana	22 (74)	12 (60)	< 0,05

Fonte: Vasquez (2021)

Os dados estão apresentados em valor absoluto e porcentagem ou média ± desvio padrão quando necessário. *p ≤ 0,05 indica diferença estatisticamente significativa (teste de qui quadrado) ou teste t de *Student*. Abreviações: D.P.= Desvio Padrão.

6 DISCUSSÃO

A descoberta do *Lactobacillus* (*Döderlein Bacillus*) por Gustav Doderlein em 1892 o reveste na definição de habitante comum da vagina humana e gênero peça-chave da microbiota vaginal (ROGOSA; SHARPE, 1960; REDONDO et al., 1990). O *Lactobacillus* abrange mais de 130 espécies, 20 delas encontradas na vagina humana (HUANG et al., 2014). Importaneamente as comunidades vaginais saudáveis são tipicamente dominadas por apenas uma ou duas espécies, geralmente *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* ou *L. jensenii* (RAVEL et al., 2011).

Nesse cenário a manutenção de um pH baixo na vagina através da produção microbiana de ácido láctico pelo *Lactobacillus* cria um ambiente restritivo que impede a proliferação de organismos patogênicos (WIJGERT et al., 2014; FOSCHI et al., 2017). Do contrário, sua redução combinada com o aumento de diferentes espécies de bactérias anaeróbicas resulta na mudança de um ecossistema vaginal normal para uma disbiose polimicrobiana (CECCARANI et al., 2019).

Nas mulheres em estado gravídico os *Lactobacillus* na vagina grávida apresentam menor diversidade bacteriana e maior rica flora de *Lactobacillus* (ROMERO et al., 2014). Esses dados corroboram com os resultados comparado às gestantes normotensas em razão da maior estabilidade sobre a taxa de crescimento de *Lactobacillus* (80%) verificados nesse estudo. No entanto em comparação as gestantes hipertensas provocadas pelo estado inflamatório associado ao quadro de hipertensão a taxa de crescimento bacteriano foi de 40%. Também houve falha de crescimento de *Lactobacillus* sendo 80% de falha correspondente as gestantes hipertensas e 10% para as normotensas. Esses achados demonstram que fatores subjacentes do hospedeiro a exemplo da hipertensão impulsionam a modulação sobre a estrutura e dinâmica das comunidades (LATA et al., 2010; ZHANG et al., 2019).

Nota-se também impacto nos resultados dos dados que envolvem média da idade gestacional, via de parto e valores pressóricos sistólico/diastólico da pressão arterial de gestantes hipertensas comparado as normotensas em virtude da condição de doença do grupo das hipertensas. Em relação à média da idade gestacional comparada as gestantes hipertensas ($38 \pm 0,7$) e gestantes normotensas ($40 \pm 1,2$), foi pontuada diferença importante corroborando com estudos prévios que a hipertensão na gravidez pode interferir na data provável de parto e consequente risco de parto prematuro (CORRIGAN et al., 2021, KIM et al., 2017).

Conforme a literatura, o aumento da pressão arterial e a maior demanda de oxigênio em distúrbios hipertensivos produz estresse cardiovascular adicional e consequente aumento nas taxas de hospitalizações de emergência e partos cesáreos (BRAMHAM et al., 2014; BATEMAN et al., 2012; ZAGROSEK et al., 2018).

Nesse sentido, os dados coletados do presente estudo demonstraram taxa de parto cesáreo de 65% para gestantes hipertensas contra 20% das gestantes normotensas. No que tange ao dado sobre a atividade física, estudos prévios relatam que apesar dos avanços substanciais na recomendação e promoção da atividade física a fim de prevenir diversas complicações que podem ocorrer no período da gravidez, em especial, o aumento do risco de doença cardiovascular, a evidência é que a maioria das gestantes não atingem as recomendações para a prática da atividade física (DIPIETRO et al.; 2019, EVENSON et al.; 2014). Esse dado igualmente foi observado em ambos os grupos de gestantes, no entanto, as hipertensas realizam menos atividade física (40%) quando comparadas as normotensas.

A atividade física durante a gravidez também parece estar relacionada com a via pela qual o parto será realizado, onde mulheres sedentárias são mais propensas a intervenção cirúrgica (DIPETRO et al., 2019). Quando analisamos condições que possam interferir na gestação é conhecido que a composição das comunidades bacterianas vaginais e metabólitos relacionados desempenham um papel crucial na saúde materno-fetal (GUPTA et al., 2020; MARANGONI et al., 2021; NELSON et al., 2016).

Quando analisamos esses aspectos adicionados ao diagnóstico da doença hipertensiva observamos que as gestantes hipertensas tiveram uma redução significativa na idade gestacional comparado com as gestantes do grupo normotensas bem como apresentaram maior taxa de cesária.

Não houve diferença no crescimento de *Bifidobacterium* no fluido vaginal entre ambos os grupos das gestantes avaliadas. Este fato pode ser explicado, parcialmente, pelo fato de que essa população de microrganismos representa pouco mais de 3% da microbiota vaginal em mulheres saudáveis.

CONCLUSÃO

Os distúrbios no crescimento de microorganismos analisados na cultura do fluido vaginal de gestantes hipertensas é concordante com alteração da flora bacteriana e conseqüente quadro de disbiose vaginal. No entanto, o diagnóstico microbiológico padrão baseado em cultura atinge pequenas porções de numerosos microorganismos dentre os quais muitos são de difícil cultivo ou considerados não cultiváveis. Nesse sentido a capacidade de cultivo pode não ser satisfatória uma vez que pode resultar em requisitos de crescimento estritos, ou exigir combinação ideal de nutrientes, temperaturas, níveis de oxigênio e necessidade de co-cultivar parceiros com microbianos importantes. Logo, sugere-se que outros estudos sejam realizados com essa população usando outros tipos de métodos.

REFERÊNCIAS

- AAGAARD, Kjersti et al. A metagenomic approach to characterization of the vaginal microbiome signature in pregnancy. **PloS one**, v. 7, n. 6, p. 36466, 2012. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0036466>>. Acesso em: 24 ago. 2022.
- ANDERSSON, Charlotte et al. 70-year legacy of the Framingham Heart Study. **Nature Reviews Cardiology**, v. 16, n. 11, p. 687-698, 2019. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41569-019-0202-5>>. Acesso em: 27 ago. 2022.
- AGRAWAL, Akanksha; WENGER, Nanette Kass. Hypertension during pregnancy. **Current hypertension reports**, v. 22, p. 1-9, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32852628/>>. Acesso em: 8 set. 2022.
- AOUACHE, Rajaa et al. Oxidative stress in preeclampsia and placental diseases. **International journal of molecular sciences**, v. 19, n. 5, 2018. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1422-0067/19/5/1496>>. Acesso em: 2 set. 2022.
- BATEMAN, Brian Thomas et al. Prevalence, trends, and outcomes of chronic hypertension: a nationwide sample of delivery admissions. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 206, n. 2, p. 134 e1-134. e8, 2012. Disponível em: <[https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(11\)02224-1/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(11)02224-1/fulltext)>. Acesso em: 27 ago. 2022.
- BAYAR, Erna et al. The pregnancy microbiome and preterm birth. In: **Seminars in immunopathology**, 42. Springer Berlin Heidelberg, p. 487-499, 2020. <<https://link.springer.com/article/10.1007/s00281-020-00817-w>>. Acesso em: 6 ago. 2022.
- BENSCHOP, Laura et al. Future risk of cardiovascular disease risk factors and events in women after a hypertensive disorder of pregnancy. **Heart**, v. 105, n. 16, p. 1273-1278, 2019. Disponível em: <<https://heart.bmj.com/content/105/16/1273>>. Acesso em: 10 mar. 2023.
- BERTAGNOLLI, Mariane et al. Preterm birth and hypertension: is there a link? **Current hypertension reports**, v. 18, n. 28, p. 1-8, 2016. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s11906-016-0637-6>>. Acesso em: 4 set. 2022.
- BRAMHAM, Kate et al. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. **Bmj**, v. 348, 2014. Disponível em: <<https://www.bmj.com/content/348/bmj.g2301>>. Acesso em: 16 out. 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Mortalidade proporcional por grupos de causas em mulheres no Brasil em 2010 e 2019. **Boletim Epidemiológico**, v. 52, n. 29, 2021.
- CARBONE, Elvira Anna et al. A systematic review on the role of microbiota in the pathogenesis and treatment of eating disorders. **European Psychiatry**, v. 64, n. 1, p. e2, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33416044/>>. Acesso em: 16 mar. 2023.

CARVALHO, Maria Helena Catelli et al. Hipertensão arterial: o endotélio e suas múltiplas funções. **Rev Bras Hipertens**, v. 8, n. 1, p. 76-88, 2001. Disponível em: <<http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/8-1/009.pdf>>. Acesso em: 4 set. 2022.

CECCARANI, Camilla et al. Diversity of vaginal microbiome and metabolome during genital infections. **Scientific reports**, v. 9, n. 1, p. 1-12, 2019. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41598-019-50410-x>>. Acesso em: 26 ago. 2022.

CHEE, Wallace Jeng Yang; CHEW, Shu Yih; THAN, Leslie Thian Lung. Vaginal microbiota and the potential of lactobacillus derivatives in maintaining vaginal health. **Microbial cell factories**, v. 19, n. 1, 2020. Disponível em: <<https://microbialcellfactories.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12934-020-01464-4>>. Acesso em: 20 out. 2022.

CHOPRA, Sandeep; BABY, Chris; JACOB, Jubin Jaggan. Neuro-endocrine regulation of blood pressure. **Indian J Endocrinol Metab.**, v. 15, sup. 4, p. 281-288, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3230096/pdf/IJEM-15-281.pdf>>. Acesso em: 23 mar. 2022.

CHU, Susan Y. et al. Maternal obesity and risk of stillbirth: a metaanalysis. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 197, n. 3, p. 223-228, 2007. Disponível em: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(07\)00395-X/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(07)00395-X/fulltext)>. Acesso em: 3 out. 2022.

COELHO, Gabriela Diniz Pinto et al. Acquisition of microbiota according to the type of birth: an integrative review. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**. v. 19, n. 29, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34287544/>>. Acesso em: 4 out. 2022.

COOLEN, Marco J. L. et al. Characterization of microbial communities found in the human vagina by analysis of terminal restriction fragment length polymorphisms of 16S rRNA genes. **Applied and environmental microbiology**, v. 71, n. 12, p. 8729-8737, 2005. Disponível em: <<https://journals.asm.org/doi/10.1128/AEM.71.12.8729-8737.2005>>. Acesso em: 6 mar. 2023.

CORRIGAN, Lisa et al. Hypertension in pregnancy: prevalence, risk factors and outcomes for women birthing in Ireland. **Pregnancy Hypertension**, v. 24, p. 1-6, 2021. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2210778921000088?via%3Dihub>>. Acesso em: 16 out. 2022.

DEKIO, Itaru et al. Detection of potentially novel bacterial components of the human skin microbiota using culture-independent molecular profiling. **Journal of medical microbiology**, v. 54, n. 12, p. 1231-1238, 2005. Disponível em: <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jmm/10.1099/jmm.0.46075-0>>. Acesso em: 28 ago. 2022.

DIGIULIO, Daniel B. et al. Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 112, n. 35, p. 11060-11065, 2015. Disponível em: <<https://www.pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.1502875112>>. Acesso em: 5 out. 2022.

DING, Tao; SCHLOSS, Patrick D. Dynamics and associations of microbial community types across the human body. **Nature**, v. 509, n. 7500, p. 357-360, 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/nature13178>>. Acesso em: 16 out. 2022.

DIPIETRO, Loretta et al. Benefits of physical activity during pregnancy and postpartum: an umbrella review. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 51, n. 6, p. 1292, 2019. Disponível em: <10.1249/MSS.0000000000001941>. Acesso em: 4 jan. 2023.

DONDERS, Gilbert G. G. et al. Pathogenesis of abnormal vaginal bacterial flora. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 182, n. 4, p. 872-878, 2000. Disponível em: <10.1016/s0002-9378(00)70338-3>. Acesso em: 8 jan. 2023.

ESCHENBACH, David A. et al. Influence of the normal menstrual cycle on vaginal tissue, discharge, and microflora. **Clinical Infectious Diseases**, v. 30, n. 6, p. 901-907, 2000. Disponível em: <10.1086/313818>. Acesso em: 16 nov. 2022.

EVENSON, Kelly R. et al. Guidelines for physical activity during pregnancy: comparisons from around the world. **American journal of lifestyle medicine**, v. 8, n. 2, p. 102-121, 2014. Disponível em: <10.1177/1559827613498204>. Acesso em: 13 jan. 2023.

EXTERNAL RNA CONTROLS CONSORTIUM. Proposed methods for testing and selecting the ERCC external RNA controls. **BMC genomics**, v. 6, n. 1, p. 150, 2005. Disponível em: <10.1186/1471-2164-6-150>. Acesso em: 4 mar. 2023.

FONSECA, Márcia Regina Campos Costa da et al. Ganho de peso gestacional e peso ao nascer do concepto: estudo transversal na região de Jundiaí, São Paulo, Brasil. **Ciencia & saude coletiva**, v. 19, p. 1401-1407, 2014. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/csc/a/mQP44cS5KK8WpSGtZHj9sqz/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em: 6 mar. 2023.

FOSCHI, Claudio et al. Novel approaches for the taxonomic and metabolic characterization of lactobacilli: Integration of 16S rRNA gene sequencing with MALDI-TOF MS and 1H-NMR. **PLoS One**, v. 12, n. 2, p. e0172483, 2017. Disponível em: <10.1371/journal.pone.0172483>. Acesso em: 16 mar. 2023.

FOX, Chelsea; EICHELBERGER, Kacey. Maternal microbiome and pregnancy outcomes. **Fertility and sterility**, v. 104, n. 6, p. 1358-1363, 2015. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028215019652>>. Acesso em: 20 out. 2022.

FUCHS, Sandra C.; BILOLO, Andreia; POLANCZYK, Carisi A. Epidemiologia cardiovascular: o legado de sólidos estudos nacionais e internacionais. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 101, n. 2, 2013. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/abc/a/bgGPMX67VzYPrHRSQQhtTHx/>>. Acesso em: 2 nov. 2022.

GAJER, Pawel et al. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. **Science translational medicine**, v. 4, n. 132, p. 132ra52-132ra52, 2012. Disponível em: <10.1126/scitranslmed.3003605>. Acesso em: 18 ago. 2022.

GRECH, Allison et al. Maternal exposures and the infant gut microbiome: a systematic review with meta-analysis. **Gut Microbes**, v. 13, n. 1, p. 1897210, 2021. Disponível em: <[10.1080/19490976.2021.1897210](https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1897210)>. Acesso em: 12 mar. 2023.

GRICE, Elizabeth A.; SEGRE, Julia A. The human microbiome: our second genome. **Annual review of genomics and human genetics**, v. 13, p. 151-170, 2012. Disponível em: <[10.1146/annurev-genom-090711-163814](https://doi.org/10.1146/annurev-genom-090711-163814)>. Acesso em: 3 nov. 2023.

GU, Wei; MILLER, Steve; CHIU, Charles Y. Clinical metagenomic next-generation sequencing for pathogen detection. **Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease**, v. 14, p. 319-338, 2019. Disponível em: <[10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012751](https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012751)>. Acesso em: 20 out. 2022.

GUPTA, Parakriti; SINGH, Mini P.; GOYAL, Kapil. Diversity of vaginal microbiome in pregnancy: deciphering the obscurity. **Frontiers in public health**, v. 8, p. 326, 2020. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2020.00326/full>>. Acesso em: 16 mar. 2023.

GUPTA, Rajiv Kumar et al. Does being under treatment improve knowledge attitude practice for hypertension: a hospital-based study from North India. **Journal of Family Medicine and Primary Care**, v. 6, n. 2, p. 279, 2017. Disponível em: <[10.4103/2249-4863.220040](https://doi.org/10.4103/2249-4863.220040)>. Acesso em: 17 ago. 2022.

HARRISON, David G.; COFFMAN, Thomas M.; WILCOX, Christopher S. Pathophysiology of hypertension: the mosaic theory and beyond. **Circulation research**, v. 128, n. 7, p. 847-863, 2021. Disponível em: <<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.121.318082>>. Acesso em: 3 out. 2022.

HICKEY, Roxana J. et al. Understanding vaginal microbiome complexity from an ecological perspective. **Translational Research**, v. 160, n. 4, p. 267-282, 2012. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1931524412000709>>. Acesso em: 10 dez. 2022.

HUANG, Bernice et al. The changing landscape of the vaginal microbiome. **Clinics in laboratory medicine**, v. 34, n. 4, p. 747-761, 2014. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S027227121400081X>>. Acesso em: 8 out. 2022.

HUGENHOLTZ, Philip; GOEBEL, Brett M.; PACE, Norman R. Impact of culture-independent studies on the emerging phylogenetic view of bacterial diversity. **Journal of bacteriology**, v. 180, n. 18, p. 4765-4774, 1998. Disponível em: <<https://journals.asm.org/doi/10.1128/JB.180.18.4765-4774.1998>>. Acesso em:

HYMAN, Richard W. et al. Microbes on the human vaginal epithelium. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 102, n. 22, p. 7952-7957, 2005. Disponível em: <<https://www.pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.0503236102>>. Acesso em: 7 mar. 2023.

INTEGRATIVE HMP RESEARCH NETWORK CONSORTIUM. The Integrative Human Microbiome Project: dynamic analysis of microbiome-host omics profiles during periods of human health and disease. **Cell host & microbe**, v. 16, n. 3, p. 276-289, 2014. Disponível em: <[10.1016/j.chom.2014.08.014](https://doi.org/10.1016/j.chom.2014.08.014)>. Acesso em: 3 abr. 2023.

IVES, Christopher W. et al. Preeclampsia-pathophysiology and clinical presentations: JACC state-of-the-art review. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 76, n. 14, p. 1690-1702, 2020. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109720362987?via%3Dihub>>. Acesso em: 10 dez. 2022.

KALIA, Namarta; SINGH, Jatinder; KAUR, Manpreet. Microbiota in vaginal health and pathogenesis of recurrent vulvovaginal infections: a critical review. **Annals of clinical microbiology and antimicrobials**, v. 19, n. 1, p. 1-19, 2020. Disponível em: <<https://ann-clinmicrob.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12941-020-0347-4>>. Acesso em: 19 dez. 2022

KEANE, F. E. A.; ISON, C. A.; TAYLOR-ROBINSON, D. A longitudinal study of the vaginal flora over a menstrual cycle. **International journal of STD & AIDS**, v. 8, n. 8, p. 489-494, 1997. Disponível em: <<https://journals.sagepub.com/doi/10.1258/0956462971920631>>. Acesso em: 5 mar. 2023.

KIM, Sung Soo et al. Spontaneous and indicated preterm delivery risk is increased among overweight and obese women without prepregnancy chronic disease. **BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, v. 124, n. 11, p. 1708-1716, 2017. Disponível em: <<https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1471-0528.14613>>. Acesso em: 19 mar. 2023.

KRIEGER, Eduardo Moacyr et al. **Hipertensão arterial: bases fisiopatológicas e prática clínica**. São Paulo: Atheneu, 2013.

KROON, Samuel J.; RAVEL, Jacques; HUSTON, Wilhelmina M. Cervicovaginal microbiota, women's health, and reproductive outcomes. **Fertility and sterility**, v. 110, n. 3, p. 327-336, 2018. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028218305466>>. Acesso em: 10 nov. 2022.

LATA, Indu et al. Estimation of the incidence of bacterial vaginosis and other vaginal infections and its consequences on maternal/fetal outcome in pregnant women attending an antenatal clinic in a tertiary care hospital in North India. **Indian journal of community medicine: official publication of Indian Association of Preventive & Social Medicine**, v. 35, n. 2, p. 285, 2010. Disponível em: <[10.4103/0970-0218.66855](https://doi.org/10.4103/0970-0218.66855)>. Acesso em: 19 mar. 2023.

LASHEN, H.; FEAR, K.; STURDEE, D. W. Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: matched case-control study. **Human reproduction**, v. 19, n. 7, p. 1644-1646, 2004. Disponível em: <<https://academic.oup.com/humrep/article/19/7/1644/2356447?login=false>>. Acesso em: 18 mar. 2023.

LECARPENTIER, Edouard et al. Risk factors of superimposed preeclampsia in women with essential chronic hypertension treated before pregnancy. **Plos one**, v. 8, n. 5, p. e62140, 2013. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0062140>>. Acesso em: 20 nov. 2022.

LEON, Mateo G. et al. Rate of gestational diabetes mellitus and pregnancy outcomes in patients with chronic hypertension. **American journal of perinatology**, v. 33, n. 08, p. 745-750, 2016. Disponível em: <<https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0036-1571318>>. Acesso em: 29 mar. 2023.

LI, Dan et al. Vaginal microbiome analysis of healthy women during different periods of gestation. **Bioscience Reports**, v. 40, n. 7, 2020. Disponível em: <[10.1042/BSR20201766](https://doi.org/10.1042/BSR20201766)>. Acesso em: 19 mar. 2023.

LINHARES, Iara M. et al. Contemporary perspectives on vaginal pH and lactobacilli. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 204, n. 2, p. 120. e1-120. e5, 2011. <Disponível em: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(10\)00876-8/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(10)00876-8/fulltext)>. Acesso em: 7 mar. 2023.

MACINTYRE, David A. et al. The vaginal microbiome during pregnancy and the postpartum period in a European population. **Scientific reports**, v. 5, n. 1, p. 1-9, 2015. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/srep08988>>. Acesso em: 6 maio 2023.

MAGALHÃES, Elizabeth Soares da Silva et al. Pregnancy-induced hypertension, preterm birth, and cord blood adipokine levels. **European Journal of Pediatrics**, v. 179, p. 1239-1246, 2020. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s00431-020-03586-8>>. Acesso em: 5 jan. 2023.

MARANGONI, Antonella et al. New insights into vaginal environment during pregnancy. **Frontiers in Molecular Biosciences**, v. 8, p. 656844, 2021. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmolb.2021.656844/full>>. Acesso em: 22 nov. 2022.

MOURA, Escolástica Rejane Ferreira et al. Fatores de risco para síndrome hipertensiva específica da gestação entre mulheres hospitalizadas com pré-eclâmpsia. **Cogitare Enfermagem**, v. 15, n. 2, p. 250-255, 2010. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-568450>>. Acesso em: 4 maio 2023.

NELSON, Deborah B. et al. The role of the bacterial microbiota on reproductive and pregnancy health. **Anaerobe**, v. 42, p. 67-73, 2016. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1075996416300981?via%3Dihub>>. Acesso em: 22 jun. 2022.

NEVES, Josynaria Araújo; NEVES, Josyane Araújo OLIVEIRA, Rita de Cássia Meneses. Biomarcadores de função endotelial em doenças cardiovasculares: hipertensão. **Vasc Bras.**, v. 15, n. 3, p. 224-233, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/1677-5449.000316>>. Acesso em:

PAPADEMETRIOU, Vasilios et al. Hypertension in pregnancy: unanswered questions. **Current Pharmaceutical Design**, v. 27, n. 36, p. 3795-3803, 2021. Disponível em: <[10.2174/1381612827666210830091652](https://doi.org/10.2174/1381612827666210830091652)>. Acesso em: 12 jan. 2023.

PETROVA, Mariya I. et al. Lactobacillus species as biomarkers and agents that can promote various aspects of vaginal health. **Frontiers in physiology**, v. 6, p. 81, 2015. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2015.00081/full>>. Acesso em: 4 dez. 2022.

POLI-DE-FIGUEIREDO, Carlos E. et al. Hipertensão em situações especiais. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 32, p. 54-59, 2010. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/jbn/a/KWr8MVWKKD4fhHcTSzjg5Cf/?lang=pt>>. Acesso em: 4 dez. 2022.

QIN, Junjie et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. **nature**, v. 464, n. 7285, p. 59-65, 2010. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nature08821>>. Acesso em: 21 nov. 2022.

RAVEL, Jacques et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 108, supplement. 1, p. 4680-4687, 2011. Disponível em: <<https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.1002611107>>. Acesso em: 12 jun. 2022.

ROGERS, Geraint B.; CARROLL, Mary P.; BRUCE, Kenneth D. Studying bacterial infections through culture-independent approaches. **Journal of medical microbiology**, v. 58, n. 11, p. 1401-1418, 2009. Disponível em: <[10.1099/jmm.0.013334-0](https://doi.org/10.1099/jmm.0.013334-0)>. Acesso em: 23 nov. 2022.

ROGOSA, M.; SHARPE, M. Elisabeth. Species differentiation of human vaginal lactobacilli. **Microbiology**, v. 23, n. 1, p. 197-201, 1960. Disponível em: <<https://doi.org/10.1099/00221287-23-1-197>>. Acesso em: 6 maio 2023.

ROMERO, Roberto et al. The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. **Microbiome**, v. 2, n. 1, p. 1-19, 2014. Disponível em: <<http://www.microbiomejournal.com/content/2/1/4>>. Acesso em: 2 abr. 2023.

SANTIAGO, Guido Lopes dos Santos et al. **Longitudinal qPCR study of the dynamics of L. crispatus, L. iners, A. vaginae (sialidase positive) G. vaginalis, and P. bivia in the vagina**. 2012. Disponível em: <[10.1371/journal.pone.0045281](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045281)>. Acesso em: 9 out. 2022.

SAVITZ, David A. et al. Should spontaneous and medically indicated preterm births be separated for studying aetiology? **Paediatric and perinatal epidemiology**, v. 19, n. 2, p. 97-105, 2005. Disponível em: <[10.1111/j.1365-3016.2005.00637.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.2005.00637.x)>. Acesso em: 27 nov. 2022.

SEVERGNINI, Marco et al. A deep look at the vaginal environment during pregnancy and puerperium. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, p. 613, 2022. Disponível em: <[10.3389/fcimb.2022.838405](https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.838405)>. Acesso em: 19 out. 2022.

SCOTT, Georgia et al. Guidelines—similarities and dissimilarities: a systematic review of international clinical practice guidelines for pregnancy hypertension. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 226, n. 2, p. 1222-S1236, 2022. Disponível em: <[10.1016/j.ajog.2020.08.018](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.08.018)>. Acesso em: 2 abr. 2023.

SEBIRE, N. Jolly et al. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287 213 pregnancies in London. **International journal of obesity**, v. 25, n. 8, p. 1175-1182, 2001. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/0801670>>. Acesso em: 20 abr. 2023.

SBC - SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA; SBH - SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO; SBN – SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial 2020. **Arq Bras Cardiol.**, v. 116, n. 3, p. 516-658, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.36660/abc.20201238>>. Acesso em: 5 mar. 2023.

THE HUMAN MICROBIOME PROJECT CONSORTIUM. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. **Nature**, v. 486, n. 7402, p. 207-214, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3564958/>>. Acesso em: 21 nov. 2022.

VERSTRAELEN, Hans et al. Longitudinal analysis of the vaginal microflora in pregnancy suggests that *L. crispatus* promotes the stability of the normal vaginal microflora and that *L. gasseri* and/or *L. iners* are more conducive to the occurrence of abnormal vaginal microflora. **BMC microbiology**, v. 9, n. 1, p. 1-10, 2009. Disponível em: <[10.1186/1471-2180-9-116](https://doi.org/10.1186/1471-2180-9-116)>. Acesso em: 2 jun. 2022.

VAN DE WIJGERT, Janneke HHM et al. The vaginal microbiota: what have we learned after a decade of molecular characterization? **PloS one**, v. 9, n. 8, p. e105998, 2014. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0105998>>. Acesso em: 15 abr. 2023.

WOLF, Yuri I. et al. Two fundamentally different classes of microbial genes. **Nature microbiology**, v. 2, n. 3, p. 1-6, 2016. Disponível em: <[10.1038/nmicrobiol.2016.208](https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2016.208)>. Acesso em: 13 abr. 2023.

ZAGROSEK, Vera Regitz et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the task force for the management of cardiovascular diseases during pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). **European Heart Journal**, v. 39, i. 39, p. 3165–3241. 2018. Disponível em: <<https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/34/3165/5078465>>. Acesso em: 8 jun. 2022.

ZEEVI, David et al. Structural variation in the gut microbiome associates with host health. **Nature**, v. 568, n. 7750, p. 43-48, 2019. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41586-019-1065-y>>. Acesso em: 5 mar. 2022.

ZHANG, Feng et al. Alteration of vaginal microbiota in patients with unexplained recurrent miscarriage. **Experimental and therapeutic medicine**, v. 17, n. 5, p. 3307-3316, 2019. Disponível em: <[10.3892/etm.2019.7337](https://doi.org/10.3892/etm.2019.7337)>. Acesso em: 23 abr. 2023

ZHOU, Xia et al. Recent advances in understanding the microbiology of the female reproductive tract and the causes of premature birth. **Infectious diseases in obstetrics and gynecology**, v. 2010, 2010. Disponível em: <10.1155/2010/737425>. Acesso em: 15 mar. 2022.

_____. Differences in the composition of vaginal microbial communities found in healthy Caucasian and black women. **The ISME journal**, v. 1, n. 2, p. 121-133, 2007. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/ismej200712>>. Acesso em: 14 mar. 2023.