



Disbiose e desenvolvimento de pré-eclâmpsia e eclampsia

Dysbiosis and development of pre-eclampsia and eclampsia

Disbiosis y desarrollo de preeclampsia y eclampsia

Carolina Soares Cardoso¹, Roberta Furtado Stivanin Rachid Novais¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar a relação da disbiose dos microbiomas intestinal, vaginal e oral com o desenvolvimento de pré-eclâmpsia e eclâmpsia. **Métodos:** Esta revisão integrativa envolveu a busca de estudos nas bases de dados National Library of Medicine, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde e Cochrane Library, onde foram encontrados quinze artigos acerca do tema, após selecionados os critérios de inclusão e exclusão. **Resultados:** Todos os artigos analisados são do tipo ensaio clínico. Dentre eles, treze avaliam o microbioma intestinal, um vaginal e um avalia concomitante os microbiomas intestinal, vaginal e oral. **Considerações finais:** Existem bactérias com ação protetora e outras com ação deletéria envolvidas no mecanismo da fisiopatologia da pré-eclâmpsia (PE). A barreira intestinal realizada pelas bactérias protetoras que produzem ácidos graxos de cadeia curta possui efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes que podem prevenir a inflamação placentária e conseqüentemente o desenvolvimento da PE, e é por meio da investigação dos metabólitos produzidos por essas bactérias que será possível focar em alvos para prevenção e tratamento da doença.

Palavras-chave: Pré-eclampsia, Eclampsia, Microbioma, Disbiose.

ABSTRACT

Objective: Analyze the relationship between dysbiosis of the intestinal, vaginal and oral microbiomes with the development of preeclampsia and eclampsia. **Methods:** This integrative review involved searching studies in the National Library of Medicine, Latin America and the Caribbean Literature on Health and Cochrane Library databases, where fifteen articles on the topic were found, after selecting the inclusion and exclusion criteria. **Results:** All articles analyzed are of the clinical trial type. Among them, thirteen assess the intestinal microbiome, one assesses the vaginal microbiome and one simultaneously assesses the intestinal, vaginal and oral microbiomes. **Final considerations:** There are bacteria with protective action and others with deleterious action involved in the mechanism of pre-eclampsia pathophysiology. The intestinal barrier created by protective bacteria that produce short-chain fatty acids has anti-inflammatory and antioxidant effects that can prevent placental inflammation and consequently the development of PE, and it is through the investigation of the metabolites produced by these bacteria that it will be possible to focus targets for prevention and treatment of the disease.

Keywords: Pre-eclampsia, Eclampsia, Microbiome, Dysbiosis.

RESUMEN

Objetivo: Analizar la relación entre la disbiosis de los microbiomas intestinal, vaginal y oral con el desarrollo de preeclampsia y eclampsia. **Métodos:** Esta revisión integrativa implicó la búsqueda de estudios en las bases de datos National Library, Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud y Cochrane Library, donde se encontraron quince artículos sobre el tema, luego de seleccionar los criterios de inclusión y exclusión. **Resultados:** Todos los artículos analizados son del tipo ensayo clínico. Entre ellos, trece evalúan el microbioma intestinal, uno evalúa el microbioma vaginal y uno evalúa simultáneamente los microbiomas

¹ Universidade Federal Fluminense, Niterói - RJ.

intestinal, vaginal y oral. **Consideraciones finales:** Existen bacterias con acción protectora y otras con acción deletérea involucradas en el mecanismo de la fisiopatología de la preeclampsia. La barrera intestinal creada por bacterias protectoras que producen ácidos grasos de cadena corta tiene efectos antiinflamatorios y antioxidantes que pueden prevenir la inflamación placentaria y, en consecuencia, el desarrollo de preeclampsia, y es a través de la investigación de los metabolitos producidos por estas bacterias que se podrá posible centrar objetivos para la prevención y el tratamiento de la enfermedad.

Palabras clave: Preeclampsia, Eclampsia, Microbioma, Disbiosis.

INTRODUÇÃO

Microbioma é o conjunto de todos os microrganismos, vírus, bactérias e fungos, existentes em um determinado espaço anatômico, sendo modificado pelo sexo, etnia, idade, alimentação, infecções, peso corporal, fase do ciclo menstrual e gravidez (GINJA FO, 2021; SILBERGELD EK, 2017; LEVY M, et al., 2017). A microbiota intestinal (MI) é considerada uma comunidade complexa e diversificada de espécies de microrganismos, que interagem e se equilibram para formar um ecossistema estável (MIAO T, et al., 2021). A MI desempenha um papel importante na regulação de respostas imunológicas, na produção de compostos bioativos benéficos para o hospedeiro, como vitaminas e ácidos graxos de cadeia curta, além de contribuir em outros processos de homeostase primária (BENÍTEZ-GUERRERO T, et al., 2022). Existem cerca de 1.104 bactérias conhecidas no intestino, abrangendo mais de 2.000 espécies e 12 filos (MIAO T, et al., 2021).

O componente fúngico é bem menos estudado, uma vez que representa cerca de 0,1% da microbiota intestinal (MEIJER S, et al., 2023). O microbioma vaginal na maioria das mulheres é composto essencialmente por lactobacilos, cuja redução destes, implica na diminuição de mecanismos de defesa antibacteriana (WITKIN SS, 2014). No contexto da gravidez sem complicações, o microbioma vaginal é caracterizado pelo aumento das espécies de *Lactobacillus* para obtenção de estabilidade e resistência. O microbioma oral também é um dos mais diversos do corpo humano, podendo ter um forte impacto na saúde sistêmica, visto que as bactérias associadas às infecções orais têm capacidade de translocar e colonizar locais extra-orais (GELDENHUYS J, et al., 2022). As síndromes hipertensivas são a intercorrência clínica mais comum da gestação e representam a principal causa de morbimortalidade materna no mundo.

A estabelecimento de hipertensão arterial (pressão arterial sistólica maior ou igual a 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica maior ou igual a 90 mmHg), em gestante previamente normotensa, a partir da 20ª semana de gestação, associada à proteinúria significativa (presença de pelo menos 300 mg em urina de 24 horas) é favorável para o diagnóstico de pré-eclâmpsia (PE). Na ausência de proteinúria, entretanto, ocorrendo a elevação da pressão arterial acompanhada de comprometimento sistêmico ou disfunção de órgãos-alvo (trombocitopenia, disfunção hepática, insuficiência renal, edema pulmonar, iminência de eclâmpsia ou eclâmpsia) ou de sinais de comprometimento placentário (restrição de crescimento fetal e/ou alterações dopplervelocimétricas), também tem-se o diagnóstico de PE, podendo ainda ser subclassificada em precoce, tardia, pré-termo e termo, considerando a idade gestacional.

Já a eclâmpsia, é a ocorrência de convulsões tônico-clônicas generalizadas, de coma ou de ambas, durante a gravidez ou o puerpério, em gestantes com pré-eclâmpsia, que não estão relacionadas com outras doenças do sistema nervoso central. É uma das manifestações clínicas mais graves do espectro da pré-eclâmpsia (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022). A patogênese da pré-eclâmpsia permanece desconhecida, mas a teoria mais aceita sugere um processo em dois estágios, em que no primeiro, haveria a invasão superficial do trofoblasto resultando em remodelamento inadequado das artérias espiraladas, levando ao segundo estágio, que, envolve a resposta materna à disfunção endotelial e desequilíbrio entre fatores angiogênicos e antiangiogênicos resultando nas características clínicas dessa condição. Embora a placenta desempenhe um papel essencial no desenvolvimento da PE, evidências sugerem que o sistema cardiovascular materno contribui significativamente para o distúrbio (PEIXOTO-FILHO FM, et al., 2023).

Estudos emergentes indicam que a PE deve ser considerada como um tipo de doença metabólica intimamente associada a distúrbios metabólicos, como obesidade, diabetes mellitus, resistência à insulina,

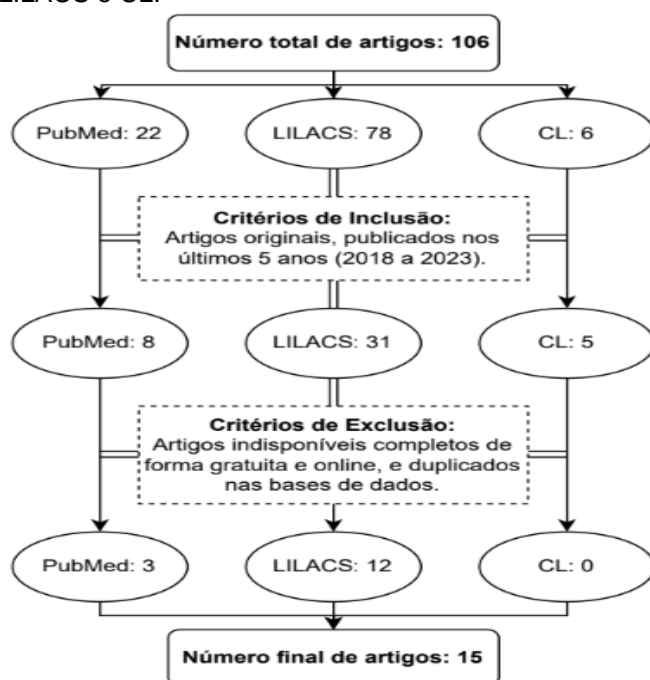
dislipidemia aterogênica e hiperglicemia. A presença de intolerância à glicose e dislipidemia, juntamente com a hipertensão, pode contribuir para a disfunção endotelial, má placentação e desenvolvimento anormal da placenta (CHEN X, et al., 2020). Embora a combinação de fatores de risco conhecidos para pré-eclâmpsia (como idade da mulher, peso corporal, pré-eclâmpsia anterior, hipertensão gestacional e primeira gravidez) só podem prever 30% das mulheres que desenvolvem pré-eclâmpsia na prática clínica (LV L-J, et al., 2019), portanto a predição da PE com base apenas na história materna apresenta limitações.

Atualmente outras variáveis são incorporadas a esse rastreamento, possibilitando aumentar os índices de predição do risco de PE. A melhor estratégia de cálculo de risco para a PE usa a combinação de fatores maternos, pressão arterial média, índice de pulsatilidade média das artérias uterinas, proteína plasmática associada à gravidez (PAPP-A) ou fator de crescimento placentário (PIGF) no soro materno entre 11 e 14 semanas, usando o modelo de risco concorrente desenvolvido pela Fetal Medicine Foundation (FMF). A partir de um corte de risco de 1 em 100 para PE, a taxa de rastreio positivo foi de 10%, e as taxas de detecção de PE pré-termo e a termo ficaram em aproximadamente 69% e 40%, respectivamente. Dessa forma, essas pacientes devem ser classificadas como de alto risco para PE (PEIXOTO-FILHO FM, et al., 2023). Nesta revisão, serão abordados os microbiomas intestinal, vaginal e oral e suas possíveis relações com o desenvolvimento de pré-eclâmpsia e eclâmpsia.

MÉTODOS

Para a construção deste artigo de revisão, foram utilizadas as bases de dados National Library of Medicine (PubMed), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Cochrane Library (CL). Nesta última, entretanto, não foram encontrados artigos de acordo com os critérios selecionados previamente. Nas bases de dados, foram utilizados os seguintes descritores: “microbiome”, “preeclampsia” e “eclampsia”, apenas em inglês, sendo possível encontrá-los nos Descritores de Ciência da Saúde (DeCS). Foram incluídos artigos originais com um recorte temporal de publicação de 5 anos (2018 a 2023). Foram excluídos aqueles que não estivessem com o texto completo disponível de forma gratuita e online e artigos duplicados nas bases de dados, conforme apresentado na (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma de identificação e seleção dos artigos selecionados nas bases de dados PubMed, LILACS e CL.



Fonte: Cardoso CS e Novais RFSR, 2024.

RESULTADOS

Ao realizarmos a busca pelos descritores mencionados nas bases de dados National Library of Medicine (PubMed), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Cochrane Library (CL), e após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram encontrados: 3 artigos no Pubmed e 12 no LILACS. Na plataforma CL, entretanto, não foram encontrados artigos, sendo o número final de estudos achados foi de 15. Todos os artigos analisados são do tipo ensaio clínico. Dentre eles, 13 avaliam microbioma intestinal, 01 vaginal e 01 avalia concomitantemente os microbiomas vaginal, intestinal e oral. Apenas 03 artigos apresentam número amostral acima de mil participantes no estudo, como organizado na (**Tabela 1**).

Quadro 1 - Caracterização dos artigos encontrados com ano de publicação e principais conclusões.

N	Autor	Amostra	Microbioma	Principais conclusões
1	Xiong Z, et al. (2023)	18.340	Intestinal	<i>Streptococcus</i> é um fator protetor de pré-eclâmpsia (PE), sugerindo que essa bactéria desempenha um certo papel no possível mecanismo de de regulação do progresso da PE ao afetar o fator de necrose tumoral (TNF)-alfa.
2	Chen X, et al. (2020)	152	Intestinal	O microbioma intestinal de pacientes com pré-eclâmpsia é disbiótico e contribui para a patogênese desta doença.
3	Lv L-J, et al. (2019)	150	Intestinal	A pré-eclâmpsia diagnosticada no 3º trimestre de gravidez está associada a uma alteração na composição da microbiota intestinal em comparação com gestantes sem complicações, e a características clínicas maternas e peso do recém-nascido. Além disso, essas alterações pré-parto na microbiota intestinal persistiram 6 semanas após o parto.
4	Benítez-Guerrero T, et al. (2022)	54	Intestinal	Diabetes gestacional, pré-diabetes gestacional e pré-eclâmpsia estão associados a perfis da microbiota fecal, com metagenomas preditivos distintos.
5	Miao T, et al. (2021)	20	Intestinal	Há um potencial para a disbiose da microbiota intestinal em pacientes com PE, que podem estar propensas a sofrer de síndrome metabólica. Alterações na abundância de bactérias de certos gêneros (como, aumento de <i>Blautia</i> e <i>Ruminococcus</i> e diminuição de <i>Bifidobacterium</i>) foram associadas com o desenvolvimento de PE.
6	Lv L-J, et al. (2022)	77	Intestinal	<i>Blautia</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Collinsella</i> , <i>Bacteroides</i> e <i>Phocaeicola</i> podem estar relacionados à ocorrência ou desenvolvimento de PE. Além disso, o sistema de transporte de bacitracina/lantibióticos, de malto-oligossacarídeos, de ramnose, bomba de efluxo de multidrogas, metabolismo de porfirina, clorofila e riboflavina, biossíntese de piridoxal-P e de folato também foram alterações significativas na microbiota intestinal de PE.
7	Wang J, et al. (2019)	48	Intestinal	Pacientes com pré-eclâmpsia apresentaram disbiose da microbiota intestinal e aumento dos níveis plasmáticos de lipopolissacarídeo (LPS) e N-óxido de trimetilamina (TMAO), o que levará a um melhor entendimento da relação entre a microbiota intestinal e a PE.
8	Chang Y, et al. (2020)	63	Intestinal	Há evidência que liga a disbiose da microbiota intestinal e a redução dos ácidos graxos de cadeia curta fecais à pré-eclâmpsia e que o butirato pode regular diretamente a pressão arterial in vivo, sugerindo seu potencial como agente terapêutico para PE.
9	Wang J, et al. (2020)	2.000	Intestinal	Do segundo ao terceiro trimestre houve uma alteração óbvia na microbiota intestinal, sendo que a de pacientes com pré-eclâmpsia no terceiro trimestre foi significativamente diferente daquela do grupo controle.
10	Meijer S, et al. (2023)	54	Intestinal	O aumento de <i>Bacteroidetes</i> e a depleção de <i>Syntergistota</i> , <i>Akkermansia</i> e possivelmente <i>Actinobacteria</i> podem desempenhar um papel na fisiopatologia da pré-eclâmpsia.

11	Wu X, et al. (2023)	123.579	Intestinal	As descobertas podem promover a prevenção e o tratamento de distúrbios hipertensivos na gravidez (DHG) direcionado à microbiota intestinal e fornecer informações valiosas para compreender o mecanismo dos DHG em diferentes subtipos na perspectiva desta microbiota.
12	Li P, et al. (2022)	18.340	Intestinal	<i>Bifidobacterium</i> estava causalmente associado à pré-eclâmpsia e à eclâmpsia, porém são necessários mais ensaios clínicos randomizados para esclarecer o efeito protetor dos probióticos na pré-eclâmpsia e eclâmpsia e seus mecanismos protetores específicos.
13	Huang L, et al. (2021)	100	Intestinal	Alterações na microbiota intestinal podem ocorrer desde os estágios iniciais do desenvolvimento da pré-eclâmpsia.
14	Lin CY, et al. (2020)	173	Vaginal	O enriquecimento de <i>Prevotella bivia</i> na microbiota vaginal, que é fortemente regulada pelo IMC, pode estar envolvido na patogênese da pré-eclâmpsia grave.
15	Geldenhuis J, et al. (2022)	21	Intestinal, Vaginal e Oral	A redução de <i>Lactobacillus</i> spp. e o predomínio de <i>L. iners</i> em mulheres grávidas com PE podem sugerir um microbioma vaginal instável, predispondo as gestantes a desenvolver PE. A falta de alterações estruturais significativas no microbioma intestinal, vaginal e oral não sugere que as comunidades caracterizadas desempenhem um papel na PE.

Fonte: Cardoso CS e Novais RFSR, 2024.

DISCUSSÃO

A fisiopatologia da pré-eclâmpsia (PE) ainda é desconhecida, apesar de diversas hipóteses para a patogênese já terem sido sugeridas. A mais importante atualmente está relacionada com a placentação deficiente. A invasão trofoblástica deficiente das artérias espiraladas do útero cria um ambiente hipóxico ao nível da placenta, com liberação de radicais livres e de outras moléculas capazes de desencadear uma resposta inflamatória sistêmica e agressão ao endotélio vascular. Esse modelo de má adaptação placentária associa-se particularmente à PE de início precoce, a qual ocorre antes de 34 semanas e é a grande responsável pela maior parte da morbimortalidade materna e perinatal. A PE tardia está mais associada a fenômenos maternos e acredita-se que há envolvimento da resposta materna à disfunção endotelial e desequilíbrio entre fatores angiogênicos e antiangiogênicos, e tem sua instalação próxima ao termo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022).

Baseado nisso, e sabendo que o sistema imunológico é moldado principalmente pela microbiota intestinal, surge a hipótese de que alterações imunes do hospedeiro, mesmo antes da gestação, causariam eventos pró-inflamatórios, que na presença de gravidez, desencadeariam o desenvolvimento da doença. Tal teoria é corroborada pelo artigo número 2 da tabela, em que os autores concluem que usando transplante de microbiota fecal, a disbiose intestinal pode causar sistemas pré-eclampticos. Um possível mecanismo através do qual isso acontece pode ser a destruição da barreira intestinal e a translocação de bactérias patogênicas do intestino para a placenta, causando respostas imunológicas anormais, identificadas com níveis mais elevados de bactérias totais e *Fusobacterium* na placenta tanto de humanos quanto de camundongos com pré-eclâmpsia. O estudo propôs que um eixo "intestino-placenta" pode desempenhar um papel crucial no entendimento da etiologia da PE (CHEN X, et al., 2020).

Segundo o artigo número 13, a disbiose da microbiota intestinal poderia desempenhar um papel importante no desenvolvimento da PE de maneira cronológica, visto que a composição da microbiota intestinal no grupo PE foi clara e firmemente alterada. Exclusivamente nesse estudo, uma mudança importante da microbiota intestinal também foi detectada no grupo de crescimento placentário anormal. Se considerarmos todas as mulheres com gravidez anormal como um grupo inteiro, a microbiota intestinal também era significativamente diferente daquelas das mulheres saudáveis. A idade gestacional foi um dos principais fatores que afetaram a microbiota intestinal das mulheres grávidas, indicando que alterações na microbiota intestinal podem ter ocorrido na fase inicial da gravidez (considerando que os níveis anormais do fator de crescimento placentário - PIGF - no primeiro trimestre implicam na fisiopatologia anormal das gestantes, levando à PE). Resumindo,

alterações na microbiota intestinal podem ocorrer desde os estágios iniciais do desenvolvimento da pré-eclâmpsia, o que é de possível importância etiológica e terapêutica (HUANG L, et al., 2021).

No estudo de número 9 da tabela, identificou que a microbiota intestinal de mulheres com pré-eclâmpsia altera de forma significativa de um trimestre para o outro. A microbiota fecal em pacientes com PE no terceiro trimestre (T3) apresentou aumento importante na abundância de *Bacteroidetes*, uma bactéria gram-negativa e principal contribuinte para a biossíntese de lipopolissacarídeos (LPS), enquanto mostrou redução significativa de *Firmicutes*, bactérias de maioria gram-positivas, que são capazes de produzir vários ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), incluindo lactato, butirato e propionato, que podem afetar os nervos sensoriais renais e a pressão arterial.

Neste estudo, a microbiota fecal em pacientes com PE apresentou redução significativa de *Clostridia* e *Clostridiales* (membros da *Firmicutes*). Não foram observadas, entretanto, diferenças significativas nas alterações dos padrões microbianos intestinais em pacientes no segundo trimestre entre pacientes com e sem PE, mas sim uma diferença substancial nas alterações no padrão microbiano intestinal no T3 entre o grupo com PE e o grupo controle (WANG J, et al., 2020). Apesar da microbiota intestinal das mulheres grávidas ser largamente separada pela divisão de três fases de tempo, o artigo 3 da tabela demonstrou que as alterações microbianas do microbioma da pré-eclâmpsia na fase pré-natal também podem refletir-se nas amostras 1 e 6 semanas após o parto.

Particularmente, mas não significativamente, os microbiomas intestinais das amostras às 6 semanas pós-parto estavam mais próximos das amostras pré-natais do que das amostras de 1 semana pós-parto, tanto em toda a composição microbiana quanto nas categorias taxonômicas, como espécie e gênero, associadas à PE. Além disso, revelamos que a abundância de *Ruminococcus2* no trato intestinal de pacientes com PE estava positivamente correlacionada com a pressão arterial na admissão e os níveis de ALT/AST em mulheres grávidas, sugerindo que o *Ruminococcus2* também pode estar diretamente relacionado com a incidência de PE por meio do seu efeito na pressão arterial ou função hepática do hospedeiro (LV L-J, et al., 2019).

Ainda à respeito do padrão microbiano intestinal, o estudo número 1, que apresenta uma amostra significativa, indicou a diminuição do número de espécies *Streptococcus* no grupo de pacientes com PE, sugerindo que a bactéria *Streptococcus* pode estar relacionada com a ocorrência da patologia. Outras pesquisas sugeriram que *Streptococcus* pode estar associado ao fator de necrose tumoral (TNF)-alfa, interleucina-6 (IL-6) e outras citocinas. Além disso, (TNF)-alfa está relacionado com a PE e pode ser um fator de risco no desenvolvimento da eclâmpsia precoce. Os resultados desse estudo indicaram que *Streptococcus* é um fator protetor de pré-eclâmpsia, sugerindo que essa bactéria desempenha um certo papel no possível mecanismo de regulação do progresso da PE ao afetar o fator de necrose tumoral (TNF)-alfa (XIONG Z, et al., 2023).

Nesse mesmo sentido, o artigo 12 da tabela descobriu que *Bifidobacterium* teve efeitos protetores sobre a pré-eclâmpsia, assim como vários gêneros de microbiota intestinal, incluindo *Collinsella*, *Eubacterium* (grupo *ventriosum*), *Lachnospiraceae* (grupo NK4A136) e *Tyzzellerella* 3. Neste estudo, parte da microbiota intestinal associada à pré-eclâmpsia eram de bactérias produtoras de ácidos graxos de cadeia curta, que incluem as citadas anteriormente. Os AGCC, principalmente o ácido acético, ácido propiônico e ácido butírico, são os principais produtos finais do metabolismo da microbiota intestinal no corpo humano. Embora o presente estudo não tenha encontrado um efeito causal de bactérias que foram previamente relatadas como danosas à barreira intestinal na PE, foi relatado que alguns probióticos, como o *Bifidobacterium*, estimulam a expressão de Mucinas 3 nas células epiteliais intestinais e restauram o crescimento do muco e, conseqüentemente, promovem a manutenção da função da barreira intestinal.

Além disso, alguns AGCC produzidos por probióticos, como o ácido butírico, são as principais fontes de energia das células epiteliais intestinais e participam na proliferação e diferenciação celular, mantendo assim a homeostase celular através de efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes. O estudo concluiu, então, que os probióticos e os AGCC podem ajudar as mulheres grávidas a manter a função da barreira intestinal e prevenir a inflamação placentária causada pela migração de bactérias patogênicas para reduzir o risco de PE (LI P, et

al., 2022). No artigo 8 da tabela foi descoberto que tanto a diversidade quanto a abundância da microbiota intestinal (MI) fecal diminuíram em pacientes com PE, além dos níveis de ácidos graxos de cadeia curta, indicando que a disbiose da MI, bem como os distúrbios de AGCC estão envolvidos na doença. Ademais, o estudo evidenciou que o butirato restaurou os níveis normais de pressão arterial (PA) em um modelo de rato com hipertensão gestacional induzida por lipopolissacarídeo, demonstrando que o butirato poderia regular diretamente para baixo a PA in vivo. Foi descoberto também que a quantidade da biossíntese de LPS e das vias do receptor acoplado à proteína G foi correlacionada com o diferencial da microbiota intestinal, sugerindo que essas duas vias podem estar envolvidas na PE relacionada à disbiose da MI.

A análise da microbiota intestinal identificou numerosos gêneros pertencentes ao filo *Firmicutes* e *Actinobacteria* que eram significativamente menos presentes no grupo PE, enquanto a abundância de outros gêneros pertencentes ao filo *Proteobacteria* aumentou significativamente em pacientes com PE. Entre os gêneros da microbiota intestinal que apresentaram diminuição em pacientes com PE, também foi relatado que *Blautia*, *Eubacterium hallii*, *Subdoligranulum* e *Collinsella* apresentam diminuição relativa em pacientes com hipertensão ou diabetes (CHANG Y, et al., 2020). De maneira oposta ao que ocorre com bactérias que podem apresentar efeito protetor, o aumento de determinadas cepas bacterianas podem estar relacionadas ao desenvolvimento de PE pela via entero-placentária, como sugere o estudo número 6 da tabela. Neste estudo foi evidenciado que a proteína de ligação aos ácidos graxos intestinais, um biomarcador da integridade da barreira de junção das células epiteliais intestinais, estava aumentado no sangue periférico das gestantes com PE, indicando que a barreira intestinal estava prejudicada nessas mulheres.

É possível, portanto, que o rompimento desta barreira esteja relacionado ao surgimento da PE. *Blautia*, *Ruminococcus* e *Collinsella* foram espécies que, quando aumentadas no microbioma intestinal, estavam relacionadas com dano na barreira intestinal, promoção de anomalias imunitárias, ativação da resposta inflamatória e de anomalias metabólicas nas pacientes que desenvolveram PE. No entanto, o microbioma intestinal de mulheres grávidas saudáveis foi enriquecido em espécies de *Bacteroides* e *Phocaeicola*, apresentando aumento das seguintes funções microbianas: metabolismo da porfirina e da clorofila, biossíntese do piridoxal-P, metabolismo da riboflavina e a via da biossíntese do folato, o que pode estar envolvido em fatores de proteção para o desenvolvimento da doença. O artigo conclui sugerindo que os biomarcadores da microbiota intestinal possam ser benéficos para o diagnóstico precoce da PE (LV L-J, et al., 2022).

O artigo 10 relatou uma abundância significativamente diferencial em 18 unidades taxonômicas bacterianas em PE, incluindo enriquecimento no nível do filo de *Bacteroidetes* e depleção de *Verrucomicrobia* e *Synergistia*. A depleção significativa em nível de gênero incluiu *Akkermansia* e *Cloacibacillus*. Fisiologicamente, a microbiota intestinal de mulheres grávidas é dominada por dois filos bacterianos principais, *Firmicutes* e *Bacteroidetes*, seguidos por *Actinobacteria*, *Proteobacteria* e *Verrucomicrobia*. De acordo com os resultados do artigo, a idade gestacional explica 32,62% da variação na composição do microbioma intestinal em toda a amostra. Além disso, sabe-se que o microbioma intestinal desempenha funções imunomoduladoras tanto local quanto sistemicamente. As diferenças observadas na diversidade de microbiomas correlacionadas com o IMC e a duração da gestação sugerem que a flora fúngica, assim como a flora bacteriana, exerce efeitos imunomoduladores durante a gravidez normal (MEIJER S, et al., 2023).

Em consonância com os artigos 8 e 10, no estudo 4 da tabela, as variações na composição microbiana intestinal durante a gravidez mostraram um aumento na proporção *Proteobacteria/Actinobacteria* e um aumento na abundância de *Firmicutes* e *Bacteroidetes*. No grupo de pré-eclâmpsia, alguns gêneros aumentaram (*Bosea*, *Escherichia*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*), enquanto outros diminuíram (*Sphingomonas*, *Microbacterium*, *Pseudomonas*, *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*) em comparação com o grupo de gestantes saudáveis. Em pacientes com doenças associadas à proteinúria, foi relatada uma redução nas espécies de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. Esses dois gêneros estão entre os probióticos mais conhecidos, com funções importantes como proteção da estrutura da barreira intestinal, como já mencionado pelo artigo 12, ácidos graxos de cadeia curta, óxido nítrico e produção de complexos vitamínicos. Já no grupo de diabetes gestacional, a abundância de *Achromobacter*, *Rhizobium*, *Bifidobacterium* e *Mesorhizobium*

diminuiu, enquanto no grupo de diabetes pré-gestacional, *Proteobacteria* aumentou e o filo *Firmicutes* diminuiu junto com outros grupos taxonômicos (BENÍTEZ-GUERRERO T, et al., 2022).

O artigo número 5, também sugere que alterações na abundância de bactérias de certos gêneros, como o aumento de *Blautia* e *Ruminococcus* e diminuição de *Bifidobacterium* foram associadas até certo ponto ao desenvolvimento de PE. Além disso, o estudo mostrou que a diminuição de *Bifidobacterium* estava negativamente relacionada com a pressão arterial e envolvia o metabolismo lipídico, da glicose e a via de fosforilação oxidativa, e o aumento da quantidade de bactérias dos gêneros *Blautia* e *Ruminococcus* foi positivamente correlacionado com obesidade e dislipidemia, envolvendo o metabolismo lipídico, glicosil transferases, metabolismo da biotina e a via de fosforilação oxidativa. Por fim, o estudo sustenta a hipótese de que as alterações mencionadas acima na abundância de bactérias dos gêneros *Bifidobacterium*, *Blautia* e *Ruminococcus* poderiam estar relacionadas com a progressão da PE (MIAO T, et al., 2021).

Ao contrário do que foi exposto nos artigos 12 e 5, o estudo 11 não encontrou relações entre *Bifidobacterium* e outros subtipos de distúrbios hipertensivos na gravidez, exceto hipertensão gestacional, podendo ser devido às diferentes patogêneses, índice bioquímico e grau de dano ao órgão em hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia e eclâmpsia. Além disso, o estudo demonstrou que *RuminococcaceaeUCG009* aumenta o risco de hipertensão gestacional, enquanto *RuminococcaceaeUCG002* e *RuminococcaceaeUCG010* foram considerados fatores de proteção para PE e eclâmpsia, respectivamente, uma vez que alguns gêneros de *Ruminococcaceae* são bactérias benéficas produtoras de ácidos graxos de cadeia curta que poderiam não apenas alimentar as células epiteliais intestinais, mas também reduzir as citocinas pró-inflamatórias dos monócitos (WU X, et al., 2023).

Assim, compreendemos que a redução ou aumento de determinadas bactérias podem modificar a barreira intestinal e causar efeito protetor ou deletério. O estudo número 7 da tabela, descobriu um aumento significativo de *Enterobacteriaceae* e *Gammaproteobacteria* em pacientes com pré-eclâmpsia e uma redução considerável de *Clostridia*, *Clostridiales* e *Ruminococcus*, o que também foi encontrado em outras doenças inflamatórias, como doença inflamatória intestinal e síndrome de Behçet. Além das alterações na composição da microbiota intestinal e do aumento dos níveis fecais e plasmáticos de lipopolissacarídeos, este estudo demonstrou que as concentrações plasmáticas de N-óxido de trimetilamina (TMAO) foram significativamente maiores no grupo PE. O TMAO é um metabólito derivado da microbiota intestinal que foi identificado como um fator contribuinte para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e renais em estudos anteriores. Sendo assim, especula-se que a disbiose da microbiota pode exercer um papel importante na patogênese da PE por meio da expressão anormal de metabólitos derivados do intestino (WANG J, et al., 2019).

O estudo número 15 da tabela destaca que na amostra houve uma alta diversidade interindividual na caracterização do microbioma intestinal e oral e em menor grau no microbioma vaginal, e não foram encontradas alterações estruturais significativas nas comunidades microbianas, embora as mulheres grávidas com pré-eclâmpsia apresentaram uma maior diversidade filogenética em termos de riqueza (número de unidades taxonômicas presentes) e equitabilidade (abundância de muitos constituintes microbianos) em comparação com mulheres grávidas normotensas. A caracterização taxonômica do microbioma intestinal revelou espécies mistas, com exceção de algumas amostras com uma única espécie bacteriana dominante, incluindo *Bifidobacterium longum*, *Moryella indoligenes* e *Lactobacillus iners*.

Várias espécies com propriedades anti-inflamatórias, como *Faecalibacterium prausnitzii*, foram detectadas no grupo de pré-eclâmpsia, indicando um microbioma intestinal equilibrado, sem alterações estruturais significativas, para desempenhar um possível papel no desenvolvimento da pré-eclâmpsia, contrariando o que estudos citados anteriormente com amostras maiores evidenciaram. Da mesma forma que o microbioma intestinal, um microbioma oral diversificado foi caracterizado em mulheres com e sem pré-eclâmpsia. Verificou-se que a diversidade do microbioma oral permanece estável durante a gravidez e também não se alterou na doença oral.

Baixas abundâncias de *Lactobacillus* spp. podem ter consequências significativas para a saúde, como aumento da inflamação vaginal e susceptibilidade a infecções patogênicas. Uma diminuição na abundância

relativa de *Lactobacillus* spp., juntamente com a dominância de *L. iners*, poderia contribuir ainda mais para um microbioma vaginal instável em mulheres com pré-eclâmpsia (GELDENHUYS J, et al., 2022). No que diz respeito somente à microbiota vaginal, o artigo 14 da tabela indicou que mulheres com pré-eclâmpsia grave (PEG) apresentam maior abundância relativa de *Prevotella bivia* em sua microbiota vaginal e níveis plasmáticos mais elevados da citocina pró-inflamatória (TNF)-alfa, no entanto, sua maior abundância relativa dessas mulheres foi apenas marginalmente significativa após o ajuste para o IMC, sugerindo que o papel da *Prevotella bivia* na PEG pode ser modificado pelo IMC.

Além disso, o estudo revela que a preponderância de *Prevotella oralis* no microbioma oral foi previamente associada a resultados de pressão arterial em mulheres mais velhas, sendo então possível que o gênero *Prevotella* possa desempenhar um papel não só na patogênese da hipertensão em geral, mas também nas doenças hipertensivas da gravidez (LIN CY, et al., 2020). Dessa forma, nesta revisão consideramos que existem bactérias com ação protetora e outras com ação deletéria envolvidas no mecanismo da fisiopatologia da pré-eclâmpsia. Podemos concluir também que a barreira intestinal realizada pelas bactérias protetoras que produzem AGCC possuem efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes que podem prevenir a inflamação placentária e conseqüentemente o desenvolvimento da PE, e é por meio da investigação dos metabólitos produzidos por essas bactérias que será possível focar em alvos para prevenção e tratamento da doença, através da modificação da dieta e uso de probióticos, por exemplo. Serão necessários mais estudos sobre o tema para confirmar os resultados expostos.

REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Ações Programáticas. Manual de gestação de alto risco [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Ações Programáticas – Brasília: Ministério da Saúde, 2022; 692.
2. BENÍTEZ-GUERRERO T, et al. Gut Microbiota Associated with Gestational Health Conditions in a Sample of Mexican Women. *Nutrients*, 2022; 14: 4818.
3. CHEN X, et al. Gut dysbiosis induces the development of pre-eclampsia through bacterial translocation. *Gut*, 2020; 69: 513–522.
4. CHANG Y, et al. Short-chain fatty acids accompanying changes in the gut microbiome contribute to the development of hypertension in patients with preeclampsia. *Clin Sci (Lond)*, 2020; 134(2): 289–302.
5. GELDENHUYS J, et al. Diversity of the gut, vaginal and oral microbiome among pregnant women in South Africa with and without pre-eclampsia. *Front. Glob. Womens Health*, 2022; 3: 810673.
6. GINJA FO. Microbioma e desfechos obstétricos adversos. Tese de Mestrado (Mestrado Integrado em Medicina - Área Científica de Fisiopatologia) - Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal, 2021; 36.
7. HUANG L, et al. Gut microbiota changes in preeclampsia, abnormal placental growth and healthy pregnant women. *BMC Microbiol*, 2021; 21: 265.
8. LEVY M, et al. Dysbiosis and the immune system. *Nature Reviews Immunology*, 2017; 17(4): 219-232.
9. LV L-J, et al. Early-Onset Preeclampsia Is Associated With Gut Microbial Alterations in Antepartum and Postpartum Women. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2019; 9: 224.
10. LV L-J, et al. Deep metagenomic characterization of gut microbial community and function in preeclampsia. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022; 12: 933523.
11. LI P, et al. Association between gut microbiota and preeclampsia-eclampsia: a two-sample Mendelian randomization study. *BMC Med.* 2022; 20: 443.
12. LIN CY, et al. Severe preeclampsia is associated with a higher relative abundance of *Prevotella bivia* in the vaginal microbiota. *Sci Rep*, 2020; 10: 18249.
13. MIAO T, et al. Decrease in abundance of bacteria of the genus *Bifidobacterium* in gut microbiota may be related to pre-eclampsia progression in women from East China. *Food & Nutrition Research*, 2021; 65.

14. MEIJER S, et al. Gut Micro- and Mycobiota in Preeclampsia: Bacterial Composition Differences Suggest Role in Pathophysiology. *Biomolecules*, 2023; 13: 346.
15. PEIXOTO-FILHO FM, et al. Predição e prevenção da pré-eclâmpsia. *Femina*, 2023; 51(1): 6-13.
16. SILBERGELD EK. The microbiome: Modulator of pharmacological and toxicological exposures and responses. *Toxicologic pathology*, 2017; 45(1): 190-194.
17. WITKIN SS. The vaginal microbiome, vaginal anti-microbial defence mechanisms and the clinical challenge of reducing infection-related preterm birth. *BJOG*, 2015; 122: 213–219.
18. WANG J, et al. Gut Microbiota Dysbiosis and Increased Plasma LPS and TMAO Levels in Patients With Preeclampsia. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2019; 9: 409.
19. WANG J, et al. Gut microbiota dysbiosis in preeclampsia patients in the second and third trimesters. *Chinese medical journal*, 2020; 133(9): 1057–1065.
20. WU X, et al. Gut microbiota and hypertensive disorders in pregnancy: evidence from the Mendelian randomization study. *Aging*, 2023; 15(17): 9105–9127.
21. XIONG Z, et al. The causal role of intestinal microbiome in development of pre-eclampsia. *Funct Integr Genomics*, 2023; 23: 127.