

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

**AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE OBESIDADE E DISBIOSE
VAGINAL EM GESTANTES INTERNADAS DEVIDO A ESTADO DE
EMERGÊNCIA**

RAUL EDMO TEIXEIRA AMITI

VILA VELHA-ES
SETEMBRO / 2022

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

**AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE OBESIDADE E DISBIOSE
VAGINAL EM GESTANTES INTERNADAS DEVIDO A ESTADO DE
EMERGÊNCIA**

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

RAUL EDMO TEIXEIRA AMITI

VILA VELHA-ES
SETEMBRO / 2022

Catálogo na publicação elaborada pela Biblioteca Central / UVV-ES

A516a

Amiti, Raul Edmo Teixeira.

Avaliação da associação entre obesidade e disbiose vaginal em gestantes internadas devido a estado de emergência / Raul Edmo Teixeira Amiti. – 2022.

40 f. : il.

Orientador: Elisardo Corral Vasquez.

Dissertação (mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Vila Velha, 2022.

Inclui bibliografias.

1. Farmacologia e terapêutica. 2. Hipertensão. 3. Gravidez. 4. Obesidade. I. Vasquez, Elisardo Corral. II. Universidade Vila Velha. III. Título.

CDD 616.132

RAUL EDMO TEIXEIRA AMITI

**AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE OBESIDADE E DISBIOSE
VAGINAL EM GESTANTES INTERNADAS DEVIDO A ESTADO DE
EMERGÊNCIA**

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

Aprovado em 26 de setembro de 2022.

Banca examinadora:




Dr. Thiago Melo Costa Pereira (UW)



Dra. Rafaela Aires (UFES)



Dr. Manuel Campos Toimil (USC, Espanha)



Dr. Elisardo Corral Vasquez (UVV)
(Orientador)

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	10
OBJETIVOS	16
<i>Objetivo geral.....</i>	<i>16</i>
<i>Objetivos específicos.....</i>	<i>16</i>
MATERIAIS E MÉTODOS.....	17
<i>Descrição amostral.....</i>	<i>17</i>
<i>Critérios de inclusão e de exclusão.....</i>	<i>17</i>
<i>Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).....</i>	<i>18</i>
<i>Procedimentos éticos da pesquisa.....</i>	<i>18</i>
<i>Questionário.....</i>	<i>18</i>
<i>Variáveis e categorias.....</i>	<i>18</i>
<i>Coleta de dados de PA.....</i>	<i>18</i>
<i>Coleta de dados de IMC.....</i>	<i>19</i>
<i>Análise da microbiota do fluido vaginal.....</i>	<i>19</i>
<i>Análise estatística.....</i>	<i>20</i>
RESULTADOS	21
<i>Questionário de estado socioeconômico-cultural.....</i>	<i>21</i>
<i>Pressão arterial e IMC.....</i>	<i>23</i>
<i>Análise da microbiota do fluido vaginal.....</i>	<i>24</i>
DISCUSSÃO	26
CONCLUSÃO.....	30
REFERÊNCIAS	31

RESUMO

AMITI, Raul Edmo Teixeira, Universidade Vila Velha - ES, Setembro de 2022. **Avaliação da associação entre obesidade e disbiose vaginal em gestantes internadas devido a estado de emergência.** Orientador: Elisardo Corral Vasquez.

A hipertensão e a obesidade, duas condições de risco para a gestação, estão relacionadas com complicações para a mãe e para o feto. A microbiota vaginal desempenha papel importante na saúde da mulher e da sua prole, e sofre alterações por diversos fatores durante a gravidez, principalmente por meio de hormônios. A presente dissertação foi motivada pelo estudo iniciado pela mestra Fernanda Aldrigues Crispim Silva a qual fez uma abordagem detalhada da hipertensão, mas sem levar em conta sua associação com obesidade. Portanto, o presente estudo teve como objetivo avaliar a associação entre hipertensão, obesidade e microbiota do fluido vaginal. Integraram a população do estudo, gestantes em trabalho de parto que deram entrada no Hospital Estadual Jaime dos Santos Neves ou na Maternidade Municipal de Cariacica, acrescida de gestantes atendidas no Hospital Maternidade São José. Os critérios de inclusão adotados foram: hipertensão arterial (pressão arterial $\geq 140/90$ mmHg), ou proteinúria (>300 mg) e obesidade (índice de massa corpórea (IMC) > 30 kg/m²). Todos os dados utilizados nesta dissertação tiveram consentimento anteriormente cedido (TCLE). Para as novas pacientes incluídas neste trabalho, a assinatura do TCLE foi necessária. As pacientes foram separadas em dois grupos: grupo de alto-risco (hipertensão arterial, mesmo com a pressão arterial controlada por medicamentos, e ao mesmo tempo obesidade) e um grupo de gestantes normais (pressão arterial e IMC normais). Para avaliar dados socioeconômicos-culturais foi aplicado questionário com os seguintes tópicos: origem étnica, idade gestacional em semanas, via de parto, uso de medicamentos, escolaridade, renda e prática de atividade física. Foram coletados dados antropométricos e aferição da pressão arterial sistólica e diastólica, além disso também foi realizada a coleta de amostras de fluido vaginal. Para a análise da microbiota, primeiramente foi avaliada a taxa de crescimento de microorganismos. Posteriormente, nas amostras onde houve crescimento foram feitas as quantificações de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. Para esta avaliação do crescimento bacteriano, foi realizada contagem de colônias e os resultados foram expressos em porcentagem de crescimento. Conforme esperado, pelo fato das gestantes de alto-risco terem sido emergencialmente atendidas, observamos uma idade gestacional média ($38 \pm 0,7$ semanas) menor do que o grupo normal ($40 \pm 1,2$ semanas). Estas mulheres, em sua maioria, tiveram como via de parto a cesárea (65% versus 20% do grupo controle). Por se tratarem de gestantes de alto-risco, observou-se uma maior ocorrência do uso de medicamentos, principalmente o anti-hipertensivo metildopa (45% grupo alto-risco versus 0% do grupo normal). As mulheres do grupo de alto-risco (40%) também eram mais sedentárias do que as normais (20%). O grupo alto-risco apresentou a média de pressão arterial maior (145 ± 15 mmHg sistólica e 103 ± 11 mmHg diastólica) que o grupo normal (115 ± 17 mmHg/76 \pm 9,6 mmHg). As gestantes do grupo alto-risco foram classificadas no grupo de obesidade gestacional, com IMC médio de 33 ± 8 Kg/m², enquanto as do grupo controle apresentavam IMC de $22 \pm 3,2$ Kg/m². Por fim, as gestantes obesas e hipertensas apresentaram disbiose da microbiota vaginal, evidenciada pela alta taxa de falha de crescimento bacteriano (60% contra 10% do grupo controle), e menor crescimento de *Lactobacillus* em comparação com o grupo

normal (40% contra 80% do grupo controle). Baseado na análise inédita das planilhas do projeto guarda-chuva, leva-nos concluir que a relação entre obesidade e hipertensão também pode ser associada com disbiose vaginal. No entanto, somente pode ser especulado qual parâmetro é causa e qual é consequência. Para isto, este projeto acaba de entrar na 3ª fase, na qual a microbiota intestinal das gestantes e do mecônio dos recém-nascidos será analisada. Feitas estas considerações, cabe esclarecer que os resultados aqui apresentados serão adicionados ao trabalho da mestra Fernanda Aldrigues Crispim Silva, a qual figurará como a mais importante autora discente do trabalho.

PALAVRAS-CHAVE: Obesidade. Hipertensão. Gestação. Microbiota. *Lactobacillus*.

ABSTRACT

AMITI, Raul Edmo Teixeira, Universidade Vila Velha - ES, September, 2022. **Evaluation of the association between obesity and vaginal dysbiosis in pregnant women emergently hospitalized.** Advisor: Elisardo Corral Vasquez.

Hypertension and obesity, two risk conditions for pregnancy, are related to complications for the mother and the fetus. The vaginal microbiota plays an important role in the health of women and their offspring, and is altered by several factors during pregnancy, mainly through hormones. The present dissertation was motivated by the study initiated by the master Fernanda Aldrigues Crispim Silva who made a detailed approach to hypertension, but without taking into account its association with obesity. Therefore, the present study aimed to evaluate the association between hypertension, obesity and vaginal fluid microbiota. The study population included pregnant women in labor who were admitted to the Jaime dos Santos Neves State Hospital or the Cariacica Municipal Maternity Hospital, plus pregnant women treated at the São José de Colatina Maternity Hospital. The inclusion criteria adopted were: arterial hypertension (blood pressure $\geq 140/90$ mmHg), or proteinuria (>300 mg) and obesity (body mass index (BMI) > 30 kg/m²). All data used in this dissertation had previously assigned consent. For the new patients included in this work, the signature of the free and clarified consent term was required. Patients were divided into two groups: a high-risk group (hypertension, even with blood pressure controlled by drugs, and at the same time obesity) and a group of normal pregnant women (normal blood pressure and BMI). To assess socioeconomic-cultural data, a questionnaire was applied with the following topics: ethnic origin, gestational age in weeks, mode of delivery, medication use, education, income and physical activity. Anthropometric data and measurement of systolic and diastolic blood pressure were collected, in addition to the collection of samples of vaginal fluid. For microbiota analysis, the growth rate of microorganisms was first evaluated. Subsequently, in the samples where there was growth, quantifications of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* were performed. For this evaluation of bacterial growth, colonies were counted and the results were expressed as percentage of growth. As expected, because the high-risk pregnant women were treated on emergency, we observed a mean gestational age (38 ± 0.7 weeks) lower than the normal group (40 ± 1.2 weeks). Most of these women had a cesarean as the method of delivery (65% versus 20% of the control group). As they were high-risk pregnant women, there was a higher occurrence of medication use, especially the antihypertensive methyldopa (45% high-risk group versus 0% of the normal group). Women in the high-risk group (40%) were also more sedentary than normal women (20%). The high-risk group had a higher mean blood pressure (145 ± 15 mmHg systolic and 103 ± 11 mmHg diastolic) than the normal group (115 ± 17 mmHg/ 76 ± 9.6 mmHg). Pregnant women in the high-risk group were classified in the gestational obesity group, with a mean BMI of 33 ± 8 kg/m², while those in the control group had a BMI of 22 ± 3.2 kg/m². Finally, obese and hypertensive pregnant women presented dysbiosis of the vaginal microbiota, evidenced by the high rate of bacterial growth failure (60% against 10% of the control group), and lower growth of *Lactobacillus* compared to the normal group (40% against 80% of the control group). Based on the unprecedented analysis of the umbrella project worksheets, it leads us to conclude that the relationship between obesity and hypertension can also be associated with vaginal dysbiosis. However, it can only be speculated which parameter is cause and which is

consequence. Therefore, this project has just entered the 3rd phase, in which the intestinal microbiota of pregnant women and the meconium of newborns will be analyzed. Having made these considerations, it should be clarified that the results presented here will be added to the work of master Fernanda Aldrigues Crispim Silva, who will appear as the main student author of the work.

KEYWORDS: Obesity. Hypertension. Pregnancy. Microbiota. *Lactobacillus*.

INTRODUÇÃO

As desordens metabólicas são formadas por um grupo de doenças que incluem hipertensão, obesidade, resistência à insulina e dislipidemia aterogênica, as quais são causadas tanto por fatores genéticos quanto ambientais (ROCHLANI et al., 2017). A obesidade é uma condição caracterizada pelo excesso de gordura corporal e é classificada de acordo com o Índice de Massa Corpórea (IMC) (Tabela 1). Ademais, a obesidade é uma doença metabólica multifatorial, que tem como principais fatores contribuintes para seu desenvolvimento a suscetibilidade genética, epigenética, hormônios, uso de medicamentos, estresse, distúrbios do sono e saúde mental, além de alteração da homeostase energética (ingestão calórica maior que o gasto de calorías) (SCHWARTZ et al., 2017). Esta condição é um fator de risco para o desenvolvimento de diversas outras doenças devido, principalmente, à inflamação crônica de baixo grau presente nestes pacientes. Além disso, a prevalência da obesidade vem aumentando consideravelmente nas últimas décadas (OMS, 2021), em parte, pelo aumento da ingestão de alimentos ultraprocessados e do sedentarismo (SINGH et al., 2021).

Tabela 1 – Classificação do estado nutricional de acordo com o IMC

Não gestacional	IMC (Kg/m ²)			Classificação
	1º Trimestre	2º Trimestre	3º Trimestre	
Menor que 18,5	19,9 – 20,6	20,7 – 22,6	22,7 – 25,0	Abaixo do peso
18,5 – 24,9	20,0 – 25,6	20,8 – 27,2	22,8 – 29,2	Peso Normal
25,0 – 29,9	25,0 – 30,4	25,8 – 31,7	27,4 – 33,2	Sobrepeso
Maior que 30,0	30,1 – 30,5	30,6 – 31,8	31,9 – 33,3	Obesidade

Fonte: Adaptado de Ministério da Saúde (2011).

Este aumento na prevalência da obesidade é preocupante em todas as idades, porém existe uma atenção aumentada acerca de mulheres em idade fértil, uma vez que a obesidade materna é a condição médica mais comum em mulheres durante a

idade reprodutiva (CATALANO e SHANKAR, 2017). Estima-se que cerca de 15 a 20% das mulheres já iniciam a gestação obesas (FONSECA et al., 2014). A obesidade durante a gestação causa problemas a curto e longo prazo para as mães e aos bebês. Somado a isso, estudos demonstraram que mulheres obesas tiveram uma maior incidência de aborto espontâneo (LASHEN et al., 2004), partos prematuros (SAVITZ et al., 2005) e risco de natimortalidade em sua prole (SEBIRE et al., 2001; CHU et al., 2007).

Em gestantes, a avaliação do IMC tem o propósito não apenas de caracterizar o estado nutricional da mulher, mas também o crescimento do feto de maneira indireta (OMS, 2021). Para classificação do estado nutricional da gestante, leva-se em consideração o peso e a estatura da paciente, bem como a idade gestacional (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011). É importante salientar que o valor de corte para o grupo materno de baixo peso é diferente do adotado para população em geral, em decorrência dos cuidados gestacionais para minimizar os riscos de retardo de crescimento do feto, baixo-peso ao nascer, parto prematuro e outras complicações (OMS, 2006).

A prole de gestantes com IMC alto apresenta um risco elevado de morbidade e mortalidade obstétrica, além da possibilidade de desenvolverem um quadro futuro de disfunção metabólica e obesidade infantil (BONEY et al., 2005; AUNE et al., 2014). Em adição, existe um risco aumentado da prole desenvolver alterações cognitivas, comportamentais, vasculares, gastrointestinais, imunológicas e até respiratórias (FREEDMAN et al., 2018). Dessa forma, em 2009, o *Institute of Medicine* (IOM), realizou algumas recomendações para mulheres com excesso de peso pré-gestacional. No período pré-concepção, as gestantes com excesso de peso devem ser instruídas a melhorar a qualidade da dieta, iniciar atividade física e mudar seu peso, até que se encaixem dentro dos limites considerados normais. Durante a gestação, elas devem ganhar peso dentro das novas recomendações e, no período pós-parto, deve-se estimular a amamentação materna com intuito de otimizar a saúde infantil e normalizar o peso da mãe (NELSON; MATTHEWS; POSTON, et al., 2010; BLOMBERG, 2011).

No que se refere ao peso corporal dos indivíduos, sugere-se ainda que existe uma associação entre obesidade e hipertensão arterial. Alguns aspectos podem favorecer o aparecimento da condição de hipertensão arterial nas pacientes. De

acordo com as Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial da SBC (2020), o excesso de peso parece ter uma relação direta, contínua e aparentemente linear com os níveis de pressão arterial, sendo um importante fator de risco no desenvolvimento de hipertensão. Mulheres com sobrepeso ou obesidade possuem risco aumentado de desenvolver hipertensão durante a gestação (SEBIRE et al., 2001; CALLAWAY; PRINS; CHANG, 2006; CALLAWAY; O'CALLAGHAN; MCINTYRE, 2009), com o aumento do risco diretamente relacionado ao aumento do IMC pré-gestacional (ROS et al., 1998; WEISS et al., 2004; THADHANI et al., 1999; CALLAWAY; O'CALLAGHAN; MCINTYRE, 2009). Um dos motivos dessa associação se deve ao fato de que a produção aumentada de angiotensina II em obesos ocasiona em acréscimo na reabsorção de sódio e vasoconstrição periférica, os quais contribuem para a elevação da pressão arterial (ZANELLA, 2005; BALARINI e BRAGA, 2016; AIRES et al., 2022).

A obesidade também produz alterações hemodinâmicas que resultam em aumento do débito cardíaco e de resistência vascular. Isto se deve ao aumento da frequência cardíaca e do volume sanguíneo circulante, o que resulta em débito cardíaco aumentado (POIRIER et al., 2006, CALLAWAY; O'CALLAGHAN; MCINTYRE, 2009). Ademais, a liberação de pró-fibrinogênio pelos adipócitos leva a um aumento da viscosidade plasmática; enquanto que o acúmulo de gordura perivascular contribui para o enrijecimento vascular e conseqüente resistência vascular periférica (HASLAM e JAMES, 2005; VAN GAAL; MERTENS e DE BLOCK, 2006; CALLAWAY; O'CALLAGHAN; MCINTYRE, 2009).

De modo geral, a hipertensão é um problema em aproximadamente 10% de todas as gestações (SEELY e ECKER, 2014; GUEDES-MARTINS, 2017; MAGALHÃES et al., 2020), e está atrelada a restrição do crescimento fetal e parto prematuro (BERTAGNOLLI et al., 2016; MAGALHÃES et al., 2020). Transtornos hipertensivos são uma das principais causas de morbidade fetal, podendo ocasionar em aumento nas chances de desenvolvimento de diabetes *mellitus* tipo 2, hipertensão e doenças cardiometabólicas na vida adulta (SIPOLA-LEPPÄNEN, et al., 2015; MIERZYNSKI et al., 2016; MAGALHÃES et al., 2020). Hipertensão gestacional, hipertensão crônica, pré-eclâmpsia/eclâmpsia e pré-eclâmpsia sobreposta à hipertensão crônica são os transtornos hipertensivos de maior importância na gestação (POLI-DE-FIGUEIREDO et al., 2010; LECARPENTIER et al., 2013; LEON

et al., 2016). Gestantes com hipertensão arterial crônica representam 0,9-1,5% das mulheres grávidas no mundo (STEEGERS et al., 2010; BATEMAN et al., 2012). Mundialmente, os transtornos hipertensivos são a principal causa de mortalidade materna relacionada à gestação (SHAH e GUPTA, 2019; ROCHA DE MOURA et al., 2021). Descritas como condições que são diagnosticadas a partir das 20 semanas de gestação, essas desordens não podem ser prevenidas (ROCHA DE MOURA et al., 2021). Deste modo, a identificação de fatores de risco, como a já citada obesidade, além de diabetes, idade materna acima de 40 anos, doença renal crônica, entre outros, é uma relevante tarefa obstétrica (SHAH e GUPTA, 2019; ROCHA DE MOURA et al., 2021).

Na última década tem crescido exponencialmente o número de estudos e a revelação de resultados fantásticos proporcionados pela análise da microbiota intestinal. Isto tem revolucionado a medicina e se torna cada vez mais interessante, importante e necessária a análise da microbiota intestinal em todas as doenças (PEREIRA et al., 2021). Nosso laboratório, vem se dedicando ao estudo da microbiota em diferentes estados de doenças, hipertensão experimental primária (FRIQUES et al., 2015), hipertensão dependente de Angiotensina II renovascular (MONTEIRO et al., 2020), Doença de Alzheimer (TON et al., 2020). Todavia, no presente projeto a análise de microbiota intestinal não foi feita, pois a autora da primeira fase deste projeto constatou que 100% das gestantes não evacuavam no estado laboral. Por isso, usamos como alternativa e por ser interessante, a análise do fluido vaginal.

Nas últimas décadas também vem crescendo também o interesse obstétrico na saúde da microbiota vaginal (RAVEL et al., 2011; FETTWEIS et al., 2014; SMITH e RAVEL, 2017; CHEN; LU; CHEN, 2021). Alterações na microbiota vaginal, evento chamado de disbiose, podem favorecer o estabelecimento de diversas patologias, dentre elas a vaginose bacteriana (SWIDSINSKI et al., 2013; CHEN; LU; CHEN, 2021); que já foi relacionada com parto prematuro, baixo peso ao nascer, corioamnionite, ruptura prematura de membranas amnióticas e com aborto espontâneo (HILLIER et al., 1995; SVARE et al., 2006; LEITCH e KISS, 2007; MARTÍNEZ-PEÑA; CASTRO-ESCARPULLI; AGUILERA-ARREOLA, 2013; ROMERO; DEY; FISHER, 2014; KUMARI e TEMPE, 2015).

Cerca de 9% da microbiota humana está presente no trato urogenital (SIROTA; ZAREK; SEGARS, 2014; RIGANELLI et al., 2020). Em mulheres saudáveis, as

bactérias do gênero *Lactobacillus* representam de 90 a 95% da microbiota vaginal (ANTONIO; HAWES; HILLIER, 1999; PAVLOVA et al., 2002; VÁSQUEZ et al., 2002; ZHOU et al., 2004; SHI et al., 2009). Esses microrganismos possuem a capacidade de produção de ácido láctico, peróxido de hidrogênio e substâncias probióticas (SKARIN e SYLWAN, 1986; O'HANLON; MOENCH; CONE, 2013; RIGANELLI et al., 2020). Assim, contribuem para a manutenção do pH vaginal ácido (pH 4,5) e do ambiente hostil para o crescimento e colonização de patógenos (ALDUNATE et al., 2015; TESTER e AL-GHAZZEWI, 2018; CECCARANI et al., 2019).

Outro importante gênero presente em menor quantidade na microbiota vaginal, são as *Bifidobacterium*. Existem evidências de que estas bactérias também podem produzir ácido láctico e peróxido de hidrogênio, portanto também são responsáveis pela homeostase da população de microrganismos da vagina (SCHELLENBERG et al., 2012; FREITAS e HILL, 2017). As *Bifidobacterium* também são importantes colonizadoras primárias do intestino do neonato, constituindo de 60 a 90% dos microrganismos encontrados nas fezes dos lactentes (TURRONI et al., 2008; YATSUNENKO et al., 2012; FREITAS e HILL, 2017).

A microbiota vaginal de gestantes difere de mulheres não gestantes em idade fértil (CHEN et al., 2021). Estudos apontam que, em mulheres grávidas, existe perda da diversidade e abundância de microrganismos na vagina, e isso se deve em partes pelas modificações hormonais que ocorrem nesse período (HICKEY et al., 2012, CHEN et al., 2021). Em correspondência, o sequenciamento genético de amostras de secreção vaginal mostrou que gestantes apresentam uma maior quantidade de espécies de *Lactobacillus* quando em comparação com mulheres não-gestantes (ROMERO et al., 2014; MOOSA et al., 2020).

A manutenção da homeostase da microbiota vaginal é de grande importância para a evolução saudável da mulher e do feto durante a gestação, tendo em vista os desfechos deletérios observados em casos de disbiose em gestantes. Em adição, a presença de outras comorbidades, que também representam risco para a gestante e para a prole, podem exercer influência sobre a composição da microbiota vaginal. A hipótese do presente trabalho se baseia no pressuposto de que grávidas de alto-risco, com hipertensão arterial e excesso de peso, apresentam disbiose do trato vaginal evidenciada por alterações nas populações de microrganismos, como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*.

Juntos, esses dados indicam a necessidade crescente de estudos que identifiquem possíveis relações entre as alterações supracitadas e também proponham tratamentos que possam ser implementados na rede pública de saúde. Cabe esclarecer que os resultados apresentados nesta dissertação, serão adicionados ao trabalho da mestra Fernanda Aldrigues Crispim Silva, a qual figurará como mais importante autora discente do trabalho. Visando uma publicação com os dados conclusivos, no presente trabalho foi detalhado a respeito da obesidade, associada com hipertensão arterial e seus efeitos sobre a microbiota vaginal de gestantes.

OBJETIVOS

Objetivo geral

Determinar a associação entre gestação de alto-risco, caracterizada por obesidade e hipertensão arterial, com a disbiose vaginal.

Objetivos específicos

- a) Analisar gestantes que apresentam obesidade e simultaneamente hipertensão arterial, que deram entrada emergencial para parto e relacionar com dados socioeconômico-culturais.
- b) Analisar a microbiota vaginal de gestantes que apresentavam obesidade e hipertensão arterial.

MATERIAIS E MÉTODOS

Descrição amostral

Este trabalho enquadra-se como um estudo quali-quantitativo descritivo de caso-controle em mulheres gestantes. Foram selecionadas e analisadas neste trabalho gestantes hipertensas e obesas, normotensas e de peso normal, assistidas em maternidades constantes na primeira parte do projeto.

A amostra deste estudo foi constituída por 50 gestantes: 30 mulheres normotensas e com peso normal (grupo normal) e 20 mulheres hipertensas e obesas (grupo alto-risco). Os dados relatados nesta segunda fase foram analisados entre 2021 e 2022. A pesquisa foi desenvolvida em três hospitais de referências de internação de gestantes, 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. A coleta de dados por nós realizados já foi descrita na dissertação anterior.

Crítérios de inclusão e de exclusão

Para o presente estudo, participaram gestantes hipertensas em trabalho de parto, participantes da programação de interrupção ou pós-parto e que realizaram o parto em um dos três hospitais participantes do estudo: Hospital Estadual Jaime dos Santos Neves (HEJSN), na Maternidade Municipal de Cariacica (MMC) ou no Hospital Maternidade São José (HMSJ). Foram incluídas no grupo de pacientes alto-risco, ou seja, com pressão arterial maior ou igual 140/90 mmHg ou proteinúria maior que 300mg ou sinais clínicos e laboratoriais alterados. Foi também constituído um grupo de gestantes classificadas como normotensas e utilizadas como grupo normal para efeito de comparação. Foram excluídas do estudo as 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.

Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)

As gestantes que se enquadravam nos critérios de elegibilidade do estudo foram convidadas a assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice 1) que explica a finalidade do estudo. O documento foi arquivado no laboratório do coordenador de Biopráticas 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. Nenhuma avaliação ou coleta de dados foi realizada sem a assinatura do termo pela paciente. O TCLE foi aplicado por um pesquisador participante do estudo.

Procedimentos éticos da pesquisa

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.

Questionário

Para coleta de alguns dados qualitativos e quantitativos foi aplicado um questionário sobre o estado socioeconômico-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.

Variáveis e categorias

Foram analisadas variáveis sociodemográficas como: idade, etnia, grau de instrução, profissão, hábitos de vida e estado civil. As variáveis clínicas e antropométrica analisadas foram: pressão arterial sistólica e diastólica inicial (quando deu entrada) e pós parto, peso, altura, IMC, comorbidade, prescrição medicamentosa e plano utilizado pela obstetrícia durante a gestação visando combater a obesidade.

Coleta de dados de PA

Ao dar entrada nos hospitais, as gestantes foram identificadas quanto às queixas obstétricas e seu atual histórico gestacional com internação para interrupção

da gestação e quadro pré-estabelecido de obesidade gestacional 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 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 aferidos utilizando aparelho validado para pesquisas científicas. Os valores pressóricos foram classificados de acordo com as diretrizes de 2020 da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) com valor igual ou maior de 140 sistólica e 90 diastólica: classificando assim por elevada.

Coleta de dados de IMC

Para o cálculo de IMC, foram aferidos o peso e altura em balança da marca Welmy (capacidade máxima de 200Kg), com estadiômetro (escala de 1,00 a 2,00 metros), devidamente aferidas pelo IPEM e certificada pelo INMETRO. Estes dados foram adicionados, durante a primeira fase deste projeto, ao prontuário para categorizar os pacientes seguindo os critérios estabelecidos para a classificação quanto ao estado antropométrico gestacional de acordo com a tabela de acompanhamento nutricional do Ministério da Saúde (2011).

Análise da microbiota do fluido vaginal

A análise de microbiota do fluido vaginal foi realizada no laboratório de Microbiologia da UVV, a partir da coleta da amostra utilizando *swab* para a realização do esfregaço. O material foi adicionado em um tubo com caldo MRS, 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).

Análise estatística

Os dados socioeconômicos-culturais foram descritos em número total e porcentagem e comparados por teste de qui quadrado, onde $p \leq 0,05$ (*) representa diferença estatisticamente significativa. A idade gestacional foi descrita como média \pm desvio padrão (D.P.) e foi comparada utilizando teste t de *Student*.

Foi aplicado teste de distribuição Gaussiana, quando a distribuição se mostrou gaussiana, nós procedemos a análise estatística com testes paramétricos. Os dados de pressão arterial, índice de massa corpórea, falha de crescimento de bactérias, e crescimento de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* foram avaliados por teste t de *Student*, para amostras independentes, por se tratar de dois grupos (controle e alto-risco). Os resultados foram considerados significativos quando $p \leq 0,05$ (*). As análises foram realizadas utilizando o *software* GraphPad Prism ® versão 9.

RESULTADOS

Questionário de estado socioeconômico-cultural

As análises a seguir correspondem aos dados contidos nas planilhas da primeira fase do estudo, tendo uma amostra caracterizada como gestantes do grupo normal (sem comorbidades, n=30) e de alto-risco (hipertensão e obesidade, n=20). Conforme esperado, a média da idade gestacional do grupo alto-risco foi menor que a das gestantes do grupo normal. Isso é explicado pelo fato de que as gestantes do grupo alto-risco são admitidas por internação de urgência. Além disso, em 65% das vezes a via de parto escolhida nas gestantes do grupo alto-risco foi cirúrgica (cesariana). Houve uma ocorrência de uso de medicamento maior nas grávidas de alto-risco do que nas do grupo normal, onde 30 % das mulheres do grupo alto-risco utilizavam medicamentos contra infecção urinária, assim como 30% também usavam medicamentos de emergência hipertensiva. Quase metade (45%) das mulheres do grupo alto-risco faziam uso do medicamento metildopa, um anti-hipertensivo comumente utilizado por gestantes. Outro dado importante levantado dos formulários, foi de que uma porcentagem maior de grávidas do grupo alto-risco não realizavam atividade física ou realizavam exercícios físicos menos de 3x na semana em comparação com aquelas do grupo normal.

Tabela 1 - Características socioeconômicas-culturais das gestantes

	Normal (n=30)	Alto-Risco (n=20)	* p
Origem étnica materna, N (%)			
Branca	9 (30)	10 (50)	< 0,05
Negra	15 (50)	5 (25)	< 0,01
Parda	6 (20)	5 (25)	NS
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			
Infecção urinária	4 (13)	6 (30)	< 0,01
Tratamento com antibióticos	4 (13)	5 (25)	<0,05
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

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.

Pressão arterial e IMC

As gestantes incluídas na pesquisa foram classificadas de acordo com o seu índice de massa corporal e com a média da pressão arterial. Foram considerados como valores de referência para o IMC os dados de controle antropométrico e controle nutricional do Ministério da Saúde (2011). Como referência para as medições de pressão arterial, adotou-se as diretrizes da SBC (2020). As gestantes incluídas no grupo normal não apresentavam nenhuma comorbidade, ou seja, níveis pressóricos e IMC dentro dos padrões normais, enquanto as gestantes que apresentaram estes mesmos dois parâmetros acima do normal, foram enquadradas no grupo alto-risco.

A figura 1 é um gráfico no formato de violino o qual permite uma análise com mais detalhes dos dados individuais das gestantes. Conforme se nota, todas as pacientes que foram classificadas como normais têm valores máximos de IMC de 29,9 Kg/m², havendo uma compactação da distribuição dos dados. Enquanto isso, nas gestantes de alto-risco, nota-se que os valores mínimos estão na faixa de 30 Kg/m² e percebe-se também uma dispersão muito grande dos valores. A média dos valores de IMC das gestantes do grupo normal foi de 22±3,2 Kg/m² e variou entre 15 e 28 Kg/m². Enquanto que no grupo alto-risco, a média dos valores de IMC foi de 33±8 Kg/m² e os valores tiveram grande variabilidade em torno da tendência central indo de 24 a 52 Kg/m².

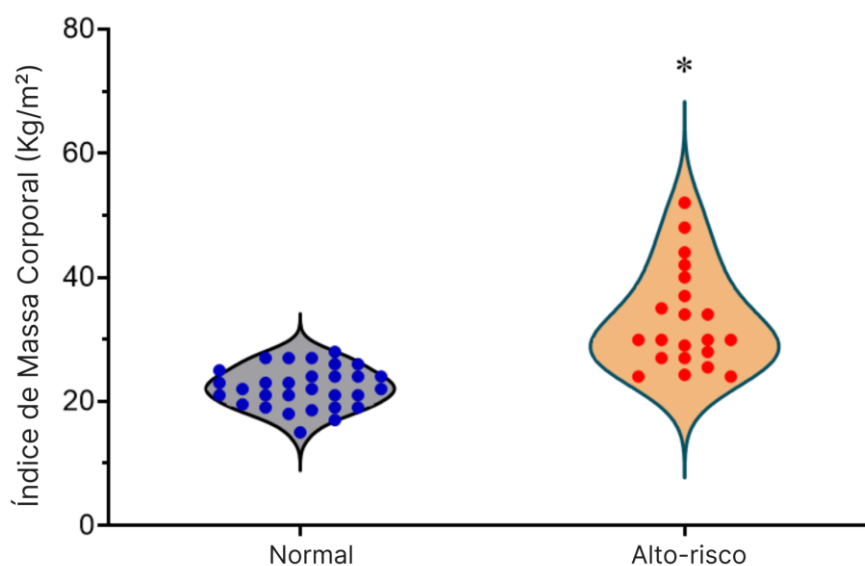


Figura 1 - Índice de massa corporal da população estudada. Os dados são expressos em Kg/m². Os resultados foram considerados significativos quando $p \leq 0,05$. * $p \leq 0,05$ comparado com gestantes do grupo normal (Teste t de *Student*).

A distribuição das gestantes acerca da pressão arterial sistólica e diastólica está exposta na figura 2. A média da pressão arterial sistólica do grupo de alto-risco (145 ± 15 mmHg) é maior ($p < 0,05$) do que a média da pressão arterial sistólica do grupo normal (115 ± 17 mmHg). O mesmo se observa sobre a pressão arterial diastólica ($p < 0,05$), que no grupo normal foi de $76 \pm 9,6$ mmHg e no grupo alto-risco foi de 103 ± 11 mmHg. Levando em consideração os valores indicados pela SBC (2020) para a pressão arterial em adultos, de pressão sistólica menor que 120 mmHg e pressão diastólica menor que 80 mmHg, as gestantes do grupo alto-risco apresentam hipertensão.

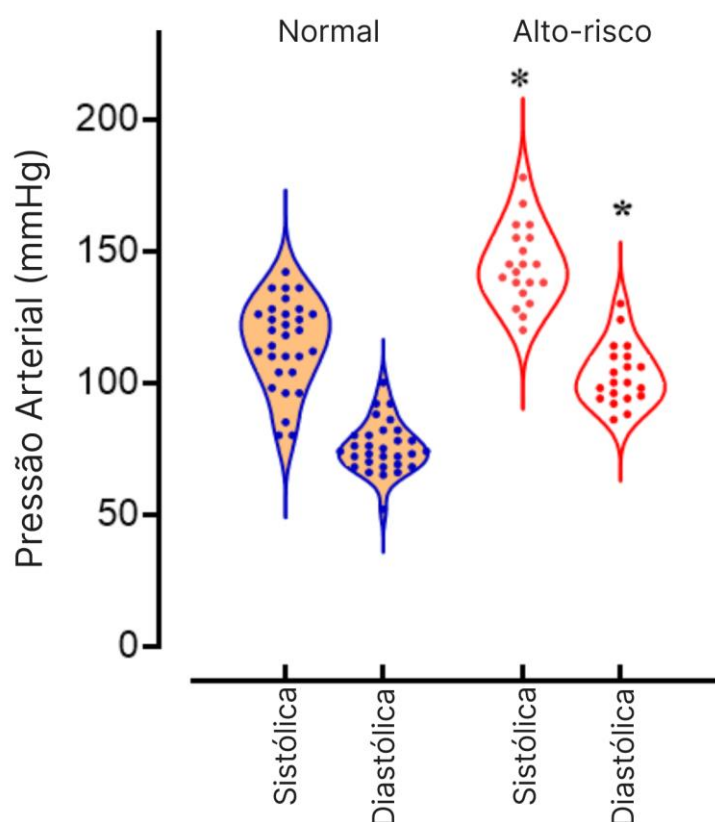


Figura 2 - Pressão arterial em grávidas obesas. Os dados estão expressos em mmHg. Os resultados foram considerados significativos quando $p < 0,05$. * $p < 0,05$ comparado com gestantes do grupo normal (Teste t de *Student*).

Análise da microbiota do fluido vaginal

No grupo normal observamos uma diminuição significativa na porcentagem de falha de crescimento de microrganismos no fluido vaginal (aproximadamente 10%)

comparado com o grupo de alto-risco (aproximadamente 60%) (Figura 3A). Isto é, no grupo de alto-risco demonstrou-se uma maior porcentagem amostral em que não houve crescimento bacteriano. Da mesma forma, pudemos observar no grupo normal (~80%) um crescimento significativamente maior de *Lactobacillus* comparado com o grupo de alto-risco (~40%) (Figura 3B). Além disso, o crescimento de *Bifidobacterium* foi semelhante em ambos os grupos (~20%) (Figura 3C). Juntos, estes resultados demonstram que as gestantes obesas e hipertensas, classificadas como alto-risco, tem uma disbiose da microbiota vaginal.

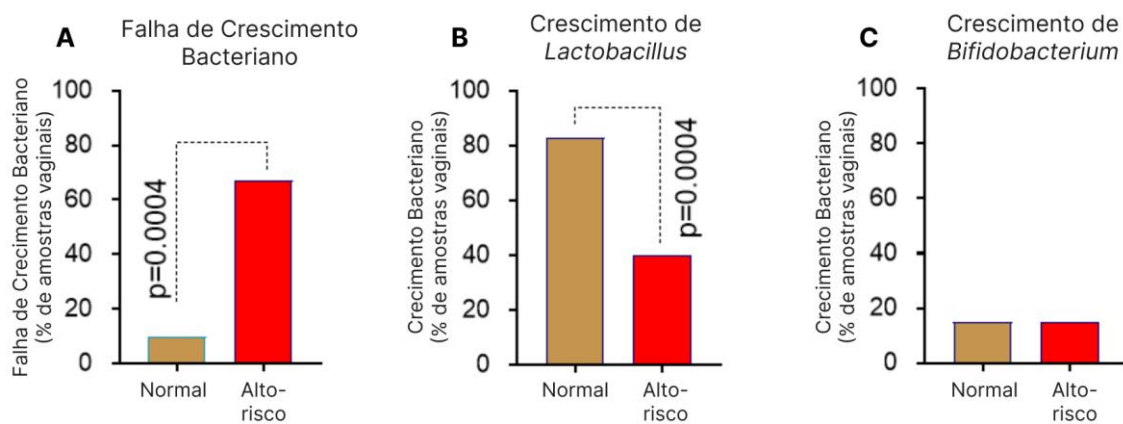


Figura 3. Crescimento de microrganismos de amostras de fluido vaginal. (A) Falha de crescimento bacteriano (B) Crescimento de *Lactobacillus* (C) Crescimento de *Bifidobacterium* de gestantes do grupo normal e grupo de alto-risco. Os dados estão expressos em porcentagem de amostras totais de cada grupo. Os resultados foram considerados significativos quando $p \leq 0,05$ (Teste t de Student).

DISCUSSÃO

Trabalhos que avaliam a composição da microbiota vaginal em mulheres grávidas de alto-risco permanecem escassos. Além disso, a influência de fatores como obesidade e hipertensão arterial na disbiose da microbiota vaginal em gestantes continua pouco explorada. Os resultados encontrados no presente trabalho apontam alterações no crescimento de *Lactobacillus* e de *Bifidobacterium* em amostras de fluido vaginal de mulheres grávidas de alto-risco.

As mulheres inseridas no grupo alto-risco apresentavam dois fatores de risco para a gravidez, hipertensão arterial e excesso de peso. Nossos resultados demonstraram que a idade gestacional das grávidas do grupo de alto-risco foi menor do que das gestantes do grupo normal, tendo uma média de $38\pm 0,7$ semanas, corroborando com os trabalhos da literatura, que apontam que mulheres com sobrepeso e obesidade têm risco aumentado de terem um parto prematuro (MADAN et al., 2010; MCDONALD et al., 2010; CNATTINGIUS et al., 2013; KIM et al., 2017). Existem algumas condições, como excesso de peso e hipertensão arterial, que aumentam os riscos de parto prematuro, aborto espontâneo, natimorto e parto prematuro espontâneo (SCHUMMERS et al., 2015; DECLERCQ et al., 2016; CATALANO e SHANKAR, 2017). Os fatores sobrepeso e obesidade elevam as chances de desenvolvimento de complicações durante a gravidez, como por exemplo diabetes *mellitus* gestacional ou distúrbios hipertensivos (KIM et al., 2010). Além do fator sobrepeso ter influência sobre a prematuridade do parto, hipertensão arterial também pode interferir na idade gestacional. Sabe-se que mulheres que são diagnosticadas com hipertensão arterial na gravidez são 3,7 vezes mais propensas a entrarem em trabalho de parto precocemente e a terem parto prematuro (CORRIGAN et al., 2021).

Ademais, a prática de atividade física durante a gravidez parece exercer efeito sobre a prematuridade do parto (DIPETRO et al., 2019). Em nosso trabalho, observamos que as gestantes de alto-risco realizam menos atividade física e possuem idade gestacional menor do que as gestantes do grupo normal. Estudos sugerem que gestantes pouco ativas têm um aumento do risco de parto prematuro (THANGARATINAM et al., 2012; MUKTABHANT et al., 2015; DI MASCIO et al., 2016; YU et al., 2017; ZHENG et al., 2017).

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 necessitarem de intervenção cirúrgica (DIPETRO et al., 2019). As gestantes de alto-risco tiveram maior necessidade de intervenção cirúrgica para a realização do parto (cesárea), do que mulheres do grupo normal. Weiss et al. (2017) demonstraram, assim como em nosso estudo, que mulheres com excesso de peso apresentam uma taxa de cesariana maior que mulheres de peso normal. Por outro lado, gestantes do grupo normal relataram praticar mais atividade física e apresentaram maior índice de parto vaginal do que as do grupo alto-risco. Em conjunto, nossos dados corroboram com estudos prévios, onde demonstraram que gestantes mais ativas têm menos necessidade de intervenção cirúrgica na hora do parto (HAN; MIDDLETON; CROWTHER, 2012; THANGARATINAM et al., 2012; MUKTABHANT et al., 2015; WIEBE et al., 2015; DI MASCIO et al., 2016). Gestantes que praticam atividade física possuem aumento na função endotelial, na angiogênese e na rigidez arterial (WITVROUWEN et al., 2020).

Além do sobrepeso, o fato das mulheres do grupo de alto-risco serem hipertensas também tem influência na via de parto. Taxas de cesariana em mulheres sem diagnóstico de distúrbios hipertensivos durante a gravidez (DHDG) são menores do que em mulheres com DHDG. Em estudo recente, publicado por Corrigan et al. (2021), os autores relataram que as taxas de cesariana de mulheres sem DHDG foram de 31,4% e em mulheres diagnosticadas com DHDG varia de 45,4% a 91,1%. As maiores taxas de cesariana estão relacionadas também com diagnóstico de pré-eclâmpsia, quadro desenvolvido em consequência da hipertensão arterial em mulheres grávidas (CORRIGAN et al., 2021).

Quando analisamos condições que possam interferir na gestação, é preciso considerar e estar atento a outros aspectos da saúde da mulher gestante, como por exemplo a saúde da microbiota vaginal. A hipertensão arterial e o excesso de peso são fatores que têm influência sobre a microbiota vaginal de mulheres (PAIVA et al., 2012). O IMC elevado pré-gestacional já foi associado com infecção urinária e infecção do trato genital em um estudo populacional de coorte retrospectivo (SEBIRE et al., 2001). Nós observamos que uma porcentagem maior de gestantes de alto-risco faziam uso de medicamentos contra infecção urinária e/ou usavam algum tipo de antibiótico. Estes dados podem explicar, pelo menos em parte, o motivo de

observarmos uma porcentagem maior de amostras de fluido vaginal com falha de crescimento no grupo de alto-risco. Uma vez que essas gestantes utilizavam medicamentos com propriedades antibacterianas, a microbiota vaginal também é afetada. Inclusive, a alteração na flora vaginal, diminuição do número de bactérias *Lactobacillus*, leva ao aumento de chance do desenvolvimento de infecções do trato urinário (SCHWEBKE, 2003; TUROVSKIY; SUTYAK NOLL; CHIKINDAS, 2011; ISHIMWE, 2021).

A falha no crescimento bacteriano da cultura do fluido vaginal encontrada em gestantes do grupo de alto-risco corrobora com os dados anteriores que demonstram que a obesidade é um importante fator que leva a disbiose vaginal e consequentemente desenvolvimento de infecções (RAGLAN et al., 2021). É importante citar que distúrbios no crescimento de microrganismos no trato vaginal pode desencadear uma infecção intrauterina ascendente, vaginose bacteriana (SCHWEBKE, 2003; TUROVSKIY; SUTYAK NOLL; CHIKINDAS, 2011) e inflamação (AMABEBE; ANUMBA, 2018), além de facilitar a transmissão de infecções sexualmente transmissíveis (ANTONIO; HAWES; HILLIER, 1999; GILLET et al., 2011). Além disso, alterações na microbiota vaginal são associadas com o aumento de chances de aborto espontâneo e parto prematuro (LATA et al., 2010; ZHANG et al., 2019). Estes dados corroboram com os nossos achados, onde observamos que as gestantes de alto-risco tiveram uma redução significativa na idade gestacional comparado com as gestantes do grupo normal, bem como tiveram uma taxa maior de cesárias.

Não houve diferença no crescimento de *Bifidobacterium* no fluido vaginal entre ambos os grupos de 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. Em contrapartida, os *Lactobacillus* representam 90% da comunidade de bactérias presentes no trato urogenital (DUNLOP et al., 2021). Logo, possíveis alterações causadas pelo uso de antibióticos, que encontramos nas gestantes do grupo de alto-risco, podem não ser significativas sobre o crescimento de *Bifidobacterium*, uma vez que esse gênero não representa quantidade expressiva na microbiota vaginal (CECCARANI, 2019).

Juntamente com a falha de crescimento encontrado nas gestantes do grupo de alto-risco, observamos um crescimento diminuído de *Lactobacillus*. A diminuição de

Lactobacillus no trato vaginal pode permitir o crescimento de bactérias anaeróbicas (MARTIN et al., 1999; SCHWEBKE et al., 2003; TUROVSKIY; SUTYAK NOLL; CHIKINDAS, 2011) por diversos motivos. Os *Lactobacillus* são os principais mantenedores do pH vaginal pela produção de lactato. O pH ácido vaginal torna o ambiente inóspito para o crescimento de possíveis microrganismos patogênicos (BOSKEY et al., 2001; KAEWSRICHAN et al., 2006). Somado a isso, existem espécies de *Lactobacillus* que são produtoras de peróxido de hidrogênio, que por sua vez tem um importante papel em inibir o crescimento de patógenos (REDONDO-LOPEZ; COOK; SOBEL, 1990; GUPTA et al., 1998; VALORE et al., 2002). Além disso, por estarem em uma quantidade maior no trato vaginal, os *Lactobacillus* competem por locais de fixação de células epiteliais com outros microrganismos e estimulam o sistema imunológico local (RÖNNQVIST; FORSGREN-BRUSK; GRAHN-HÅKANSSON, 2006). Levando em consideração que as gestantes do grupo de alto-risco têm uma maior ocorrência do uso de medicamentos para infecção urinária, e as mesmas apresentam uma diminuição de crescimento de *Lactobacillus*, podemos sugerir que a disbiose vaginal está relacionada com a instalação de bactérias patogênicas na vagina.

Juntos, esses dados indicam que gestantes de alto-risco apresentam uma desordem na microbiota vaginal, o que sugere um quadro de disbiose. Além disso, pode-se sugerir que a disbiose no trato vaginal pode levar a complicações na gestação como prematuridade e maior necessidade de intervenção cirúrgica para o parto.

CONCLUSÃO

Gestantes com hipertensão arterial e excesso de peso são classificadas como grupo de alto-risco, apresentando uma maior chance de desenvolver desfechos negativos para si mesma e para o feto. Além disso, a saúde do trato urogenital da mulher grávida associa-se também com a saúde do feto e condições da gestação. Este trabalho traz evidências de que o excesso de peso e a hipertensão arterial estão relacionados a um quadro de disbiose vaginal em mulheres grávidas, exercendo influência sobre idade gestacional e a necessidade de intervenção cirúrgica no momento do parto. A prática de atividade física também parece ter efeito sobre a idade gestacional e via de parto submetida. O aumento da falha de crescimento bacteriano e diminuição de *Lactobacillus* na microbiota vaginal das mulheres de alto-risco parece estar relacionada com os fatores de risco supracitados.

REFERÊNCIAS

- AIRES, R.; AMORIM, F. G.; CÔCO, L. Z.; CONCEIÇÃO, A. P.; ZANARDO, T. E. C.; TAUFNER, G. H.; NOGUEIRA, B. V.; VASQUEZ, E. C.; PEREIRA, T. M. C.; CAMPAGNARO, B. P.; MEYRELLES, S. S. Use of kefir peptide (Kef-1) as an emerging approach for the treatment of oxidative stress and inflammation in 2K1C mice. *Food & function*, v. 13, n. 4, p. 1965-1974, 2022.
- ALDUNATE, M.; SRBINOVSKI, D.; HEARPS, A. C.; LATHAM, C. F.; RAMSLAND, P. A.; GUGASYAN, R.; CONE, R. A.; TACHEDJIAN, G. Antimicrobial and immune modulatory effects of lactic acid and short chain fatty acids produced by vaginal microbiota associated with eubiosis and bacterial vaginosis. *Frontiers in physiology*, v. 6, p. 164, 2015.
- AMABEBE, E.; ANUMBA, D. The Vaginal Microenvironment: The Physiologic Role of *Lactobacilli*. *Frontiers in medicine*, v. 5, p. 181, 2018.
- ANTONIO, M. A.; HAWES, S. E.; HILLIER, S. L. The identification of vaginal *Lactobacillus* species and the demographic and microbiologic characteristics of women colonized by these species. *The Journal of infectious diseases*, v. 180(6), p.1950–1956, 1999.
- AUNE, D.; SAUGSTAD, O. D.; HENRIKSEN, T.; TONSTAD, S. Maternal body mass index and the risk of fetal death, stillbirth, and infant death: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, v. 311, n. 15, p. 1536–1546, 2014.
- BALARINI, C. M.; BRAGA, V. A. Editorial: New Translational Insights on Metabolic Syndrome: Obesity, Hypertension, Diabetes and Beyond. *Frontiers in physiology*. v. 7, p. 229, 2016.
- BATEMAN, B. T.; BANSIL, P.; HERNANDEZ-DIAZ, S.; MHYRE, J. M.; CALLAGHAN, W. M.; KUKLINA, E. V. 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.e1348, 2012.
- BERTAGNOLLI, M.; LUU, T. M.; LEWANDOWSKI, A. J.; LEESON, P.; NUYT, A. M. Preterm Birth and Hypertension: Is There a Link?. *Current hypertension reports*, v. 18, n. 4, p. 28, 2016.
- BISI MOLINA, M.; CUNHA, R.; HERKENHOFF, L. F.; MILL, J. G. Hipertensão arterial e consumo de sal em população urbana. *Revista de Saúde Pública*, v. 37, n. 6, p. 743-750, 2003.
- BLOMBERG, M. Maternal and neonatal outcomes among obese women with weight gain below the new Institute of Medicine recommendations. *Obstetrics and gynecology*, v. 117, n. 5, p. 1065–1070, 2011.

BONEY, C. M.; VERMA, A.; TUCKER, R.; VOHR, B. R. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics*, v. 115, n. 3, p. e290–e296, 2005.

BOSKEY, E. R.; CONE, R. A.; WHALEY, K. J.; MOENCH, T. R. Origins of vaginal acidity: high D/L lactate ratio is consistent with bacteria being the primary source. *Human reproduction (Oxford, England)*, v. 16, n. 9, p. 1809–1813, 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Orientações para a coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde : Norma Técnica do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional - SISVAN / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília : Ministério da Saúde, 2011. 76 p.

CALLAWAY, L. K.; PRINS, J. B.; Chang, A. M.; McIntyre, H. D. The prevalence and impact of overweight and obesity in an Australian obstetric population. *The Medical journal of Australia*, v. 184, n. 2, p. 56–59, 2006.

CALLAWAY, L. K., O'CALLAGHAN, M., & MCINTYRE, H. D. Obesity and the hypertensive disorders of pregnancy. *Hypertension in pregnancy*, v. 28, n. 4, p. 473–493, 2009.

CATALANO, P. M.; SHANKAR, K. Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child. *BMJ (Clinical research ed.)*, v. 356, n. j1, 2017.

CECCARANI, C.; FOSCHI, C.; PAROLIN, C.; D'ANTUONO, A.; GASPARI, V.; CONSOLANDI, C.; LAGHI, L.; CAMBONI, T.; VITALI, B.; SEVERGNINI, M.; MARANGONI, A. Diversity of vaginal microbiome and metabolome during genital infections. *Scientific reports*, v. 9, n. 1, p. 14095, 2019.

CHEN, X.; LU, Y.; CHEN, T.; LI, R. The Female Vaginal Microbiome in Health and Bacterial Vaginosis. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, v. 11, p. 631972, 2021.

CHU, S. Y.; KIM, S. Y.; LAU, J.; SCHMID, C. H.; DIETZ, P. M.; CALLAGHAN, W. M.; CURTIS, K. M. Maternal obesity and risk of stillbirth: a metaanalysis. *American journal of obstetrics and gynecology*, v. 197, n. 3, p. 223–228, 2007.

CNATTINGIUS, S.; VILLAMOR, E.; JOHANSSON, S.; EDSTEDT BONAMY, A. K.; PERSSON, M.; WIKSTRÖM, A. K.; GRANATH, F. Maternal obesity and risk of preterm delivery. *JAMA*, v. 309, n. 22, p. 2362–2370, 2013.

CORRIGAN, L.; O'FARRELL, A.; MORAN, P.; DALY, D. Hypertension in pregnancy: Prevalence, risk factors and outcomes for women birthing in Ireland. *Pregnancy hypertension*, v. 24, p. 1–6, 2021.

DECLERCQ, E.; MACDORMAN, M.; CABRAL, H.; STOTLAND, N. Prepregnancy body mass index and infant mortality in 38 States U.S. 2012–2013. *Obstetrics and Gynecology*. v. 127, n. 2, p. 279–287, 2016.

DI MASCIO, D.; MAGRO-MALOSSO, E. R.; SACCONI, G.; MARHEFKA, G. D.; BERGHELLA, V. Exercise during pregnancy in normal-weight women and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *American journal of obstetrics and gynecology*, v. 215, n. 5, p. 561–571, 2016.

DIPIETRO, L.; EVENSON, K. R.; BLOODGOOD, B.; SPROW, K.; TROIANO, R. P.; PIERCY, K. L.; VAUX-BJERKE, A.; POWELL, K. E.; 2018 PHYSICAL ACTIVITY GUIDELINES ADVISORY COMMITTEE. Benefits of Physical Activity during Pregnancy and Postpartum: An Umbrella Review. *Medicine and science in sports and exercise*, v. 51, n. 6, p. 1292–1302, 2019.

DUNLOP, A. L.; SATTEN, G. A.; HU, Y. J.; KNIGHT, A. K.; HILL, C. C.; WRIGHT, M. L.; SMITH, A. K.; READ, T. D.; PEARCE, B. D.; & CORWIN, E. J. . Vaginal Microbiome Composition in Early Pregnancy and Risk of Spontaneous Preterm and Early Term Birth Among African American Women. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, v. 11, p. 641005, 2021.

FERRARIS, L.; AIRES, J.; WALIGORA-DUPRIET, A. J.; BUTEL, M. J. New selective medium for selection of bifidobacteria from human feces. *Anaerobe*, v. 16, n. 4, p. 469–471, 2010.

FETTWEIS, J. M.; BROOKS, J. P.; SERRANO, M. G.; SHETH, N. U.; GIRERD, P. H.; EDWARDS, D. J.; STRAUSS, J. F.; THE VAGINAL MICROBIOME CONSORTIUM; JEFFERSON, K. K.; BUCK, G. A. Differences in vaginal microbiome in African American women versus women of European ancestry. *Microbiology (Reading, England)*, v. 160, n. 10, p. 2272–2282, 2014.

FONSECA, M. R.; LAURENTI, R.; MARIN, C. R.; TRALDI, M. C. Ganho de peso gestacional e peso ao nascer do concepto: estudo transversal na região de Jundiá, São Paulo, Brasil. *Ciencia & saude coletiva*, v. 19, n. 5, p. 1401–1407, 2014.

FREEDMAN, D. S.; LAWMAN, H. G.; GALUSKA, D. A.; GOODMAN, A. B.; BERENSON, G. S. Tracking and Variability in Childhood Levels of BMI: The Bogalusa Heart Study. *Obesity (Silver Spring)*, v. 26, n. 7, p. 1197-1202, 2018.

FREITAS, A. C.; HILL, J. E. Quantification, isolation and characterization of Bifidobacterium from the vaginal microbiomes of reproductive aged women. *Anaerobe*, v. 47, n. 1, p. 45–156, 2017.

FRIQUES, A. G.; ARPINI, C. M.; KALIL, I. C.; GAVA, A. L.; LEAL, M. A.; PORTO, M. L.; NOGUEIRA, B. V.; DIAS, A. T.; ANDRADE, T. U.; PEREIRA, T. M.; MEYRELLES, S. S.; CAMPAGNARO, B. P.; VASQUEZ, E. C. Chronic administration of the probiotic kefir improves the endothelial function in spontaneously hypertensive rats. *Journal of translational medicine*, v. 13, p. 390, 2015

From the American Association of Neurological Surgeons (AANS), American Society of Neuroradiology (ASNR), Cardiovascular and Interventional Radiology Society of Europe (CIRSE), Canadian Interventional Radiology Association (CIRA), Congress of Neurological Surgeons (CNS), European Society of Minimally Invasive Neurological

Therapy (ESMINT), European Society of Neuroradiology (ESNR), European Stroke Organization (ESO), Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI), Society of Interventional Radiology (SIR), Society of NeuroInterventional Surgery (SNIS), and World Stroke Organization (WSO), SACKS, D., BAXTER, B., CAMPBELL, B., CARPENTER, J. S., COGNARD, C., DIPPEL, D., EESA, M., FISCHER, U., HAUSEGGER, K., HIRSCH, J. A., SHAZAM HUSSAIN, M., JANSEN, O., JAYARAMAN, M. V., KHALESSI, A. A., KLUCK, B. W., LAVINE, S., MEYERS, P. M., RAMEE, S., RÜFENACHT, D. A.; VORWERK, D. (2018). Multisociety Consensus Quality Improvement Revised Consensus Statement for Endovascular Therapy of Acute Ischemic Stroke. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*, 13(6), 612–632.

GILLET, E.; MEYS, J. F.; VERSTRAELEN, H.; BOSIRE, C.; DE SUTTER, P.; TEMMERMAN, M.; BROECK, D. V. Bacterial vaginosis is associated with uterine cervical human papillomavirus infection: a meta-analysis. *BMC infectious diseases*, v. 11, p. 10, 2011.

GUEDES-MARTINS, L. Chronic Hypertension and Pregnancy. *Advances in experimental medicine and biology*, v. 956, p. 395–407.

GUPTA, K.; STAPLETON, A. E.; HOOTON, T. M.; ROBERTS, P. L.; FENNEL, C. L.; STAMM, W. E. Inverse association of H₂O₂-producing lactobacilli and vaginal *Escherichia coli* colonization in women with recurrent urinary tract infections. *The Journal of infectious diseases*, v. 178, n. 2, p. 446–450, 1998.

HAN, S.; MIDDLETON, P.; CROWTHER, C. A. Exercise for pregnant women for preventing gestational diabetes mellitus. *The Cochrane database of systematic reviews*, n. 7, p. CD009021, 2012.

HASLAM, D. W., & JAMES, W. P. Obesity. *Lancet (London, England)*, v. 366, n. 9492, p. 1197–1209, 2005.

HICKEY, R. J.; ZHOU, X.; PIERSON, J. D.; RAVEL, J.; FORNEY, L. J. Understanding vaginal microbiome complexity from an ecological perspective. *Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine*, v. 160, p. 4, p. 267–282, 2012.

HILLIER, S. L.; NUGENT, R. P.; ESCHENBACH, D. A.; KROHN, M. A.; GIBBS, R. S.; MARTIN, D. H.; COTCH, M. F.; EDELMAN, R.; PASTOREK, J. G.; RAO, A. V. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *The New England journal of medicine*, v. 333, n. 26, p. 1737–1742, 1995.

ISHIMWE, J.A. Maternal Microbiome In Preeclampsia Pathophysiology And Implications On Offspring Health. *Physiological Reports*, v. 9, n. 10, 2021.

KAEWSRICHAN, J.; PEEYANANJARASSRI, K.; KONGPRASERTKIT, J. Selection and identification of anaerobic lactobacilli producing inhibitory compounds against vaginal pathogens. *FEMS immunology and medical microbiology*, v. 48, n. 1, p. 75–83, 2006.

KIM, S. S.; MENDOLA, P.; ZHU, Y.; HWANG, B. S.; GRANTZ, K. L. Spontaneous and indicated preterm delivery risk is increased among overweight and obese women without prepregnancy chronic disease. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, v. 124, n. 11, p. 1708–1716, 2017.

KIM, S. Y.; ENGLAND, L.; WILSON, H. G.; BISH, C.; SATTEN, G. A.; DIETZ, P. Percentage of gestational diabetes mellitus attributable to overweight and obesity. *American Journal of Public Health*, v. 100, v. 6, p. 1047–1052, 2010.

KUMARI, G.; TEMPE, A. Should Abnormal Vaginal Flora in 2 nd Trimester of Pregnancy be Treated to Prevent Preterm Labor. *MAMC Journal of Medical Sciences*, v. 1, n. 2, p. 64, 2015.

Disponível em:<<https://www.mamcjms.in/text.asp?2015/1/2/64/157912>>

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 (Oxford, England)*, v. 19, n. 7, p. 1644-1646, 2004.

LATA, I.; PRADEEP, Y.; SUJATA; JAIN, A. 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. 285–289, 2010.

LECARPENTIER, E.; TSATSARIS, V.; GOFFINET, F.; CABROL, D.; SIBAI, B.; HADDAD, B. Risk factors of superimposed preeclampsia in women with essential chronic hypertension treated before pregnancy. *PloS one*, v. 8, n. 5, p. e62140, 2013.

LEITICH, H.; KISS, H. Asymptomatic bacterial vaginosis and intermediate flora as risk factors for adverse pregnancy outcome. Best practice & research. *Clinical obstetrics & gynaecology*, v. 21, n. 3, p. 375–390, 2007.

LEON, M. G.; MOUSSA, H. N.; LONGO, M.; PEDROZA, C.; HAIDAR, Z. A.; MENDEZ-FIGUEROA, H.; BLACKWELL, S. C.; SIBAI, B. M. Rate of Gestational Diabetes Mellitus and Pregnancy Outcomes in Patients with Chronic Hypertension. *American journal of perinatology*, v. 33, n. 8, p. 745–750, 2016.

MADAN, J.; CHEN, M.; GOODMAN, E.; DAVIS, J.; ALLAN, W.; DAMMANN, O. Maternal obesity, gestational hypertension, and preterm delivery. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, v. 23, n. 1, p. 82–88, 2010.

MAGALHÃES, E.; MÉIO, M.; PEIXOTO-FILHO, F. M.; GONZALEZ, S.; DA COSTA, A.; MOREIRA, M. Pregnancy-induced hypertension, preterm birth, and cord blood adipokine levels. *European journal of pediatrics*, v. 179, n. 8, p. 1239–1246, 2020.

MARTIN, H. L.; RICHARDSON, B. A.; NYANGE, P. M.; LAVREYS, L.; HILLIER, S. L.; CHOCHAN, B.; MANDALIYA, K.; NDINYA-ACHOLA, J. O.; BWAYO, J.; KREISS, J.

Vaginal lactobacilli, microbial flora, and risk of human immunodeficiency virus type 1 and sexually transmitted disease acquisition. *The Journal of infectious diseases*, v. 180, n. 6, p. 1863–1868, 1999.

MARTÍNEZ-PEÑA, M. D.; CASTRO-ESCARPULLI, G.; AGUILERA-ARREOLA, M. G. Lactobacillus species isolated from vaginal secretions of healthy and bacterial vaginosis-intermediate Mexican women: a prospective study. *BMC infectious diseases*, v. 13, p. 189, 2013.

MCDONALD, S. D.; HAN, Z.; MULLA, S.; BEYENE, J.; KNOWLEDGE SYNTHESIS GROUP. Overweight and obesity in mothers and risk of preterm birth and low birth weight infants: systematic review and meta-analyses. *BMJ (Clinical research ed.)*, n. 341, p. c3428, 2010.

MELLO, R. M.; MORAIS, M. B.; TAHAN, S.; MELLI, L. C.; RODRIGUES, M. S.; MELLO, C. S.; SCALETSKY, I. C. Lactobacilli and bifidobacteria in the feces of schoolchildren of two different socioeconomic groups: children from a favela and children from a private school. *Jornal de pediatria*, v. 85, n. 4, p. 307–314, 2009.

MIERZYNSKI, R.; DLUSKI, D.; DARMOCHWAL-KOLARZ, D.; PONIEDZIAŁEK-CZAJKOWSKA, E.; LESZCZYNSKA-GORZELAK, B.; KIMBER-TROJNAR, Z.; AGNIESZKA-WANKOWICZ; OLESZCZUK, J. Intra-uterine Growth Retardation as a Risk Factor of Postnatal Metabolic Disorders. *Current pharmaceutical biotechnology*, v. 17, n. 7, p. 587–596, 2016.

MONTEIRO, B.L.; DIAS, A.T.; WANDERKOKE, S.C.; YOKOTA, R.; CASARINI, D. E.; LEAL, M.A.; NOGUEIRA, B.V.; MEYRELLES, S.S.; CAMPOS-TOIMIL, M.; CAMPAGNARO, B.P. Protective effects of kefir in the angiotensin II-dependent hypertension. *Journal Of Functional Foods*, v. 75, p. 104260, 2020.

MOOSA, Y.; KWON, D.; DE OLIVEIRA, T.; WONG, E. B. Determinants of Vaginal Microbiota Composition. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, v. 10, p. 467, 2020.

MOURA, M. D. R.; MARGOTTO, P. R.; COSTA, K. N.; NOVAES, M. R. C. G. Hypertension induced by pregnancy and neonatal outcome: Results from a retrospective cohort study in preterm under 34 weeks. *PLoS One*, v. 16, n. 8, p. 0255783, 2021.

MUKTABHANT, B.; LAWRIE, T. A.; LUMBIGANON, P.; LAOPAIBOON, M. Diet or exercise, or both, for preventing excessive weight gain in pregnancy. *The Cochrane database of systematic reviews*, n. 6, p. CD007145, 2015.

NELSON SM, MATTHEWS P, POSTON L. Maternal metabolism and obesity: modifiable determinants of pregnancy outcome. *Human Reproduction Update*, v. 16, n. 3, p. 255-75, 2010.

OMS. **Global database on body mass index:** BMI classification. 2006. Disponível em: < http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html > Acesso em: 18 ago. 2022.

OMS. **Obesidade e sobrepeso**. 2021. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>>. Acesso em: 21 ago. 2022.

PAIVA, L. V.; NOMURA, R. M. Y.; DIAS, M. C. G.; ZUGAIB, M. Obesidade materna em gestações de alto-risco e complicações infecciosas no puerpério. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 58, n. 4, p. 453-458, 2012.

PAVLOVA, S. I.; KILIC, A. O.; KILIC, S. S.; SO, J. S.; NADER-MACIAS, M. E.; SIMOES, J. A.; TAO, L. Genetic diversity of vaginal lactobacilli from women in different countries based on 16S rRNA gene sequences. *Journal of applied microbiology*, v. 92, n. 3, p. 451–459, 2002.

PEREIRA, T.M.C.; CÔCO, L.Z.; TON, A.M.M.; MEYRELLES, S.S.; CAMPOS-TOIMIL, M.; CAMPAGNARO, B.P.; VASQUEZ, E.C. The Emerging Scenario of the Gut-Brain Axis: The Therapeutic Actions of the New+ Actor Kefir against Neurodegenerative Diseases. *Antioxidants (Basel)*, v. 20 n. 10, p.1845-2021

POIRIER, P.; GILES, T. D.; BRAY, G. A.; HONG, Y.; STERN, J. S.; PI-SUNYER, F. X.; ECKEL, R. H. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*, v. 113, n. 6, p. 898-918, 2006.

POLI-DE-FIGUEIREDO, C. E.; TAVARES, A.; FREITAS, E. V.; BURDMANN, E. A.; OLIVEIRA, IVAN. L. C.; MAGALHÃES, L. C.; SASS, N.; BRESOLIN, N. L.; BEZERRA, R.; KOCH, V.; FAGUNDES, V. G. Hipertensão em situações especiais. *Brazilian Journal of Nephrology [online]*, v. 32, suppl 1 , p. 54-59, 2010.

RAGLAN, O.; MACINTYRE, D. A.; MITRA, A.; LEE, Y. S.; SMITH, A.; ASSI, N.; NAUTIYAL, J.; PURKAYASTHA, S.; GUNTER, M. J.; GABRA, H.; MARCHESI, J. R.; BENNETT, P. R.; KYRGIUO, M. The association between obesity and weight loss after bariatric surgery on the vaginal microbiota. *Microbiome*, v. 9, n. 1, p. 124, 2021.

RAMOS, J.; SASS, N.; COSTA, S. Preeclampsia. Pré-eclâmpsia. *Revista brasileira de ginecologia e obstetricia : revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia*, v. 39, n. 9, p. 496–512, 2017.

RAVEL, J.; GAJER, P.; ABDO, Z.; SCHNEIDER, G. M.; KOENIG, S. S.; MCCULLE, S. L.; KARLEBACH, S.; GORLE, R.; RUSSELL, J.; TACKET, C. O.; BROTMAN, R. M.; DAVIS, C. C.; AULT, K.; PERALTA, L.; FORNEY, L. J. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 108, n. 1, p. 4680–4687, 2011.

REDONDO-LOPEZ, V.; COOK, R. L.; SOBEL, J. D. Emerging role of lactobacilli in the control and maintenance of the vaginal bacterial microflora. *Reviews of infectious diseases*, v. 12, n. 5, p. 856–872, 1990.

RIGANELLI, L.; IEBBA, V.; PICCIONI, M.; ILLUMINATI, I.; BONFIGLIO, G.; NERONI, B.; CALVO, L.; GAGLIARDI, A.; LEVRERO, M.; MERLINO, L.; MARIANI, M.; CAPRI, O.; PIETRANGELI, D.; SCHIPPA, S.; GUERRIERI, F. Structural Variations of Vaginal and Endometrial Microbiota: Hints on Female Infertility. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, v. 10, p. 350, 2020.

ROCHLANI, Y.; POTHINENI, N. V.; KOVELAMUDI, S.; MEHTA, J. L. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Therapeutic advances in cardiovascular disease*, v. 11, n. 8, p. 215–225, 2017.

ROMERO, R.; DEY, S. K.; FISHER, S. J. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science (New York, N.Y.)*, v. 345, n. 6198, p. 760–765, 2014.

ROMERO, R.; HASSAN, S. S.; GAJER, P.; TARCA, A. L.; FADROSH, D. W.; NIKITA, L.; GALUPPI, M.; LAMONT, R. F.; CHAEMSAITHONG, P.; MIRANDA, J.; CHAIWORAPONGSA, T.; RAVEL, J. 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. 4, 2014.

RÖNNQVIST, P. D.; FORSGREN-BRUSK, U. B.; GRAHN-HÅKANSSON, E. E. Lactobacilli in the female genital tract in relation to other genital microbes and vaginal pH. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, v. 85, n. 6, p. 726–735, 2006.

ROS, H. S.; CNATTINGIUS, S.; LIPWORTH, L. Comparison of risk factors for preeclampsia and gestational hypertension in a population-based cohort study. *American journal of epidemiology*, v. 147, n. 11, p. 1062–1070, 1998.

SAVITZ, D. A., DOLE, N., HERRING, A. H., KACZOR, D., MURPHY, J., SIEGA-RIZ, A. M., THORP, J. M., JR., & MACDONALD, T. L. Should spontaneous and medically indicated preterm births be separated for studying aetiology?. *Paediatric and perinatal epidemiology*, v.19, n. 2, p. 97–105, 2005.

SCHELLENBERG, J. J.; DUMONCEAUX, T. J.; HILL, J. E.; KIMANI, J.; JAOKO, W.; WACHIHI, C.; MUNGAI, J. N.; LANE, M.; FOWKE, K. R.; BALL, T. B.; PLUMMER, F. A. Selection, phenotyping and identification of acid and hydrogen peroxide producing bacteria from vaginal samples of Canadian and East African women. *PLoS one*, v.7, n. 7, p. e41217, 2012.

SCHUMMERS, L.; HUTCHEON, J. A.; BODNAR, L. M.; LIEBERMAN, E.; HIMES, K. P. Risk of adverse pregnancy outcomes by prepregnancy body mass index: A population-based study to inform prepregnancy weight loss counseling. *Obstetrics and Gynecology*, v. 125, n. 1, p. 133–143, 2015.

SCHWARTZ, M. W.; SEELEY, R. J.; ZELTSER, L. M.; DREWNOWSKI, A.; RAVUSSIN, E.; REDMAN, L. M.; LEIBEL, R. L. Obesity Pathogenesis: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine reviews*, v. 38, v. 4, p. 267–296, 2017.

SCHWEBKE J. R. Gynecologic consequences of bacterial vaginosis. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*, v. 30, n. 4, p. 685–694, 2003.

SEBIRE, N. J.; JOLLY, M., HARRIS, J. P.; WADSWORTH, J.; JOFFE, M.; BEARD, R. W., REGAN, L.; ROBINSON, S. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287,213 pregnancies in London. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*, v. 25, n. 8, p. 1175–1182, 2001.

SEELY, E. W.; ECKER, J. Chronic hypertension in pregnancy. *Circulation*, v.129(11), p.1254–1261, 2014.

SHAH, S.; GUPTA, A. Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Cardiology clinics*, v. 37, n. 3, p.345–354, 2019.

SHI, Y.; CHEN, L.; TONG, J.; XU, C. Preliminary characterization of vaginal microbiota in healthy Chinese women using cultivation-independent methods. *The journal of obstetrics and gynaecology research*, v. 35, n. 3, p.525–532, 2009.

SINGH S, A.; DHANASEKARAN, D.; GANAMURALI, NLP.;SABARATHINAM, S. Junk food-induced obesity- a growing threat to youngsters during the pandemic. *Obesity medicine*, v. 26, p. 100364, 2021.

SIROTA, I.; ZAREK, S. M.; SEGARS, J. H. Potential influence of the microbiome on infertility and assisted reproductive technology. *Seminars in reproductive medicine*, v. 32, n. 1, p. 35–42, 2014.

SKARIN, A.; SYLWAN, J. Vaginal lactobacilli inhibiting growth of Gardnerella vaginalis, Mobiluncus and other bacterial species cultured from vaginal content of women with bacterial vaginosis. *Acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica. Section B, Microbiology*, v. 94, n. 6, p. 399–403, 1986.

SMITH, S. B.; RAVEL, J. The vaginal microbiota, host defence and reproductive physiology. *The Journal of physiology*, v. 595, n. 2, p. 451–463, 2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA - SBC. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 116, n. 3, p. 516-658, 2021.

STEEGERS, E. A.; VON DADELSZEN, P.; DUVEKOT, J. J.; & PIJNENBORG, R. Pre-eclampsia. *Lancet (London, England)*, v. 376, n. 9741, p. 631–644, 2010.

SVARE, J. A.; SCHMIDT, H.; HANSEN, B. B.; LOSE, G. Bacterial vaginosis in a cohort of Danish pregnant women: prevalence and relationship with preterm delivery, low birthweight and perinatal infections. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, v. 113, n. 12, p. 1419–1425, 2006.

SWIDSINSKI, A.; VERSTRAELEN, H.; LOENING-BAUCKE, V.; SWIDSINSKI, S.; MENDLING, W.; HALWANI, Z. Presence of a polymicrobial endometrial biofilm in patients with bacterial vaginosis. *PLoS one*, v. 8, n. 1, e53997, 2013.

TESTER, R.; AL-GHAZZEWI, F. H. Intrinsic and extrinsic carbohydrates in the vagina: A short review on vaginal glycogen. *International journal of biological macromolecules*, v. 112, p. 203–206, 2018.

THADHANI, R.; STAMPFER, M. J.; HUNTER, D. J.; MANSON, J. E.; SOLOMON, C. G.; CURHAN, G. C. High body mass index and hypercholesterolemia: risk of hypertensive disorders of pregnancy. *Obstetrics and gynecology*, v. 94, n. 4, p. 543–550, 1999.

THANGARATINAM, S.; ROGOZINSKA, E.; JOLLY, K.; GLINKOWSKI, S.; ROSEBOOM, T.; TOMLINSON, J. W.; KUNZ, R.; MOL, B. W.; COOMARASAMY, A.; KHAN, K. S. Effects of interventions in pregnancy on maternal weight and obstetric outcomes: meta-analysis of randomised evidence. *BMJ*. v. 2012, n. 344, e2088, 2012.

TIKANMÄKI, M.; MATINOLLI, H. M.; MIETTOLA, S.; HOVI, P.; WEHKALAMPI, K.; RUOKONEN, A.; SUNDVALL, J.; POUTA, A.; ERIKSSON, J. G.; JÄRVELIN, M. R.; KAJANTIE, E. Cardiometabolic risk factors in young adults who were born preterm. *American journal of epidemiology*, v. 181 n. 11, p. 861–873, 2015.

TON, A.; CAMPAGNARO, B. P.; ALVES, G. A.; AIRES, R.; CÔCO, L. Z.; ARPINI, C. M.; GUERRA E OLIVEIRA, T.; CAMPOS-TOIMIL, M.; MEYRELLES, S. S.; PEREIRA, T.; VASQUEZ, E. C. Oxidative Stress and Dementia in Alzheimer's Patients: Effects of Synbiotic Supplementation. *Oxidative medicine and cellular longevity*, v. 2020, p.2638703, 2020.

TUROVSKIY, Y.; SUTYAK NOLL, K.; CHIKINDAS, M. L. The aetiology of bacterial vaginosis. *Journal of applied microbiology*, v. 110, n. 5, p. 1105–1128, 2011.

TURRONI, F., RIBBERA, A., FORONI, E., VAN SINDEREN, D., & VENTURA, M. Human gut microbiota and bifidobacteria: from composition to functionality. *Antonie van Leeuwenhoek*, v. 94, n. 1, p. 35–50, 2008.

VALORE, E. V.; PARK, C. H.; IGRETI, S. L.; GANZ, T. Antimicrobial components of vaginal fluid. *American journal of obstetrics and gynecology*, v. 187, n. 3, p. 561–568, 2002.

VAN GAAL, L. F.; MERTENS, I. L.; DE BLOCK, C. E. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*, v. 444, n. 7121, p. 875–880, 2006.

VÁSQUEZ, A.; JAKOBSSON, T.; AHRNÉ, S.; FORSUM, U.; MOLIN, G. Vaginal lactobacillus flora of healthy Swedish women. *Journal of clinical microbiology*, v. 40, n. 8, p. 2746–2749, 2002.

WEISS, J. L.; MALONE, F. D.; EMIG, D.; BALL, R. H.; NYBERG, D. A.; COMSTOCK, C. H.; SAADE, G.; EDDLEMAN, K.; CARTER, S. M.; CRAIGO, S. D.; CARR, S. R.; D'ALTON, M. E.; FASTER Research Consortium. Obesity, obstetric complications and cesarean delivery rate--a population-based screening study. *American journal of obstetrics and gynecology*, v. 190, n. 4, p.1091–1097, 2004.

WIEBE, H. W.; BOULÉ, N. G.; CHARI, R.; DAVENPORT, M. H. The effect of supervised prenatal exercise on fetal growth: a meta-analysis. *Obstetrics and gynecology*, v. 125, n. 5, p. 1185–1194, 2015.

WITVROUWEN, I.; MANNAERTS, D.; VAN BERENDONCKS, A.M.; JACQUEMYN, Y.; VAN CRAENENBROECK. The Effect of Exercise Training During Pregnancy to Improve Maternal Vascular Health: Focus on Gestational Hypertensive Disorders. *Frontiers in physiology*, v. 11, p. 450, 2020.

YATSUNENKO, T.; REY, F. E.; MANARY, M. J.; TREHAN, I.; DOMINGUEZ-BELLO, M. G.; CONTRERAS, M.; MAGRIS, M.; HIDALGO, G.; BALDASSANO, R. N.; ANOKHIN, A. P.; HEATH, A. C.; WARNER, B.; REEDER, J.; KUCZYNSKI, J.; CAPORASO, J. G.; LOZUPONE, C. A.; LAUBER, C.; CLEMENTE, J. C.; KNIGHTS, D.; KNIGHT, R.; GORDON, J. I. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*, v. 486, n. 7402, p. 222–227, 2012.

YU, Y.; XIE, R.; SHEN, C.; SHU, L. Effect of exercise during pregnancy to prevent gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, v. 31, n. 12, p. 1632–1637, 2018.

ZANELLA, M. T. Hipertensão e síndrome metabólica. In: Godoy-Matos AF. Síndrome metabólica. São Paulo: Atheneu, p. 65-73, 2005.

ZHANG, F.; ZHANG, T.; MA, Y.; HUANG, Z.; HE, Y.; PAN, H.; FANG, M.; DING, H. Alteration of vaginal microbiota in patients with unexplained recurrent miscarriage. *Experimental and therapeutic medicine*, v. 17, n. 5, 3307–3316, 2019.

ZHENG, J.; WANG, H.; REN, M. Influence of exercise intervention on gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Journal of endocrinological investigation*, v. 40, v. 10, p. 1027–1033, 2017.

ZHOU, X.; BENT, S. J.; SCHNEIDER, M. G.; DAVIS, C. C.; ISLAM, M. R.; FORNEY, L. J. Characterization of vaginal microbial communities in adult healthy women using cultivation-independent methods. *Microbiology*, v. 150 n. 8), p. 2565–2573, 2004.