

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS

FACULDADE DE NUTRIÇÃO

MESTRADO EM NUTRIÇÃO

**MICROBIOTA INTESTINAL EM DESORDENS GESTACIONAIS:
REVISÃO SISTEMÁTICA**

BIANCA GOMES DE SOUZA

MACEIÓ-2025

BIANCA GOMES DE SOUZA

**MICROBIOTA INTESTINAL EM DESORDENS
GESTACIONAIS: 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^a. Carolina Santos Mello**
Faculdade de Nutrição
Universidade Federal da Bahia

MACEIÓ-2025

Catálogo na Fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico
Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 – 1767

S729m Souza, Bianca Gomes de.
Microbiota intestinal em desordens gestacionais : revisão sistemática /
Bianca Gomes de Souza. – Maceió, 2025.
70 f. : il.

Orientadora: Alane Cabral Menezes de Oliveira.
Co-orientadora: Carolina Santos Mello.
Dissertação (Mestrado em Nutrição) – Universidade Federal de Alagoas.
Faculdade de Nutrição. Programa de Pós-Graduação em Nutrição, 2025.

Bibliografia: f. 63-70.

1. Microbioma gastrointestinal. 2. Gravidez de alto risco. 3. Diabetes gestacional. 4. Pré-eclâmpsia. I. Título.

CDU: 618.3:616.379-008.64

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a Deus, que com sua infinita sabedoria me conduziu em seus caminhos e foi a força maior que me manteve firme neste propósito. A meus pais Marisa e Nivaldo, meu irmão Bruno, e meu namorado Tomás, por serem fundamentais em minha vida, acreditarem nesse sonho e por serem fonte inesgotável de apoio e compreensão.

AGRADECIMENTOS

Expresso minha profunda gratidão aos mais próximos a mim, que sonharam esse sonho comigo, meus pais Marisa e Nivaldo, meu irmão Bruno e meu namorado Tomás, me oferecendo todo o suporte, sendo o equilíbrio em todos os momentos. Sem vocês tudo isso seria muito mais difícil. Obrigada pelo amor, compreensão e a força física e mental, que eu precisei em tantos momentos.

Agradeço profundamente a minha orientadora Prof.^a Dr.^a Alane Cabral Menezes de Oliveira, por quem tenho total admiração, sendo uma pessoa que me traz grande inspiração, desde que a conheci na graduação. Sua jornada brilhante é o que me incentiva a ser cada dia melhor. Obrigada por sua orientação, oportunidade de aprender com você, por sua paciência, confiança, apoio e por tornar meu olhar científico cada vez mais enriquecido.

À minha coorientadora Prof.^a Dr.^a Carolina Santos Mello, por ter aceitado me conduzir durante a execução deste trabalho. Sua presença constante, mesmo que distante, me proporcionou valiosas contribuições. Agradeço imensamente por sua parceria, confiança, disponibilidade e empatia.

À banca examinadora, por ter aceitado participar desse momento, pelo seu tempo e suas valiosas contribuições.

Aos meus queridos amigos, Ana Debora, Amanda Gomes, Joice Alves e Thiago Marques, que me acompanham desde a graduação até a pós-graduação, tornando essa caminhada muito mais leve e divertida, mesmo enfrentando suas próprias dificuldades e por vezes trilhando caminhos diferentes, sempre pude contar com o apoio e companhia de vocês.

Aos demais familiares e amigos, cujos nomes não caberão nesta folha de agradecimentos, meu mais sincero obrigada. Cada pessoa na minha vida contribuiu de formas diferentes para que eu pudesse realizar esse trabalho, e isso será inesquecível.

RESUMO

O diabetes mellitus gestacional (DMG) e a pré-eclâmpsia (PE) são desordens gestacionais que cursam com inflamação e alteração da microbiota intestinal. Nesse contexto, o objetivo deste estudo foi investigar as características da microbiota intestinal de gestantes com PE ou DMG, identificando a similaridade entre as duas condições clínicas, e seu papel na etiologia e fisiopatologia dessas doenças. A presente revisão sistemática ocorreu através das buscas foi realizada nas bases de dados PubMed, Embase, Lilacs e Scopus. Um protocolo formal foi registrado na base de dados PROSPERO. A qualidade dos estudos selecionados foi avaliada com base no Joanna Briggs Institute. Após o procedimento de buscas, foram identificados 7.715 artigos no total. Destes, 35 estudos foram selecionados para compor a presente revisão, sendo 22 investigando DMG e 13 estudos com PE, com tamanho da amostra variando de 5 a 120 mulheres. Foi observado que o filo Bacteroidetes, a família Lachnospiraceae, os gêneros *Blautia* e *Ruminococcus* estavam aumentadas em ambas as desordens, e a família Ruminococcaceae reduzida nas duas desordens gestacionais. A partir desses achados, é possível observar que a abundância de Bacteroidetes *Blautia* e *Ruminococcus* pode ser considerada uma assinatura bacteriana das desordens gestacionais PE e DMG. As outras cepas Lachnospiraceae e Ruminococcaceae ainda requerem análises mais minuciosas quanto ao seu papel no desenvolvimento dessas desordens, principalmente acerca dos possíveis mecanismos fisiológicos a partir da produção de metabólitos. Objetivando a prevenção dessas desordens e da ocorrência de desfechos adversos, é possível ter uma perspectiva de modulação da microbiota intestinal a partir da observação de fatores como disbiose e redução de diversidade.

Palavras-chave: microbioma intestinal; gravidez de alto risco; diabetes gestacional; pré-eclâmpsia.

ABSTRACT

Gestational diabetes mellitus (GDM) and preeclampsia (PE) are gestational disorders that involve inflammation and alteration of the intestinal microbiota. In this context, the aim of this study was to investigate the characteristics of the intestinal microbiota of pregnant women with PE or GDM, identifying the similarity between the two clinical conditions, and their role in the etiology and pathophysiology of these diseases. This systematic review was conducted through searches in the PubMed, Embase, Lilacs and Scopus databases. A formal protocol was registered in the PROSPERO database. The quality of the selected studies was assessed based on the Joanna Briggs Institute. After the search procedure, a total of 7,715 articles were identified. Of these, 35 studies were selected to compose the present review, 22 investigating GDM and 13 studies with PE, with sample sizes ranging from 5 to 120 women. It was observed that the phylum Bacteroidetes, the family Lachnospiraceae, the genera *Blautia* and *Ruminococcus* were increased in both disorders, and the family Ruminococcaceae was reduced in both gestational disorders. From these findings, it is possible to observe that the abundance of Bacteroidetes *Blautia* and *Ruminococcus* can be considered a bacterial signature of the gestational disorders PE and GDM. The other strains Lachnospiraceae and Ruminococcaceae still require more detailed analysis regarding their role in the development of these disorders, mainly regarding the possible physiological mechanisms from the production of metabolites. Aiming at the prevention of these disorders and the occurrence of adverse outcomes, it is possible to have a perspective of modulation of the intestinal microbiota from the observation of factors such as dysbiosis and reduction of diversity.

Key-words: gastrointestinal microbiome; pregnancy, high-risk; diabetes, gestational; preeclampsia.

LISTA DE FIGURAS

Página

1º artigo: Papel da microbiota intestinal em desordens gestacionais.

Figura 1 Fluxograma para revisões sistemáticas, segundo PRISMA. 34

Figura 2 Relação entre bactérias presentes na microbiota intestinal de gestantes com PE e DMG e os microrganismos em comum entre as duas doenças. 35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Descrição das características dos estudos incluídos na revisão sistemática quanto aos autores, local de realização do estudo, delineamento do estudo, doença gestacional abordada, tamanho amostral, idade cronológica, idade gestacional e método de análise utilizado.	45
Tabela 2	Detalhamento das cepas encontradas nas desordens gestacionais abordadas nesse estudo.	52
Tabela 3	Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos na revisão sistemática.	58

LISTA DE ABREVIATURAS

AGCC – Ácidos graxos de cadeia curta
DMG – Diabetes mellitus gestacional
DNA – Ácido desoxirribonucleico
FEBRASGO - Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia
GALT - Tecido linfóide associado ao trato gastrointestinal
GLP-1- Peptídeo semelhante ao glucagon
HbA1c - Hemoglobina glicada
HELLP - Síndrome de hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetopenia
HPL - Hormônio lactogênio placentário humano
IDF - *International Diabetes Federation*
IFN- γ - Interferon-gama
IL-4 – Interleucina-4
IL – 6 - Interleucina-6
IL 10 – Interleucina-10
IL-17A – Interleucina-17A
IMC - Índice de massa corporal
JBI - Instituto Joanna Briggs
LPS - Lipopolissacarídeos
LPSN - *List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature*
MCP-1 - Proteína-1 quimiotática de monócitos
MDR - *Multidrug efflux pump*
NCBI - *National Center for Biotechnology Information*
NF-KB- Fator nuclear Kappa B
NPH - Insulina humana
PAI- 1 - Inibidor desregulado do ativador do plasminogênio-1
PCoA - Análise de Coordenadas Principais
PICOS - População, Intervenção, Comparação, Desfecho e Desenho de estudo
PCR - Reação em cadeia da polimerase
PE – Pré-eclâmpsia
PIG - Pequeno para a idade gestacional
PRISMA - *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*

PROSPERO - Base de registro de protocolos de revisões sistemáticas

RCIU - Restrição de crescimento intrauterino

rRNA- Ácido ribonucleico ribossômico

TEA - Transtorno do espectro autista

TLR4 - Receptor *Toll-like* 4

TNF- α - Fator de necrose tumoral alfa

TOTG - Teste oral de tolerância glicose

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO.....	14
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	17
2.1 Microbiota intestinal humana.....	17
2.2 Microbiota intestinal materna durante o período gestacional.....	20
2.3 Diabete <i>Mellitus</i> Gestacional e microbiota intestinal.....	22
2.4 Pré-eclâmpsia e microbiota intestinal.....	24
3. COLETÂNEA DE ARTIGOS.....	28
3.1. Artigo: Papel da Microbiota intestinal em desordens gestacionais.....	28
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	62
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	63

1. APRESENTAÇÃO

Tendo em vista a dinâmica fisiológica do período gestacional, o qual ocorrem diversas alterações, derivadas e intrínsecas de processos metabólicos, hormonais e imunológicos, há o risco de ocorrência de comorbidades no período gestacional (Zambella et al., 2024). O diabetes *mellitus* gestacional (DMG) e a pré-eclâmpsia (PE) são desordens gestacionais, pois ocorrem exclusivamente durante este período, sendo assim consideradas gestações de alto risco, pois podem resultar em desfechos maternos e infantis adversos.

Diversos fatores de risco já foram relatados na literatura estando associados ao desenvolvimento dessas desordens, entre os quais em comum são: excesso de peso pré-gestacional e ganho de peso excessivo na gestação, idade materna avançada, mau passado obstétrico, histórico familiar e pessoal (Sharma et al., 2022; Allard et al., 2024)

A partir de um maior investimento de estudos em microbiota intestinal, nos últimos anos, foi possível observar que a mesma vem sendo um fator determinante para o estado de saúde ou doença do hospedeiro. Diversas investigações, e nas mais distintas populações, conseguem associar determinadas condições adversas à abundância de microrganismos patogênicos ou depleção de outros microrganismos, com efeitos benéficos à saúde, onde esse quadro de desequilíbrio de diversidade caracteriza um estado de disbiose intestinal. Nesse contexto, doenças de caráter metabólico, inflamatório e crônico geralmente cursam com esse perfil de microbiota intestinal alterado (Adak; Khan, 2019; Zambella et al., 2024).

É válido ressaltar que o termo microbiota intestinal abrange não apenas bactérias, mas microrganismos no geral como fungos, protozoários e vírus (Zambella et al., 2024), e que a mesma se faz presente em diversos ambientes do organismo humano, como oral, cutâneo, vaginal, placentário e intestinal, porém nesta revisão, foram considerados apenas estudos que investigaram a composição bacteriana intestinal nas desordens gestacionais.

Evidências com o público de gestantes ganharam destaque por compreender que, nessas desordens gestacionais, o metabolismo derivado da disbiose intestinal é um fator chave, o qual possivelmente participa da fisiopatologia dessas desordens (Biete; Vasudevan, 2024). Conhecer a composição da microbiota intestinal durante o período gravídico em mulheres com DMG ou PE pode promover *insights* sobre uma possibilidade de modulação, com o objetivo de prevenir o desenvolvimento das mesmas, contribuindo para o estado de saúde da mulher e da criança.

A partir desses estudos, é possível supor os mecanismos moleculares específicos pelos quais determinadas bactérias podem ser consideradas “assinaturas” dessas doenças, apresentando um papel fundamental no desenvolvimento das desordens gestacionais. Relatos na literatura conseguem identificar diversas vias de inflamação e estresse oxidativo que são ativadas durante

o processo de fermentação de algumas bactérias, gram-negativas, a partir dos seus metabólitos (Biete; Vasudevan, 2024).

Existem revisões sistemáticas que investigam separadamente a composição da microbiota intestinal de gestantes com DMG e com PE (Hasain et al. 2020; Li et al. 2022; Rold et al., 2022; Colonetti et al. 2023) porém nenhuma investigou a similaridade entre as duas, que é o objetivo de estudo desta revisão. Os resultados apresentados neste trabalho podem auxiliar a compreensão dos processos metabólicos intrínsecos a gestação, e os que estão além deles. Além disso, em um contexto clínico, tem o propósito de contribuir com o conhecimento dos profissionais envolvidos no pré-natal, e com o desenvolvimento de estratégias que permitam um rastreamento precoce dessas desordens, além dos fatores de risco já conhecidos.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 MICROBIOTA INTESTINAL HUMANA

A partir do início dos estudos com microbiota, dentro da área da microbiologia, foi possível defini-la como um ecossistema de microrganismos vivos que colonizam o ambiente intestinal, oral, vaginal e a epiderme de um hospedeiro, sendo capaz de influenciar na homeostase deste organismo, contribuindo com o estado de saúde ou doença, a partir de certos mecanismos, sendo reconhecidos mais de 100 trilhões de agentes com atividade biológica no bioma humano (Harmsen et al., 2002; Guarner; Malagelada, 2003; Gerritse et al., 2011; Ribeiro et al., 2014).

Essa colonização pode se dar por diversos mecanismos, através da resistência a situações de sobrecargas de origens físicas e químicas, como a competição numericamente com outras cepas, produção e liberação de toxinas, disponibilidade de nutrientes, interação com medicações com mecanismos de ação antimicrobianos, que podem tornar as bactérias mais resistentes, por exemplo (Ribeiro et al., 2014; Adak; Khan, 2019).

Devido a isso, diversos pesquisadores se propuseram a estudar sobre a microbiota humana, a exemplo do “Projeto Microbioma Humano”, dos Estados Unidos, no qual desde 2008 identifica e classifica bactérias encontradas nos distintos tratos, gerando uma base de dados importante para os outros estudiosos da área, com mais de 10 mil espécies de bactérias identificadas, além de caracterizar suas repercussões no organismo humano, principalmente sob aspecto de condições clínicas (Ribeiro et al., 2014; Proctor, 2016; Adak; Khan, 2019).

Também é conhecido o “Metagenoma do Trato Intestinal Humano”, da União Europeia, sendo este já mais direcionado ao reconhecimento dos microrganismos colonizadores do intestino, através de técnicas que verificam o genoma dos micróbios intestinais, relacionando-os também as condições fisiológicas de saúde-doença, no qual adicionalmente destacaram a importância da nutrição nesse contexto (Qin et al., 2010; Ribeiro et al., 2014; Adak; Khan, 2019).

Por ser o órgão interno de maior extensão do corpo humano, o intestino é intensamente colonizado, e para sua quantificação e diferenciação, existem algumas técnicas biológicas e moleculares de análise dessas amostras fecais, as quais: amplificação do ácido desoxirribonucleico ribossômico (rDNA) e ácido ribonucleico ribossômico (rRNA) por reação em cadeia da polimerase (PCR), sequenciamento metagenômico do rRNA, hibridização in situ por fluorescência, sequenciamento da região de V1 a V9 do 16S do rRNA, sequenciamento *shotgun* genômico, unidades taxonômicas operacionais (OTUs) entre outras (Harmsen et al., 2002; Guarner; Malagelada 2003; Qin et al., 2010; Milani et al., 2017; Adak; Khan, 2019; Galloway-Peña; Hanson, 2021; Vila et al., 2024). Muito já se avançou em termos de técnicas

de análise e caracterização da microbiota intestinal, porém sua escolha e utilização ainda envolve aspectos como disponibilidade de acesso e recurso financeiro. Uma das técnicas mais utilizadas é a de sequenciamento 16S rRNA, que ocorre a partir da leitura de determinada região do gene (Galloway-Peña; Hanson, 2021). Assim, são gerados códigos em barras, os quais possibilitarão a classificação taxonômica, porém a identificação e posterior classificação dessa sequência nem sempre é simples, pois há a possibilidade de importantes variações na sequência genética apresentada, podendo ser a mesma de outras cepas (Galloway-Peña; Hanson, 2021). Já o método de identificação de unidades taxonômicas operacionais (OTUs), consegue manter essas variações mais controladas, a partir do agrupamento das sequências obtidas dos genes analisados (Galloway-Peña; Hanson, 2021).

Bancos de dados e bioinformática também conseguem auxiliar nessa classificação taxonômica, a partir de cada nova identificação de sequenciamento genético, porém ficam vulneráveis ao aperfeiçoamento das técnicas. O método *shotgun* genômico consegue identificar o sequenciamento completo do genoma da amostra, ampliando a descrição dos microrganismos além de bactérias, como vírus e fungos, sendo possível determinar o tipo e abundância de cada sequência observada (Galloway-Peña; Hanson, 2021).

Nesse contexto, as ciências ômicas, um campo de estudo promissor, tem o propósito de investigar as alterações metabólicas, moleculares e celulares a nível de genoma (genômica), transcrição do código genético (transcriptoma), expressão de proteínas (proteômica) e produção de metabólitos (metabolômica) (Canuto et al., 2018). Assim, essas ciências conseguem fornecer uma análise cada vez mais aprofundada e específica das complexas relações entre a composição microbiana e seu impacto na saúde.

Essas técnicas evoluíram ao longo do tempo, e se desenvolveram métodos de avaliação da diversidade microbiana. A diversidade alfa se refere a riqueza (número) e proporção (uniformidade) de espécies encontradas em um organismo, e a diversidade beta se estende a comparação desses mesmos fatores, porém em organismos, indivíduos ou comunidades diferentes (Forney; Zhou; Brown, 2004; Bastiaanssen; Quinn; Loughman, 2023). Essas análises se dão através da medição de índices e métricas, como Chao1, índices de Shannon e Simpson, número de espécies observadas, distância de *Bray-Curtis* e métrica *UniFrac*, entre outras (Bastiaanssen; Quinn; Loughman, 2023).

Ainda, a composição bacteriana desta região luminal é altamente dinâmica e apresenta um papel fundamental capaz de repercutir nos mais diversos sistemas, e devido tanta influência, apresenta um potencial de atuação importante no eixo “cérebro-intestino”, em razão da sua capacidade de influenciar no metabolismo de nutrientes, produção de substâncias e hormônios,

interferindo na sinalização de inúmeros processos fisiológicos, estando associado a comorbidades crônicas, como obesidade, hipertensão, doenças cardiovasculares, câncer, diabetes, doença inflamatória intestinal, além de transtornos mentais, como ansiedade e depressão (Dreisbach; Prescott; Alhusen, 2020; Asadi et al., 2022).

No organismo humano, ocorre uma grande flutuação relativa à composição dos microrganismos intestinais, porém os filos identificados como predominantes são Firmicutes e Bacteroidetes, em indivíduos adultos (Vemuri et al., 2018). O processo de colonização se modifica de forma expressiva durante os ciclos da vida, desde o nascimento, onde fatores como via de parto, alimentação e uso de medicações influenciam diretamente essa composição microbiana intestinal, passando pela infância, adolescência, fase adulta, até o envelhecimento, momento o qual tende a apresentar uma composição mais instável (Vemuri et al., 2018; Ye; Rawls, 2021).

Essa dinamicidade pode ser justificada por inúmeros fatores, já que aspectos como etnia, estilo de vida, alimentação, qualidade do sono, condições de saúde (inclusive estresse fisiológico) e uso de medicações apresentam influência direta sobre a microbiota humana (Cresci; Bawden, 2015). Além disso, é preciso considerar também que mudanças se originam desde o tipo de sexo (masculino ou feminino), já que apresentam um componente endócrino bastante diferente (Vemuri et al., 2018). É válido ressaltar que grandes alterações na composição da microbiota intestinal, gera um quadro de desequilíbrio, caracterizado como disbiose, que desencadeia uma série de alterações metabólicas e imunológicas no organismo, favorecendo o desenvolvimento de doenças (Zeng; Inohara; Nuñez, 2017).

O resultado da composição da microbiota intestinal é capaz de atuar diretamente no sistema imunológico, influenciando na permeabilidade intestinal, através do contato com os enterócitos e com o tecido linfoide associado ao trato gastrointestinal (GALT), importante componente na defesa contra patógenos, estimulando a repostas anti ou pró-inflamatórias, com ativação de macrófagos e neutrófilos, além de inflamação local e sistêmica (Vemuri et al., 2018; Dreisbach; Prescott; Alhusen, 2020; Rodrigues et al., 2023).

Sabe-se que bactérias gram-negativas apresentam lipopolissacarídeos (LPS), em sua superfície de membrana (Cruz-Machado, 2010; Lu; Shi; Jiang; Zhang, 2024). LPS é uma endotoxina, e é a molécula que configura a patogenicidade a essas bactérias, pois é um componente que tem a capacidade de se ligar ao receptor *Toll-like 4* (TLR4), proteína encontrada em diversas células do sistema imunológico (Cruz-Machado, 2010; Alves et al., 2021). Dessa forma, o LPS consegue induzir as vias de inflamação, como fator nuclear Kappa

B (NF- κ B), favorecendo o desenvolvimento de doenças através de endotoxemia metabólica (Lu; Shi; Jiang; Zhang, 2024).

Em contrapartida, bactérias gram-positivas conseguem produzir ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) como subprodutos ou metabólitos do seu processo de fermentação (Tan et al., 2021). AGCC são compostos formados por até seis carbonos e os principais são butirato, acetato e propionato, e quando em contato com os enterócitos, o butirato serve como fonte energética para células imunológicas e colonócitos além de contribuir para a manutenção do epitélio intestinal (Tan et al., 2021; Lu; Shi; Jiang; Zhang, 2024).

2.2 MICROBIOTA INTESTINAL MATERNA DURANTE O PERÍODO GESTACIONAL

Em termos de saúde reprodutiva feminina e gestação, relatos na literatura indicam que o estilo de vida da mulher e padrão alimentar no período pré-gestacional, tem a capacidade de modular sua microbiota intestinal de tal forma que influenciará na atividade de hormônios sexuais femininos (estrogênio e progesterona), repercutindo diretamente na fertilidade e no processo de ovulação, fecundação, implantação uterina e desenvolvimento embrionário (Qi et al., 2021; Rodrigues et al., 2023).

Particularmente, o útero e a placenta podem sofrer impactos diretos a partir do componente imunológico, estimulado pela disbiose da microbiota intestinal, como o aumento da expressão de macrófagos que induzem a produção de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina-6 (IL-6) (Lu; Shi; Jiang; Zhang, 2024). Tal fato pode contribuir com o desenvolvimento de doenças na gestação e desfechos indesejáveis, como síndromes hipertensivas, DMG, abortos espontâneos e prematuridade (Lu; Shi; Jiang; Zhang, 2024).

Durante a gestação diversas alterações podem ocorrer, a níveis hormonais associadas ao metabolismo, como aumento da deposição de gordura corporal, alterações na sensibilidade a insulina e no sistema imunológico da mulher, com o objetivo principal de proporcionar um ambiente adequado para o desenvolvimento e crescimento fetal, além de preparar o organismo materno para sustentar o período de lactação (Koren et al., 2012; Crusell et al., 2018; Lu; Shi; Jiang; Zhang, 2024).

O evento da gestação em si, além de fatores como obesidade materna, qualidade da alimentação da mulher e o trimestre de gestação, pode desencadear alterações importantes no microbioma intestinal de gestantes (Koren et al., 2012; Di Simone et al., 2020). Além disso, também são considerados como agentes importantes na qualidade da composição dos

microrganismos intestinais na gestação, o uso de medicações, nível de atividade física, hábitos de vida e antecedentes pessoais e familiares (Di Simone et al., 2020).

Na literatura, relatos apontam que a partir do primeiro trimestre de gestação a mulher já apresenta um aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias (Pinto, et al., 2023; Biete; Vasudevan, 2024), podendo ser considerado um momento crítico para o desenvolvimento de desordens gestacionais.

No mesmo sentido, o terceiro trimestre gestacional ganha um destaque importante quanto a alteração microbiana intestinal, pois é quando há um aumento significativo dos hormônios estrogênio, progesterona, hormônio lactogênio placentário humano (HPL) e cortisol, no intuito de preparar o organismo feminino para o parto e amamentação (Koren et al., 2012; Qi et al., 2021). Ainda, evidências apontam que durante o terceiro trimestre há um aumento da diversidade beta em contrapartida de uma redução da diversidade alfa, de forma concomitante ao aumento de Proteobacteria e Actinobacteria e redução de Faecalibacterium (produtora de butirato), cursando com aumento de citocinas inflamatórias em estudos que analisaram amostras fecais (Lu; Shi; Jiang; Zhang, 2024).

Esse fato deixa o intestino materno mais permeável e consequentemente mais susceptível a infecções por patógenos, além de potencializar a inflamação sistêmica, com aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias como interferon-gama (IFN- γ), TNF- α , IL-6, interleucina-17A (IL-17A), impactando o desenvolvimento de comorbidades (Koren et al., 2012; Qi et al., 2021).

A qualidade da microbiota intestinal materna, em associação com a uterina, durante este período, pode interferir inclusive na composição microbiana e no desenvolvimento do sistema imunológico do feto (Di Simone et al., 2020; Lu; Shi; Jiang; Zhang, 2024). O mecanismo proposto para sustentar tal fato seria a partir de uma troca entre células imunológicas maternas e fetais, apesar de evidências contrárias que apontam que existe uma barreira placentária impedindo esse fluxo celular (Lu; Shi; Jiang; Zhang, 2024).

Quando em estado de disbiose materna, ou seja, quando há uma desproporção na quantidade e nos tipos de cepas bacterianas, pode haver transmissão vertical desse microbioma, influenciando o desenvolvimento fetal, tornando esse recém-nascido mais susceptível e predisposto a inúmeras condições de saúde, a curto e longo prazo, inclusive transtorno do espectro autista (TEA), condições alérgicas como dermatites, asma e alergias alimentares (Di Simone et al., 2020; Rodrigues et al., 2023; Lu; Shi; Jiang; Zhang, 2024).

O estudo da microbiota intestinal na gestação é bastante promissor, principalmente por ser um período crucial na vida da mulher e da criança, influenciado por diversos fatores e

vulnerável ao desenvolvimento de comorbidades para o binômio materno-infantil. Seus achados, cada vez mais consistentes, podem auxiliar o desenvolvimento de terapias que objetivem a prevenção ou tratamento dessas condições, reduzindo a ocorrência de desfechos indesejáveis.

2.3 DIABETES MELLITUS GESTACIONAL E MICROBIOTA INTESTINAL

O DMG é uma comorbidade que apresenta uma prevalência mundial de aproximadamente 28% das gestações diagnosticadas e reportadas (Mendonça et al., 2024). Já na América do Sul, esse percentual é de 15,8%, e no Brasil 10,6%, segundo dados de 2021, do *International Diabetes Federation* (IDF, 2024). O DMG é uma doença do sistema endócrino, que ocorre exclusivamente durante o período gravídico, atingindo o pâncreas e células beta pancreáticas, e está intimamente relacionada com o aumento da resistência/redução da sensibilidade a insulina pelo organismo materno, com o nível de produção esgotado ou insuficiente desse hormônio (FEBRASGO, 2017; Liu et al., 2023; Zenatti et al., 2024).

Assim, o metabolismo da glicose fica alterado, resultando em níveis de glicemia elevados, podendo ser direcionado para a placenta, influenciando no desenvolvimento fetal, porém no período pós-parto essa condição tende a se normalizar (Crusell et al., 2018; Mendonça et al., 2024; Zenatti et al., 2024).

Segundo o Manual de Gestação de Alto Risco, o diagnóstico se dá geralmente no segundo trimestre, através dos exames de glicemia de jejum, com valores entre 92 mg/dL e 125 mg/dL, complementado com o teste oral de tolerância glicose (TOTG), com administração oral de 75g de glicose e verificação da glicemia após 1 hora e após 2 horas (Ministério da Saúde, 2022).

Ainda, o tratamento do DMG vai depender do quadro clínico apresentado pela gestante, podendo ser através de intervenções não medicamentosas, com o acompanhamento multiprofissional de nutricionista com medidas de ajustes alimentares individualizados e educador físico, com o incentivo a prática de atividades físicas de baixo impacto, quando não houver contraindicação médica (Ministério da Saúde, 2022).

Já a terapia farmacológica se dá, preferencialmente, com a administração de insulina humana (NPH), com ajuste individualizado de dose, sendo considerado a primeira linha de tratamento (Ministério da Saúde, 2022; Zajdenverg et al., 2024). Segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes, em sua diretriz de tratamento farmacológico no DMG, a metformina, um antidiabético oral é recomendado em mulheres que não conseguem ter o controle glicêmico mesmo após a terapia nutricional e em casos que a insulino terapia não seja viável (Zajdenverg

et al., 2024). Já o uso de glibenclamida, não é recomendado, pois as evidências utilizadas nesta diretriz indicam que existe risco de ocorrência de desfechos como macrosomia e hipoglicemia neonatal, possivelmente pela capacidade do fármaco de ultrapassar a barreira placentária (FEBRASGO, 2017; Zajdenverg et al., 2024).

Em termos de desfechos materno-fetais derivados de gestações com DMG, a literatura indica que, devido a exposição do feto a altos níveis de glicose, é muito comum a ocorrência de recém-nascidos com macrosomia (Crusell et al., 2018; Mendonça et al., 2024). Também é relatado sofrimento fetal, chances aumentadas de partos cesáreos, hipoglicemia neonatal, e a longo prazo desenvolvimento de obesidade e diabetes mellitus (DM) (Mendonça et al., 2024). Para a mulher, a principal repercussão negativa é a possibilidade de evolução para DM mesmo após o período gestacional e retenção de peso, em caso de mulheres obesas (Zenatti et al., 2024).

Muitos fatores de risco associados ao desenvolvimento de DMG já foram apontados pela literatura, principalmente histórico familiar e pessoal, idade materna avançada, síndrome dos ovários policísticos, obesidade pré-gestacional e ganho de peso excessivo na gestação (Santos et al., 2020; Zenatti et al., 2024). Considerando a contribuição desses fatores na etiologia da doença, e compreendendo que estes têm capacidade de influenciar na homeostase bacteriana intestinal, foi gerada a hipótese de que a microbiota intestinal pode estar interligada a esta fisiopatologia (Kunasegaran et al., 2024).

Estudos em animais e em humanos com DMG já indicam profundas alterações da homeostase microbiana intestinal no organismo hospedeiro (Koren et al., 2012; Ridaura et al., 2013; Crusell et al., 2018). Nesse caso, alterações além das inerentes ao período gravídico, quando comparadas a gestantes de risco habitual, cursando com redução de Firmicutes, bactéria produtoras de butirato, e aumento Actinobacteria e Proteobacteria, bactérias gram-negativas, alterando de forma negativa a diversidade da microbiota (Qi et al., 2021; Liu et al., 2023).

Dentro desse contexto de alterações metabólicas, permeabilidade intestinal e inflamação sistêmica, é provável que a microbiota intestinal alterada durante a gestação esteja associada ao desenvolvimento de DMG, já que sua importância e atuação nos processos de saúde-doença já foi amplamente demonstrada na literatura, porém os mecanismos específicos não estão totalmente elucidados, necessitando de mais investigações (Qi et al., 2021; Lyu et al., 2023; Ye et al., 2023).

No parâmetro atual, existem revisões sistemáticas que compilam resultados de investigações sobre o papel e a influência da microbiota intestinal no DMG, e em suma, os achados indicam a presença de disbiose, com redução de diversidade alfa e/ou beta, aumento de bactérias patogênicas e a proposta de possíveis mecanismos de causalidade da doença, porém

destacam a necessidade de mais estudos para reforçar essas evidências (Yan et al., 2023; Sokou et al., 2024; Ma et al., 2024; Lu; Shi; Jiang; Zhang, 2024).

Contudo, esses estudos de revisão ficam sujeitos a heterogeneidade dos resultados entre si, devido a diversidade da caracterização das participantes, e métodos de análise utilizados. Tal fato gera uma grande variabilidade no que se refere a tentativa de encontrar uma assinatura bacteriana específica para a doença.

2.4 PRÉ-ECLÂMPسيا E MICROBIOTA INTESTINAL

A PE é uma síndrome hipertensiva do período gestacional, e representa a segunda principal causa de mortalidade materna e fetal, afetando cerca de 25% das gestações na América latina, principalmente em países subdesenvolvidos, provavelmente devido a dificuldades de acesso aos serviços de saúde e no planejamento dos sistemas públicos de assistência pré-natal (Chappell et al., 2021; Medjedovic et al., 2023; Netto et al., 2024).

Esta é uma comorbidade de etiologia complexa e ainda não totalmente compreendida, porém muito associada a uma implantação e remodelação anormal da placenta, e aos danos causados pelo estresse oxidativo, a partir do aumento da volemia e oxigenação, elevando a produção de espécies reativas de oxigênio e consequente desbalanço redox e inflamação (Burton et al., 2019; Chappell et al., 2021; Phipps et al., 2019).

Os sinais e sintomas presentes na patologia, a partir da 20ª semana de gestação, direcionam o diagnóstico, entre os quais pressão arterial ≥ 140 (sistólica) e 90 (diastólica) (140x90 mmHg), associada a cefaleias de intensidade moderada a grave, podendo afetar múltiplos sistemas, com disfunção do sistema renal, hepático, neurológico, cardiovascular, complicações hematológicas (trombocitopenia/plaquetopenia), distúrbios visuais (escotomas), e pode haver a presença de proteinúria (com valores ≥ 300 mg no exame de urina 24 horas) (Chappell et al., 2021; Phipps et al., 2019; Medjedovic et al., 2023). Quando agravada, a pressão arterial pode atingir valores $\geq 160 \times 110$ mmHg, podendo evoluir para síndrome HELLP ou eclâmpsia, cursando com convulsões e potencializando o risco de morte materna (Phipps et al., 2019).

O diagnóstico precoce é um fator determinante para reduzir sequelas associadas, a partir da adesão a um tratamento medicamentoso adequado aos sintomas referidos. O tratamento da PE envolve mudanças no planejamento alimentar, repouso e administração farmacológica de anti-hipertensivos, incluindo metildopa, nifedipino e hidralazina, e quando há risco de eclâmpsia, é administrado sulfato de magnésio heptahidratado (Ministério da Saúde, 2022).

Gestações com PE geralmente estão associadas a recém-nascidos pequenos para a idade gestacional (PIG), com restrição de crescimento intrauterino (RCIU), partos prematuros, displasia pulmonar, risco aumentado para infecções e internações neonatais (Burton et al., 2019; Phipps et al., 2019). Para a mulher, relatos na literatura indicam que há um risco aumentado de futuros eventos cardiovasculares, e o desenvolvimento de doenças crônicas como hipertensão, hipertrigliceridemia, diabetes, síndrome metabólica e insuficiência renal (Burton et al., 2019; Chappell et al., 2021; Phipps et al., 2019).

Os fatores de risco que mais contribuem com o desenvolvimento de PE são de origem multifatorial, envolvendo principalmente obesidade materna, mulheres com doenças autoimunes como lúpus eritematoso sistêmico, doença renal, gestantes primigestas, gestações múltiplas, histórico pessoal e familiar, idade materna (adolescentes ou acima de 45 anos) e fatores socioeconômicos (Peraçoli et al. 2023; Netto et al., 2024).

Por ser uma doença grave, de alto risco e desenvolvida em um momento crítico da vida da mulher, alguns estudiosos com foco em microbiota intestinal se propuseram a investigá-la e descrevê-la. Os achados mostram que há uma notável disbiose bacteriana nessas gestantes diagnosticadas com PE, desde o início do seu diagnóstico até o terceiro trimestre (Lv et al., 2024). Estudos encontraram o enriquecimento de cepas patogênicas, redução de diversidade (Jin et al., 2022), porém a relação de causalidade e consequência ainda se encontra confusa (Lu; Shi; Jiang; Zhang, 2024).

Os mecanismos fisiopatológicos que determinam essa relação ainda estão muito obscuros, porém algumas hipóteses sugerem a participação das bactérias intestinais através dos efeitos do inibidor do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1), redução de cepas cujos metabólitos são ácidos graxos de cadeia curta, como o butirato, além da abundância de bactérias patogênicas que possuem a capacidade de influenciar o funcionamento do sistema imunológico e de ativar vias de inflamação e promover disfunção endotelial (Meijer et al. 2023; Lu; Shi; Jiang; Zhang, 2024; Cui; Zhang; Zhao; Wang, 2024).

Nesse contexto, é crescente o interesse no meio científico em relação ao conhecimento aprofundado da composição da microbiota intestinal nessas comorbidades de alto risco, exclusivas do período gestacional, principalmente pelo seu potencial de contribuição nas respectivas etiologias e pela ocorrência de desfechos materno-fetais indesejados, além do risco de mortalidade materna ligado a especialmente a evolução da PE.

Muito já se avançou na área de microbiologia, tanto em relação as técnicas de análise desses microrganismos quanto em relação as ciências ômicas, que se propõem a detalhar genômica, proteômica e metabolômica dessas bactérias, porém ainda existem muitas lacunas e

incertezas nessa área. Conduzir estudos que descrevem a composição da microbiota intestinal na gestação é um grande desafio, pois diversos fatores podem interferir diretamente em sua composição, se tornando fatores de confusão, exigindo expertise dos autores. Logo, trabalhos que se propõem a estudar esta temática são de grande colaboração para a comunidade científica e acadêmica

3. COLETÂNEA DE ARTIGOS:

SOUZA, BG; WANDERLEY, TM; DUTRA, TA; SEVERINO, NS; FRAGOSO, MBT, MELLO, CS, BUENO, NB, OLIVEIRA, ACM. Papel da microbiota intestinal em desordens gestacionais. – Ciência & Saúde Coletiva – Qualis A1(quadriênio 2017-2020); Fator de Impacto 1,7

Bianca Gomes de Souza ¹(SOUZA, BG) <https://orcid.org/0000-0002-5366-181X>

Thiago Marques Wanderley² (WANDERLEY, TM) <https://orcid.org/0000-0002-9385-3066>

Tauane Alves Dutra² (DUTRA, TA) <https://orcid.org/0000-0001-5236-9318>

Nathália da Silva Severino¹ (SEVERINO, NS) <https://orcid.org/0000-0003-1902-761X>

Marilene Brandão Tenório Fragoso³ (FRAGOSO, MBT) <https://orcid.org/0000-0002-7504-0491>

Carolina Santos Mello⁴ (MELLO, CS) <https://orcid.org/0000-0001-6461-1749>

Nassib Bezerra Bueno¹ (BUENO, NB) <https://orcid.org/0000-0002-3286-0297>

Alane Cabral Menezes de Oliveira¹ (OLIVEIRA, ACM) <https://orcid.org/0000-0002-7497-919X>

¹Faculdade de Nutrição. Universidade Federal de Alagoas, Campus AC Simões. BR 104 Norte, Km 96.7, Tabuleiro dos Martins, 57.072-970, Maceió, AL, Brasil;

²Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde. Universidade Federal de Alagoas, Campus AC Simões. BR 104 Norte, Km 96.7, Tabuleiro dos Martins, 57.072-970, Maceió, AL, Brasil

³Faculdade de Nutrição. Universidade Federal de Alagoas, Campus AC Simões. BR 104 Norte, Km 96.7, Tabuleiro dos Martins, 57.072-970, Maceió, AL, Brasil

⁴Escola de Nutrição. Universidade Federal da Bahia, Avenida Araújo Pinho, 32 Canela, 40.110-150 - Salvador, BA - Brasil

Papel da microbiota intestinal em desordens gestacionais

RESUMO: Diabetes mellitus gestacional (DMG) e pré-eclâmpsia (PE) cursam com inflamação e alteração da microbiota intestinal, potencializando desfechos indesejados para o binômio materno infantil. Assim, objetivou-se investigar as características da microbiota intestinal de gestantes com PE ou DMG, identificando a similaridade entre essas condições clínicas, e seu papel na etiologia e fisiopatologia dessas doenças. A busca foi realizada nas bases de dados PubMed, Embase, Lilacs e Scopus. Um protocolo foi registrado no PROSPERO. A qualidade dos estudos foi avaliada com base no Joanna Briggs Institute. Foram identificados 7.715 artigos e 35 estudos foram selecionados para a presente revisão, sendo 22 investigando DMG e 13 estudos com PE. Em semelhança, observou-se que filo Bacteroidetes, a família Lachnospiraceae, o gênero *Blautia* e *Ruminococcus* estavam aumentadas em ambas as desordens, e a família Ruminococcaceae reduzida nas duas desordens gestacionais. A abundância de Bacteroidetes *Blautia* e *Ruminococcus* pode ser considerada uma assinatura bacteriana das desordens gestacionais PE e DMG. Lachnospiraceae e Ruminococcaceae ainda requerem análises mais minuciosas quanto ao seu papel no desenvolvimento dessas desordens, principalmente acerca dos possíveis mecanismos fisiológicos a partir da produção de metabólitos.

Palavras-chave: Microbioma intestinal; Diabetes gestacional; Pré-eclâmpsia

Role of intestinal microbiota in gestational disorders

ABSTRACT: Gestational diabetes mellitus (GDM) and preeclampsia (PE) are associated with inflammation and alteration of the intestinal microbiota, potentially leading to undesirable outcomes for the mother and child. Thus, the aim of this study was to investigate the characteristics of the intestinal microbiota of pregnant women with PE or GDM, identifying the similarity between these clinical conditions and their role in the etiology and pathophysiology of these diseases. The search was performed in the PubMed, Embase, Lilacs and Scopus databases. A protocol was registered in PROSPERO. The quality of the studies was assessed based on the Joanna Briggs Institute. A total of 7,715 articles were identified and 35 studies were selected for this review, 22 investigating GDM and 13 studies with PE. Similarly, it was observed that the phylum Bacteroidetes, the family Lachnospiraceae, the genus *Blautia* and *Ruminococcus* were increased in both disorders, and the family Ruminococcaceae was reduced

in both gestational disorders. The abundance of Bacteroidetes *Blautia* and *Ruminococcus* can be considered a bacterial signature of the gestational disorders PE and GDM. Lachnospiraceae and Ruminococcaceae still require more detailed analyses regarding their role in the development of these disorders, especially regarding the possible physiological mechanisms from the production of metabolites.

Keywords: Gastrointestinal Microbiome; Diabetes, Gestational; Pre-Eclampsia

Papel de la microbiota intestinal en los trastornos gestacionales

RESUMEN: La diabetes mellitus gestacional (DMG) y la preeclampsia (PE) se asocian con inflamación y alteraciones en la microbiota intestinal, potencialmente conduciendo a resultados indeseables para el binomio madre-hijo. Así, el objetivo fue investigar las características de la microbiota intestinal de mujeres embarazadas con PE o DMG, identificando la similitud entre estas condiciones clínicas y su papel en la etiología y fisiopatología de estas enfermedades. La búsqueda se realizó en las bases de datos PubMed, Embase, Lilacs y Scopus. Se registró un protocolo en PROSPERO. La calidad de los estudios se evaluó con base en el Instituto Joanna Briggs. Se identificaron un total de 7.715 artículos y se seleccionaron 35 estudios para la presente revisión, 22 de ellos sobre DMG y 13 estudios sobre EP. De igual forma, se observó que el filo Bacteroidetes, la familia Lachnospiraceae, el género *Blautia* y *Ruminococcus* se incrementaron en ambos trastornos, y la familia Ruminococcaceae se redujo en ambos trastornos gestacionales. La abundancia de Bacteroidetes *Blautia* y *Ruminococcus* puede considerarse una firma bacteriana de los trastornos gestacionales PE y DMG. Lachnospiraceae y Ruminococcaceae aún requieren análisis más detallados respecto a su papel en el desarrollo de estos trastornos, especialmente respecto a los posibles mecanismos fisiológicos de la producción de metabolitos.

Palabras clave: Microbioma Gastrointestinal; Diabetes Gestacional; Preeclampsia

INTRODUÇÃO

A gestação é um fenômeno caracterizado por adaptações fisiológicas, metabólicas e hormonais do organismo materno para promover o crescimento e desenvolvimento fetal adequado¹. Com o avanço dos estudos na área, descobriu-se que este período também cursa com inflamação e alteração da microbiota intestinal ao longo dos trimestres, o que também pode estar associado a desordens gestacionais, como a pré-eclâmpsia (PE) e o diabetes *mellitus*

gestacional (DMG), resultando em gestações de alto risco e potencializando a ocorrência de desfechos materno e infantil indesejáveis^{2,3,4,5}.

A microbiota intestinal vem sendo objeto de interesse de diversos estudos, em várias populações, devido ao seu grande potencial preditor de saúde ou doença e pela sua possibilidade de modulação^{2,6}. Uma série de fatores podem influenciar diretamente na composição bacteriana intestinal, de forma qualitativa e quantitativa (afetando as diversidades alfa e beta), a exemplo dos hábitos de vida (tabagismo, etilismo, sedentarismo), da qualidade da dieta, do uso de medicamentos, estresse psicológico e, qualidade do sono^{7,8}.

Quando esses fatores atuam negativamente no hospedeiro, há uma situação de desequilíbrio entre as bactérias gram positivas e negativas, alterando a abundância e diversidade dos microrganismos intestinais, caracterizando disbiose⁹. Desta forma, essa perturbação pode modificar o ambiente intestinal, causando o aumento da permeabilidade intestinal, além da maior produção de substâncias tóxicas como produto da fermentação de bactérias gram negativas, situação que pode intensificar a inflamação e o estresse oxidativo favorecendo o desenvolvimento de diversas doenças, como metabólicas, cardiovasculares, neurodegenerativas e intestinais^{10,11}.

As desordens gestacionais, PE e DMG, já foram associadas a diversos fatores de risco, sendo alguns deles em comum, como a obesidade e o histórico familiar e pessoal, porém a microbiota intestinal pode revelar aspectos mais aprofundados sobre o desenvolvimento dessas patologias¹². Nesse contexto, o objetivo deste estudo foi investigar as características da microbiota intestinal de gestantes com desordens gestacionais (PE ou DMG), identificando a similaridade entre as duas condições clínicas, e seu papel na etiologia e fisiopatologia dessas doenças.

MÉTODO

Protocolo e registro

Esta revisão sistemática foi conduzida seguindo os critérios estabelecidos pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis* (PRISMA), versão 2020¹³, na qual todas as etapas foram realizadas por dois avaliadores de forma independente, desde a realização das buscas nas bases de dados selecionadas, extração dos dados de interesse, até a avaliação da qualidade metodológica dos mesmos. Além disso, foi realizado um registro formal na base de dados PROSPERO (número do registro: CRD 42024570312).

Estratégia de busca

A busca foi realizada nas bases de dados: MEDLINE/ PUBMED, LILACS, EMBASE E SCOPUS, considerando estudos publicados até janeiro de 2025. Foram consideradas as palavras-chave relacionadas às comorbidades e condições de interesse, bem como seus respectivos termos MeSH: *preeclampsia*, *pre eclampsia*, *gestational hypertension*, *gestational diabetes*, *gestational diabetes mellitus*, *diabetes mellitus*, *gut microbiota*, *gut microbiome*, *microbiome*, *intestinal microbiota*, *maternal microbiota*, *maternal gut microbiota*, *maternal gut microbiome*, *pregnancy microbiome*. Foram utilizados os operadores booleanos “OR” para unir os termos em comum, e “AND” para unir as condições de interesse.

Critérios de elegibilidade

Foram selecionados para compor esta revisão sistemática estudos publicados nos últimos 10 anos (devido ao aperfeiçoamento das técnicas de análise da microbiota intestinal). Além disso, foram considerados aqueles disponíveis nos idiomas português, inglês e espanhol, estudos observacionais em gestantes com idade cronológica ≥ 18 anos e diagnóstico clínico de PE ou DMG, que analisaram a microbiota intestinal. Já, estudos de intervenção, do tipo consorcio, com animais, *in vitro*, estudos que analisaram outras microbiotas além da intestinal, revisões, conferências, resumos, relatos de caso, cartas editoriais, publicações em anais, e trabalhos com texto completo em outros idiomas, foram excluídos.

Seleção dos estudos e extração dos dados

Foi utilizado o software “Rayyan”^{®14} para auxiliar nas etapas de identificação e exclusão de duplicatas, leitura e análise dos títulos, e posteriormente dos resumos. As etapas de leitura de texto completo e extração dos dados foi realizada com o auxílio do programa “Microsoft Office Excel® 365”. Todas as etapas foram realizadas por dois avaliadores de forma independente e as discordâncias resolvidas em consenso, por um terceiro avaliador.

Os dados de interesse extraídos foram: autor e ano de publicação, país de realização da pesquisa, delineamento do estudo, tamanho amostral, média de idade cronológica das participantes, idade gestacional no momento da avaliação, doença investigada (PE ou DMG), método de análise da microbiota, composição da microbiota intestinal, avaliação da diversidade da microbiota intestinal, método utilizado, e resultados relativos à diversidade.

Foi utilizado o banco de dados online “List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature” (LPSN)¹⁵ e “National Center for Biotechnology Information” (NCBI)¹⁶ para a classificação taxonômica das bactérias.

Avaliação da qualidade metodológica

A qualidade metodológica dos estudos selecionados foi avaliada a partir dos instrumentos padronizados de avaliação crítica do Centro de Excelência do Instituto Joanna Briggs (JBI)¹⁷.

Tal ferramenta considera para a avaliação três domínios principais relacionados à seleção da amostra, comparabilidade e exposição/desfecho de interesse. Todos os trabalhos incluídos nesta revisão foram avaliados quanto à qualidade metodológica e a possibilidade de viés a partir das classificações do tipo de estudo.

RESULTADOS

No total, foram encontrados 7.715 trabalhos, dos quais 3.771 estudos em duplicata. Destes estudos em duplicata, 1.907 foram excluídos da seleção, resultando em 5.808 que seguiram para a etapa de leitura dos títulos. Após, foram excluídos 5.677 por não atenderem aos critérios de elegibilidade definidos previamente. 131 estudos foram para a etapa de leitura dos resumos, e destes 92 seguiram para a leitura do texto completo.

Foram excluídas 57 publicações, pois não foi possível acessar o texto na íntegra, ou que não estavam disponíveis no formato de artigo, estudos de intervenção, estudos que analisaram a microbiota intestinal de gestantes antes do diagnóstico das doenças de interesse, após o parto, ou de outras regiões do corpo materno. Por fim, 35 estudos foram considerados para compor a presente revisão. A figura 1 traz o fluxograma de seleção dos estudos.

Quanto a localidade dos estudos, a maior parte é de origem da China (n=27), mas também foram identificados estudos na Malásia (n=2), Suécia (n=1), África do Sul (n=1), República Checa (n=1), Tailândia (n=1), Dinamarca (n=1) e Brasil (n=1). O tamanho amostral variou de 10 e 120 participantes, para o grupo que apresentava desordem gestacional, e de 8 e 220 para o grupo controle. A média de idade cronológica das participantes variou entre 27 e 36 anos nos grupos com doença e 25 e 33 anos nos controles. Quanto a idade gestacional houve maior variação, principalmente nos estudos que se propuseram a avaliar a microbiota intestinal em mais de um momento durante a gestação, presentes na tabela 1.

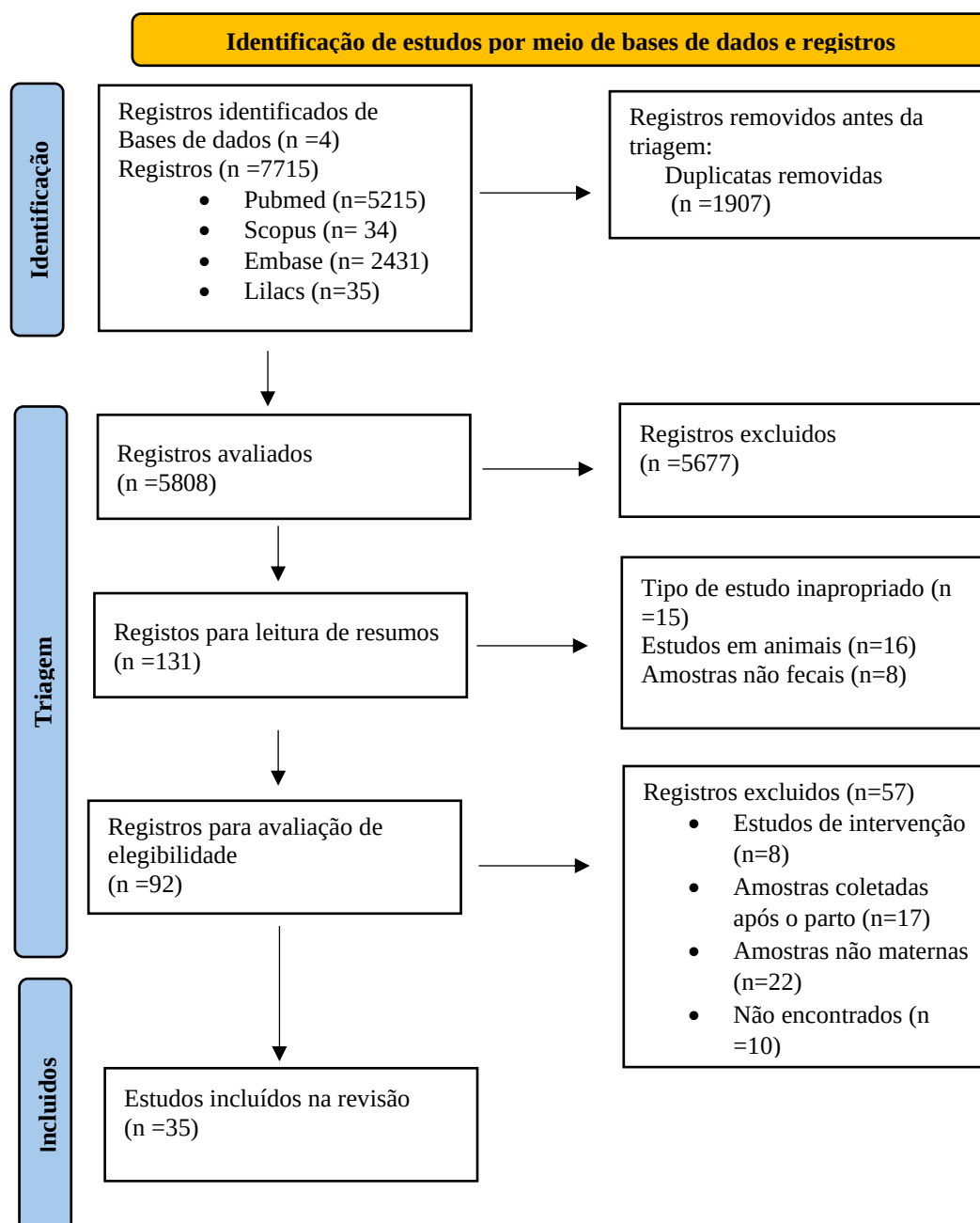


Figura 1. Fluxograma para revisões sistemáticas, segundo PRISMA.

Em termos de métodos utilizados para análise dessas amostras, e foram identificados: meio de cultura, sequenciamento metagenômico *shotgun*, sequenciamento 16S rRNA (das regiões V1 a V4), isolamento de DNA genômico, extração de DNA, bioinformática, amplificação por reação em cadeia polimerase (PCR). Constam também os métodos de avaliação de diversidade, nos quais a maior parte dos estudos utilizou os índices Chao1, Shannon e Simpson para avaliar a diversidade alfa e Bray-Curtis, UniFrac e PCoA para a diversidade beta.

Todos os microrganismos listados na tabela 2 são advindos de amostras de origem fecal.

Os resultados relativos à avaliação da qualidade metodológica dos estudos estão presentes na tabela 3. Nesta avaliação, a maioria dos aspectos avaliados apresentou resultados com 100%

com respostas afirmativas, e apenas 8 estudos apresentaram resposta “não” ou “não está claro” nos aspectos relativos à identificação e estratégias para lidar com fatores de confusão. Quanto as bactérias encontradas em semelhança, observou-se que 4 delas estavam aumentadas em ambas as desordens, sendo o filo Bacteroidetes, a família Lachnospiraceae e o gênero *Blautia* e *Ruminococcus*, além de 1 bactéria reduzida nas duas desordens gestacionais, a família Ruminococcaceae, representados na figura 2.

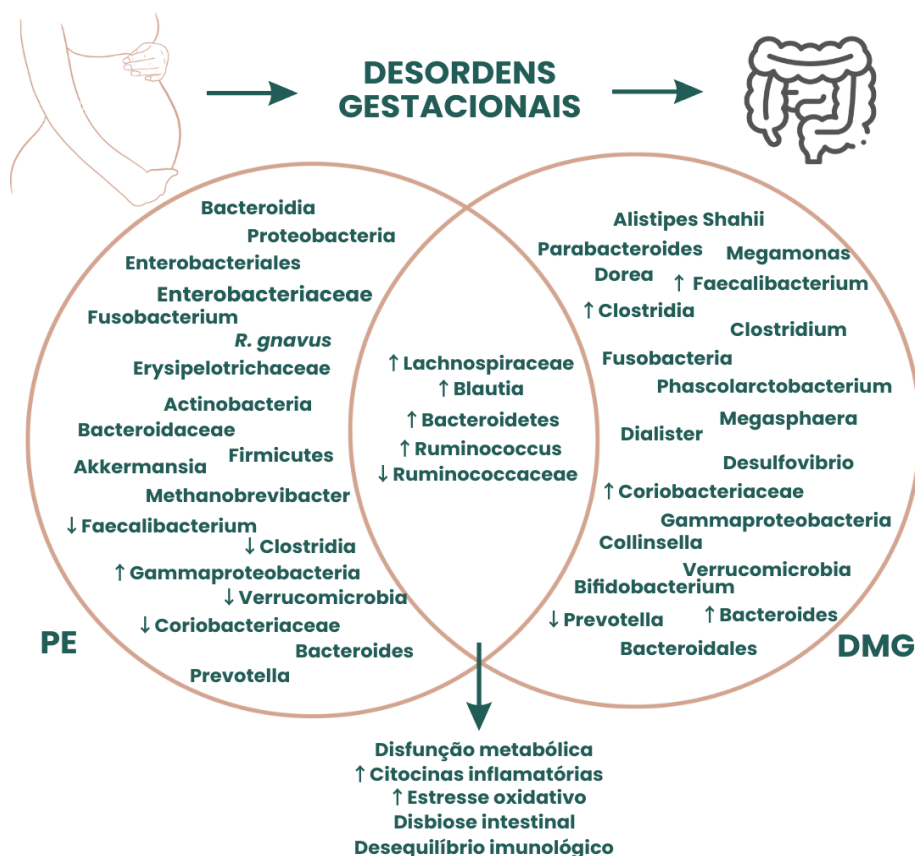


Figura 2: Relação entre bactérias presentes na microbiota intestinal de gestantes com PE e DMG e os microrganismos em comum entre as duas doenças.

DMG: diabetes mellitus gestacional; PE: pré-eclâmpsia.

DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática analisou estudos em busca da identificação de um “padrão bacteriano” nas desordens gestacionais DMG e PE, comorbidades exclusivas do período gestacional. A gestação é um momento de profundas alterações, logo, espera-se que a microbiota intestinal também seja impactada por esse evento, ou que o próprio padrão bacteriano da mulher impacte sobre o curso da gestação e sobre seus desfechos¹⁸. Conhecer o perfil bacteriano intestinal de gestantes com PE e DMG é de valiosa importância para que seja

possível identificar quais os prováveis mecanismos que estão envolvidos no desenvolvimento dessas desordens.

Nesse estudo a bactéria do gênero *Blautia* estava aumentada em ambas as desordens gestacionais. É um tipo de bactéria anaeróbia, gram-positiva e com possíveis efeitos probióticos, indicando alta capacidade de atuar beneficiando a saúde do hospedeiro, porém concomitantemente, correlaciona-se positivamente com doenças que cursam com disfunção metabólica, como obesidade, diabetes e câncer^{19,20,21,22,23}.

Seus principais metabólitos são os ácidos acético, butírico (ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), succínico, láctico, etanol, através do processo de fermentação^{20,24}. Esses compostos apresentam atividades no organismo, como, produção de energia e manutenção do epitélio intestinal, reduzindo sua permeabilidade, reduzindo o grau de inflamação, como consequência²⁰.

O ácido acético também está envolvido no processo de síntese de insulina, via peptídeo semelhante ao glucagon (GLP-1), e na inibição do acúmulo de gordura nos adipócitos, através do mecanismo de ativação da proteína G^{20,24,25,26}. Esse determinado mecanismo, derivado dos metabólitos produzidos por algumas espécies de *Blautia*, é o que pode auxiliar no controle de doenças metabólicas, como o diabetes.

Em contrapartida, estudos apontam abundância do gênero se correlacionando de forma inversamente proporcional aos níveis de insulina e de hemoglobina glicada (HbA1c)^{27,28}. Outros estudos indicam abundância de *Blautia* em pacientes diagnosticadas com intolerância a glicose, e em portadoras de DMG com elevado índice de massa corporal (IMC)^{29,30,4}. Fatores como excesso de peso, ganho de peso excessivo e idade materna avançada já estiveram associados com a abundância de *Blautia* na gestação³¹. Tais achados sugerem que níveis aumentados de *Blautia* cursam com um perfil metabólico não saudável na gestação, sendo assim mais susceptíveis ao desenvolvimento dessas desordens gestacionais.

Quanto a relação entre a *Blautia* e a PE, as hipóteses reforçam uma possível atividade prejudicial do gênero no organismo hospedeiro através de um mecanismo envolvendo a síntese de molibdênio, que participa como cofator de enzimas em reações metabólicas, como a xantina oxidase, que tem a capacidade de alterar o ambiente intestinal gerando uma resposta inflamatória potencializada^{32,33}.

O metabolismo da xantina oxidase gera o ânion radical superóxido e peróxido de hidrogênio, citocinas inflamatórias, levando a um aumento de estresse oxidativo, condizente com a fisiopatologia da PE^{33,34}. Além disso, espécies de *Blautia*, como *Blautia coccoides*,

apresentam a capacidade de ativação de citocinas inflamatórias como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α)²³.

Ainda no contexto da PE, estudos também apontam que *Blautia* é capaz de produzir bacitracina, um tipo de lantibiótico, substância antimicrobiana, que possui a capacidade de influenciar na diversidade bacteriana intestinal, a partir da inibição de outros microrganismos, gerando um quadro de disbiose³⁵. Esse gênero contribui com a inflamação e disbiose intestinal também através de sua capacidade de codificar “multidrug efflux pump” (MDR), composta de proteínas transmembranares que confere mais resistência a bactéria, tanto a substâncias de outras bactérias quanto de antibióticos³⁵.

O gênero *Blautia* dá origem a algumas espécies, que por sua vez pode apresentar funções diversas no organismo hospedeiro, tanto benéficas, quanto danosas a saúde. Tal fato o torna heterogêneo, e é o que pode justificar a ocorrência de uma abundância maior em gestantes com desordens gestacionais na presente revisão, apresentando assim um papel controverso³⁰.

Seguindo essa tendência, o filo Bacteroidetes também esteve em abundância como parte da microbiota intestinal de gestantes com PE e DMG. Ele é caracterizado por bactérias anaeróbias e gram-negativas, apresentando lipopolissacarídeos (LPS) em sua membrana^{27,36,37}. Devido a essa característica, a abundância de Bacteroidetes pode potencializar a inflamação por meio do aumento da expressão de TNF- α e interleucina 6 (IL-6), que através do mecanismo de reconhecimento de LPS através do receptor Toll-like 4 (TLR4), são ativadas cascatas de reações imunomediadas pela proteína-1 quimiotática de monócitos (MCP-1)^{27,37,38,39}.

Este mecanismo já foi identificado e associado a fisiopatologia da PE, indicando altas quantidades de TLR4 na placenta de gestantes com essa desordem gestacional, porém não se sabe exatamente em que momento da gestação esse processo se inicia³⁹. O excesso de citocinas inflamatórias, intrínseco a fisiopatologia da PE, foi associado a abundância de Bacteroidetes, com redução de interleucina 4 (IL-4) e 10 (IL-10), conhecidas por suas atividades anti-inflamatórias e com redução da biodiversidade bacteriana intestinal^{37,40}.

Ainda, os metabólitos dessa bactéria apresentam capacidade de interação direta com o hospedeiro através de uma produção excessiva de toxinas, desequilíbrio na produção de AGCC, desencadeando um processo imunológico significativamente negativo, associando-se ao desenvolvimento de doenças autoimunes e metabólicas³⁸. Nesse contexto, é provável que este mecanismo possa também está associado a PE, que apresenta esse componente imunológico em sua etiologia, cursando com aumento de inflamação e disfunção endotelial⁴¹.

Os estudos que se propuseram a investigar a microbiota intestinal de gestantes com DMG não conseguiram apontar algum mecanismo muito específico para o enriquecimento

dessa bactéria em suas amostras, sendo razoável supor até o presente momento que este mecanismo deva ser similar ao da obesidade, já que são comorbidades derivadas de alterações metabólicas.

A bactéria Lachnospiraceae também esteve aumentada na microbiota intestinal de forma semelhante entre em gestantes com as desordens gestacionais avaliadas. No estudo de Wang *et al* (2020)³⁷, realizado com gestantes com DMG, observou-se uma possível modulação no metabolismo dos carboidratos e aminoácidos, a partir de um aumento de trealose, um metabólito produzido por Lachnospiraceae que pode ser convertido em glicose. Tal fato indica que o enriquecimento dessa bactéria pode apresentar influência sobre os níveis séricos elevados de glicose em mulheres com DMG, porém sem aprofundar sobre os possíveis mecanismos fisiológicos. Nos estudos com PE, não foi abordado nenhum fator relacionado que possa ser correlacionado ao desenvolvimento da doença.

No mesmo sentido, o gênero *Ruminococcus* esteve aumentado nas duas desordens, e estudos citam que a abundância desse gênero já foi identificado como marcador da PE, assim como da *Blautia*^{4,35}. Em gestações com PE, *Ruminococcus* apresenta correlação positiva com a pressão arterial materna, elevação de enzimas hepáticas, e que uma espécie derivada (*Ruminococcus gnavus*) pode aumentar a produção de TNF- α , potencializando a inflamação na PE^{35,42}. Nos estudos com DMG, *Ruminococcus* apresenta relação com disfunção metabólica, aumento de absorção de glicose e disbiose intestinal, pois o enriquecimento de *R. gnavus* se associa com a redução de outras espécies produtoras de AGCC, e com o aumento de bactérias pró-inflamatórias^{2,19,43}.

Por outro lado, a baixa quantidade de Ruminococcaceae em gestantes com as desordens gestacionais não foi muito explorada nos estudos que compõem esta revisão. Trata-se de uma família produtora de AGCC, que na literatura apresenta espécies reduzidas também em mulheres que desenvolveram pré-diabetes após o parto, se correlacionando inversamente com os níveis plasmáticos de glicose⁴⁴.

Além disso, os metabólitos dessa bactéria podem atuar na síntese de insulina, através dos receptores acoplados a proteína G no pâncreas, corroborando com uma correlação positiva entre Ruminococcaceae e níveis de insulina^{44,45}. Tal associação pode justificar a baixa abundância dessa família em gestantes com DMG, mas na PE essa relação ainda precisa ser mais investigada.

Quanto à avaliação da qualidade dos estudos, a maior parte dos estudos apresentou boa qualidade metodológica em relação aos aspectos analisados, segundo os critérios do JBI, relativos à seleção da amostra, comparabilidade e exposição/desfecho de interesse. Ressalta-se

que apenas um estudo⁴¹, utilizou uma técnica de meios de cultura para análise da microbiota intestinal, sendo um pouco menos sensível quando comparado as técnicas de nova geração.

Por mais que já existam diversos estudos observacionais caracterizando esses perfis microbianos intestinais de gestantes, a heterogeneidade das amostras, a nível de etnia, idade cronológica, idade gestacional e estado nutricional, podem ser os fatores responsáveis por se obter resultados tão diversos, sendo uma limitação desta revisão. Contudo os resultados desta revisão conseguem reunir achados acerca, principalmente, dos mecanismos fisiológicos desempenhados pelas bactérias apontadas, tanto no DMG quanto na PE. Ressalta-se que é válida a utilização de métodos de análise cada vez mais precisos e tecnológicos, diferenciando os microrganismos até o nível de espécie, e identificando seus metabólitos. Isso os tornando mais específicos quanto ao desempenho suas funções no organismo humano, principalmente nos contextos de saúde e doença.

CONCLUSÃO

Este estudo revelou que apesar de o DMG e a PE apresentarem cursos fisiopatológicos diferentes, compartilham em termos de microbiota intestinal, bactérias do filo Bacteroidetes, da família Lachnospiraceae e do gênero *Blautia* e *Ruminococcus* em abundância, e da família Ruminococcaceae de forma reduzida.

A partir desses achados, de forma mais evidente, é possível observar que a abundância de Bacteroidetes *Blautia* e *Ruminococcus* pode ser considerada uma assinatura bacteriana das desordens gestacionais PE e DMG, a partir dos mecanismos propostos. As outras cepas Lachnospiraceae e Ruminococcaceae ainda requerem análises mais minuciosas quanto ao seu papel no desenvolvimento dessas desordens, principalmente acerca dos possíveis mecanismos fisiológicos a partir da produção de metabólitos.

Baseando-se nesta compreensão, é possível ter uma perspectiva de modulação da microbiota intestinal a partir da observação de fatores como disbiose e redução de diversidade, com o objetivo de prevenção dessas doenças e redução de desfechos adversos para o binômio materno-infantil.

REFERÊNCIAS

1. Nuriel-ohayon M, Neuman H, Koren O. Microbial Changes during Pregnancy, Birth, and Infancy. *Front Microbiol.* 2016 Jul 14; 7:1031.
2. Crusell MKW, Hansen TH, Nielsen T, Allin KH, Rühlemann MC, Damm P, Vestergaard H, Rørbye C, Jørgensen NR, Christiansen OB, Heinsen FA, Franke A, Hansen T, Lauenborg J, Pedersen O. Gestational diabetes is associated with change in

- the gut microbiota composition in third trimester of pregnancy and postpartum. *Microbiome*. 2018 May 15;6(1):89.
3. De Mendonça ELSS, Fragoso MBT, de Oliveira JM, Xavier JA, Goulart MOF, de Oliveira ACM. Gestational Diabetes Mellitus: The Crosslink among Inflammation, Nitroxidative Stress, Intestinal Microbiota and Alternative Therapies. *Antioxidants* (Basel). 2022 Jan 7;11(1):129.
 4. Miao T, Yu Y, Sun J, Ma A, Yu J, Cui M, Yang L, Wang H. Decrease in abundance of bacteria of the genus *Bifidobacterium* in gut microbiota may be related to pre-eclampsia progression in women from East China. *Food Nutr Res*. 2021 Jun 28;65.
 5. Tu X, Duan C, Lin B, Li K, Gao J, Yan H, Wang K, Zhao Z. Characteristics of the gut microbiota in pregnant women with fetal growth restriction. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022 Apr 7;22(1):297.
 6. Kapourchali FR, Cresci GAM. Early-life gut microbiome—The importance of maternal and infant factors in its establishment. *Nutr Clin Pract*. 2020 Jun 35 (3):386-405.
 7. Edwards SM, Cunningham SA, Dunlop AL, Corwin EJ. The Maternal Gut Microbiome During Pregnancy. *MCN Am J Matern Child Nurs*. 2017 Nov/Dec;42(6):310-317.
 8. Gao Y, O'Hely M, Quinn TP, Ponsonby AL, Harrison LC, Frøkiær H, Tang MLK, Brix S, Kristiansen K, Burgner D, Saffery R, Ranganathan S, Collier F, Vuillermin P. Maternal gut microbiota during pregnancy and the composition of immune cells in infancy. *Front Immunol*. 2022 Sep 21; 13:986340.
 9. Zeng MY, Inohara N, Nuñez G. Mechanisms of inflammation-driven bacterial dysbiosis in the gut. *Mucosal Immunol*. 2017 Jan;10(1):18-26.
 10. Chen Y, Zhou J, Wang L. Role and Mechanism of Gut Microbiota in Human Disease. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021 Mar 17; 11:625913.
 11. Li L, Peng P, Ding N, Jia W, Huang C, Tang Y. Oxidative Stress, Inflammation, Gut Dysbiosis: What Can Polyphenols Do in Inflammatory Bowel Disease? *Antioxidants* (Basel). 2023 Apr 20;12(4):967.
 12. Phipps EA, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nat Rev Nephrol*. 2019 May;15(5):275-289.
 13. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;372:n71.
 14. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016; 5:210.
 15. Parte AC, Carbasse JS, Meier-Kolthoff JP, Reimer LC, Göker M. List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature (LPSN) moves to the DSMZ. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2020 Nov;70(11):5607-5612.
 16. National Center For Biotechnology Information (NCBI). Taxonomy Browser. 2024.
 17. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, Currie M, Lisy K, Qureshi R, Mattis P, Mu PF. Systematic reviews of etiology and risk (2020). *JBIM Manual for Evidence Synthesis*. JBI; 2024.
 18. Qi X, Yun C, Pang Y, Qiao J. The impact of the gut microbiota on the reproductive and metabolic endocrine system. *Gut Microbes*. 2021 Jan-Dec;13(1):1-21.
 19. Lv LJ, Li SH, Li SC, Zhong ZC, Duan HL, Tian C, Li H, He W, Chen MC, He TW, Wang YN, Zhou X, Yao L, Yin HA. Early-Onset Preeclampsia Is Associated With

- Gut Microbial Alterations in Antepartum and Postpartum Women. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019 Jun 26; 9:224.
20. Liu X, Mao B, Gu J, Wu J, Cui S, Wang G, Zhao J, Zhang H, Chen W. *Blautia*-a new functional genus with potential probiotic properties? *Gut Microbes.* 2021 Jan-Dec;13(1):1-21.
 21. Liu N, Sun Y, Wang Y, Ma L, Zhang S, Lin H. Composition of the intestinal microbiota and its variations between the second and third trimesters in women with gestational diabetes mellitus and without gestational diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Jul 14; 14:1126572.
 22. Yan H, Liang X, Luo H, Tang X, Xiao X. Association between gut microbiota, microbial network, and immunity in pregnancy with a focus on specific bacterial clusters. *Front Microbiol.* 2023 Dec 13; 14:1314257.
 23. Egshatyan L, Kashtanova D, Popenko A, Tkacheva O, Tyakht A, Alexeev D, Karamnova N, Kostryukova E, Babenko V, Vakhitova M, Boytsov S. Gut microbiota and diet in patients with different glucose tolerance. *Endocr Connect.* 2016 Jan;5(1):1-9.
 24. Ozato N, Saito S, Yamaguchi T, Katashima M, Tokuda I, Sawada K, Katsugari Y, Kakuta M, Imoto S, Ihara K, Nakaji S. *Blautia* genus associated with visceral fat accumulation in adults 20–76 years of age. *npj Biofilms Microbiomes.* 2019; 5:28.
 25. Peña-Montes C, Ramírez-Higuera A, Morales-Cano KL, Lagunes-Vela KG, Mendoza-García PG, Oliart-Ros RM. Prebióticos y microbiota: Factores clave en el síndrome metabólico. *TIP.* 2022; 25:448.
 26. García-Ríos A, Garcia AC, Perez-Jimenez F, Perez-Martinez P. Gut microbiota: A new protagonist in the risk of cardiovascular disease? *Clin Investig Arterioscler.* 2019 Jul-Aug;31(4):178-185.
 27. Abdullah B, Daud S, Aazmi MS, Idorus MY, Mahamooth MIJ. Gut microbiota in pregnant Malaysian women: a comparison between trimesters, body mass index and gestational diabetes status. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022 Feb 24;22(1):152.
 28. Dong L, Han L, Duan T, Lin S, Li J, Liu X. Integrated microbiome–metabolome analysis reveals novel associations between fecal microbiota and hyperglycemia-related changes of plasma metabolome in gestational diabetes mellitus. *RSC Adv.* 2020; 10:2027–36.
 29. Chen F, Gan Y, Li Y, He W, Wu W, Wang K, Li Q. Association of gestational diabetes mellitus with changes in gut microbiota composition at the species level. *BMC Microbiol.* 2021 May 21(1):147.
 30. Ferrocino I, Ponzo V, Gambino R, Zarovska A, Leone F, Monzeglio C, Goitre I, Rosato R, Romano A, Grassi G, Broglio F, Cassader M, Cocolin L, Bo S. Changes in the gut microbiota composition during pregnancy in patients with gestational diabetes mellitus (GDM). *Sci Rep.* 2018 Aug 15;8(1):12216.
 31. Stanislowski MA, Dabelea D, Wagner BD, Sontag MK, Lozupone CA, Eggesbø M. Pre-pregnancy weight, gestational weight gain, and the gut microbiota of mothers and their infants. *Microbiome.* 2017; 5(1):113.
 32. Lv LJ, Wen JY, Zhang Y, Guo RC, Li H, Yi ZT, He TW, Chen MC, Chen Y, Wu XY, Li SH, Kang J, Hou YP, Yan QL, Yin AH. Deep metagenomic characterization of the gut virome in pregnant women with preeclampsia. *mSphere.* 2024;9(4):e00676-23.
 33. Schwarz G, Belaidi AA. Molybdenum in human health and disease. *Met Ions Life Sci.* 2013; 13:415-50.
 34. Ardan T, Kovaceva J, Cejková J. Comparative histochemical and immunohistochemical study on xanthine oxidoreductase/xanthine oxidase in mammalian corneal epithelium. *Acta Histochem.* 2004 Feb;106(1):69-75.

35. Lv LJ, Li SH, Wen JY, Wang GY, Li H, He TW, Lv QB, Xiao MC, Duan HL, Chen MC, Yi, ZT, Yan QL, Yin AH. Deep metagenomic characterization of gut microbial community and function in preeclampsia. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 Sep 14; 12:933523.
36. Zafar H, Saier Jr MH. Gut *Bacteroides* species in health and disease. *Gut Microbes*. 2021 Jan-Dec;13(1):1-20.
37. 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 Nov 9;12(1):1-13.
38. Wang J, Gu X, Yang J, Wei Y, Zhao Y. Gut Microbiota Dysbiosis and Increased Plasma LPS and TMAO Levels in Patients With Preeclampsia. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019 Dec 3; 9:409.
39. Gong P, Liu M, Hong G, Li Y, Xue P, Zheng M, Wu M, Shen L, Yang M, Diao Z, Hu Y. Curcumin improves LPS-induced preeclampsia-like phenotype in rat by inhibiting the TLR4 signaling pathway. *Placenta*. 2016 May; 41:45-52.
40. Meijer S, Pasquinelli E, Renzi S, Lavasani S, Nouri M, Erlandsson L, Cavalieri D, Hansson SR. Gut Micro- and Mycobiota in Preeclampsia: Bacterial Composition Differences Suggest Role in Pathophysiology. *Biomolecules*. 2023 Feb 10;13(2):346.
41. Cui D, Zhang S, Zhao Y, Wang B. Disturbance of gut microbiota aggravates the inflammatory response and damages the vascular endothelial function in patients with preeclampsia. *Am J Transl Res*. 2024 Sep 15;16(9):4662-4670.
42. Henke MT, Kenny DJ, Cassilly CD, Vlamakis H, Xavier RJ, Clardy J. *Ruminococcus gnavus*, a member of the human gut microbiome associated with Crohn's disease, produces an inflammatory polysaccharide. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019 Jun 25;116(26):12672-12677.
43. Ye D, Huang J, Wu J, Xie K, Gao X, Yan K, Zhang P, Tao Y, Li Y, Zang S, Rong X, Li J, Guo J. Integrative metagenomic and metabolomic analyses reveal gut microbiota-derived multiple hits connected to development of gestational diabetes mellitus in humans. *Gut Microbes*. 2022 Dec;15(1):2154552.
44. Houttu N, Benchakra C, Lotankar M, Muhli E, Niinikoski H, Lahti L, Laitinen K. Gut microbiota composition and function in pregnancy as determinants of prediabetes at two-year postpartum. *Acta Diabetol*. 2023 Aug;60(8):1045-1054.
45. Gomez-Arango LF, Barrett HL, McIntyre HD, Callaway LK, Morrison M, Nitert DM; SPRING Trial Group. Connections Between the Gut Microbiome and Metabolic Hormones in Early Pregnancy in Overweight and Obese Women. *Diabetes*. 2016 Aug;65(8):2214-23.
46. Kunasegaran T, Balasubramaniam VRMT, Arasoo VJT, Palanisamy UD, Tan YK, Ramadas A. Diet, lifestyle and gut microbiota composition among Malaysian women with gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study. *Sci Rep*. 2024 Mar 22;14(1):6891.
47. Lyu X, Wang S, Zhong J, Cai L, Zheng Y, Zhou Y, Zhou Y, Chen Q, Li Q. Gut microbiome interacts with pregnancy hormone metabolites in gestational diabetes mellitus. *Front Microbiol*. 2023 Jul 10; 14:1175065.
48. Wu X, Li Q, Cai J, Huang H, Ma S, Tan H. Longitudinal change of gut microbiota in hypertensive disorders in pregnancy: a nested case-control and Mendelian randomization study. *Sci Rep*. 2023; 13:16986.
49. Zhao Y, Wang B, Zhao X, Cui D, Hou S, Zhang H. The effect of gut microbiota dysbiosis on patients with preeclampsia. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023 Jan 4; 12:1022857.
50. Sun Z, Pan XF, Li X, Jiang L, Hu P, Wang Y, Ye Y, Wu P, Zhao B, Xu J, Kong M,

- Pu Y, Zhao M, Hu J, Wang J, Chen GC, Yuan C, Yu Y, Gao X, Zhao F, Pan A, Zheng Y. The Gut Microbiome Dynamically Associates with Host Glucose Metabolism throughout Pregnancy: Longitudinal Findings from a Matched Case-Control Study of Gestational Diabetes Mellitus. *Adv Sci (Weinh)*. 2023 Apr;10(10):e2205289.
51. Wei J, Qing Y, Zhou H, Liu J, Qi C, Gao J. 16S rRNA gene amplicon sequencing of gut microbiota in gestational diabetes mellitus and their correlation with disease risk factors. *J Endocrinol Invest*. 2022 Feb;45(2):279-289.
 52. Liang YY, Liu LY, Jia Y, Li Y, Cai JN, Shu Y, Tan JY, Chen PY, Li HW, Cai HH, Cai XS. Correlation between gut microbiota and glucagon-like peptide-1 in patients with gestational diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2022 Oct 15;13(10):861-876.
 53. Geldenhuys J, Redelinghuys MJ, Lombaard HA, Ehlers MM, Cowan D, Kock MM. Diversity of the gut, vaginal and oral microbiome among pregnant women in South Africa with and without pre-eclampsia. *Front Glob Womens Health*. 2022 Sep 16; 3:810673.
 54. Dualib PM, Taddei CR, Fernandes G, Carvalho CRS, Sparvoli LG, Silva IT, Mattar R, Ferreira SRG, Dib SA, Almeida-Pititto B. Gut Microbiota across Normal Gestation and Gestational Diabetes Mellitus: A Cohort Analysis. *Metabolites*. 2022 Aug 26;12(9):796.
 55. Vavreckova M, Galanova N, Kostovcik M, Krystynik O, Ivanovova E, Roubalova R, Zakostelska ZJ, Friedecky D, Friedecka J, Haluzik M, Karasek D, Kostovcikova K. Specific gut bacterial and fungal microbiota pattern in the first half of pregnancy is linked to the development of gestational *diabetes mellitus* in the cohort including obese women. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Sep 5; 13:970825.
 56. Su Y, Wang HK, Gan XP, Chen L, Cao YN, Cheng DC, Zhang dy, Liu WY, Li FF, Xu XM. Alterations of gut microbiota in gestational diabetes patients during the second trimester of pregnancy in the Shanghai Han population. *J Transl Med*. 2021 Aug 26;19(1):366.
 57. Sililas P, Huang L, Thonusin C, Luewan S, Chattipakorn N, Chattipakorn S, Tongsong T. Association between Gut Microbiota and Development of Gestational Diabetes Mellitus. *Microorganisms*. 2021 Aug 8;9(8):1686.
 58. Li G, Yin P, Chu S, Gao W, Cui S, Guo S, Xu Y, Yuan E, Zhu T, You J, Zhang J, Yang M. Correlation Analysis between GDM and Gut Microbial Composition in Late Pregnancy. *J Diabetes Res*. 2021 Feb 2; 2021:8892849.
 59. Huang L, Cai M, Li L, Zhang X, Xu Y, Xiao J, Huang Q, Luo G, Zeng Z, Jin C, JinY, He J, Yang W. Gut microbiota changes in preeclampsia, abnormal placental growth and healthy pregnant women. *BMC Microbiol*. 2021; 21(1):265.
 60. Chen T, Zhang Y, Zhang Y, Shan C, Zhang Y, Fang K, Xia Y, Shi Z. Relationships between gut microbiota, plasma glucose and gestational diabetes mellitus. *J Diabetes Invest*. 2021 Apr;12(4):641-650.
 61. Hou M, Li F. Changes of intestinal flora, cellular immune function and inflammatory factors in Chinese advanced maternal age with gestational diabetes mellitus. *Acta Med Mediterr*. 2020; 36:1137.
 62. 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 Aug 1;319(2):E247-E253.
 63. Zheng W, Xu Q, Huang W, Yan Q, Chen Y, Zhang L, Tian Z, Liu T, Yuan X, Liu C, Luo J, Guo C, Song Wm Zhang L, Liang X, Qin H, Li G. Gestational diabetes mellitus is associated with reduced dynamics of gut microbiota during the first half of pregnancy. *mSystems*. 2020;5(2):e00109-20.

64. Wang J, Shi ZH, Yang J, Wei Y, Wang XY, Zhao YY. Gut microbiota dysbiosis in preeclampsia patients in the second and third trimesters. *Chin Med J (Engl)*. 2020 May 5;133(9):1057-1065.
65. Wu Y, Bible PW, Long S, Ming WK, Ding W, Long Y, Wen X, Li X, Deng X, Deng Y, Guo S, Doçi CL, Wei L, Chen H, Wang Z. Metagenomic analysis reveals gestational diabetes mellitus-related microbial regulators of glucose tolerance. *Acta Diabetol*. 2020;57(5):569-581.
66. Liu J, Yang H, Yin Z, Jiang X, Zhong H, Qiu D, Zhu F, Li R. Remodeling of the gut microbiota and structural shifts in Preeclampsia patients in South China. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017 Apr;36(4):713-719.

Tabela 1. Descrição das características dos estudos incluídos na revisão sistemática quanto aos autores, local de realização do estudo, delineamento do estudo, doença gestacional abordada, tamanho amostral, idade cronológica, idade gestacional e método de análise utilizado.

Autores	Local do estudo	Tipo de estudo	Doença gestacional	Tamanho da amostra	Idade cronológica (anos)	Idade gestacional (semanas)	Método de análise da microbiota	Método de análise de diversidade
Cui <i>et al.</i> , 2024 ⁴¹	China	Caso-controle	PE	58 (PE) 60 (Controle)	32.53±6.17 (PE) 32.78±6.70 (Controle)	S/i	Meio de cultura microbiológica	S/i
Lv, L.-J. <i>et al.</i> , 2024 ³²	China	Coorte	PE	40 (PE) 37 (Controle)	31,4±5,0 (PE) 30,0±4,1 (Controle)	246±25* (PE) 273±11* (controle)	Extração de DNA, sequenciamento metagenômico shotgun, bioinformática	Shannon, Simpson, PCoA, Bray-Curtis
Meijer, S. <i>et al.</i> , 2023 ⁴⁰	Suécia	Coorte	PE	20 (PE) 26 (Controle)	30,5 (28–33,75) (PE) 31 (28–34,5) (Controle)	35 (32–37) (PE) 36 (32–40) (Controle)	Extração do DNA e sequenciamento de gene 16S rRNA	Chao1, Shannon, Bray-Curtis, PCoA
Wu, X., <i>et al.</i> , 2023 ⁴⁸	China	Caso-controle (aninhado a coorte)	PE	17 (PE) 30 (Controles)	33,71±3,85 (PE) 31.30±3.47 (Controle)	Precoce 13,42±1,39 Intermediária 24,68±1,06 Tardia 37,02±1,54 (PE) Precoce 13,44±0,93 Intermediária 24,79±0,98 Tardia 37,21±0,74 (Controle)	Extração de DNA e sequenciamento de genes de rRNA 16S	Shannon, Chao1

Zhao, Y. <i>et al.</i> , 2023 ⁴⁹	China	Caso-controle	PE	41(PE) 45 (Controle)	31.9±4.2 (PE) 31.0±4.6 (Controle)	S/i	Extração de DNA e sequenciamento de genes de rRNA 16S (v3-v4), bioinformática	Chao1, Shannon, Simpson, Faith's PD, Pielou, EO, Good, Jaccard, Bray-Curtis
Lv, L.-J., <i>et al.</i> , 2022 ³⁵	China	Coorte	PE	40 (PE) 37 (Controle)	31,4±5,0(PE) 30,0±4,1 (Controle)	246±25* (PE) 273±11* (Controle)	Extração de DNA e sequenciamento metagenômico shotgun, bioinformática	Shannon, Bray-Curtis, PCoA, Simpson
Geldenhuys J., <i>et al.</i> , 2022 ⁵³	África do Sul	Coorte	PE	10 (PE) 11 (Controle)	18-35 (PE e controle)	32-40 (PE e controle)	Isolamento de DNA genômico, amplificação e sequenciamento de 16S rRNA (V3-V4)	Chao1, Shannon, UniFrac, PCoA
Miao, T. <i>et al.</i> , 2021 ⁴	China	Caso-controle	PE	12 (PE) 8 (controle)	29,0±4,2 (PE) 25,6±4,7 (Controle)	35,2±2,0 (PE) 34,8±4,6 (Controle)	Amplificação e sequenciamento do rRNA 16S (V4)	Simpson, Shannon, Chao, PLS-DA, Sobs
Huang, L., <i>et al.</i> , 2021 ⁵⁹	China	Caso-controle	PE	26 (PE) 28 (Controle)	29.23±4.85 (PE) 29.03±3.80 (Controle)	36.73±3.44 (PE) 36.50±7.43 (Controle)	Extração do DNA e sequenciamento de gene 16S rRNA	Shannon, Chao1, PCoA, Bray-Curtis
Wang, J., <i>et al.</i> , 2020 ⁶⁴	China	Caso-controle (aninhado)	PE	2º trimestre 25 (PE) 25 (controle) 3º trimestre 15 (PE) 22 (Controle)	2º trimestre 32,88±4,20 (PE) 32,12±4,66 (Controle) 3º trimestre 31,73±3,47 (PE) 31,73±4,59 (Controle)	2º trimestre 22,99±0,91 (PE) 22,87±0,77 (Controle) 3º trimestre 33,37±0,68 (PE) 33,38±0,52 (Controle)	Extração do DNA e sequenciamento de gene 16S rRNA(V4)	Shannon, Simpson, UniFrac, PCoA

Ly, L.-J., et al., 2019 ¹⁹	China	Coorte	PE	48 (PE) 51 (Controle)	32,2±5,5 (PE) 29,7±4 (Controle)	31,2±4,2(PE) 39,8±1,3 (Controle)	Extração de DNA e sequenciamento do gene 16S rRNA (V4)	Shannon, OTU's, Faith Pielou, Jaccard, Bray-Curtis, UniFrac
Wang, J., et al., 2019 ³⁸	China	Caso-controle	PE	48 (PE) 48 (controle)	32,5±4,7 (PE) 32,8±4,2 (Controle)	31,1±5,2 (PE) 32,2±4,9 (Controle)	Extração do DNA e sequenciamento de gene 16S rRNA (V4)	Shannon, Simpson, UniFrac, PCoA
Liu, J., et al., 2016 ⁶⁶	China	Transversal	PE	26 (PE) Início 26 Meio 24 Final 24 (Controle)	27,2±4,8 (PE) S/I (Controle)	34,3±4,5 (PE) 34,1± 1,5 (Controle)	Amplificação do 16S rDNA (V4), bioinformática	S/i
Kunasegaran , T. <i>et al.</i> , 2024 ⁴⁶	Malásia	Coorte	DMG	25 (DMG) 25 (Controle)	S/i	S/i	Extração de DNA, sequenciamento 16S rRNA (V3-V4), amplificação por PCR	Shannon, Bray-Curtis, UniFrac
Liu, N. <i>et al.</i> , 2023 ²¹	China	Coorte	DMG	49 (DMG) 42 (Controle)	33 (32-36.5) (DMG) 32 (29-34) (Controle)	39 (38-39) (DMG) 39 (38-40) (Controle)	Extração de DNA, sequenciamento 16S rRNA (V4), bioinformática, amplificação PCR	Shannon, Simpson, UniFrac, PCoA
Lyu, X. <i>et al.</i> , 2023 ⁴⁷	China	Coorte	DMG	27 (DMG) 27 (Controle)	30,96±3,79 (DMG) 29,80±4,10 (Controle)	1º trimestre 11,85±1,05 3º trimestre 30,50±2,59	Extração do DNA e sequenciamento de gene 16S rRNA (V4), amplificação PCR	Shannon, Simpson, LDA, PCoA

Ye, D. <i>et al.</i> , 2023 ⁴³	China	Coorte	DMG	50(DMG) 54 (controle)	31.74±5.45 (DMG) 30.20±4.77 (Controle)	S/i	Extração e sequenciamento metagenômico de DNA	Shannon, Bray-Curtis, Chao1
Sun, Z., et al., 2023 ⁵⁰	China	Caso-controle (aninhado a coorte)	DMG	120 (DMG) 120 (Controle)	27.5±4.0 (DMG) 27.3±3.8 (Controle)	1º trimestre 10.2±2.0 (DMG) 10.4±1.8 (Controle) 2º trimestre 23.9±1.6 (DMG) 24.0±1.5 (Controle) 3º trimestre 33.6±1.2 (DMG) 33.7±1.1 (Controle)	Extração de DNA e sequenciamento shotgun do genoma completo	Shannon, Bray-Curtis, PCoA
Wei, J., et al., 2022 ⁵¹	China	Coorte	DMG	15 (DMG) 18 (Controle)	30,1±3,5 (DMG) 26,1±3,6 (Controle)	26,4±1,3 (DMG) 25,9±1,7 (Controle)	Extração do DNA e sequenciamento de amplicom 16S rRNA (V4), PCR e bioinformática	EO, Chao, ACE, Shannon, Simpson, cobertura de Good, PLS-DA
Liang, Y.-Y., et al., 2022 ⁵²	China	Caso-controle	DMG	31 (DMG) 25 (Controle)	30,18±3,26 (DMG) 28,42±3,11 (Controle)	S/i	Sequenciamento do gene 16S rRNA (V4), amplificação PCR	ACE, Shannon, Simpson, EO, Simpson, Chao1, J, PCoA
Dualib, P.M., et al., 2022 ⁵⁴	Brasil	Coorte	DMG	56 (DMG) 59 (Controles)	33,2±6,2 (DMG) 28,1±5,9 (Controle)	1º/2º Trimestre 19,0±5,2 (DMG) 19,4±4,2 (Controle) 3º Trimestre	Extração do DNA e sequenciamento de gene 16S rRNA (V4)	Jensen-Shannon, Chao1, Shannon, Simpson, PCoA

						32,9±2,3 (DMG) 33,5±2,4 (Controle)		
Abdullah, B., et al., 2022 ²⁷	Malásia	Coorte	DMG	12 (DMG) 26 (Controle)	30,42±3.8 (DMG) 30,62±4.2 (Controle)	S/i	Extração do DNA, sequenciamento 16S (V3-V4) rRNA e metagenoma, amplificação PCR	Chao 1, ACE, Shannon-Weiver, Simpson
Vavreckova, M. et al., 2022 ⁵⁵	República Checa	Coorte	DMG	1º trimestre 29 2º trimestre 31 3º trimestre 22 (DMG) 22 (Controle)	1º trimestre 31 (28-34) 2º trimestre 32 (27-36) 3º trimestre 32 (27-36) (DMG) 30 (28-32) (Controle)	S/i	Extração de DNA e sequenciamento rRNA 16S (V3-V4)	Chao1, Shannon, Simpson, Faith, UniFrac, PCoA, Bray-Curtis, Jaccard
Su, Y., et al., 2021 ⁵⁶	China	Coorte	DMG	21 (DMG) 32 (Controle)	28,7±3,42 (DMG) 31,5±4,56 (Controle)	25,3(25–26) (DMG) 25,6 (25–26) (Controle)	Extração de DNA, 16S rRNA (V3-V4), PCR, bioinformática	Shannon, Chao, Bray-Curtis, UniFrac, PCoA, EO, LDA
Sililas P., et al., 2021 ⁵⁷	Tailândia	Coorte	DMG	49 (DMG) 39 (Controle)	32,6±4,6 (DMG) 30,9±5,5 (Controle)	24-28 (DMG e controle)	Extração de DNA, 16s rRNA qPCR	Não realizou
Chen, F., et al., 2021 ²⁹	China	Coorte	DMG	30 (DMG) 28 (Controle)	32.80±5.22 (DMG) 30.29±4.50 (Controle)	25.4±1.01 (DMG) 25.22±1.58 (Controle)	Extração de DNA, 16S rRNA	PCoA, LDA, EO, Chao, ACE, Shannon, Simpson
Li G., et al., 2021 ⁵⁸	China	Caso-controle	DMG	23 (DMG) 29 (Controle)	29,80±2,19 (DMG)	35,26±3,65 (DMG)	Extração de DNA e sequenciamento 16S (V3-V4)	Chao, Ace, Good, Simpson, EO, PLS-DA, Shannon

Chen, T., et al., 2021 ⁶⁰	China	Caso-controle	DMG	110 (DMG) 220 (Controle)	29,0±1,88 (Controle) S/i	36,10±4,03 (Controle) S/i	(rRNA), PCR, bioinformática Extração de DNA e sequenciamento de genes de rRNA 16S (V3-V4)	Shannon, unifrac, PCoA,
Wang, X., et al., 2020 ³⁷	China	Coorte	DMG	59 (DMG) 48 (Controle)	30,56±4,24 (DMG) 29,19±3,04 (Controle)	S/i	Extração de DNA, 16S rRNA (V3-V4), amplificação PCR	ACE, Chao, Shannon, PCoA, LDA
Hou, M., et al., 2020 ⁶¹	China	Coorte	DMG	61 (DMG) 50 (Controle)	Jovens 28.27±2.37 Idade avançada 36.23±3.03 (DMG) 30.23±3.22 (Controle)	S/i	Extração de DNA, 16S rRNA (V4)	Chao1
Xu, Y., et al., 2020 ⁶²	China	Caso-controle	DMG	30 (DMG) 31 (Controle)	33,7±4,7 (DMG) 32,3±4,3 (Controle)	38,3±0,7 (DMG), 38,5±0,8 (Controle)	Extração de DNA e sequenciamento do gene 16S rRNA (V3-V4)	Shannon, Simpson, Bray-Curtis, UniFrac, LDA
Zheng, W., et al., 2020 ⁶³	China	Caso-controle	DMG	31 (DMG) 103 (Controle)	32,58±4,1 (DMG) 31,79±3,70 (Controle)	S/i	Extração do DNA, sequenciamento 16S rRNA (V3-V4)	Shannon, UniFrac, PCoA, LDA
Dong L., et al., 2020 ²⁸	China	Coorte	DMG	20 (DMG) 20 (Controle)	S/i	34** (DMG e controle)	Sequenciamento de DNA, sequenciamento 16S rDNA (V3-V4), amplificação PCR, metagenoma	PCoA, Jensen-Shannon, UniFrac

Wu, Y., et al., 2019 ⁶⁵	China	Coorte	DMG	23 (DMG) 26 (Controles)	36 (32-38,5) (DMG) 32,5 (30-35) (Controle)	39,1 (38,6-39,7) (DMG) 40,15 (39,0-40,6) (Controle)	Extração de DNA, sequenciamento de genes 16S rRNA	Shannon, Bray-Curtis, PCoA
Crusell, M.K.W., et al., 2018 ²	Dinamarca	Coorte	DMG	50 (DMG) 161 (Controle)	34,4±4,4 (DMG) 33,3±4,6 (Controle)	28,7±1,4 (DMG) 28,4±1,1 (Controle)	Extração de DNA, sequenciamento do gene 16S rRNA (V1-V2)	Shannon, Pielou, UniFrac, LDA

ACE: estimador de cobertura baseado em abundância; DNA: ácido desoxirribonucleico; DMG: diabetes mellitus gestacional; EO: espécies observadas; LDA: análise discriminante linear; PCOA: análise de coordenadas principais; PLS-DA: Análise Discriminante por Mínimos Quadrados Parciais; PCR: reação em cadeia da polimerase; PE: pré-eclâmpsia; qPCR: reação em cadeia da polimerase quantitativa; rRNA: ácido ribonucleico ribossômico; S/i: sem informação.

*Idade gestacional em dias; **mediana.

Tabela 2. Detalhamento das cepas encontradas nas desordens gestacionais abordadas nesse estudo.

Autores	Desordem gestacional	Cepas de microorganismos	
		Aumentadas ¹	Reduzidas ²
Cui <i>et al.</i> , 2024 ⁴¹	PE	<i>Enterobacter</i> , <i>Enterococcus</i>	<i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i>
Lv, L.-J. <i>et al.</i> , 2024 ³²	PE	<i>Barnesiella intestinihominis</i> , <i>Blautia</i> , <i>Olsenella</i> sp.	Bacteroidaceae (<i>Bacteroides</i> spp., <i>Phocaeicola</i> spp., <i>Parabacteroides</i> spp., <i>Alistipes shahii</i>), <i>Flavonifractor plautii</i>
Meijer, S. <i>et al.</i> , 2023 ⁴⁰	PE	Bacteroidetes, Bacteroidia, Bacteroidales	Firmicutes, Clostridia, Erysipelotrichaceae, Actinobacteria, Coriobacteriia, Coriobacteriales, Coriobacteriaceae, <i>Collinsella</i> , Verrucomicrobia, Verrucomicrobiae, Verrucomicrobiales, Akkermansiaceae, Akkermansia, Synergistia, Synergistales, Synergistaceae, <i>Cloacibacillus</i> <i>Xanthomonas</i> , <i>Desulfotignum</i> , <i>Methyloglobulus</i> , <i>Methanobrevibacter</i> , <i>OLB8</i> , <i>Candidatus Stoquefichus</i> , <i>Anaerovibrio</i> , <i>Gemmatimonas</i>
Wu, X., <i>et al.</i> , 2023 ⁴⁸	PE	<i>Polycyclovorans</i> , <i>Longilinea</i> , <i>Myxococcus</i> , <i>Candidatus</i> <i>Competibacter</i>	Bacteroidetes, Bacteroidia, Bacteroidales, Bacteroidaceae, Ruminococcaceae, <i>Bacteroides</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Oscillospira</i>
Zhao, Y. <i>et al.</i> , 2023 ⁴⁹	PE	Proteobacteria, Fusobacteria, Erysipelotrichi, Bacilli, Gammaproteobacteria, Erysipelotrichales, Enterobacteriales, Fusobacteriales, Lactobacillales, Erysipelotrichaceae, Enterobacteriaceae, Fusobacteriaceae, <i>Shigella</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Streptococcus</i>	
Lv, L.-J., <i>et al.</i> , 2022 ³⁵	PE	Lachnospiraceae, Coriobacteriaceae, <i>Blautia</i> ,	Bacteroidaceae

		<i>Pauljensenia</i> , <i>P. bouchesdurhonensis</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>R. gnavus</i> , <i>Fusobacterium ulcerans</i> , <i>Olsenella</i> sp, <i>Senegalimassilia</i>	
Geldenhuis J., et al., 2022 ⁵³	PE	<i>Bacteroides</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Blautia</i> , <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> , <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , <i>Lactobacillus iners</i>	<i>Anaerococcus</i> , <i>Clostridioides</i> , <i>Finegoldia</i> , <i>Prevotella</i>
Miao, T. et al., 2021 ⁴	PE	<i>Lachnospiraceae</i> , <i>Bacteroidaceae</i> , <i>Erysipelotrichaceae</i> , <i>Streptococcaceae</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Veillonellaceae</i> , <i>Blautia</i> , <i>Ruminococcus</i>	<i>Actinobacteria</i> , <i>Bifidobacteriaceae</i> , <i>Ruminococcaceae</i> , <i>Prevotellaceae</i> , <i>Coriobacteriaceae</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Roseburia</i> , <i>Prevotella</i>
Huang, L., et al., 2021 ⁵⁹	PE		<i>Prevotella</i> , <i>WAL_1855D</i> , <i>1_68</i> , <i>Porphyromonas</i> , <i>Varibaculum</i> , <i>Lactobacillus</i>
Wang, J., et al., 2020 ⁶⁴	PE	<i>Bacteroidetes</i> , <i>Proteobacteria</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Firmicutes</i>
Lv, L.-J., et al., 2019 ¹⁹	PE	<i>Blautia</i> , <i>Ruminococcus</i> 2, <i>Bilophila</i> , <i>Fusobacterium</i> <i>Blautia</i> spp., <i>R. gnavus</i> , <i>B. wadsworthia</i> , <i>F. nucleatum</i>	<i>Fusobacteria</i> , <i>Tenericutes</i> , <i>Verrucomicrobia</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Gemmiger</i> , <i>Akkermansia</i> , <i>Dialister</i> , <i>Methanobrevibacter</i> , <i>F. prausnitzii</i> , <i>G. formicilis</i> , <i>A. muciniphila</i> , <i>D. spp.</i> , <i>M. smithii</i>
Wang, J., et al., 2019 ³⁸	PE	<i>Bacteroidetes</i> , <i>Proteobacteria</i> , <i>Actinobacteria</i> , <i>Bacteroidia</i> , <i>Gammaproteobacteria</i> , <i>Enterobacteriales</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> ,	<i>Firmicutes</i> , <i>Clostridia</i> , <i>Clostridiales</i> , <i>Ruminococcaceae</i> , <i>Rikenellaceae</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Alistipes</i> , <i>Bacteroides_stercoris</i>

Liu, J., et al., 2016 ⁶⁶	PE	<i>Bacteroides coprocola</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> Cyanobacteria, <i>Clostridium</i> <i>perfringens</i> , <i>Bulleidia moorei</i> <i>Victivallis</i> , <i>Ovatus</i> , <i>Alistipes</i> <i>Shahii</i>	<i>Coprococcus catus</i>
Kunasegaran, T. et al., 2024 ⁴⁶	DMG		
Liu, N. et al., 2023 ²¹	DMG	Firmicutes, <i>Blautia</i> , <i>Parabacteroides</i> , <i>Megamonas</i> , <i>Lachnospira</i> , <i>unidentified Lachnospiraceae</i>	Actinobacteria, <i>Bifidobacterium</i> , <i>Scardovia</i> , <i>Propionibacterium</i>
Lyu, X. et al., 2023 ⁴⁷	DMG	Alcaligenaceae, Alphaproteobacteria, <i>Anaerococcus</i> , <i>Blautia</i> , <i>Dorea</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Faecalibacterium</i> 1, <i>Oscillospira</i> 1, <i>Peptoniphilus</i> , <i>Lactobacillus (s__zeae)</i> , <i>Caulobacter</i>	<i>Ruminococcus</i> , <i>Lactobacillus</i> , Fusobacteriales, Bacteroidales, <i>Prevotella</i> , <i>Dialister</i> , <i>Sutterella</i> , <i>Anaerococcus</i> , Bacteroides, Clostridiales, RF39, <i>Blautia</i>
Ye, D. et al., 2023 ⁴³	DMG	Verrucomicrobia, <i>Megamonas</i> , <i>bacteroides eggerthii</i> , <i>Ruminococcus gnavus</i> , <i>bacteroides finegoldii</i> , <i>bacteroides uniformis</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Alistipes</i> <i>putredinis</i> , <i>Alistipes shahii</i> , <i>Ruminococcus callidus</i> , <i>Megamonas rupellensis</i>	<i>Faecalibacterium</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Eubacterium siraeum</i> , <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , <i>Prevotella</i> <i>copri</i> , <i>Prevotella stercorea</i> , <i>Alistipes</i> <i>onderdonkii</i> , <i>bacteroides coprophilus</i>
Sun, Z., et al., 2023 ⁵⁰	DMG	<i>Bacteroides massiliensis</i> , <i>Eubacterium ramulus</i> , <i>Anaerostipes hadrus</i> ,	<i>Ruminococcus bromii</i> , <i>Alistipes</i> <i>putredinis</i> , <i>bacteroides ovatus</i> , <i>Bifidobacterium dentium</i>
Wei, J., et al., 2022 ⁵¹	DMG	Clostridia, Firmicutes, Clostridiales, <i>Ruminococcus</i>	Bacteroidetes, Bacteroidia, Bacteroidales

Liang, Y.-Y., et al., 2022 ⁵²	DMG	<i>bromii</i> , <i>Clostridium colinum</i> , <i>Streptococcus infantis</i> Bacteroidetes, Proteobacteria, Fusobacteria, Bacteroidaceae, Prevotellaceae, Acidaminococcaceae, Veillonellaceae, Enterobacteriaceae, Tannerellaceae, <i>Bacteroides</i> , <i>Prevotella_9</i> , <i>Megamonas</i> , <i>Phascolarctobacterium</i> , <i>Megasphaera</i> , <i>Prevotella_2</i> , <i>Parabacteroides</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Lachnoclostridium</i>	<i>Firmicutes</i> , <i>Verrucomicrobia</i> , <i>Synergistetes</i> , <i>Tenericutes</i> , <i>Atopobiaceae</i> , <i>Eggerthellaceae</i> , <i>Streptococcaceae</i> , <i>Christensenellaceae</i> , <i>Clostridiaceae</i> , <i>Bifidobacteriaceae</i>
Dualib, P.M., et al., 2022 ⁵⁴	DMG	<i>Bacteroides</i>	<i>Bifidobacterium</i> , <i>Peptococcus</i> ,
Abdullah, B., et al., 2022 ²⁷	DMG	Bacteroidetes, Proteobacteria, <i>Acidaminococcus</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Megasphaera</i> , <i>Allisonella</i> , <i>Dialister</i> , <i>Suddoligranulum</i> , <i>Butyricimonas</i> , <i>Phascolarctobacteria</i> , <i>Desulfovibrio</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Barnesiella</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Anaerostipes</i> , <i>Anaerofiulum</i> , <i>Turicibacter</i> , <i>Catenibacter</i>	<i>Barnesiella</i> , <i>Blautia</i>
Vavreckova, M. et al., 2022 ⁵⁵	DMG	<i>Enterococcus</i> , Erysipelotrichaceae UCG-003, Negativicutes, Clostridia, Oscillospiraceae	Desulfovibrionea, Bacilli
Su, Y., et al., 2021 ⁵⁶	DMG	Bacteroidetes, <i>Bacteroides</i> , <i>faecalibacterium</i> , <i>Weissella</i> , <i>Fusicatenibacter</i> ,	Proteobacteria, Actinobacteria, <i>Verrucomicrobia</i> , <i>Tenericute</i> ,

		<i>Parabacteroides</i> , <i>Roseburia</i> , <i>Flavonifractor</i> , <i>Incertae sedis</i> , <i>Citrobacter</i>	<i>Ruminococcaceae_UCG-014</i> , <i>Subdoligranulum</i> , <i>Parabacteroides</i>
Sililas P., et al., 2021 ⁵⁷	DMG	Firmicutes/Bacteroidetes	Lactobacillales
Chen, F., et al., 2021 ²⁹	DMG	<i>Blautia hydrogenotrophica</i> , <i>Corynebacterium spp.</i> (<i>C.</i> <i>appendicis</i> , <i>C. coyleae</i> , <i>C.</i> <i>durum</i> , <i>C. frankenforstense</i> , <i>C.</i> <i>freneyi</i> , <i>C. glaucum</i> , <i>C.</i> <i>kroppenstedtii</i> , <i>C. xerosis</i>), <i>Lactobacillus spp.</i> (<i>L. ceti</i> , <i>L.</i> <i>sanfranciscensis</i> , <i>L.</i> <i>vaccinostercus</i>), <i>Aureimonas</i> <i>altamirensis</i> , <i>Kosakonia cowanii</i>	<i>Prevotella</i> , <i>Romboutsia</i> , <i>Peptostreptococcus anaerobius</i>
Li G., et al., 2021 ⁵⁸	DMG	Firmicutes, Coriobacteriaceae, Lachnospiraceae, Coriobacteriia, Coriobacteriales, <i>Collinsella</i> , <i>Dorea</i> , “ <i>Coprocodcus</i> ”, <i>Ruminococcus</i> , Ruminococcaceae, <i>Lachnospira</i> , <i>Blautia</i> , Clostridiales, Clostridia	<i>Bacteroides</i> , Bacteroidales, Bacteroidia, “ <i>Betaprotebacteria</i> ”, <i>Alcaligenaceae</i> , <i>Sutterella</i> , Burkholderiales, <i>Pyramidobacter</i> , “ <i>Dethlosulfovibrionaceae</i> ”
Chen, T., et al., 2021 ⁶⁰	DMG	<i>Bacteroides</i> , <i>Dialister</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Sutterella</i> , Enterococcaceae, <i>Atopobium</i> , <i>Butyricimonas</i> , <i>Odoribacter</i> , Rikenellaceae	Firmicutes, Actinobacteria, <i>Gemmiger</i> , <i>Oscillospira</i> , Clostridiales, Ruminococcaceae, Lachnospiraceae
Wang, X., et al., 2020 ³⁷	DMG	Lachnospiraceae (OTU 247, 645, 672 e 1089)	Enterobacteriaceae (OTU 123, 725 e 1136), Ruminococcaceae (TU93, 229 e 1016), Firmicutes, Proteobacteria
Hou, M., et al., 2020 ⁶¹	DMG	Bacteroidetes, Proteobacteria, Fusobacteria, Verrucomicrobia, Actinobacteria	Firmicutes

Xu, Y., et al., 2020 ⁶²	DMG	<i>Haemophilus</i> , Pasteurellales, Pasteurellaceae, Gammaproteobacteria	Rikenellaceae, <i>Alistipes</i> , <i>Phascolarctobacterium</i>
Zheng, W., et al., 2020 ⁶³	DMG	Proteobacteria, <i>Holdemania</i> , <i>Megasphaera</i> , <i>Eggerthella</i> , <i>Alistipes</i> , <i>Phascolarctobacterium</i> , <i>Lactococcus</i>	<i>Coprococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Intestinimonas</i> , <i>Veillonella</i> , <i>Peptococcus</i> , Streptococcaceae, Lactobacillales, <i>Flavonifractor</i> , <i>Parabacteroides</i> , Bacteroidetes
Dong L., et al., 2020 ²⁸	DMG	<i>Phascolarctobacterium</i> , <i>Alistipes</i> , <i>Parabacteroides</i> , <i>Eubacterium</i> , “coprostanoligenes_group”, <i>Oscillibacter</i> , <i>Paraprevotella</i> , Ruminococcaceae NK4A214_group	<i>Blautia</i>
Wu, Y., et al., 2019 ⁶⁵	DMG	<i>Bacteroides</i> , <i>B. dorei</i> , <i>B. sp.</i> 3_1_3FAA	<i>Alistipes putredinis</i> , <i>Lactobacillus casei</i>
Crusell, M.K.W., et al., 2018 ²	DMG	Actinobacteria, Coriobacteriales, Actinomycetales, Coriobacteriaceae, Micrococcaceae, <i>Collinsella</i> , <i>Rothia</i> , <i>Actinomyces</i> , <i>Desulfovibrio</i> , <i>Blautia</i> , <i>Ruminococcus</i> , Lachnospiraceae, <i>Faecalibacterium</i>	<i>Acetivibrio</i> , <i>Intestinimonas</i> , Erysipelotrichaceae <i>incertae sedis</i> , <i>Isobaculum</i> , <i>Butyricicoccus</i> , <i>Clostridium</i> IV, Ruminococcaceae, <i>Clostridium</i> XVIII, Erysipelotrichaceae, <i>Oscillibacter</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Veillonella</i> , <i>Suterella</i> , <i>Faecalibacterium</i>

¹ Cepa aumentada em relação ao grupo controle; ² Cepa reduzida em relação ao grupo controle.

Tabela 3. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Artigo	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11
Cui <i>et al.</i> , 2024 ⁴¹	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	-
Lv, L.-J. <i>et al.</i> , 2024 ³²	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	N/a	Sim
Meijer, S. <i>et al.</i> , 2023 ⁴⁰	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	N/a	Sim
Wu, X., <i>et al.</i> , 2023 ⁴⁸	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	-
Zhao, Y. <i>et al.</i> , 2023 ⁴⁹	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	-
Lv, L.-J., <i>et al.</i> , 2022 ³⁵	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	N/a	Sim
Geldenhuys J., <i>et al.</i> , 2022 ⁵³	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	N/a	Sim
Miao, T. <i>et al.</i> , 2021 ⁴	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	-
Huang, L., <i>et al.</i> , 2021 ⁵⁹	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	-
Wang, J., <i>et al.</i> , 2020 ⁶⁴	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	-
Lv, L.-J., <i>et al.</i> , 2019 ¹⁹	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	N/a	Sim
Wang, J., <i>et al.</i> , 2019 ³⁸	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	-
Liu, J., <i>et al.</i> , 2016 ⁶⁶	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	-	-	-
Kunasegaran, T. <i>et al.</i> , 2024 ⁴⁶	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	N/a	Sim
Liu, N. <i>et al.</i> , 2023 ²¹	Sim	Sim	Sim	Sim	N/c	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim

Lyu, X. <i>et al.</i> , 2023 ⁴⁷	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	N/a	Sim
Ye, D. <i>et al.</i> , 2023 ⁴³	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	N/a	Sim
Sun, Z., et al., 2023 ⁵⁰	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	-
Wei, J., et al., 2022 ⁵¹	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	N/a	Sim
Liang, Y.-Y., et al., 2022 ⁵²	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	-
Dualib, P.M., et al., 2022 ⁵⁴	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Abdullah, B., et al., 2022 ²⁷	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Vavreckova, M. <i>et al.</i> , 2022 ⁵⁵	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	N/a	Sim
Su, Y., <i>et al.</i> , 2021 ⁵⁶	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	N/a	Sim
Sililas P., et al., 2021 ⁵⁷	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	N/a	Sim
Chen, F., et al., 2021 ²⁹	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	N/a	Sim
Li G., et al., 2021 ⁵⁸	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	-
Chen, T., et al., 2021 ⁶⁰	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	-
Wang, X., et al., 2020 ³⁷	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	N/a	Sim
Hou, M., et al., 2020 ⁶¹	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	N/a	Sim
Xu, Y., et al., 2020 ⁶²	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	N/c	Sim	Sim	Sim	-

Zheng, W., et al., 2020 ⁶³	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	-
Dong L., et al., 2020 ²⁸	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	N/a	Sim
Wu, Y., et al., 2019 ⁶⁵	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Crusell, M.K.W., et al., 2018 ²	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	N/a	Sim

N/a: não se aplica; N/c: não está claro

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos achados presentes nesta revisão sistemática, é possível compreender que o estudo desse campo da microbiota intestinal deve ser cada vez mais relevante no que se refere a situação de saúde/doença de gestantes. A tendência é que os estudos que se propõem a investigar a composição microbiana intestinal utilizem técnicas de análise cada vez mais refinadas e precisas, deixando seus resultados cada vez mais minuciosos e específicos a nível de classificação taxonômica, diversidade e metabolômica, por exemplo, onde é possível identificar os principais metabólitos produzidos pelas cepas em abundância, a partir do processo de fermentação.

Desta forma, é mais assertivo gerar hipóteses a partir da observação da composição microbiana nas desordens gestacionais. Os resultados dos estudos, ainda se apresentam bastante heterogêneos, e isso pode estar relacionado a grande variação das gestantes que compõem as amostras. Fatores como etnia, idade cronológica, idade gestacional, hábitos de vida, alimentares, qualidade do sono e uso de fármacos pode interferir diretamente na composição das bactérias intestinais.

Apesar desses fatores, foi possível identificar um padrão bacteriano similar entre DMG e PE, com aumento do filo Bacteroidetes, da família Lachnospiraceae, do gênero *Blautia* e *Ruminococcus*, e redução da família Ruminococcaceae. Ademais, tal composição se correlaciona a repercussões no organismo de gestantes, como disbiose intestinal, aumento na produção de citocinas inflamatórias e de estresse oxidativo, levando a disfunção metabólica e desequilíbrio imunológico.

Contudo, apesar dos seus benefícios, esse tipo de análise ainda não é uma realidade no contexto clínico e ambulatorial na maioria dos setores de saúde de forma populacional, principalmente para o setor público, devido ao seu alto custo, limitando seu acesso. Embora, esse é de fato um campo promissor na área da saúde, principalmente com o objetivo de modulação da microbiota intestinal, em busca do equilíbrio em sua composição, auxiliando no tratamento dessas desordens e atuando principalmente na prevenção de seu desenvolvimento. Tal fato é de grande importância considerando a morbimortalidade materna e infantil que o DMG e a PE causam.

REFERÊNCIAS

ADAK, A., KHAN, M. R. An Insight into Gut Microbiota and Its Functionalities. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 76, n. 3, p. 473–93, fev 2019. DOI:10.1007/s00018-018-2943-4. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2943-4>. Acesso em: 07 mai. 2024.

ALLARD M., GROSCH S., JOURET F., MASSON V., et al. Prévention de la prééclampsie et de ses complications [Prevention of preeclampsia and its complications]. **Rev Med Liege**. v. 79, n. 5-6, p. 448-454, jun 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38869138/>. Acesso em: 13 mai. 2024.

ALVES, P.H.R., FERRON, A.J.T., COSTA, M.R., HASIMOTO, F.K., GREGOLIN, C.S.G., GARCIA, J.L., et al. Relação entre Resposta Imune Inata do Receptor Toll-Like-4 (TLR-4) e o Processo Fisiopatológico da Cardiomiopatia da Obesidade. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 117, n. 1, p. e7-e14, jul. 2021. DOI: 10.36660/abc.20190788. Disponível em: <https://doi.org/10.36660/abc.20190788>. Acesso em: 11 jan 2025.

ASADI, A. MEHR, N.S., MOHAMADI, M.H., SHOKRI, F., HEIDARY, M., SADEGHIFARD, N., et al. Obesity and gut-microbiota-brain axis: A narrative review. **J Clin Lab Anal**. v. 36, n. 5, e24420, mai. 2022. DOI: 10.1002/jcla.24420. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jcla.24420>. Acesso em: 26 out. 2024.

BASTIAANSEN, T. F. S., QUINN, T. P., LOUGHMAN, A. Bugs as Features (Part I): Concepts and Foundations for the Compositional Data Analysis of the Microbiome-Gut-Brain Axis. **arXiv preprint**. arXiv:2207.12475, 2023. DOI:10.48550/arXiv.2207.12475. Disponível em: <https://doi.org/10.48550/arXiv.2207.12475>. Acesso em: 13 jan. 2025.

BIETE, M.; VASUDEVAN, S. Gestational diabetes mellitus: impacts on fetal neurodevelopment, gut dysbiosis, and the promise of precision medicine. **Frontiers in Molecular Biosciences**, v. 11, p. 1420664, 2024. DOI: 10.3389/fmolb.2024.1420664. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2024.1420664>. Acesso em: 18 set. 2024.

BURTON, G. J., REDMAN, C.W., ROBERTS, J.M., MOFFETT, A. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. **BMJ**. v. 366, jul 2019. DOI: 10.1136/bmj.l2381. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.l2381>. Acesso em: 17 jul. 2024.

CANUTO, G.A. B., DA COSTA, J.L., DA CRUZ, P.L.R., DE SOUZA, A.R.L., FACCIO, A.T., KLASSEN, A., et al. Metabolômica: definições, estado-da-arte e aplicações representativas. **Química Nova**. v. 41, n. 1, p. 75-91, 2018. DOI: 10.21577/0100-4042.20170134. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.21577/0100-4042.20170134>. Acesso em: 13 jan. 2025.

CHAPPELL, L.C., CLUVER, C.A., KINGDOM, J., TONG, S. Pre-eclampsia. **The Lancet**, v. 398, p. 341-354, mai 2021. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32335-7. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32335-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32335-7). Acesso em: 30 ago. 2024.

COLONETTI, T., TEIXEIRA, D. L.C.; GRANDE, A. J., UGGIONI, M. L.R. GENEROSO, J. HARDING, S., et al. The role of intestinal microbiota on pre-eclampsia: Systematic review and meta-analysis. **Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.**, v. 291, p. 49-58, dez. 2023. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2023.10.003. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2023.10.003>. Acesso em: 29 jan 2025.

CRESCI, G.A., BAWDEN, E. Gut Microbiome: What We Do and Don't Know. **Nutr Clin Pract.** v. 30, n. 6, p. 734-46, dez 2015. DOI: 10.1177/0884533615609899. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0884533615609899>. Acesso em: 14 nov. 2024.

CRUSELL, M.K.W., HANSEN, T.H., NIELSEN, T., ALLIN, K.H., RÜHLEMANN, M.C., DAMM, P., et al. Gestational diabetes is associated with change in the gut microbiota composition in third trimester of pregnancy and postpartum. **Microbiome**. v. 15, n. 6, p. 89, mai 2018. DOI: 10.1186/s40168-018-0472-x. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0472-x>. Acesso em: 17 jul. 2024.

CRUZ-MACHADO, S. S. Lipopolissacarídeo (LPS): ativador e regulador da transcrição gênica via fator de transcrição NFκB. **Revista da Biologia**, v. 4, n. 1, p. 40-45, 2010. DOI: 10.11606/issn.1984-5154.v4p40-43. Disponível em: <https://doi.org/10.11606/issn.1984-5154.v4p40-43>. Acesso em: 13 jan. 2025.

CUI, D., ZHANG, S., ZHAO, Y., WANG, B. Disturbance of gut microbiota aggravates the inflammatory response and damages the vascular endothelial function in patients with preeclampsia. **Am J Transl Res**. v.15, n.16, p.4662-4670, set 2024. DOI: 10.62347/CSJL6508. Disponível em: <https://doi.org/10.62347/CSJL6508>. Acesso em: 13 jan. 2025.

DI SIMONE, N., ORTIZ, A.S., SPECCHIA, M., TERSIGNI, C., VILLA, P., GASBARRINI, A., et al. Recent Insights on the Maternal Microbiota: Impact on Pregnancy Outcomes. **Front Immunol**. v. 11, out 2020. DOI: 10.3389/fimmu.2020.528202. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.528202>. Acesso em: 01 ago. 2024.

DREISBACH, C., PRESCOTT, S., ALHUSEN, J. Influence of maternal prepregnancy obesity and excessive gestational weight gain on maternal and child gastrointestinal microbiome composition: a systematic review. **Biological Research for Nursing**, v. 22, n. 1, p. 114-125, jan 2020. DOI: 10.1177/1099800419880615. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1099800419880615>. Acesso em: 01 ago. 2024.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA – FEBRASGO. **Rastreamento de diabetes na gravidez**. Disponível em: https://www.febrasgo.org.br/images/pec/CNE_pdfs/Rastreamento-Diabetes.pdf. Acesso em: 09 ago. 2024.

FORNEY, L., ZHOU, X., & BROWN, C. Molecular microbial ecology: land of the one-eyed king. **Current Opinion in Microbiology**, v. 7, n. 3, p. 210–220, jun 2004. DOI:10.1016/j.mib.2004.04.015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mib.2004.04.015>. Acesso em: 15 dez 2024.

GALLOWAY-PEÑA, J., HANSON, B. Tools for Analysis of the Microbiome. **Dig Dis Sci.**, v. 65, n. 3, p. 674–685, mar. 2020. DOI: 10.1007/s10620-020-06091-y. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06091-y>. Acesso em: 29 jan 2025.

GERRITSEN, J., SMIDT, H., RIJKERS, G.T., DE VOS, W.M. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. **Genes & Nutrition**, v. 6, p. 209–240, mai 2011. DOI: 10.1007/s12263-011-0229-7. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12263-011-0229-7>. Acesso em: 25 mai 2024.

GUARNER, F., MALAGELADA, J-R. Gut flora in health and disease. **The Lancet**, v. 361, p. 512–519, fev. 2003. DOI:10.1016/S0140-6736(03)12489-0. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12489-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12489-0). Acesso em: 25 mai 2024.

HARMSSEN, H. J. M., RAANGS, G.C., HE, T., DEGENER, J.E., WELLING, G.W. Extensive set of 16S rRNA-based probes for detection of bacteria in human feces. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 68, n. 6, p. 2982–2990, jun. 2002. DOI: 10.1128/AEM.68.6.2982–2990. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/AEM.68.6.2982–2990>. Acesso em: 25 mai 2024.

HASAIN, Z., MOKHTAR, N.M., KAMARUDDIN, N.A., ISMAIL, N.A.M., RAZALLI, N. H.; GNANOU, J.V., et al. Gut Microbiota and Gestational Diabetes Mellitus: A Review of Host-Gut Microbiota Interactions and Their Therapeutic Potential. **Front. Cell Infect. Microbiol.**, v. 10, p. 188, 15 maio 2020. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00188. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00188>. Acesso em: 29 jan 2025.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION - IDF. Disponível em: <https://idf.org/who-we-are/about-idf/>. Acesso em: 09 ago. 2024.

JIN J., GAO L., ZOU X., ZHANG Y., ZHENG Z., ZHANG X., et al. Gut Dysbiosis Promotes Preeclampsia by Regulating Macrophages and Trophoblasts. **Circ Res.** v. 2, n. 131, p. 492–506, set 2022. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.122.320771. Disponível em: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.122.320771>. Acesso em: 11 nov. 2024.

KOREN, O., GOODRICH, J.K., CULLENDER, T.C., SPOR, A., LAITINEN, K., BÄCKHED, H.K., et al. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. **Cell**. v. 150, n. 3, p. 470-80, aug 2012. DOI: 10.1016/j.cell.2012.07.008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.07.008>. Acesso em: 09 ago. 2024.

KUNASEGARAN, T, BALASUBRAMANIAM, V.R.M.T., ARASOO, V.J.T., PALANISAMY, U.D., TAN, Y.K., RAMADAS, A. Diet, lifestyle and gut microbiota composition among Malaysian women with gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study. **Scientific Reports**, v. 14, p. 6891, 2024. DOI: 10.1038/s41598-024-57627-5. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-57627-5>. Acesso em: 25 mai 2024.

LI, P.; WANG, H.; GUO, L.; GOU, X.; CHEN, G.; LIN, D., et al. Association between gut microbiota and preeclampsia-eclampsia: a two-sample Mendelian randomization study. **BMC Med.**, v. 20, n. 1, p. 443, 15 nov. 2022. DOI: 10.1186/s12916-022-02657-x. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02657-x>. Acesso em: 29 jan 2025.

LIU N., SUN Y., WANG Y., MA L., ZHANG S., LIN H. Composition of the intestinal microbiota and its variations between the second and third trimesters in women with gestational diabetes mellitus and without gestational diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. v. 14, n. 14: 1126572., jul 2023. DOI: 10.3389/fendo.2023.1126572. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1126572>. Acesso em: 16 jun 2024.

LV, L., WEN, J., ZHANG, Y., GUO, R., LI, H., YI, Z., et al. Deep metagenomic characterization of the gut virome in pregnant women with preeclampsia. **mSphere**. v. 9, n. 4:e00676-23, abr. 2024. DOI: 10.1128/msphere.00676-23. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/msphere.00676-23>. Acesso em: 11 nov. 2024.

LU X., SHI Z., JIANG L., ZHANG S. Maternal gut microbiota in the health of mothers and offspring: from the perspective of immunology. **Front Immunol**. v.13, n. 15:1362784, mar 2024. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1362784. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1362784>. Acesso em: 11 nov. 2024

LYU, X., WANG, S., ZHONG, J., CAI, L., ZHENG, Y., ZHOU, Y., et al. Gut microbiome interacts with pregnancy hormone metabolites in gestational diabetes mellitus. **Front. Microbiol**. V. 14, n. 1175065, jul 2023. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1175065. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1175065>. Acesso em: 15 dez 2024.

MA, S., WANG, Y., JI, X., DONG, S., WANG, S., ZHANG, S., et al. Relationship between gut microbiota and the pathogenesis of gestational diabetes mellitus: a systematic review. **Front Cell Infect Microbiol**. 14:1364545, mai 2024. DOI: 10.3389/fcimb.2024.1364545. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1364545>. Acesso em: 13 jan 2025.

MEDJEDOVIC, E., KURJAK, A., STANOJEVIĆ, M., BEGIC, E. Pre-eclampsia and maternal health through the prism of low-income countries. **Journal of Perinatal Medicine**, vol. 51, n. 2, p. 261-268, out 2023. DOI: 10.1515/jpm-2022-0437. Disponível em: <https://doi.org/10.1515/jpm-2022-0437>. Acesso em: 16 jun 2024.

MEIJER, S., PASQUINELLI, E., RENZI, S., LAVASANI, S., NOURI, M., ERLANDSSON, L., et al. Gut Micro- and Mycobiota in Preeclampsia: Bacterial Composition Differences Suggest Role in Pathophysiology. **Biomolecules**, v. 10, n. 13, p. 346, fev 2023. DOI: 10.3390/biom13020346. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biom13020346>. Acesso em: 09 jun 2024.

MENDONÇA, P.H.P., DOS SANTOS, H.R., MARTINS, C.A.L., BRASIL, L.G. Diabetes gestacional: atualização em critérios diagnósticos e terapêutica. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 7, n. 2, p. 01-15, mar./abr. 2024. DOI: Disponível em: 10.34119/bjhrv7n2-408. Disponível em: <https://doi.org/10.34119/bjhrv7n2-408>. Acesso em: 05 dez 2024.

MILANI, C., DURANTI, S., BOTTACINI, F., CASEY, E., TURRONI, F., MAHONY, J. et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. **Microbiol Mol Biol Rev**, v. 81, n. 4, e00036-17, nov 2017. DOI: 10.1128/MMBR.00036-17. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/MMBR.00036-17>. Acesso em: 13 jun 2024.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Ações Programáticas. **Manual de gestação de alto risco** [recurso eletrônico]. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Ações Programáticas. – Brasília: 692 p, 2022. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_gestacao_alto_risco.pdf. Acesso em: 13 jun 2024.

NETTO, P. R. S., DA SILVA, L.F.M., DE LIMA, M.K.A., FÉLIX, L.M.C., PADILHA, A. F., LEITE, G.F. et al. Prevalência e fatores de risco para a pré-eclâmpsia em gestantes. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v. 6, n. 7, p. 832-841, 2024. DOI: 10.36557/2674-8169.2024v6n7p832-841. Disponível em: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n7p832-841>. Acesso em: 13 jun 2024.

PERAÇOLI J. C., COSTA M.L., CAVALLI R.C., DE OLIVEIRA L.G., KORKES H.A., RAMOS J.G.L., et al. **Pré-eclâmpsia – Protocolo 2023**. Rede Brasileira de Estudos sobre Hipertensão na Gravidez (RBEHG), 2023. Disponível em: <https://rbehg.com.br/wp-content/uploads/2023/04/PROTOCOLO-2023.pdf>. Acesso em: 09 jul 2024.

PHIPPS, E. A., THADHANI, R., BENZING, T., KARUMANCHI, S.A. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. **Nature Reviews Nephrology**, v. 15, n. 5, p. 275–289, mai 2019. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0119-6>. Disponível em:

<https://doi.org/10.1038/s41581-019-0119-6>. Acesso em: 25 mai 2024.

PINTO, Y., FRISHMAN, S., TURJEMAN, S., ESHEL, A., NURIEL-OHAYON, M., SHTOSSEL, O., et al. Gestational diabetes is driven by microbiota-induced inflammation months before diagnosis. **Gut**. v. 72, n. 5, p. 918–928, jan 2023. DOI:10.1136/gutjnl-2022-328406. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-328406>. Acesso em: 15 dez 2024.

PROCTOR, L. M. The National Institutes of Health Human Microbiome Project. **Semin Fetal Neonatal Med.** v. 21, n. 6, p. 368-372, dec 2016. DOI:10.1016/j.siny.2016.05.002. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2016.05.002>. Acesso em: 02 ago 2024.

QI, X., YUN, C., PANG, Y., QIAO, J. The impact of the gut microbiota on the reproductive and metabolic endocrine system. **Gut Microbes**, v. 13, n. 1, p. 1–21, 2021. DOI: 10.1080/19490976.2021.1894070. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1894070>. Acesso em: 02 ago 2024.

QIN, J., LI, R., RAES, J., ARUMUGAM, M., BURGDORF, K.S., MANICHANH, C., et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. **Nature**. v. 464, n. 7285, p. 59-65, mar 2010. DOI: 10.1038/nature08821. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nature08821>. Acesso em: 15 jul 2024.

RIBEIRO, A. A., LANGBEHN, J.K., DIAMANTE, N.A., RHODEN, S.A., PAMPHILE, J.A. Microbioma humano: uma interação predominantemente positiva? **Revista UNINGÁ Review**, v. 19, n. 1, p. 38-43, jul./set. 2014. Disponível em: <http://www.mastereditora.com.br/review>. Acesso em: 02 ago 2024.

RIDAURA, V. K., FAITH, J.J., REY, F.E., CHENG, J., DUNCAN, A.E., KAU, A.L. et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. **Science**. v. 341, n. 6150, sep 2013. DOI: 10.1126/science.1241214. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.1241214>. Acesso em: 02 ago 2024.

RODRIGUES, E. L., FIGUEIREDO, P.S., MARCELINO, G., GUIMARÃES, R.C.A., POTT, A., SANTANA, L.F. et al. Maternal intake of polyunsaturated fatty acids in autism spectrum etiology and its relation to the gut microbiota: what do we know? **Nutrients**, v. 15, n. 7, p. 1551, 2023. DOI: 10.3390/nu15071551. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu15071551>. Acesso em: 09 jul 2024.

ROLD, L.S., BUNDGAARD-NIELSEN, C., HOLM-JACOBSEN, J.N, OVESEN, P.G, LEUTSCHER, P., HAGSTRØM, S., et al. Characteristics of the gut microbiome in women with gestational diabetes mellitus: A systematic review. **PLoS One**, v. 17, n. 1, e0262618, 13 jan. 2022. DOI: 10.1371/journal.pone.0262618. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262618>. Acesso em: 25 jan 2025.

SANTOS, P. A., MADI, J.M., SILVA, E.R., VERGANI, D.O.P.,¹ ARAÚJO, B.F., GARCIA, R.M.R. Gestational diabetes in the population served by Brazilian public health care: prevalence and risk factors. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 42, n. 1, p. 12–18, jan. 2020. DOI: 10.1055/s-0039-1700797. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/s-0039-1700797>. Acesso em: 09 jul 2024.

SHARMA, A.K., SINGH, S., SINGH, H., MAHAJAN, D., KOLLI, P., MANDADAPU, G., et al. Deep Insight of the Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. **Cells**. v. 28, n. 11, p.2672, ago 2022. DOI: 10.3390/cells11172672. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cells11172672>. Acesso em: 13 jan 2025.

SOKOU, R., MOSCHARI, E., PALIOURA, A.E., PALIOURA, A.P., MPAKOSI, A., ADAMAKIDOU, T., et al. The Impact of Gestational Diabetes Mellitus (GDM) on the Development and Composition of the Neonatal Gut Microbiota: A Systematic Review. **Microorganisms**. v. 12, n. 8, p.1564 jul 2024. DOI: 10.3390/microorganisms12081564. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/microorganisms12081564>. Acesso em: 13 jan 2025.

TAN, J., NI, D., RIBEIRO, R.V., PINGET, G.V., MACIA, L. How Changes in the Nutritional Landscape Shape Gut Immunometabolism. **Nutrients**. v. 2, n. 13, p. 823, mar 2021. DOI: 10.3390/nu13030823. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu13030823>. Acesso em: 15 jan 2025.

VEMURI, R., GUNDAMARAJU, R., SHASTRI, M.D., SHUKLA, S.D., KALPURATH, K., BALL, M., et al. Gut Microbial Changes, Interactions, and Their Implications on Human Lifecycle: An Ageing Perspective. **Biomed Res Int**. v. 26:2018:4178607, fev 2018. DOI: 10.1155/2018/4178607. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2018/4178607>. Acesso em: 26 jun 2024.

VILA, V.A., ZHANG, J., LIU, M., FABER, K.N., WEERSMA, R.K. Untargeted faecal metabolomics for the discovery of biomarkers and treatment targets for inflammatory bowel diseases. **Gut**. v.73, n.11. p.1909-1920, out 2024. DOI: 10.1136/gutjnl-2023-329969. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2023-329969>. Acesso em: 08 out 2024.

YAN, M., GUO, X., JI, G, HUANG, R., HUANG, D., LI, Z., et al. Mechanismbased role of the intestinal microbiota in gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. **Front Immunol**. v. 13, 1097853, mar 2023. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1097853. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1097853>. Acesso em: 08 out 2024.

YE, D., HUANG, J., WU, J., XIE, K., GAO, X., YAN, K., et al. Integrative metagenomic and metabolomic analyses reveal gut microbiota-derived multiple hits connected to development of gestational diabetes mellitus in humans. **Gut Microbes**. v. 15, n. 1:2154552, jan-dez

2023.DOI: 10.1080/19490976.2022.2154552. Disponível em:
<https://doi.org/10.1080/19490976.2022.2154552>. Acesso em: 26 jun 2024.

YE, L., RAWLS, J.F. Microbial influences on gut development and gut-brain communication. **Development**. v. 148, n. 21, nov 2021. DOI: 10.1242/dev.194936. Disponível em:
<https://doi.org/10.1242/dev.194936>. Acesso em: 09 jan 2025.

ZAMBELLA, E., PERUFFO, B., GUARANO, A., INVERSETTI, A., DI SIMONE, N. The hidden relationship between intestinal microbiota and immunological modifications in preeclampsia pathogenesis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, p. 10099, 2024. DOI: 10.3390/ijms251810099. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms251810099>. Acesso em: 5 jan 2025.

ZAJDENVERG, L., DUALIB, P., FAÇANHA, C., GOLDBERT, A., NEGRATO, C., FORTI, A., BERTOLUCI, M. Tratamento farmacológico do diabetes na gestação. **Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes**. 2024. DOI: 10.29327/557753.2022-13. Disponível em: <https://doi.org/10.29327/557753.2022-13>. Acesso em: 13 out 2024.

ZENATTI, G. T., POSTIGO, I.S.F., ZANINI, G., DEL CASTANHEL, J.B. Diabetes gestacional: prevalência e fatores de risco-revisão. **Archives of Health**, v. 5, n. 3, p. 01-06, 2024. DOI: 10.46919/archv5n3espec-171. Disponível em:
<https://doi.org/10.46919/archv5n3espec-171>. Acesso em: 13 jul 2024.

ZENG, M.Y., INOHARA, N., NUÑEZ, G. Mechanisms of inflammation-driven bacterial dysbiosis in the gut. **Mucosal Immunol**. v. 10, n. 1, p. 18-26, jan 2017. DOI: 10.1038/mi.2016.75. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/mi.2016.75>. Acesso em: 28 out 2025.