

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
FACULDADE DE NUTRIÇÃO
MESTRADO EM NUTRIÇÃO

***COMPOSIÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL DE
GESTANTES E SUA INFLUÊNCIA NA OCORRÊNCIA DE
DESFECHOS PERINATAIS ADVERSOS: REVISÃO
SISTEMÁTICA***

THIAGO MARQUES WANDERLEY

MACEIÓ – AL
2024

THIAGO MARQUES WANDERLEY

***COMPOSIÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL DE
GESTANTES E SUA INFLUÊNCIA NA OCORRÊNCIA DE
DESFECHOS PERINATAIS ADVERSOS: REVISÃO
SISTEMÁTICA***

Dissertação apresentada à Faculdade de
Nutrição da Universidade Federal de
Alagoas como requisito à obtenção do
título de Mestre em Nutrição.

Orientador(a): **Prof(a). Dr(a). Alane Cabral Menezes de Oliveira**
Faculdade de Nutrição
Universidade Federal de Alagoas

Co-Orientador(a): **Prof(a). Dr. Nassib Bezerra Bueno**
Faculdade de Nutrição
Universidade Federal de Alagoas

MACEIÓ – AL

2024

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico
Bibliotecária: Taciana Sousa dos Santos – CRB-4 – 2062

W245c Wanderley, Thiago Marques.

Composição da microbiota intestinal de gestantes e sua influência na ocorrência de desfechos perinatais adversos : revisão sistemática / Thiago Marques Wanderley. – 2024.
67 f. : il. color.

Orientadora: Alane Cabral Menezes de Oliveira.

Coorientador: Nassib Bezerra Bueno.

Dissertação (Mestrado em Nutrição) – Universidade Federal de Alagoas. Faculdade de Nutrição. Programa de Pós-Graduação em Nutrição. Maceió, 2024.

Inclui bibliografias.

1. Gestação. 2. Microbiota intestinal. 3. Desfechos perinatais. I. Título.

CDU: 612.336 : 612.63

MESTRADO EM NUTRIÇÃO
FACULDADE DE NUTRIÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS

Campus A. C. Simões
BR 104, km 14, Tabuleiro dos Martins
Maceió-AL 57072-970
Fone/fax: 81 3214-1160

PARECER DA BANCA EXAMINADORA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

**“COMPOSIÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL DE GESTANTES E SUA
INFLUÊNCIA NA OCORRÊNCIA DE DESFECHOS PERINATAIS
ADVERSOS: REVISÃO SISTEMÁTICA”**

por

Thiago Marques Wanderley

A Banca Examinadora, reunida aos 26/02/2024, considera o candidato
APROVADO.

Documento assinado digitalmente
 **SANDRA MARY LIMA VASCONCELOS**
Data: 26/02/2024 11:34:12-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profª Drª Sandra Mary Lima Vasconcelos
Programa de Pós-Graduação em Nutrição - PPGNUT
Universidade Federal de Alagoas - Ufal
Examinador Interno

Documento assinado digitalmente
 **CAROLINA SANTOS MELLO**
Data: 26/02/2024 12:35:44-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profª Drª Carolina Santos Mello
Programa de pós-graduação em alimentação, nutrição e saúde - PGNUT
Universidade Federal da Bahia - UFBA
Examinadora Externa

Documento assinado digitalmente
 **ALANE CABRAL MENEZES DE OLIVEIRA**
Data: 26/02/2024 17:17:53-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profª Drª Alane Cabral Menezes de Oliveira
Programa de Pós-Graduação em Nutrição - PPGNUT
Universidade Federal de Alagoas – Ufal
Presidente/Orientadora

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha mãe Maria Nazaré, minha fonte inesgotável de amor e sabedoria, à minha irmã Juliana Marques, companheira de todas as jornadas, e ao meu querido sobrinho João Miguel, cuja presença traz leveza e alegria ao meu caminho. Cada um de vocês é a inspiração por trás dos meus esforços, e esta conquista é dedicada ao amor e apoio que sempre ofereceram.

AGRADECIMENTOS

Eu agradeço este momento de conquista à minha incrível mãe, irmã e sobrinho, cujo amor e apoio incondicional são a bússola que guia minha jornada. A minha mãe em especial, agradeço por ser meu pilar de força e fonte constante de inspiração. Meu namorado, sua presença é meu refúgio e alegria, e agradeço por compartilharmos os altos e baixos. À minha família, a base do meu apoio, meu coração transborda de gratidão por cada gesto de carinho e encorajamento.

Expresso profunda gratidão à minha orientadora, cuja sabedoria e orientação foram fundamentais para a realização deste projeto. Seu comprometimento e expertise contribuíram significativamente para o meu crescimento acadêmico e profissional. Sou grato por ter uma mentora tão dedicada e inspiradora ao meu lado.

Ao meu coorientador, dedico um sincero agradecimento por sua valiosa contribuição e orientação adicional ao longo deste percurso. Sua sabedoria e suporte foram fundamentais para enriquecer minha pesquisa e expandir meu conhecimento. Agradeço por sua parceria neste caminho acadêmico.

Em memória do meu querido amigo João Otávio, que partiu cedo demais, expresso minha profunda gratidão. Suas palavras de incentivo e apoio foram catalisadoras essenciais para minha jornada no mestrado. Sua memória será eternamente lembrada, e este sucesso também é dedicado a ele, como uma homenagem à sua amizade inspiradora.

Aos meus preciosos amigos, agradeço por serem a luz em meu caminho. Suas risadas, conselhos e apoio constante tornaram esta jornada mais rica e significativa. Cada um de vocês é uma parte fundamental da minha história, e dedico este momento a todos que compartilharam comigo os desafios e triunfos.

RESUMO

Durante o período gestacional, a microbiota intestinal tem se mostrado um fator crucial para a saúde materno-fetal, desempenhando um papel direto na absorção adequada de nutrientes, na conexão entre o cérebro e o intestino, e influencia os processos metabólicos. Além disso, estudos apontam que a microbiota intestinal pode regular o crescimento fetal ou sugerir o tipo de parto, trazendo risco de desfechos perinatais para o período gestacional. Diante disso, o objetivo deste estudo é avaliar a relação entre a composição da microbiota intestinal de gestantes e a ocorrência de desfechos perinatais adversos através de uma revisão sistemática. A pesquisa foi conduzida utilizando os bancos de dados e plataformas como: PubMed, Embase, Lilacs, Scopus e Web of Science. Os critérios de elegibilidade incluíram estudos que avaliaram a microbiota intestinal de gestantes, independentemente de condições de saúde, em inglês, português ou espanhol, excluindo intervenções, ensaios clínicos randomizados, estudos com animais ou in vitro, conferências e trabalhos em outros idiomas. Ademais, um protocolo formal foi registrado no registro PROSPERO (número de registro CRD42023470580). A qualidade metodológica dos estudos selecionados foi avaliada com base no Manual de Revisores do Joanna Briggs Institute. Após a busca, um total de 6546 artigos foram identificados, sendo selecionados doze estudos, os estudos possuíam amostra entre 16 e 1.479 mulheres, com idade cronológica das participantes entre 20 e 40 anos. A maioria dos estudos incluídos utilizou extração genética dos ácidos nucleicos. Quanto aos resultados, foram identificados oito desfechos perinatais, incluindo aborto, ganho de peso gestacional, circunferência abdominal do feto, crescimento intrauterino, comprimento do fêmur, peso, perímetro cefálico e parto prematuro, que foram associados a mais de trinta cepas intestinais, como os da família *Eubacteriaceae*, *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae*, *Parabacteroides* e *Porphyromonadaceae*, e o gênero *Streptococcus*. De acordo com os critérios de qualidade adotados, foi identificado que mais de 80% dos artigos analisados foram classificados como de boa qualidade. O papel da microbiota sobre os desfechos perinatais é reforçado por esses achados, contudo para compreender completamente as interações entre as complicações perinatais e a microbiota intestinal materna, é necessário padronizar metodologias e desenvolver mais pesquisas.

Palavras-chave: Assistência Perinatal; Gravidez; Microbiologia intestinal.

ABSTRACT

During the gestational period, the intestinal microbiota has been shown to be a crucial factor for maternal-fetal health, playing a direct role in proper nutrient absorption, the gut-brain connection, and influencing metabolic processes. Furthermore, studies indicate that the intestinal microbiota may regulate fetal growth or suggest the type of delivery, bringing risk of perinatal outcomes for the gestational period. Therefore, the aim of this study is to evaluate the relationship between the composition of pregnant women's intestinal microbiota and the occurrence of adverse perinatal outcomes through a systematic review. The research was conducted using databases and platforms such as PubMed, Embase, Lilacs, Scopus, and Web of Science. Eligibility criteria included studies that assessed the intestinal microbiota of pregnant women, regardless of health conditions, in English, Portuguese, or Spanish, excluding interventions, randomized clinical trials, animal or in vitro studies, conferences, and works in other languages. Furthermore, a formal protocol was registered in the PROSPERO registry (registration number CRD42023470580). The methodological quality of the selected studies was assessed based on the Joanna Briggs Institute Reviewers' Manual. After the search, a total of 6546 articles were identified, with twelve studies selected, the studies had a sample size ranging from 16 to 1,479 women, with participants' chronological age between 20 and 40 years. Most of the included studies used genetic extraction of nucleic acids. As for the results, eight perinatal outcomes were identified, including abortion, gestational weight gain, fetal abdominal circumference, intrauterine growth, femur length, weight, head circumference, and preterm birth, which were associated with more than thirty intestinal strains, such as those from the families Eubacteriaceae, Lachnospiraceae, Ruminococcaceae, Parabacteroides, and Porphyromonadaceae, and the genera *Streptococcus*. According to the adopted quality criteria, it was identified that more than 80% of the analyzed articles were classified as good quality. The role of the microbiota on perinatal outcomes is reinforced by these findings, however, to fully understand the interactions between perinatal complications and maternal intestinal microbiota, standardizing methodologies and further research development are necessary.

Keywords: Perinatal Care; Pregnancy; Intestinal Microbiology.

LISTA DE FIGURAS

1º artigo: Composição da microbiota intestinal de gestantes e sua influência na ocorrência de desfechos perinatais adversos: revisão sistemática

Figura 1 Fluxograma da revisão sistemática..... 36

LISTA DE TABELAS

1º artigo: Composição da microbiota intestinal de gestantes e sua influência na ocorrência de desfechos perinatais adversos: revisão sistemática

Tabela 1	Características dos estudos voltados para a avaliação da microbiota fecal materna.....	47
Tabela 2	Associação da cepa com os riscos de desfechos perinatais.....	56
Tabela 3	Avaliação Crítica dos estudos selecionados	62

LISTA DE ABREVIATURAS

AE	Aborto Espontâneo
DMG	Diabetes Mellitus Gestacional
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
JBI	Centro de Excelência do Instituto Joanna Briggs
PE	Pré-eclâmpsia
PPE	Parto Prematuro Espontâneo
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis
RCIU	Restrição do Crescimento Intrauterino

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO.....	11
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	15
2.1 Microbiota intestinal humana.....	15
2.2 Influência da microbiota na saúde da mulher.....	18
2.3 Período gestacional e microbiota intestinal materna.....	20
2.4 Potencial transferência materno-fetal de microbiota.....	21
2.5 Repercussões fetais relacionadas à microbiota materna.....	22
3. COLETÂNEA DE ARTIGOS.....	23
3.1. 1º artigo Composição da microbiota intestinal de gestantes e sua influência na ocorrência de desfechos perinatais adversos: revisão sistemática.....	24
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	51
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	53

1. APRESENTAÇÃO:

Ao abordar a complexa interação entre o processo de gestação e as mudanças na microbiota intestinal, esta pesquisa enfoca a relevância crítica desses fatores na saúde materno-infantil. É essencial compreender que na gestação, desde o início ocorrem alterações fisiológicas e hormonais, que visam garantir a manutenção do período gestacional, o desenvolvimento e crescimento adequado do feto, bem como o crescimento após o nascimento. No entanto, o estilo de vida materno ao longo desse período pode impactar não apenas o presente, mas também o futuro da criança.

À medida que a gravidez avança, as mudanças no sistema imunológico afetam diretamente o funcionamento do intestino da mãe e a composição das bactérias. Em uma gravidez saudável, nota-se um aumento no número de bactérias, mas ao mesmo tempo, há uma redução na diversidade de tipos diferentes de bactérias. Esse período crítico é caracterizado pelo aumento de algumas populações específicas de bactérias, como *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Firmicutes* (como *Lactobacillus* e *Faecalibacterium*) e *Bacteroidetes* (Smid *et al.*, 2018; Alves *et al.*, 2019; Chandiwana *et al.*, 2023).

A literatura destaca que tais mudanças são de fundamental importância para o desenvolvimento fetal saudável, visto que a microbiota está intrinsecamente ligada à absorção de nutrientes, à comunicação entre o cérebro e o intestino, e aos processos imunológicos, influenciando diretamente o bem-estar do binômio mãe-filho. No entanto, a complexidade dessa relação torna-se evidente ao explorar a associação entre a microbiota intestinal materna e as exposições fetais (Bayar *et al.*, 2020; Weiss; Thierry, 2017).

Estudos encontrados na literatura indicam que as bactérias presentes na microbiota materna podem translocar até a placenta, aumentando a condição inflamatória da gestação, potencialmente resultando em prejuízos fetais (Aagaard *et al.*, 2016; Tao *et al.*, 2023). Contudo, estudos controversos sugerem que esses achados podem estar relacionados a contaminações durante procedimentos clínicos, destacando a importância de abordagens padronizadas nas metodologias da pesquisa (Kennedy *et al.*, 2023; Goffau *et al.*, 2019).

Apesar das divergências nos resultados, a influência da microbiota materna na expressão dos principais transportadores de nutrientes e na supressão ou promoção da inflamação intestinal, associada a biomarcadores de disfunção entérica, estão diretamente ligadas a desfechos perinatais adversos (Lopes-telllo *et al.*, 2022; Gough *et al.*, 2021). Que se referem a qualquer resultado indesejado ou prejudicial que ocorre

durante a gravidez, no momento do parto ou logo após o nascimento, podendo incluir uma série de eventos, como parto prematuro, baixo peso ao nascer, morte fetal, morte neonatal, complicações maternas grave ou restrição do crescimento intrauterino.

Nesse contexto, a pesquisa apresenta-se como uma contribuição relevante para o avanço da saúde materno-infantil. A compreensão mais aprofundada das relações entre a microbiota intestinal e os desfechos perinatais pode orientar estratégias preventivas e terapêuticas, direcionando a prática clínica e nutricional no âmbito do pré-natal. Reduzir as chances de doenças durante a gestação e minimizar desfechos indesejáveis para o binômio materno-infantil é um objetivo primordial.

Diante da escassez de revisões sistemáticas sobre o tema até o momento, esta investigação se torna ainda mais relevante. Seu propósito é preencher lacunas na literatura, oferecendo *insights* valiosos que podem informar políticas públicas, direcionar programas de saúde, melhorar o planejamento do pré-natal e contribuir para a redução dos índices de morbimortalidade materna e fetal. Ao almejar novos horizontes na compreensão da microbiota intestinal durante a gestação, esta pesquisa se propõe a ser um alicerce para futuros estudos e intervenções que beneficiem a saúde da gestante e do recém-nascido

2. REVISÃO DA LITERATURA:

2.1 MICROBIOTA INTESTINAL HUMANA

O estudo da microbiota intestinal humana, começou a ter mais enfoque a partir de 2007 com o Projeto Microbiota Humana, que representou uma iniciativa de pesquisa colaborativa de larga escala com o objetivo de desvendar a complexidade e o papel da microbiota que habita o corpo humano, ao coletar amostras de microbiota de diversas regiões do corpo, como o trato gastrointestinal, a pele e as vias respiratórias com exceção da placenta e leite materno, e aplicar técnicas avançadas de sequenciamento de DNA (The Human Microbiome Project Consortium, 2012).

A pesquisa buscava compreender não apenas a composição, mas também a diversidade e a função dessas comunidades microbianas. Com uma abordagem multidisciplinar, que envolve microbiologistas, geneticistas, bioinformáticos e profissionais da saúde (The Human Microbiome Project Consortium, 2012). Atualmente, entende-se como microbiota intestinal o conjunto de microrganismos que reside no lúmen intestinal, entre estes encontram-se mais de 250 espécies diferentes de bactérias, além de fungos e vírus (Sender *et al.*, 2016).

Essa complexa comunidade microbiana possui evidente influência sobre o funcionamento dos diversos sistemas do organismo humano, em especial a possível manutenção de uma homeostase metabólica ideal, auxiliando na prevenção da colonização intestinal por bactérias patogênicas, tendo assim participação na manutenção da saúde e na prevenção de diversas patologias (Ahmadian *et al.*, 2020; Huang *et al.*, 2021; Weiss; Thierry, 2017; Yang *et al.*, 2020).

Além disso, já se encontra estabelecido na literatura que a microbiota intestinal humana possui relação direta com a degradação e digestão de substâncias alimentares, desencadeando assim a liberação de nutrientes que atuarão na proteção no hospedeiro através da estimulação e modulação do sistema imunológico (Milani *et al.*, 2017).

Todavia, cabe salientar que entre os microrganismos presentes na microbiota intestinal existe um número relativamente pequeno de seres patógenos que residem de maneira coordenada dentro da microbiota entérica do hospedeiro, se tornando fonte de risco a saúde humana apenas quando o ecossistema intestinal é afetado, tal perturbação pode acontecer através de alterações no pH, níveis de oxigênio, disponibilidade de nutrientes, atividade da água ou temperatura, tais elementos

poderão permitir que populações patogênicas prosperem e desencadeiam em disbiose intestinal (Ursell *et al.*, 2012).

Além destes, diversos fatores como o consumo de álcool ou tabaco, uso de medicamentos, padrões alimentares, níveis de atividade física, sobrepeso e idade também podem influenciar a composição e a saúde da microbiota intestinal, visto a literatura apresenta que aumentar a permeabilidade intestinal, aumentar a resposta inflamatória, além de aumentar a produção de ácidos graxos de cadeia curta, levando a um desequilíbrio na colonização bacteriana, causando diferenças nas proporções dos filos hospedeiros ocorrendo de maneira muito própria e particular para cada indivíduo (Bull-Otterson *et al.*, 2013; Evans *et al.*, 2014; O'Toole *et al.*, 2015; Filippis *et al.*, 2016; Allais *et al.*, 2016; Weiss; Thierry, 2017; Cani *et al.*, 2018; Weersma *et al.*, 2020).

A relação entre disbiose e efeitos adversos na saúde humana, como obesidade, diabetes e doença inflamatória intestinal, é complexa e ainda requer uma compreensão mais aprofundada. Embora existam evidências que sugerem que a disbiose pode contribuir para o desenvolvimento dessas condições, é necessário destacar que a relação causal não está completamente estabelecida. Além disso, há indicações de que as próprias condições de saúde, como obesidade e diabetes, podem influenciar a composição da microbiota intestinal, criando um ciclo complexo (Milani *et al.*, 2017).

Portanto, enquanto alguns estudos indicam que a disbiose pode desempenhar um papel na patogênese dessas doenças, é fundamental reconhecer a necessidade de mais pesquisas para compreender completamente a direção e a natureza dessa relação causal.

Apesar do conhecimento ainda incompleto sobre a microbiota intestinal, estratégias de promoção da saúde têm sido enfatizadas pelo Sistema Único de Saúde (SUS), que considera as consultas de rotina como uma oportunidade crucial para a adoção de hábitos saudáveis. Isso inclui orientações sobre alimentação balanceada, prática regular de atividade física, cessação do tabagismo e moderação no consumo de álcool, todos fatores relacionados à saúde intestinal. Durante as consultas de rotina, os profissionais de saúde, seguindo os princípios da Política Nacional de Humanização, têm o papel de orientar os indivíduos através da escuta atenta sobre a importância de um estilo de vida saudável (Brasil, 2012).

Além disso, é essencial que os profissionais estejam atentos aos sintomas relatados pelos indivíduos e investiguem possíveis condições de saúde (Brasil, 2012). Em casos de desequilíbrios na microbiota intestinal, algumas organizações, como a Organização Mundial de Alergia, defendem o uso de probióticos (Fiocchi et al., 2015). Estudos sugerem que os probióticos podem contribuir para o equilíbrio da microbiota intestinal, promovendo benefícios para a saúde digestiva e imunológica, além de possivelmente reduzir o risco de infecções e complicações durante a gestação (Colquitt *et al.*, 2022; Lindsay et al., 2012; Othman *et al.*, 2007).

Além disso, a literatura evidencia que certos nutrientes, como polifenóis, cúrcuma e capsaicina, presentes em alimentos antioxidantes, podem influenciar positivamente a saúde intestinal, prevenindo doenças como obesidade, diabetes e doenças inflamatórias intestinais (Rosca *et al.*, 2020; Scazzocchio *et al.*, 2020; Wan et al., 2021). Ademais, quando pensasse em dietas protetoras para a microbiota intestinal, a literatura aponta que a dieta mediterrânea, comumente realizada pela população brasileira, possui papel promotor para a microbiota intestinal saudável (Beam et al., 2021).

2.2 INFLUÊNCIA DA MICROBIOTA NA SAÚDE DA MULHER

Ao considerar a influência da microbiota na saúde da mulher, observa-se que, nos últimos anos, um conjunto crescente de evidências tem conferido à microbiota intestinal um *status* quase equiparável ao de um órgão adicional, dada a sua participação ativa na manutenção da fisiologia humana (Xinyu *et al.*, 2021). Apesar desta importância se estender a indivíduos de ambos os sexos, já que fatores como dieta, genética e hormônios estão relacionados às variações dos microrganismos intestinais (Xinyu *et al.*, 2021).

Ao analisar os hormônios sexuais essenciais para a reprodução e a saúde da mulher, a exemplo da progesterona, estradiol e testosterona, percebe-se que essas substâncias estão sujeitas a processos metabólicos, absorção, interação com o sistema imunológico, produção de metabólitos e comunicação com o sistema nervoso central. Existe a possibilidade de que a microbiota intestinal exerça influência sobre esses hormônios sexuais, podendo, conseqüentemente, impactar o equilíbrio hormonal no organismo (Xinyu *et al.*, 2021).

Tal relação é tão forte, que atualmente um novo campo da ciência, denominado “*Microgenderome*”, visa estudar a relação dos níveis de hormônios sexuais e sua possível relação com a microbiota intestinal (Flak *et al.*, 2014). Além disso, uma revisão que sintetiza pesquisas sobre a relação entre a microbiota da mulher, incluindo o intestinal, e a saúde reprodutiva, revela que os microrganismos presentes no organismo feminino também podem influenciar os estágios e os níveis da reprodução feminina, desde a maturação dos folículos e ovócitos no ovário até o término da gestação (Franasiak *et al.*, 2015).

Para aprofundar ainda mais a discussão, a literatura também destaca a relação entre a microbiota intestinal e casos de endometriose. Um estudo conduzido com mulheres na cidade de Skane, na Suécia, revelou que entre as participantes com endometriose, 66 delas apresentaram uma microbiota alterada, evidenciando uma presença mais acentuada de *Lachnobacterium* e *Lactococcus* em comparação com aquelas que não foram diagnosticadas com a doença (Svensson *et al.*, 2021). No entanto, é importante notar que, apesar da associação observada nessas análises, a presença mais abundante de *Lachnobacterium* e *Lactococcus* na microbiota de mulheres com endometriose não necessariamente implica que essas bactérias sejam benéficas nesse contexto. Pelo contrário, essa alteração na composição microbiana pode indicar uma disbiose, um desequilíbrio que, em alguns casos, tem sido associado a condições de saúde adversas.

Além disso, a literatura estabelece uma conexão entre o metabolismo ósseo, a prevenção de fraturas e a osteoporose, destacando a influência positiva associada à elevação e presença específica de determinadas bactérias na microbiota intestinal feminina (Ozaki *et al.*, 2021). Adicionando a discussão, nota-se a presença de outra descoberta recente que coopera com uma associação entre alterações na composição bacteriana intestinal e disfunção cognitiva de mulheres (Wun *et al.*, 2022). Reforçando aos casos explanados, outros estudos associam disbiose intestinal com: síndrome do ovário policístico, diabetes *mellitus*, obesidade, insuficiência ovariana e depressão (Graham *et al.*, 2021; Song *et al.*, 2022; Xinyu *et al.*, 2021).

Entretanto, é pertinente salientar que ainda não está completamente elucidado se a microbiota intestinal exerce um papel significativo no desenvolvimento de doenças e de seus sintomas, ou se é a própria condição de saúde que influencia a composição da microbiota intestinal. Contudo, tais evidências sublinham a importância

de aprofundar o conhecimento nessa área, destacando a necessidade contínua de investigações para uma compreensão mais refinada dessas complexas interações.

2.3 PERÍODO GESTACIONAL E MICROBIOTA INTESTINAL MATERNA

O período gestacional é compreendido como um momento fisiológico importante e modificador para mulheres em idade reprodutiva, junto às mudanças fisiológicas, o microbioma intestinal também passa por significativas mudanças durante a gravidez (Xinyu *et al.*, 2021). A literatura aponta que a composição da microbiota intestinal da gestante pode modificar dependendo dos diferentes estágios da gravidez. Tais alterações ocorrem principalmente no terceiro trimestre do período gestacional, e contribuem com as alterações metabólicas, imunológicas e hormonais, que são necessárias, essenciais e altamente benéficas para apoiar uma gravidez saudável e o desenvolvimento fetal (Koren *et al.*, 2012).

Destaca-se que as significativas variações nos níveis hormonais, particularmente no que se refere ao estrogênio e à progesterona durante a gravidez, exercerão uma influência direta sobre a função intestinal e, por conseguinte, sobre a composição bacteriana das mulheres grávidas. Essa modificação está associada a mudanças inflamatórias e imunológicas que podem predispor a complicações durante a gestação (Xinyu *et al.*, 2021).

A literatura também evidencia que a microbiota durante a gravidez está relacionada tanto com o apoio à manutenção de uma gestação saudável quanto com o aumento do risco de distúrbios gestacionais, incluindo síndromes hipertensivas, como a pré-eclâmpsia, e distúrbios metabólicos, como o diabetes gestacional (Altemani *et al.*, 2021). A investigação sobre o desenvolvimento de complicações e doenças durante a gestação tem gerado amplo interesse e pesquisa, alguns estudos têm apontado uma conexão direta entre a disbiose intestinal e condições de saúde, como síndrome metabólica e doenças inflamatórias crônicas, que estão particularmente associadas a gestações de alto risco (Ahmadian *et al.*, 2020; Chen *et al.*, 2020).

Isso ocorre devido à ativa influência da microbiota intestinal na regulação da pressão arterial, operando por meio de mecanismos genéticos que impactam o funcionamento do endotélio, a resposta imunológica e a proliferação celular. Essas interações evidenciam que a microbiota pode desempenhar um papel significativo no

desenvolvimento da proteinúria, emergindo como um componente relevante na patogênese da pré-eclâmpsia (Ahmadian *et al.*, 2020; Chen *et al.*, 2020).

Além disso, as mudanças na microbiota intestinal das mulheres podem desempenhar um papel no desenvolvimento de outra desordem gestacional como a diabetes *mellitus* gestacional. A relação acontece, porque evidências sugerem que a resistência à insulina está estreitamente relacionada à microbiota intestinal, e essa condição pode levar posteriormente a um estado de inflamação crônica quando ocorre a disbiose, nota-se que esse quadro transitório pode persistir mesmo após o término do período gestacional (Chen *et al.*, 2020; Crusell *et al.*, 2018).

Entretanto, é crucial enfatizar que ainda não se chegou a uma conclusão definitiva acerca da contribuição da microbiota intestinal no desenvolvimento de doenças e sintomas, ou se são as condições de saúde que impactam a composição da microbiota. Não obstante, tais evidências destacam a importância imperativa de aprofundar as pesquisas nessa área.

2.4 POTENCIAL TRANSFERÊNCIA MATERNO-FETAL DE MICROBIOTA

Entender a possível transferência da microbiota da mãe para o feto é um estudo complexo. Durante muitos anos, acreditava-se que o útero da mulher fosse um ambiente completamente estéril durante a gravidez. Segundo essa ideia, a colonização microbiana do trato intestinal de um neonato saudável começaria somente no momento do nascimento (Aagaard *et al.*, 2016).

No entanto, surgiram evidências de que a teoria anterior estava baseada em estudos que usavam métodos tradicionais de cultura e microscopia, os quais tinham falhas na identificação dos microrganismos. Assim, surgiram teorias que propõem que a microbiota do feto é estabelecida desde o período intrauterino, o que é apoiado pela identificação de uma microbiota na placenta, no líquido amniótico e no mecônio de recém-nascidos, semelhante à de suas mães (Abrahamsson *et al.*, 2014).

No entanto, evidências mais atualizadas contradizem essa alegação, de acordo com Williams *et al.* e Kennedy *et al.*, a presença de bactérias no feto seria adquirida após o nascimento, e que os estudos anteriores seriam resultado da contaminação durante os procedimentos clínicos para obter amostras fetais. Ademais, as pesquisas mostram que a microbiota do intestino fetal é diferente da placenta e das bactérias encontradas no ambiente bucal, cutâneo, vaginal e fecal materno.

Entretanto, como indicado por alguns estudos, a transferência materna de microrganismos para o recém-nascido ocorre no momento do parto prioritariamente, isso evidencia que a diversidade de cepas presentes na mãe pode ter implicações significativas para o recém-nascido. Estudos adicionais reforçam a associação negativa relacionada ao parto por cesariana. Durante a transferência inicial de microrganismos da mãe para o recém-nascido, observa-se que aqueles nascidos por cesárea são prontamente colonizados por bactérias da pele materna, enquanto os nascidos por via vaginal são colonizados pelas bactérias provenientes da vagina materna. Esses achados ressaltam a importância do método de parto na composição inicial da microbiota do recém-nascido e suas possíveis implicações para a saúde a longo prazo (Bäckhed *et al.*, 2015; Nayfach *et al.*, 2016).

A ausência do contato da criança com a microbiota materna vaginal pode resultar em uma exposição a um ambiente menos estéril, aumentando assim o risco de desenvolvimento de desordens imunológicas e metabólicas (Martin *et al.*, 2016). Além disso, estudos evidenciam que o tipo de parto da gestante pode influenciar significativamente a composição da microbiota intestinal do bebê nos seis primeiros meses de vida, o que pode ter repercussões a longo prazo (Hesla *et al.*, 2014).

É fundamental destacar que, embora evidências sugiram que a falta de contato da criança com a microbiota materna vaginal possa aumentar os riscos de desordens imunológicas e metabólicas, assim como a influência do tipo de parto na composição da microbiota intestinal infantil, ainda se faz necessária uma pesquisa mais abrangente para avaliar o potencial da transferência materno-fetal de microbiota. Mais estudos são essenciais para compreender em profundidade os mecanismos subjacentes a essa transferência e suas implicações a longo prazo na saúde do recém-nascido. Essa investigação mais aprofundada pode fornecer *insights* valiosos para orientar práticas clínicas e intervenções que visam otimizar a saúde da microbiota desde o início da vida.

2.5 REPERCUSSÕES FETAIS RELACIONADAS À MICROBIOTA MATERNA

A literatura apresenta que a microbiota intestinal materna pode ter várias implicações para o desenvolvimento fetal, um estudo conduzido com mulheres predominantemente afro-americanas primigestas revelou que a abundância de certas bactérias, como a *Actinomyces naes naeslundii*, foram associadas a um menor peso

ao nascer do recém-nascido e a um aumento do risco de trabalho de parto prematuro (Dasanayake *et al.*, 2005). Por outro lado, os lactobacilos mostraram uma correlação positiva com um peso ao nascer mais elevado e a ocorrência de parto a termo (Dasanayake *et al.*, 2005). Outra investigação associou a bactéria *Escherichia* em abundância com sepse de início precoce entre os neonatos de baixo peso (Brotman *et al.*, 2011).

Diversos desfechos perinatais negativos são abordados na literatura são associados a microbiota intestinal materna, destacando-se entre eles partos prematuros (aumentando a chance de mortalidade neonatal), abortos e restrição de crescimento intrauterino. Contudo, a relação precisa ser aprofundada, visto que alguns autores afirmam que outras microbiotas, como a vaginal e placentária, estão mais próximas ao feto, sob o aspecto anatômico, apresentando maiores influências sobre a presença desses desfechos (Hu *et al.*, 2021; Łaniewski *et al.*, 2020).

Contudo, a literatura aponta que tais microbiotas são influenciadas pela microbiota intestinal, pois sabe-se que gestantes apresentam bactérias com o mesmo genótipo colonizando a vagina e o intestino, o que indica claramente uma correlação entre as duas microbiotas (Łaniewski *et al.*, 2020). Uma revisão sistemática que buscou avaliar a influência de bactérias como *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* e *Ureaplasma parvum* com possíveis associações com parto prematuro, baixo peso ao nascer, ruptura prematura de membranas, aborto espontâneo e morte perinatal ou neonatal, mas referenciando a necessidade de estudos futuros que considerem os micoplasmas genitais no contexto do microbiota vaginal (Jonduo *et al.*, 2022).

Os aspectos mencionados sinalizam para a necessidade de condução de estudos mais abrangentes, visando aprofundar a compreensão da influência da microbiota intestinal nos desfechos materno-infantis indesejáveis. A complexidade dessa interação entre a microbiota e os desfechos perinatais requer uma investigação mais detalhada para elucidar os mecanismos subjacentes. Além disso, a identificação de biomarcadores específicos e a compreensão das vias metabólicas envolvidas podem abrir caminho para estratégias preventivas e terapêuticas mais eficazes. O estabelecimento de uma ligação mais clara entre a composição da microbiota e os desfechos perinatais não só contribuirá para a expansão do conhecimento científico, mas também poderá informar práticas clínicas e políticas de saúde voltadas para a promoção da saúde materna e infantil.

3. ARTIGO:

WANDERLEY, TM; SOUZA, BG; DUTRA, TD; SILVA, DAV, FRAGOSO, MBT, BUENO, NB, OLIVEIRA, ACM. Composição da microbiota intestinal de gestantes e sua influência na ocorrência de desfechos perinatais adversos: revisão sistemática. - Medicina (Ribeirão Preto) – A3

**COMPOSIÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL DE GESTANTES E SUA
INFLUÊNCIA NA OCORRÊNCIA DE DESFECHOS PERINATAIS ADVERSOS:
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Thiago Marques Wanderley¹, Bianca Gomes de Souza¹, Tauane Alves Dutra¹, Danielle Alice Vieira da Silva², Marilene Brandão Tenório Fragoso³, Nassib Bezerra Bueno⁴, Alane Cabral Menezes de Oliveira³

¹Mestrando em Nutrição Humana pela Universidade Federal de Alagoas, Faculdade de Nutrição, Maceió, AL, Brasil;

²Mestre em Nutrição Humana pela Universidade Federal de Alagoas, Faculdade de Nutrição, Maceió, AL, Brasil;

³Doutorado em Biotecnologia em Saúde pela Universidade Federal de Alagoas, Faculdade de Nutrição, Maceió, AL, Brasil;

⁴Doutorado em Pediatria e Ciências Aplicadas à Pediatria pela Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

URL completa do registro no ORCID iD:

Thiago Marques Wanderley: <https://orcid.org/0000-0002-9385-3066>

Bianca Gomes de Souza: <https://orcid.org/0000-0002-5366-181X>

Tauane Alves Dutra: <https://orcid.org/0000-0001-5236-9318>

Danielle Alice Vieira da Silva: <https://orcid.org/0000-0002-5180-2607>

Marilene Brandão Tenório Fragoso: <https://orcid.org/0000-0002-7504-0491>

Nassib Bezerra Bueno: <https://orcid.org/0000-0002-3286-0297>

Alane Cabral Menezes de Oliveira: <https://orcid.org/0000-0002-7497-919X>

Endereço para correspondência:

Alane Cabral Menezes de Oliveira

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7497-919X>

Av. Lourival Melo Mota, s/n, Tabuleiro do Martins. Maceió, Alagoas, Brazil. Postal code: 57072-970. Phone: 55 82 3241-1160. E-mail: alanecabral@gmail.com

Declaração: Os autores declaram que não houve conflito de interesse.

Autoria

TMW, BGS, TAD, DAVS e MBTF contribuíram com as coletas e as tabulações dos dados, na escrita e revisão do manuscrito e aprovação da versão final. NBB e ACOMO contribuíram com o desenho do estudo, na análise estatística, na escrita, na revisão do manuscrito e aprovação da versão final.

Palavras-chave: Intestinal microbiology; Pregnancy; Perinatal Care

RESUMO

Introdução: A microbiota intestinal é um fator crucial para a saúde materna e fetal durante a gravidez. Segundo alguns estudos, essa microbiota pode regular o crescimento fetal ou influenciar o tipo de parto. **Objetivo:** Investigar a associação entre a composição da microbiota intestinal em gestantes e a incidência de resultados perinatais adversos com base em uma revisão sistemática. **Métodos:** A pesquisa foi conduzida utilizando os bancos de dados e plataformas como: PubMed, Embase, Lilacs, Scopus e Web of Science. Os critérios de elegibilidade incluíram estudos que avaliaram a microbiota intestinal de gestantes, independentemente de condições de saúde, em inglês, português ou espanhol, excluindo intervenções, ensaios clínicos randomizados, estudos com animais ou in vitro, conferências e trabalhos em outros idiomas. Ademais, um protocolo formal foi registrado no registro PROSPERO (número de registro CRD42023470580).. A qualidade metodológica dos estudos selecionados foi avaliada com base no Manual de Revisores do Joanna Briggs Institute. **Resultados:** No total, foram identificados 6.546 artigos após a busca e doze estudos foram selecionados para a presente revisão. O tamanho da amostra variou de 16 a 1.479 mulheres, e a idade cronológica dos participantes variou de 20 a 40 anos. A maioria dos estudos incluídos realizou extração genética de ácidos nucleicos. Neles foram identificados oito desfechos perinatais diferentes, como aborto espontâneo, ganho de peso gestacional, circunferência abdominal fetal, crescimento intrauterino, comprimento femoral, peso, perímetro cefálico e parto prematuro. Esses desfechos foram associados a mais de trinta (30) cepas intestinais, como os da *família Eubacteriaceae*, *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae*, *Parabacteroides* e *Porphyromonadaceae*, e o gênero *Streptococcus*. **Conclusão:** O papel desempenhado pela microbiota intestinal nos resultados perinatais foi aqui confirmado. É necessária a padronização de metodologias e a realização de mais estudos para ajudar a compreender plenamente as interações entre complicações perinatais e microbioma intestinal materno.

Palavras-chave: Microbiologia intestinal; Gravidez; Assistência Perinatal.

ABSTRACT

Introduction: Intestinal microbiota is a crucial factor for maternal and fetal health during pregnancy. According to some studies, this microbiota can regulate fetal growth or influence the type of delivery. **Objective:** To investigate the association between the composition of intestinal microbiota in pregnant women and the incidence of adverse perinatal outcomes based on a systematic review. **Methods:** The research was conducted using databases and platforms such as PubMed, Embase, Lilacs, Scopus, and Web of Science. Eligibility criteria included studies that assessed the intestinal microbiota of pregnant women, regardless of health conditions, in English, Portuguese, or Spanish, excluding interventions, randomized clinical trials, animal or in vitro studies, conferences, and works in other languages. Furthermore, a formal protocol was registered in the PROSPERO registry (registration number CRD42023470580). The methodological quality of the selected studies was assessed based on the Joanna Briggs Institute Reviewers' Manual. **Results:** In total, 6,546 articles were identified after the search, and twelve studies were selected for the present review. The sample size ranged from 16 to 1,479 women, and the chronological age of the participants ranged from 20 to 40 years. Most of the included studies performed genetic extraction of nucleic acids. Eight different perinatal outcomes were identified, such as spontaneous abortion, gestational weight gain, fetal abdominal circumference, intrauterine growth, femoral length, weight, head circumference, and preterm birth. These outcomes were associated with more than thirty (30) intestinal strains, such as those from the families Eubacteriaceae, Lachnospiraceae, Ruminococcaceae, Parabacteroides, and Porphyromonadaceae, and the genus Streptococcus. **Conclusion:** The role played by intestinal microbiota in perinatal outcomes was confirmed here. Standardization of methodologies and further studies are needed to fully understand the interactions between perinatal complications and maternal intestinal microbiome.

Keywords: Intestinal microbiology; Pregnancy; Perinatal Care

INTRODUÇÃO

O processo de gestação é um evento biológico que implica várias mudanças no corpo da mulher, incluindo alterações fisiológicas e hormonais, que têm como principal propósito assegurar o crescimento adequado do feto.¹ Durante esse período, o estilo de vida materno pode ter impactos significativos a curto, médio e longo prazo na vida do conceito.²

Nesse contexto, à medida que a gestação progride, as alterações no sistema imunológico trazem um impacto direto na função intestinal da mãe e na composição das bactérias. Em uma gestação saudável, observa-se um aumento na quantidade de bactérias e mudanças na composição da microbiota intestinal.^{4,5} Essa fase se caracteriza pela diminuição da diversidade das bactérias individuais e pelo aumento das populações como *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Firmicutes* (como *Lactobacillus* e *Faecalibacterium*) e *Bacteroidetes*.⁵

No que diz respeito ao desenvolvimento fetal saudável, a literatura sugere que a saúde da microbiota intestinal da gestante desempenha um papel significativo, pois está intrinsecamente ligada à absorção de nutrientes, à comunicação entre o cérebro e o intestino, bem como aos processos imunológicos. Tais influências podem ter repercussões adversas ao binômio mãe-filho ainda no período gravídico.^{6,7}

Quando verificada a relação entre a microbiota intestinal materna e os desfechos perinatais, ainda se percebe uma complexidade, visto que tal associação não está totalmente elucidada, enquanto alguns estudos encontrados na literatura demonstram que as bactérias presentes na microbiota materna fazem translocação bacteriana até a placenta, aumentando assim a condição inflamatória da gestação, o que pode desencadear prejuízos fetais.^{8,9} Estudos mais recentes constatarem que tais achados são provavelmente o resultado da contaminação durante procedimentos clínicos, como a obtenção de amostras ou durante a extração e sequenciamento dos ácidos nucleicos durante o parto, excluindo a responsabilidade da translocação bacteriana.^{10,11}

Apesar dos divergentes resultados, sabe-se que a microbiota materna pode atuar induzindo alterações na expressão dos principais transportadores de nutrientes, podendo regular assim o crescimento fetal.¹² Somado a isto, um estudo aponta que a microbiota intestinal materna pode suprimir ou promover inflamação intestinal, que está associada a biomarcadores de disfunção entérica que, por sua vez, têm sido

relacionadas a uma gestação mais curta e ao nascimento de crianças com restrição de crescimento.¹³

Tais desfechos são considerados desfechos perinatais adversos, refletindo qualquer resultado indesejado ou prejudicial durante a gravidez, parto ou logo após o nascimento. Desde parto prematuro até complicações maternas graves, esses eventos demandam atenção especial devido ao seu impacto na saúde materna e neonatal, ressaltando a importância de estratégias preventivas e intervenções oportunas para promover resultados positivos para mães e para as crianças.^{8,9}

Certamente, apesar dos avanços na pesquisa, a literatura ainda carece de resultados relacionados a essa temática, embora a sua importância tenha sido destacada, e é importante ressaltar que não foi identificada nenhuma revisão sistemática do tema até o momento. Pensando nisso, o objetivo deste trabalho é avaliar a relação da composição da microbiota intestinal de gestantes e a presença de desfechos perinatais adversos, através de uma revisão sistemática.

MÉTODOS

Esta revisão sistemática foi relatada seguindo a lista de verificação *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis* (PRISMA).¹⁴ Todas as etapas da construção, desde as buscas, extração de dados e avaliação da qualidade metodológica, foram conduzidas por dois avaliadores de forma independente, e as discordâncias foram resolvidas em consenso. Um protocolo formal foi publicado na plataforma PROSPERO (número de registro CRD42023470580).

Estratégia de busca e seleção dos estudos

As buscas dos artigos foram realizadas até final de julho de 2023, nas seguintes bases de dados e plataformas como: MEDLINE (via PubMed), Lilacs, Scielo, Web of Science, Embase e Scopus. Considerando os termos MeSH vinculados a gestação, a condição investigada (microbiota intestinal) e ao desfecho (desfecho perinatais adversos) as seguintes palavras-chave foram utilizadas: *pregnant, pregnancy, pregnant women, gestation, preeclampsia, pre-eclampsia, gestational hypertension, diabetes mellitus, gestational diabetes mellitus, gut microbiota, microbiome, intestinal microbiota, maternal microbiota, perinatal outcome, birth outcome, pregnancy*

complications, newborn, newborn infant, neonate, infant, fetus, fetal macrosomia, small gestational age, preterm birth, preterm delivery, premature birth, birth weight, low birth weight, high birth weight, instant, very low birth weight, infant, low birth weight, apgar score, neonatal mortality, cesarean section, cesarean delivery, obstetric labor, premature e developmental outcome.

Após a inserção no software Rayyan (Qatar, 2020), foram removidas as duplicatas dos resultados da pesquisa. Posteriormente, dois revisores analisaram independentemente os títulos e resumos, seguindo critérios pré-especificados. Os critérios de elegibilidade definidos foram os seguintes: artigos que avaliaram a microbiota intestinal de gestantes e relacionaram a influência em possíveis desfechos perinatais adversos, as gestantes foram avaliadas, independentemente de estas apresentarem ou não doenças relacionadas, bem como artigos nos idiomas inglês, português ou espanhol, independente do ano de publicação.

Por outro lado, estudos que realizaram qualquer tipo de intervenção, ensaios clínicos randomizados, artigos de revisão ou experimentais que utilizaram animais ou *in vitro*, conferências, resumos, relatos de caso, cartas editoriais e trabalhos com texto completo em outros idiomas, foram excluídos. Em seguida, foram lidos os resumos, e por fim, os textos completos foram considerados para avaliação, e incluídos aqueles que atendiam aos critérios de elegibilidade pré-definidos.

Extração dos dados

Os dados extraídos foram: autor e ano de publicação, tipo de estudo, tamanho da amostra, idade da gestante, cepas de microrganismos, método de análise da microbiota e desfechos maternos fetais.

Avaliação da qualidade metodológica

Os estudos elegíveis foram avaliados criticamente por dois revisores independentes no nível do estudo, usando instrumentos padronizados de avaliação crítica do Centro de Excelência do Instituto Joanna Briggs (JBI) para estudos observacionais. Esses instrumentos podem abranger critérios como a clareza na definição da população-alvo, a adequação dos métodos de amostragem, a precisão na coleta de dados, a validade e confiabilidade dos instrumentos utilizados, a

consideração e controle de fatores de confusão, a análise estatística apropriada, e a interpretação cuidadosa dos resultados. O processo de avaliação visa garantir a qualidade e confiabilidade dos estudos observacionais incluídos na revisão.¹⁵

RESULTADOS

Resultados da busca

Inicialmente, 6.546 artigos foram encontrados nas bases de dados investigadas. Após a primeira análise dos revisores, 2.330 artigos duplicados foram excluídos do estudo, e os 4.216 artigos restantes tiveram seus títulos lidos.

Após essa primeira etapa de leitura, 1.117 artigos foram incluídos para leitura dos resumos, restando assim 71 artigos que permaneceram no estudo para a leitura na íntegra do texto; após a conclusão desta etapa, restaram apenas 11 artigos que atenderam integralmente aos critérios de elegibilidade definidos na revisão sistemática permaneceram no estudo. O fluxograma de seleção dos estudos está na Figura 1.

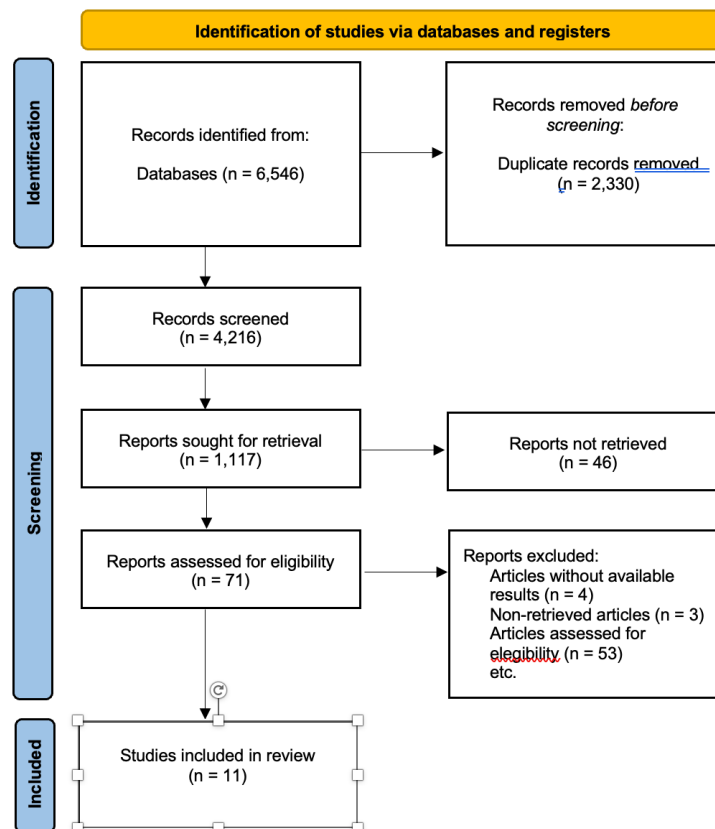


Figura 1. Fluxograma da revisão sistemática.

Características dos estudos analisados

As principais características dos estudos incluídos na presente revisão quanto às análises de microbiota intestinal de gestantes e a influência em desfechos perinatais, foram incluídas na Tabela 1. Os estudos possuíam amostra entre 16 e 1.479 mulheres, com idade cronológica das participantes entre 20 e 40 anos. Em relação à idade gestacional, algumas publicações não forneceram essa informação, enquanto outras incluíram gestantes de todos os trimestres do período gestacional.

Em relação à localização, mais de 50% (n= 6) dos estudos analisados foram realizados na China.^{17,19,20,21,22,23} As outras pesquisas foram realizadas no Japão²⁴, África^{5,13} e apenas uma no continente Americano.¹⁸ Para análise da microbiota intestinal, todos os artigos utilizaram amostras fecais, onde foram realizadas extrações genética dos ácidos nucleicos como ácido desoxirribonucleico (DNA) e sequenciamento de ácido ribonucleico (RNA) e sequenciamento de genes específicos das amostras fecais para análise da microbiota. Além disso, 45,5% (n= 5) dos artigos analisados, avaliaram gestantes com vírus da imunodeficiência humana (HIV)^{5,13}, pré-eclâmpsia (PE)²³ e diabetes mellitus gestacional (DMG).^{20,21}

Quanto aos desfechos perinatais, foram identificados sete desfechos perinatais nos estudos analisados, incluindo óbito fetal,¹⁹ parto prematuro,¹⁸ restrição do crescimento intrauterino (RCIU),¹⁷ circunferência abdominal do feto,²⁰ peso ao nascer,^{5,13,16,17,21,22,23} o perímetro cefálico^{20,24} e o comprimento do fêmur.²⁰ Alguns desses desfechos foram associados nos estudos avaliados a complicações como baixo peso ao nascer e restrição do crescimento intrauterino, outros só mostram a contribuição da microbiota com os marcadores em questão.

Estiveram associadas aos desfechos perinatais nessa pesquisa mais de trinta cepas intestinais, conforme visualizado na Tabela 2. Enquanto alguns estudos apenas associaram o perfil microbiano diretamente ao desfecho (peso ao nascer), sem descrição das cepas relacionadas, à maioria deles conseguiu identificar mais de cepas relacionadas aos desfechos citados,.

Avaliação da qualidade dos estudos

A análise da qualidade metodológica dos artigos incluídos nesta revisão revelou uma variedade de classificações. Estas avaliações foram detalhadas na Tabela 3, onde os estudos foram avaliados de acordo com seu delineamento. A maioria dos estudos preencheu satisfatoriamente os requisitos de qualidade, refletindo uma base robusta para a análise e interpretação dos resultados apresentados. Os resultados dos estudos indicam uma consistência na qualidade, variando de 66,6% a 100%. Destacou-se uma alta qualidade metodológica em diversos estudos, com uma taxa de 91,6%. Isso sugere que os desenhos e a execução dos estudos incluídos foram robustos, aumentando a confiança nas conclusões desta revisão.

DISCUSSÃO

Com o objetivo de garantir o bem-estar tanto da mãe quanto do feto, é crucial conduzir uma análise minuciosa dos elementos que podem aumentar a probabilidade de resultados perinatais adversos, os quais podem acarretar consequências negativas a curto e longo prazo. Esta revisão abrange onze estudos que estabelecem uma relação entre a microbiota intestinal e uma ampla variedade de desfechos que afetam a saúde materno-fetal.

Essas descobertas enfatizam a importância de compreender o impacto da microbiota intestinal na saúde materno-infantil. Em uma análise abrangente, identificaram-se sete resultados significativos nos estudos examinados, abrangendo tópicos que incluem óbito fetal, parto prematuro, restrição do crescimento intrauterino, RCIU, circunferência abdominal do feto, peso ao nascer, o perímetro cefálico e o comprimento do fêmur. Esses resultados foram associados a mais de 30 tipos diferentes de microrganismos.

É importante notar que, uma vez que o campo de pesquisa ainda é relativamente novo na literatura, algumas cepas microbianas ainda não têm seus efeitos fisiológicos completamente compreendidos. Além disso, compreender a complexidade da diversidade microbiana muitas vezes resulta em algumas bactérias não possuírem uma classificação taxonômica precisa. Isso pode ocorrer devido à falta de estudos detalhados sobre sua filogenia ou à descoberta recente desses microrganismos. Reconhecer essa realidade é crucial para compreendermos que a taxonomia bacteriana está em constante evolução.

Um dos desfechos relacionados, parto prematuro é definido como o nascimento antes de 37 semanas completas de gestação, sendo considerado a principal causa de mortalidade em crianças menores de cinco anos.²⁵ Além disso, crianças que sobrevivem a um parto prematuro frequentemente enfrentam desafios relacionados ao neurodesenvolvimento, deficiências cognitivas, bem como dificuldades comportamentais e emocionais.^{26,27}

Em um de seus estudos, Gershuni *et al.*¹⁸ identificaram uma possível associação entre a diminuição das bactérias *Betaproteobactérias* em um grupo de 48 gestantes e a ocorrência de parto prematuro. Tais bactérias apresentam ácidos graxos de cadeia curta como metabólitos, e embora sejam comuns na microbiota intestinal humana, a redução delas, podem contribuir para processos inflamatórios sistêmicos e locais, influenciando negativamente o trabalho de parto e aumentando potencialmente o risco de parto prematuro.²⁸

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, entre 60% e 80% dos recém-nascidos que não sobrevivem são classificados como prematuros e/ou pequenos para a idade gestacional, destacando a seriedade dessas medidas.²⁹ É fundamental ressaltar que crianças prematuras e com baixo peso ao nascer enfrentam um risco de mortalidade de 2 a 10 vezes maior em comparação com aquelas nascidas a termo e com peso adequado.²⁹ Essa vulnerabilidade evidencia a importância de investigações sobre fatores influenciadores do desenvolvimento infantil, a exemplo de cepas intestinais, que esta análise revelou estar relacionada ao peso ao nascer, indicando um possível impacto significativo no desenvolvimento e na saúde das crianças.

Enquanto os estudos realizados por Yang *et al.*²² e Lv *et al.*²³ associaram o perfil microbiano completo durante a gestação ao desenvolvimento do peso ao nascer, enquanto os autores Chandiwana *et al.*⁵, He *et al.*¹⁷, Gough *et al.*¹³ e Xu *et al.*²¹ destacaram que o aumento de bactérias como *Spirochaetes* (como: *Seillonellaceae*, e *Treponema*), *Candidatus Arthromitus*, *Thermohydrogenium* e *Roseomonas*, entre outras pode estar diretamente ligado ao alcance adequado de peso fetal durante a gestação. Notavelmente, as bactérias do filo *Firmicutes* (*Ruminococcaceae*, *Lachnospiraceae* e *Eubacteriaceae*) desempenham um papel relevante na taxa de degradação do amido resistente.¹³ Contudo, a fermentação excessiva ou desequilibrada liberada dessa degradação pode potencialmente levar a um aumento da inflamação local que pode contribuir para o referido desfecho.¹³ Esses achados sugerem que a composição da microbiota intestinal materna pode desempenhar um

papel crucial na influência sobre o peso ao nascer do concepto e no desenvolvimento saudável do feto.

Os estudos analisados nesta revisão também demonstraram uma associação significativa entre o perímetro cefálico do recém-nascido e a presença de bactérias como *Lachnospiraceae*, *Veillonellaceae*, *Parabacteroides* e *Eggerthella*. O perímetro cefálico, uma medida importante no recém-nascido que reflete o desenvolvimento cerebral e a saúde geral deste, é relevante para a avaliação do crescimento fetal e o desenvolvimento neurológico.^{30,31} Supõe-se que as alterações na microbiota intestinal descritas nesses estudos podem levar a uma condição inflamatória sistêmica, que desencadeará na restrição do perímetro cefálico.²⁴

Além disso, conforme indicado por Sato *et al.*, o gênero *Parabacteroides* apresenta uma maior prevalência em pacientes com predisposição à colonização vaginal, o que estimula a liberação de citocinas inflamatórias nos tecidos placentários ou no líquido amniótico. A partir desses achados, pode-se inferir que essas condições inflamatórias sistêmicas, originárias da microbiota intestinal materna, podem ter um impacto no desenvolvimento do feto.²⁴ Podendo associar assim que a inflamação durante o período pré-natal está associada à limitação do perímetro cefálico fetal e à interferência no desenvolvimento neurológico, devido à ação de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias.²⁴

Outra medida antropométrica, definida como desfecho perinatal em alguns dos estudos avaliados nesta revisão, associada à microbiota intestinal é o comprimento do fêmur fetal, uma avaliação óssea realizada de acordo com as diretrizes internacionais durante o segundo trimestre da gestação. Esse indicador é utilizado para detecção de aneuploidias, displasia esquelética e outras anomalias genéticas.³² Além disso, um comprimento do fêmur inferior ao esperado também pode estar relacionado à restrição de crescimento intrauterino ou ao nascimento de um neonato pequeno para a idade gestacional.³³ Nossa análise destacou associação entre *Enterobacteriaceae* e *Lachnospiraceae*, e essa medida antropométrica, sendo importante ressaltar que a literatura destaca as fortes relações dessas bactérias com diversos metabólitos envolvidos no metabolismo dos carboidratos do hospedeiro, potencialmente ampliando os desafios para o período gestacional que impactam no desenvolvimento fetal no período gravídico.²⁰

Somado a isto, Liu *et al.*¹⁹, em um dos artigos adicionados na presente revisão, trouxe uma associação positiva entre as cepas *Fimicutes*, *Spirochaetae*,

Fibrobacteres, *Tenericutes*, *Prevotellaceae*, *Bacteroidales* e o grupo *Eubacterium* com casos de óbito fetal. Este termo refere-se à perda involuntária do feto antes da 20ª semana de gestação, acarretando riscos para a saúde física e emocional da mãe.^{30,35} Entre os riscos físicos, destacam-se complicações como hemorragia excessiva, infecção uterina e retenção de restos do tecido fetal.^{29,34} Em termos emocionais, o aborto espontâneo pode desencadear uma série de emoções significativas, incluindo tristeza, luto, culpa, ansiedade e depressão.^{29,34}

Cabe ressaltar que uma das bactérias associadas ao cenário de óbito é o grupo *Eubacterium*, frequentemente detectada durante o primeiro trimestre da gravidez. Este grupo está fortemente relacionado à indução da produção de butirato anti-inflamatório, um ácido graxo de cadeia curta que desempenha um papel crucial no intestino, proporcionando efeitos anti-inflamatórios através da sua capacidade de modular a resposta imunológica e regular a inflamação no trato intestinal.⁶

Com o objetivo de preservar o período gestacional e evitar riscos de desfechos adversos, a medição da circunferência abdominal do feto durante a gestação é de extrema importância, visto que fornece informações cruciais sobre o crescimento fetal e contribui para a avaliação da saúde materna.³⁴⁻³⁶ Além de permitir monitorar o crescimento fetal, identificando se está ocorrendo de maneira adequada ou se existem problemas como restrição ou excesso de crescimento, a circunferência abdominal do feto é um indicador relevante na escolha do tipo de parto, com uma medida excessivamente grande indicando a necessidade de cesariana, enquanto uma medida menor pode permitir um parto vaginal sem complicações.³⁴⁻³⁶

Nossa revisão identificou estudos que relacionam a circunferência abdominal do feto à microbiota intestinal, em especial as bactérias *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae* e *Enterobacteriaceae*, esta última frequentemente encontrada durante o terceiro trimestre do período gestacional e muito presente em gestantes com pré-eclâmpsia, mostrando um maior risco para a gestação, pois pode desencadear processos inflamatórios e modificar a integridade da barreira intestinal, potencialmente permitindo que a bactéria ou seus subprodutos alcancem órgãos internos.^{6,37,39}

Ademais, a análise revelou uma ligação entre oito bactérias e a restrição do crescimento intrauterino, com destaque para a associação com o *Streptococcus*. Essas bactérias desempenham funções vitais na digestão, metabolismo de nutrientes e modulação do sistema imunológico. No entanto, certas espécies de *Streptococcus*

também podem levar a infecções ou problemas de saúde no trato gastrointestinal.²⁵ O estudo em foco estabelece vínculos diretos entre a restrição do crescimento intrauterino e o *Streptococcus*, podendo resultar em recém-nascidos de baixo peso, aumentando os riscos de complicações respiratórias, alimentares e hipoglicemia, bem como problemas cardíacos e complicações neurológicas.²⁴ Adicionalmente, há a possibilidade de contribuir para doenças na fase adulta e, nos casos mais graves, aumentar a mortalidade perinatal.²⁴

Cabe ressaltar que todos os estudos dessa revisão focaram na análise da microbiota intestinal por meio da avaliação das fezes. Isso se deve principalmente à sua abordagem menos invasiva, dispensando a necessidade de procedimentos endoscópicos ou aspirações, ao contrário do aspirado de conteúdo duodenal.⁴¹

Ademais, essa revisão encontrou alguns artigos que avaliavam a microbiota de gestantes com distúrbios gestacionais como DMG, PE e HIV, doenças que por si só, podem afetar significativamente a composição e a diversidade da microbiota durante a gravidez, contudo a forma que os estudos foram conduzidos trazem evidências emergentes que essas alterações da microbiota também podem exercer um impacto direto nos desfechos perinatais. É razoável supor que esses efeitos possam ser mediados por mecanismos imunológicos, inflamatórios e metabólicos, nos quais a microbiota desempenha um papel crucial. Portanto, compreender a interação complexa entre os distúrbios gestacionais, a microbiota materna e os desfechos perinatais é fundamental para melhorar as estratégias de prevenção, diagnóstico e tratamento dessas condições.

Esta revisão foi conduzida com plena consideração das limitações inerentes aos estudos incluídos e da atual disponibilidade de evidências. Embora tenhamos seguido um protocolo de pesquisa registrado no PROSPERO e realizado uma metódica extração de dados para uma análise abrangente, é importante notar que nos deparamos com uma escassez de estudos na literatura e uma notável heterogeneidade nos dados analisados.

Apesar dessas limitações, os estudos incluídos forneceram *insights* valiosos ao evidenciar a variedade de ferramentas utilizadas nas avaliações das cepas presentes na microbiota fecal. Além disso, alguns dos estudos revisados focaram em mulheres com distúrbios gestacionais, isso nos leva a uma reflexão sobre a incerteza quanto ao papel substancial da microbiota intestinal no desenvolvimento de doenças e

sintomas, bem como sobre a possibilidade de que as condições de saúde possam influenciar a composição da microbiota.

Em resumo, conquanto permaneçam lacunas a serem preenchidas, as evidências apresentadas enfatizam a urgência de realizar pesquisas mais aprofundadas nesta área, a fim de esclarecer essas complexas interações. É notável que diversos fatores, como alimentação, idade, uso de medicamentos, atividade física e estado nutricional, possam influenciar a microbiota, embora não tenham sido abordados nesta revisão. Esses elementos desempenham um papel significativo e merecem consideração nas futuras investigações. Portanto, é recomendável a realização de estudos observacionais dedicados à microbiota intestinal durante a gestação, com especial atenção à avaliação e ao controle adequado dos fatores de risco associados.

CONCLUSÃO

Esta revisão sistemática revela que, existe uma associação entre a microbiota intestinal de gestantes e desfechos perinatais adversos, incluindo incluem óbito fetal, parto prematuro, restrição do crescimento intrauterino, RCIU, circunferência abdominal do feto, peso ao nascer, o perímetro cefálico e o comprimento do fêmur.

Contudo, uma falta de padronização nas metodologias empregadas para o recrutamento, acompanhamento, coleta de dados clínicos, amostragem fecal e análise do microbiota tem sido observada, demonstrando lacunas no conhecimento atual, destacando oportunidades para futuras pesquisas. Essas lacunas no conhecimento destacam a necessidade de estudos mais abrangentes e longitudinais, explorando as relações causais, influências externas na microbiota gestacional e os mecanismos subjacentes aos impactos nos desfechos perinatais.

REFERÊNCIAS

1. Zambrano E, Ibáñez C, Martínez-Samayoa PM, Lomas-Soria C, Durand-Carbajal M, et al. Maternal Obesity: Lifelong Metabolic Outcomes for Offspring from Poor Developmental Trajectories During the Perinatal Period. *Arch Med Res*. 2016;47(1):1-12.
2. Cano-Ibáñez N, Martínez-Galiano JM, Amezcua-Prieto C, Olmedo-Requena R, Bueno-Cavanillas A, et al. Maternal diversity and risk of small for gestational age newborn: Findings From a case-control study. *Clin Nutr*. 2020;39(6):1-8.
3. de Brito Alves JL, de Oliveira Y, Carvalho NNC, Cavalcante RGS, Pereira Lira MM, et al. Gut microbiota and probiotic intervention as a promising therapeutic for pregnant women with cardiometabolic disorders: Present and future directions. *Pharmacol Res*. 2019; 145:104252.
4. Smid MC, Ricks NM, Panzer A, McCoy AN, Azcarate-Peril MA, et al. Maternal Gut Microbiome Biodiversity in Pregnancy. *Am J Perinatol*. 2018;35(1):24-30.
5. Chandiwana P, Munjoma PT, Mazhandu AJ, Li J, Baertschi I, et al. Antenatal gut microbiome profiles and effect on pregnancy outcome in HIV infected and HIV uninfected women in a resource limited setting. *BMC Microbiol*. 2023;23(1):4.
6. Bayar E, Bennett PR, Chan D, Sykes L, MacIntyre DA. The pregnancy microbiome and preterm birth. *Semin Immunopathol*. 2020;42(4):487-499.
7. Weiss GA, Hennot T. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. *Cell Mol Life Sci*. 2017;74(16):2959-2977.
8. Aagaard, K. et al. Placenta Harbors a Unique Microbiome. *Science Translational Medicine*, v. 6, p. 1–22, 2016.
9. Tao Z, Chen Y, He F, Tang J, Zhan L, et al. Alterations in the Gut Microbiome and Metabolisms in Pregnancies with Fetal Growth Restriction. *Microbiol Spectr*. 2023;11(3):e0007623.
10. Kennedy KM, de Goffau MC, Perez-Muñoz ME, Arrieta MC, Bäckhed F, Bork P, et al. Questioning the fetal microbiome illustrates pitfalls of low-biomass microbial studies. *Nature*. 2023;613(7945):639-649.
11. de Goffau MC, Lager S, Sovio U, Gaccioli F, Cook E, et al. Human placenta has no microbiome but can contain potential pathogens. *Nature*. 2019;572(7769):329-334.
12. Lopez-Tello J, Schofield Z, Kiu R, Dalby MJ, van Sinderen D, et al. Maternal gut microbiota *Bifidobacterium* promotes placental morphogenesis, nutrient transport and fetal growth in mice. *Cell Mol Life Sci*. 2022;79(7):386.
13. Gough EK, Edens TJ, Geum HM, Baharmand I, Gill SK, et al. Maternal fecal microbiome predicts gestational age, birth weight and neonatal growth in rural Zimbabwe. *EBioMedicine*. 2021; 68:103421.
14. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009;151(4):264-9.
15. Aromataris E, Munn Z (Editors). *JBIManual for Evidence Synthesis*. Available from <https://synthesismanual.jbi.global>.
16. Dreisbach C, Prescott S, Siega-Riz AM, McCulloch J, Habermeyer L, Dudley D, Trinchieri G, Kelsey C, Alhusen J. Composition of the maternal gastrointestinal

- microbiome as a predictor of neonatal birth weight. *Pediatr Res.* 2023;94(3):1158-1165.
17. He X, Li Z, Li X, Zhao H, Hu Y, Han W, Wang C, Yin C, Chen Y. The fecal microbiota of gravidas with fetal growth restriction newborns characterized by metagenomic sequencing. *Curr Res Transl Med.* 2023;71(1):103354.
 18. Gershuni V, Li Y, Elovitz M, Li H, Wu GD, Compher CW. Maternal gut microbiota reflecting poor diet quality is associated with spontaneous preterm birth in a prospective cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2021;113(3):602-611.
 19. Liu Y, Chen H, Feng L, Zhang J. Interactions between gut microbiota and metabolites modulate cytokine network imbalances in women with unexplained miscarriage. *NPJ Biofilms Microbiomes.* 2021;7(1):24.
 20. Wang X, Liu H, Li Y, Huang S, Zhang L, Cao C, Baker PN, Tong C, Zheng P, Qi H. Altered gut bacterial and metabolic signatures and their interaction in gestational diabetes mellitus. *Gut Microbes.* 2020;12(1):1-13.
 21. Xu Y, Zhang M, Zhang J, Sun Z, Ran L, Ban Y, Wang B, Hou X, Zhai S, Ren L, Wang M, Hu J. Differential intestinal and oral microbiota features associated with gestational diabetes and maternal inflammation. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020;319(2):247-253.
 22. Yang H, Guo R, Li S, Liang F, Tian C, Zhao X, Long Y, Liu F, Jiang M, Zhang Y, Ma J, Peng M, Zhang S, Weitao Y, Gan Q, Zeng F, Mao S, Liang Q, Ma Z, Mengru H, Gao F, Yang, R, Zhang C, Xiao L, Zhu C. Systematic analysis of gut microbiota in pregnant women and its correlations with individual heterogeneity. *NPJ Biofilms Microbiomes.* 2020;6(32).
 23. Lv LJ, Li SH, Li SC, Zhong ZC, Duan HL, Tian C, Li H, Chen MC, He TW, Wang YN, Zhou X, Yao L, Yin AH. Early-Onset Preeclampsia Is Associated with Gut Microbial Alterations in Antepartum and Postpartum Women. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019;26(9):224.
 24. Sato Y, Sakurai K, Tanabe H, Kato T, Nakanishi Y, Ohno H, Mori C. Maternal gut microbiota is associated with newborn anthropometrics in a sex-specific manner. *J Dev Orig Health Dis.* 2019;10(6):659-666.
 25. Walani SR. Global Burden of Preterm Birth. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020;150(1):31-33.
 26. Moreira RS, Magalhães LC, Alves CR. Effect of Preterm Birth on Motor Development, Behavior, and School Performance of School-Age Children: A Systematic Review. *J Pediatr (Rio J).* 2014;90(2):119-34.
 27. Russell RB, Green NS, Steiner CA, Meikle S, Howse JL, Karalee P, Dias T, Potetz L, Davidoff MJ, Damus K, Petrini JR. Cost of Hospitalization for Preterm and Low Birth Weight Infants in the United States. *Pediatrics.* 2007;120(1):1-9.
 28. Yang R, Li X, Ying Z, Zhao Z, Wang Y, Wang Q, Shen B, Peng W. Prematurely delivering mothers show reductions of lachnospiraceae in their gut microbiomes. *BMC Microbiol.* 2023;23(1):169.
 29. World Health Organization. Abortion care guideline. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240039483>.
 30. Fenton TR, Chan HT, Madhu A, Griffin IJ, Hoyos A, Ziegler EE, et al. Preterm Infant Growth Velocity Calculations: A Systematic Review. *Pediatrics.* 2017;139(3): e20162045.
 31. Gupta S, Adhisivam B, Vishnu Bhat B, Mondal N. Growth and Neurodevelopmental Outcomes of Very Low Birth Weight Infants From Southern India at Corrected Age of One Year. *Indian Pediatrics.* 2023;60(1):33–6.

32. D'Ambrosio V, Vena F, Marchetti C, Di Mascio D, Perrone S, Boccherini C, et al. Midtrimester isolated short femur and perinatal outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2018;98(1):11–7.
33. Papageorgiou AT, Fratelli N, Leslie K, Bhide A, Thilaganathan B. Outcome of fetuses with antenatally diagnosed short femur. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2008;31(5):507–11.
34. Griebel CP, Halvorsen J, Golemon TB, Day AA. Management of Spontaneous Abortion. *American Family Physician*. 2005;72(7):1243–50. Available from: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2005/1001/p1243.html>
35. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstetrics and Gynecology*. 2021;137(2).
36. Bullough S, Navaratnam K, Sharp A. Investigation and management of the small for gestational age fetus. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*. 2021;31(1):1–7.
37. Ahmadian E, Rahbar Saadat Y, Mahdi Hosseiniyan Khatibi S, Ziba NSF, Milad B, Fatemeh Zununi V, et al. Pre-Eclampsia: microbiota possibly playing a role. *Pharmacological Research*. 2020; 155:104692.
38. Manfredo Vieira S, Hiltensperger M, Kumar V, Zegarra-Ruiz D, Dehner C, Khan N, et al. Translocation of a gut pathobiont drives autoimmunity in mice and humans. *Science*. 2018;359(6380):1156–61.
39. Kwon YJ, Kwak HJ, Lee HK, Lim HC, Jung DH. Comparison of bacterial community profiles from large intestine specimens, rectal swabs, and stool samples. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2021 Nov 13;105(24):9273–84.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

SEARCH STRATEGY	
PUBMED, BVS, LILACS, SCIELO	WEB OF SCIENCE
(pregnant) OR (pregnancy) OR (pregnant women) OR (gestation) OR (preeclampsia) OR (pre eclampsia) OR (gestational hypertension) OR (diabetes mellitus) OR (gestational diabetes mellitus) AND (gut microbiota) OR (microbiome) OR (intestinal microbiota) OR (maternal microbiota) AND (perinatal outcome) OR (birth outcome) OR (pregnancy complications) OR (newborn) OR (newborn infant) OR (neonate) OR (infant) OR (fetus) OR (fetal macrosomia) OR (small gestational age) OR (preterm birth) OR (preterm delivery) OR (premature birth) OR (birth weight) OR (low birth weight) OR (high birth weight) OR (instant, very low birth weight) OR (infant, low birth weight) OR (apgar score) OR (neonatal mortality) OR (cesarean section) OR (cesarean delivery) OR (obstetric labor, premature) OR (developmental outcome)	((pregnant) OR (pregnancy) OR (pregnant women) OR (gestation) OR (preeclampsia) OR (pre eclampsia) OR (gestational hypertension) OR (diabetes mellitus) OR (gestational diabetes mellitus)) AND ((gut microbiota) OR (microbiome) OR (intestinal microbiota) OR (maternal microbiota)) AND ((perinatal outcome) OR (birth outcome) OR (pregnancy complications) OR (newborn) OR (newborn infant) OR (neonate) OR (infant) OR (fetus) OR (fetal macrosomia) OR (small gestational age) OR (preterm birth) OR (preterm delivery) OR (premature birth) OR (birth weight) OR (low birth weight) OR (high birth weight) OR (instant, very low birth weight) OR (infant, low birth weight) OR (apgar score) OR (neonatal mortality) OR (cesarean section) OR (cesarean delivery) OR (obstetric labor, premature) OR (developmental outcome))

Tabela 1. Características dos estudos voltados para a avaliação da microbiota fecal materna

Autores		Local do estudo	Gestação	Tipo de estudo	Tamanho da amostra	Idade da gestante	Idade gestacional
Chandiwana <i>et al.</i> , 2023 ⁵	Africa		Desordem gestacional (HIV) e Risco habitual	Transversal	94 (35 HIV+ e 59 controles)	HIV+: 32,0 (28,0–34,5)	HIV+: 34.3 (32,7–36,7)
						Controle: 24,0 (21,0–29,0)	Controle: 35.5 (32,5–37,3)
Dreisbach <i>et al.</i> , 2023 ¹⁶	Não consta		Risco habitual	Coorte longitudinal	102	28,9 (±5,0)	Não consta
			Risco habitual				
He <i>et al.</i> , 2023 ¹⁷	China			Caso-controle	16 (8 com RCIU e 8 controles)	RCIU: 31,88 (±2,3)	RCIU: 38.38 (±0,74)
						Controle: 32,25 (±4,46)	Controle: 39,3 (±0,83)
Gershuni <i>et al.</i> , 2021 ¹⁸	Estados Unidos da America		Risco habitual	Caso-controle	48 (16 com PPE e 32 controles)	PPE: 28,88 (± 4,92)	20-26 semanas

Gough <i>et al.</i> , 2021 ¹³	África	Desordem gestacional (HIV) e Risco habitual	Caso-controle	207 (97 HIV+ e 110 controle)	Controle: 28,38 (± 5,77) HIV+: 31,2 (± 5,9)	HIV+ (trimestre): 1º: 13, 2º: 65 e 3º: 8.	A
					Controle: 27,2 (± 6,7)	Controle (trimestre): 1º:21, 2º: 56 e 3º: 15.	
		Risco habitual			AE: 31,3 (± 5,0)		
Liu <i>et al.</i> , 2021 ¹⁹	China		Caso-controle	60 (41 com AE e 19 controles)	Controle: 32,4 (± 4,7)	Não consta	A
Wang <i>et al.</i> , 2020 ²⁰	China	Desordem gestacional (DMG) e Risco habitual	Caso-controle	107 (59 com DMG e 48 controles)	DMG: 30.56 (± 4.24) Controle: 29.19 (± 3.04)	Não consta	A
Xu <i>et al.</i> , 2020 ²¹	China	Desordem gestacional (DMG) e Risco habitual	Caso-controle	60 (30 com DMG e 30 controles)	DMG: 33.7 (± 4.7) Controle:	DMG: 38.3 (±0.7) Controle:	A

						45	
		Risco habitual				32.3 ($\pm$ 4.3)	38.5 ($\pm$ 0.8)
Yang <i>et al.</i> , 2020 ²²	China		Coorte	1479	30,6 ($\pm$ 4,3)	Semanas: (9–12: 52), (13–16: 303), (17–20: 298), (21–24: 207), (25–28: 171), (29–32: 256), (33–36:162) e ($\geq$ 37: 30)	
		Desordem gestacional (PE) e Risco habitual				PE:	PE:
Lv <i>et al.</i> , 2019 ²³	China		Coorte	150 (78 com PE e 72 controles)	32.2 ($\pm$ 5.5)	31.2 ($\pm$ 4.2)	
					Controle:	Controle:	
					29.7 ($\pm$ 4)	39.8 ($\pm$ 1.3)	
Sato <i>et al.</i> , 2019 ²⁴	Chiba- Japão	Risco habitual	Coorte	51	34 ($\pm$ 5.0)	Não consta	

Legendas: HIV (vírus da imunodeficiência humana); RCIU (restrição do crescimento intrauterino); PPE (parto prematuro espontâneo); AE (aborto espontâneo); DMG (diabetes mellitus gestacional); PE (pré-eclâmpsia)

Tabela 2. Associação da cepa com os riscos de desfechos perinatais

Autores	Óbito fetal	Parto prematuro	Crescimento intrauterino	Circunferência abdominal	Peso ao nascer	Perímetro cefálico	Comprimento do fêmur
Chandiwana <i>et al.</i> , 2023 ⁵					↑ <i>Spirochaetes</i> ↑ <i>Seillonellaceae</i> ↑ <i>Treponema</i>		
Dreisbach <i>et al.</i> , 2023 ¹⁶					Perfil microbiano		
He <i>et al.</i> , 2023 ¹⁷			↑ <i>Dysgonomonas</i>				
			↑ <i>Candidatus</i>				
			<i>Arthromitus</i>		↑ <i>Dysgonomonas</i>		
			↑ <i>Thermohydrogenium</i>		↑ <i>Arthromitus</i>		
			↑ <i>Roseomonas</i>		↑ <i>Thermohydrogenium</i>		
			↑ <i>Propionibacteriaceae</i>		↑ <i>Roseomonas</i>		
			↑ <i>Marinisporobacter</i>		↑ <i>Propionibacteriaceae</i>		

		↑<i>Fusobacteria</i> ↑<i>Plesiomonas</i> ↑<i>Sphingomonas</i>	
Gershuni <i>et al.</i> , 2021 ¹⁸	↓<i>Betaproteobacteria</i>		
Gough <i>et al.</i> , 2021 ¹³		↑<i>Ruminococcaceae</i> ↑<i>Lachnospiraceae</i> ↑<i>Eubacteriaceae</i>	
	↑<i>Fimicutes</i> (↓<i>Roseburia</i>) ↑<i>Spirochaetae</i> ↑<i>Fibrobacteres</i> ↑<i>Tenericutes</i>		
Liu <i>et al.</i> , 2021 ¹⁹	↓<i>Prevotella</i> ↓<i>Prevotellaceae</i> ↓<i>Selenomas</i> ↑<i>Eubacterium ruminantium_group</i>		
	<i>p</i>		

Tabela 3: Avaliação crítica dos estudos selecionados

Citação	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11
Chandiwana <i>et al.</i> , 2023 ⁵	S	S	S	S	N	N	S	S	-	-	-
Dreisbach <i>et al.</i> , 2023 ¹⁶	S	S	S	S	S	S	S	S	-	-	-
He <i>et al.</i> , 2023 ¹⁷	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-
Gershuni <i>et al.</i> , 2021 ¹⁸	N	S	S	S	S	S	S	S	S	NA	N
Gough <i>et al.</i> , 2021 ¹³	S	S	S	N	N	S	NI	S	N	NI	S
Liu <i>et al.</i> , 2021 ¹⁹	S	S	N	S	S	S	S	S	NA	S	-
Wang <i>et al.</i> , 2020 ²⁰	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Xu <i>et al.</i> , 2020 ²¹	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-
Yang <i>et al.</i> , 2020 ²²	NI	NI	S	S	S	S	S	S	S	N/A	S
Lv <i>et al.</i> , 2019 ²³	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Sato <i>et al.</i> , 2019 ²⁴	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
%	81,8%	90,9%	90,9%	90,9%	81,8%	90,9%	90,9%	100%	77,7%	66,6%	62,5%

Legendas: S (sim), N (não), N/A (não avaliado), NI (não informa)

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS:

Considerando a complexidade dos vínculos entre a microbiota intestinal e desfechos perinatais, esta revisão sistemática destaca a importância crítica de continuar a pesquisa nesse campo promissor. Os resultados abordados revelam associações significativas entre diversos componentes da microbiota e desfechos perinatais adversos, lançando luz sobre potenciais estratégias de intervenção para aprimorar a saúde materna e neonatal.

A necessidade premente de estudos adicionais é evidenciada pela existência de lacunas substanciais no conhecimento atual. Embora tenham sido identificadas associações entre certas bactérias, como *Betaproteobactérias*, *Eubacteriaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Lachnospiraceae*, *Parabacteroides*, *Porphyromonadaceae*, *Ruminococcaceae* e *Streptococcus*, e desfechos específicos, as nuances dessas relações exigem uma análise mais aprofundada e específica.

Além disso, a falta de padronização nas metodologias utilizadas em estudos anteriores é uma barreira substancial para a consolidação de evidências robustas. A diversidade de abordagens em recrutamento, acompanhamento, coleta de dados clínicos, amostragem fecal e análise do microbioma dificulta a comparação e síntese dos resultados, prejudicando o avanço significativo da área. Portanto, é imperativo que futuras pesquisas adotem métodos mais uniformes e rigorosos para proporcionar uma compreensão mais completa e conclusiva dos efeitos da microbiota intestinal nos desfechos perinatais.

A relevância prática dessa pesquisa transcende o âmbito acadêmico, tendo implicações diretas nas estratégias de pré-natal e na melhoria da assistência a gestantes. O entendimento mais aprofundado dessas associações poderia levar ao desenvolvimento de intervenções personalizadas e direcionadas, visando otimizar a microbiota intestinal durante a gestação. Isso, por sua vez, poderia potencialmente impactar positivamente o curso da gravidez, reduzindo riscos associados a desfechos perinatais adversos e promovendo a saúde materno-infantil de maneira mais eficaz. Portanto, a continuidade da pesquisa nesse campo não apenas expandirá nosso conhecimento científico, mas também pode ter implicações tangíveis e benéficas na prática clínica e na formulação de políticas de saúde.

5. REFERÊNCIAS:

AAGAARD, K.; *et al.* Placenta Harbors a Unique Microbiome. **Sci Transl Med.**, [s. l.], v. 6, n. 237, p. 1–22, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008599>. Acesso em: 03 dez. 2023.

ABRAHAMSSON, T.R.; *et al.* Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age. **Clin Exp Allergy**, [s. l.], v. 44, n. 6, p. 842–850, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/cea.12253>. Acesso em: 01 dez. 2023.

AHMADIAN, E.; *et al.* Pre-Eclampsia: Microbiota possibly playing a role. **Pharmacol Res.**, [s. l.], v. 155, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104692>. Acesso em: 30 nov. 2023.

ALLAIS, L.; *et al.* Chronic cigarette smoke exposure induces microbial and inflammatory shifts and mucin changes in the murine gut. **Environ. Microbiol.**, [s. l.], v. 18, n. 5, p. 1352–1363, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/1462-2920.12934>. Acesso em: 30 nov. 2023.

ALVES, J. L. B.; *et al.* Gut microbiota and probiotic intervention as a promising therapeutic for pregnant women with cardiometabolic disorders: Present and future directions. **Pharmacol. Res.**, [s. l.], v. 145, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104252>. Acesso em: 03 dez. 2023.

ALTEMANI, F.; *et al.* Pregnant women who develop preeclampsia have lower abundance of the butyrate-producer Coprococcus in their gut microbiota. **Pregnancy Hypertens**, [s. l.], v. 23, p. 211–219, mar. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2021.01.002>. Acesso em: 28 nov. 2023.

BÄCKHED, F.; *et al.* Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. **Cell Host Microbe**, [s. l.], v. 17, n. 5, p. 690–703, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.04.004>. Acesso em: 25 nov. 2023.

BAYAR, E.; *et al.* The pregnancy microbiome and preterm birth. **Semin Immunopathol.**, [s. l.], v. 42, n. 4, p. 487–499, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00281-020-00817-w>. Acesso em: 04 dez. 2023.

BEAM, A. *et al.* Effect of Diet and Dietary Components on the Composition of the Gut Microbiota. **Nutrients**, [s. l.], v. 13, n.8, p. 2795, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu13082795>. Acesso em: 28 nov. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Atenção ao pré-natal de baixo risco**. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2012.

BROTMAN, R. M. Vaginal microbiome and sexually transmitted infections: An epidemiologic perspective. **J Clin Invest**, [s. l.], v. 121, p. 4610–4617, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1172/JCI57172>. Acesso em: 04 dez. 2023.

BULL-OTTERSON, L.; *et al.* Metagenomic analyses of alcohol induced pathogenic

alterations in the intestinal microbiome and the effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG treatment. **PLoS One**, [s. l.], v. 8, n. 1, e53028, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053028>. Acesso em: 25 nov. 2023.

CANI, P. D.; VAN HUL, M. Gut microbiota and obesity: causally linked? Expert **Rev Gastroenterol Hepatol.**, [s. l.], v. 14, n. 6, p. 401-403, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/17474124.2020.1758064>. Acesso em: 02 dez. 2023.

CHANDIWANA, P.; *et al.* Antenatal gut microbiome profiles and effect on pregnancy outcome in HIV infected and HIV uninfected women in a resource limited setting. **BMC Microbiol.**, [s. l.], v. 23, n. 1, p. 4, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12866-022-02747-z>. Acesso em: 28 nov. 2023.

CHEN, X.; *et al.* Gut dysbiosis induces the development of pre-eclampsia through bacterial translocation. **Gut**, [s. l.], v. 69, n. 3, p. 513-522, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319101>. Acesso em: 05 dez. 2023.

COLQUITT, A. S.; *et al.* Do Probiotics in Pregnancy Reduce Allergies and Asthma in Infancy and Childhood? A Systematic Review. **Nutrients**, [s. l.], n. 14, v. 9, p. 1852, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu14091852>. Acesso em: 03 dez. 2023.

CRUSELL, M. K. W.; *et al.*, Gestational diabetes is associated with change in the gut microbiota composition in third trimester of pregnancy and postpartum. **Microbiome**, [s. l.], v.6, n.1, p. 89, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0472-x>. Acesso em: 30 nov. 2023.

DASANAYAKE, A. P.; *et al.* Salivary *Actinomyces naeslundii* genospecies 2 and *Lactobacillus casei* levels predict pregnancy outcomes. **J Periodontol**, [s. l.], v. 76, n. 2, p. 171-177, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1902/jop.2005.76.2.171>. Acesso em: 28 nov. 2023.

DE GOFFAU, M. C.; *et al.* Human placenta has no microbiome but can contain potential pathogens. **Nature**, [s. l.], v. 572, n. 7769, p. 329-334, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1451-5>. Acesso em: 03 dez. 2023.

DE FILIPPIS, F.; *et al.* A comparison of bioinformatic approaches for 16S rRNA gene profiling of food bacterial microbiota. **Int J Food Microbiol.**, [s. l.], v. 265, p. 9-17, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2017.10.028>. Acesso em: 05 dez. 2023.

EVANS, C. C.; *et al.* Exercise prevents weight gain and alters the gut microbiota in a mouse model of high fat diet-induced obesity. **PLoS One**, [s. l.], v. 9, n. 3, e92193, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092193>. Acesso em: 28 nov. 2023.

FIOCCHI, A., *et al.* World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. **World Allergy Organ J.**, [s. l.], v. 8, n.1, p. 4, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40413-015-0055-2>. Acesso em: 02 dez. 2023.

FLAK, M. B.; *et al.* Welcome to the Microgenderome. **Science**, [s. l.], v. 339, n. 6123, p. 1044-1045, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.1236226>. Acesso em: 25 nov. 2023.

FRANASIAK, J. M.; *et al.* Reproductive tract microbiome in assisted reproductive technologies. **Fertil Steril**, [s. l.], v.104, n. 6, p. 1364–1371, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.10.012>. Acesso em: 28 nov. 2023.

GOUGH, E. K.; *et al.* Maternal fecal microbiome predicts gestational age, birth weight and neonatal growth in rural Zimbabwe. **EBioMedicine**, [s. l.], v. 68, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103421>. Acesso em: 30 nov. 2023.

GRAHAM, M. E.; *et al.* Gut and vaginal microbiomes on steroids: Implications for women's health. **Trends Endocrinol Metab**, [s. l.], v. 32, n.8, p. 554–565, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2021.04.014>. Acesso em: 28 nov. 2023.

HESLA, H. M.; *et al.* Impact of lifestyle on the gut microbiota of healthy infants and their mothers—the ALADDIN birth cohort. **FEMS Microbiol Ecol**, [s. l.], v. 90, n. 3, p. 791-801, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/1574-6941.12434>. Acesso em: 25 nov. 2023.

HUANG, L. Gut microbiota changes in preeclampsia, abnormal placental growth and healthy pregnant women. **BMC Microbiology**, [s. l.], v. 21, n. 265, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12866-021-02327-7>. Acesso em: 03 dez. 2023.

HU, J.; *et al.* Intrauterine Growth Restriction Is Associated with Unique Features of the Reproductive Microbiome. **Reprod. Sci.**, [s. l.], v. 28, p. 828–837, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00374-5>. Acesso em: 25 nov. 2023.

JONDUO, M. E.; *et al.* Adverse pregnancy and birth outcomes associated with *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* and *Ureaplasma parvum*: a systematic review and meta-analysis. **BMJ Open**, [s. l.], v. 12, n. 8, e062990, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-062990>. Acesso em: 28 nov. 2023.

KENNEDY, K. M.; *et al.* Questioning the fetal microbiome illustrates pitfalls of low-biomass microbial studies. **Nature**, [s. l.], v. 613, p. 639-649, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05546-8>. Acesso em: 28 nov. 2023.

KOREN, O.; *et al.* Host Remodeling of the Gut Microbiome and Metabolic Changes during Pregnancy. **Cell**, [s. l.], v.150, n. 3, p. 470–480, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.07.008>. Acesso em: 30 nov. 2023.

ŁANIEWSKI, P.; ILHAN, Z. E.; HERBST-KRALOVETZ, M. M. The microbiome and gynaecological cancer development, prevention and therapy. **Nat Rev Urol.**, [s. l.], v. 17, n. 4, p. 232-250, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41585-020-0286-z>. Acesso em: 30 nov. 2023.

LINDSAY, K. L.; *et al.* Probiotics in pregnancy and maternal outcomes: a systematic review. **J Matern Fetal Neonatal Med.**, [s. l.], v. 26, n. 8, p. 772–778, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.3109/14767058.2012.755166>. Acesso em: 03 dez. 2023.

LOPEZ-TELLO, J.; *et al.* Maternal gut microbiota Bifidobacterium promotes placental morphogenesis, nutrient transport and fetal growth in mice. **Cell Mol Life Sci.**, [s. l.], v. 79, n. 7, p. 386, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00018-022-04379-y>. Acesso em: 06 dez. 2023.

MARTIN, R.; *et al.* Early-life events, including mode of delivery and type of feeding, siblings and gender, shape the developing gut microbiota. **PLoS One**, [s. l.], v. 11, e0158498, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158498>. Acesso em: 04 dez. 2023.

MILANI, C.; *et al.* The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. **Microbiol Mol Biol Rev**, [s. l.], v. 81, n. 4: e00036-17, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/MMBR.00036-17>. Acesso em: 30 nov. 2023.

NAYFACH, S.; *et al.* An integrated metagenomics pipeline for strain profiling reveals novel patterns of bacterial transmission and biogeography. **Genome Res**, v. 26, n. 11, p.1612–1625, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/gr.201863.115>. Acesso em: 05 dez. 2023.

O'TOOLE, P. W.; JEFFERY, I. B. Gut microbiota and aging. **Science**, [s. l.], v. 350, n. 6265, p. 1214-1215, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.aac8469>. Acesso em: 28 nov. 2023.

OTHMAN, M.; *et al.* Probiotics for preventing preterm labour. **Cochrane Database Syst Rev**, [s. l.], v. 1, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005941.pub2>. Acesso em: 04 dez. 2023.

OZAKI, D.; *et al.* Association between gut microbiota, bone metabolism, and fracture risk in postmenopausal Japanese women. **Osteoporos Int**, [s. l.], v. 32, n. 1, p. 145-156, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00198-020-05728-y>. Acesso em: 30 nov. 2023.

ROSCA, A. E.; *et al.* Capsaicin and Gut Microbiota in Health and Disease. **Molecules**, [s. l.], v. 25, n. 23, p. 5681, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules25235681>. Acesso em: 30 nov. 2023.

SCAZZOCCHIO, B.; MINGHETTI, L.; D'ARCHIVIO, M. Interaction between Gut Microbiota and Curcumin: A New Key of Understanding for the Health Effects of Curcumin. **Nutrients**, [s. l.], p. 12, n. 9, p. 2499, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu12092499>. Acesso em: 28 nov. 2023.

SENDER, R.; *et al.* Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. **PLoS Biol**, [s. l.], v. 14, n. 8, p. e1002533, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533>. Acesso em: 05 dez. 2023.

SONG, J.; *et al.* Gut microbiota: Linking nutrition and perinatal depression. **Front Cell Infect Microbiol**, [s. l.], v. 12, p. 9322309, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.932309>. Acesso em: 03 dez. 2023.

SMID, M.C.; *et al.* Maternal Gut Microbiome Biodiversity in Pregnancy. **Am J Perinatol**, [s. l.], v. 35, n. 1, p. 24-30, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/s-0037-1604412>. Acesso em: 05 dez. 2023.

SVENSSON, A.; *et al.* Associations Between Endometriosis and Gut Microbiota. **Reprod Sci.**, [s. l.], v. 28, n. 8, p. 2367-2377, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00506-5>. Acesso em: 04 dez. 2023.

TAO, Z.; *et al.* Alterations in the Gut Microbiome and Metabolisms in Pregnancies with Fetal Growth Restriction. **Microbiol Spectr**, [s. l.], v. 11, n. 3, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/spectrum.00076-23>. Acesso em: 03 dez. 2023.

THE HUMAN MICROBIOME PROJECT CONSORTIUM. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*, v. 486, p. 207–214, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nature11234>. Acesso em: 03 dez. 2023.

URSELL, L. K.; *et al.* Defining the human microbiome. **Nutr Rev.**, [s. l.], v. 70, Suppl 1, p. S38-S44, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2012.00493.x>. Acesso em: 30 nov. 2023.

WAN, M. L.Y.; *et al.* Dietary polyphenol impact on gut health and microbiota. **Crit Rev Food Sci Nutr**, [s. l.], v. 61, n. 4, p. 690-711, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1744512>. Acesso em: 04 dez. 2023.

WEISS, G. A.; HENNET, T. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. **Cell. Mol. Life Sci**, [s. l.], v. 74, p. 2959–2977, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2509-x>. Acesso em: 30 nov. 2023.

WEERSMA, R. K.; ZHERNAKOVA, A.; FU, J. Interaction between drugs and the gut microbiome. **Gut**, [s. l.], v. 69, n. 8, p. 1510-1519, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-320204>. Acesso em: 03 dez. 2023.

WILLIAMS, N.; *et al.* Investigating the origin of the fetal gut and placenta microbiome in twins. **J Matern Fetal Neonatal Med.**, [s. l.], v. 35, n. 25, p. 7025-7035, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/14767058.2021.1936487>. Acesso em: 04 dez. 2023.

WUN, F.; *et al.* Gut Microbiota and Subjective Memory Complaints in Older Women. **J Alzheimers Dis.**, [s. l.], v. 88, n. 1, p. 251-262, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3233/JAD-220011>. Acesso em: 03 dez. 2023.

YANG, H.; *et al.* Systematic analysis of gut microbiota in pregnant women and its correlations with individual heterogeneity. **NPJ Biofilms Microbiomes.**, [s. l.], v. 6, n. 1, p. 32, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41522-020-00142-y>. Acesso em: 30 nov. 2023.

XINYU, Q.; *et al.* The impact of the gut microbiota on the reproductive and metabolic endocrine system. **Gut Microbes**, [s. l.], v. 13, n. 1, p. 1894070, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1894070>. Acesso em: 30 nov. 2023.