

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

Carolina Silva Koerich

**MAPEAMENTO DA MICROBIOTA VAGINAL MATERNA E SUAS IMPLICAÇÕES  
NA SAÚDE MATERNO-INFANTIL**

Florianópolis, 2021

Carolina Silva Koerich

**MAPEAMENTO DA MICROBIOTA VAGINAL MATERNA E SUAS IMPLICAÇÕES  
NA SAÚDE DA MATERNO-INFANTIL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Jussara Kasuko Palmeiro

Florianópolis, 2021

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Koerich, Carolina Silva

Mapeamento da microbiota vaginal materna e suas  
implicações na saúde materno-infantil / Carolina Silva  
Koerich ; orientadora, Jussara Kasuko Palmeiro, 2021.  
52 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -  
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências  
da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2021.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Microbiota materna. 3. Microbiota  
vaginal . 4. Materno-infantil. 5. Saúde-doença. I.  
Palmeiro, Jussara Kasuko . II. Universidade Federal de  
Santa Catarina. Graduação em Farmácia. III. Título.

Carolina Silva Koerich

**MAPEAMENTO DA MICROBIOTA MATERNA E SUAS IMPLICAÇÕES NA  
SAÚDE MATERNO-INFANTIL**

Este Trabalho Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do Título de Farmacêutica e aprovado em sua forma final pelo Curso de Farmácia.

Florianópolis, 14 de setembro de 2021.

---

Prof<sup>a</sup> Dra Liliete Canes Souza Cordeiro  
Coordenadora do Curso

**Banca Examinadora:**

---

Prof<sup>a</sup>. Dra. Jussara Kasuko Palmeiro,  
Orientadora  
Universidade Federal de Santa Catarina

---

Prof<sup>a</sup>. Dra. Izabel Galhardo Demarchi  
Avaliadora  
Universidade Federal de Santa Catarina

---

Prof. Dr. Alexandre Sherlley Casimiro Onofre  
Avaliador  
Universidade Federal de Santa Catarina

Ter uma vida extraordinária é uma questão de promover melhorias diárias e contínuas nas áreas que mais importam.

Robin Sharma.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus, que sempre me conduziu com determinação, força, amor, compaixão e fraternidade aos meus objetivos.

A minha família, em especial mãe, avó e irmão que sempre me apoiaram, dando suporte para que chegasse até aqui e acreditaram nos meus sonhos. Sem eles nada seria possível.

Aos meus amigos da faculdade, que tornaram os dias mais leves e a jornada mais gratificante, podendo olhar para trás e me orgulhar dos companheiros que conquistei e dos profissionais que estamos nos tornando.

Um agradecimento especial à Beatriz Weber que foi minha amiga e companheira ao longo da graduação, que em todos os momentos esteve ao meu lado e que tenho orgulho em dividir essa profissão tão honrosa.

Somado a isso, à todas as pessoas que fizeram parte das minhas experiências pessoais e que, de alguma forma, tornaram oportunidades de ensino em verdadeiro aprendizado.

Agradeço a minha orientadora Jussara Kasuko Palmeiro, pelos momentos dedicados, compreensão, carinho e amizade durante a construção deste trabalho.

Aos membros da banca avaliadora, pelas considerações e contribuições para que meu trabalho de conclusão de curso se tornasse ainda melhor.

E para todos os professores sensacionais que tive a oportunidade de conviver e compartilhar conhecimentos durante a formação, sem eles nada dessa trajetória seria possível.

Por fim, agradeço a Universidade Federal de Santa Catarina, por seu ensino gratuito e de qualidade.

## RESUMO

Estudos recentes demonstram que a microbiota materna tem forte influência no período pré e pós-natal, sua colonização começa desde o útero. A microbiota sofre modificações ao longo da gravidez, passando por adaptações fisiológicas drásticas, de uma forma intrinsecamente coordenada, permitindo com que o corpo materno apoie o crescimento saudável do feto. Estudos relatam mudanças no microbioma materno no intestino, vagina e cavidade oral durante a gravidez, mas as implicações na saúde ainda não estão claro e como essas mudanças podem estar relacionadas às complicações enfrentadas ao longo da gestação. A transmissão vertical de bactérias da mãe para o bebê contribui para o desenvolvimento da microbiota fetal. Além disso, o microbioma materno é reconhecido como um determinante chave para os resultados importantes da saúde materno-infantil. A colonização do intestino do recém-nascido é influenciada por diversos fatores, como ambiente, dieta, contato com pessoas e principalmente o tipo de parto. Os primeiros anos da criança são marcados por diversas mudanças ambientais e internas, como a maturação do sistema imunológico que influenciam a microbiota infantil. Nesta revisão da literatura ocorreu uma abrangente discussão das mudanças no microbioma materno relacionadas com parto prematuro, colonização bacteriana na infância, modulações na imunidade materno-infantil relacionadas a microbiota vaginal, além de analisar o uso seguro e benéfico dos probióticos durante o período pré-natal e pós-natal.

**Palavras-chave:** Microbioma; Microbiota; Microbiota materna; Microbiota vaginal; Parto prematuro; Imunidade; Materno-infantil; Probióticos.

## ABSTRACT

Recent studies demonstrate that the maternal microbiota has a strong influence in the pre- and postnatal period, its colonization starting from the uterus. The microbiota undergoes changes throughout pregnancy, undergoing drastic physiological adaptations, in an intrinsically coordinated way, allowing the maternal body to support the healthy growth of the fetus. Studies report changes in the maternal microbiome in the intestine, vagina and oral cavity during pregnancy, but the health implications remain unclear and how these changes may be related to complications faced during pregnancy. Vertical transmission of bacteria from mother to baby contributes to the development of fetal microbiota. Furthermore, the maternal microbiome is recognized as a key determinant of important maternal and child health outcomes. The colonization of the newborn's intestine is influenced by several factors, such as environment, diet, contact with people and especially the type of delivery. The child's first years are marked by several environmental and internal changes, such as the maturation of the immune system that influence the child's microbiota. In this literature review there was a comprehensive discussion of changes in the maternal microbiome related to preterm birth, bacterial colonization in childhood, modulations in maternal-infant immunity related to vaginal microbiota, in addition to analyzing the safe and beneficial use of probiotics during the prenatal period and postnatal.

**Keywords:** Microbiome; Microbiota; Maternal microbiota; Vaginal microbiota; Premature birth; Immunity; Mother and Child; Probiotics.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Mudanças no microbioma durante a gestação

Figura 2 – Associação estatística entre TPP e frequências médias de *Gardnerella* e *Lactobacillus* durante semanas gestacionais, bem como as duas variantes de subgênero mais abundantes de cada

Figura 3 – Mudanças no microbioma do recém-nascido pelo tipo de parto

## LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS

CD4 - Cluster of Differentiation  
CST - Community State Types  
CXCL10 – Ligante 10 de quimiocina com motivo C-X-C  
GM-CSF - Fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos  
H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> - Peróxido de Hidrogênio  
IFN- $\gamma$  - Interferon-gama  
IgE- Imunoglobulina E  
IgG - Imunoglobulina G  
IL - Interleucina  
LPS - Lipopolissacarídeo  
MCC - Coeficiente de Correlação de Mathews  
OMS - Organização Mundial da Saúde  
OTUS - Unidades Taxionômicas Operacionais  
PCR - Reação de Cadeia Polimerase  
pH - Potencial Hidro  
TCS - Taxonômico Composiyion Skew  
TNF- $\alpha$  - Fator de Necrose Tumoral  
TPP - Trabalho de Parto Prematuro  
UTI - Unidade de Terapia Intensiva  
WAO - World Allergy Organization

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>13</b>
<b>2 JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>16</b>
<b>2 OBJETIVOS .....</b>	<b>17</b>
3.1 OBJETIVO GERAL.....	17
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	17
<b>4 METODOLOGIA.....</b>	<b>18</b>
<b>5 REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>19</b>
5.1 ALTERAÇÕES DAS COMUNIDADES MICROBIANAS NA GRAVIDEZ.....	20
5.2 MICROBIOMA MATERNO NO TRABALHO DE PARTO PREMATURO.....	25
5.2.1 Etnia.....	26
5.2.2 <i>Lactobacillus spp</i> e <i>Gardnerella spp</i> .....	28
5.2.3 Técnicas de prevenção de trabalho de parto prematuro.....	30
5.3 COLONIZAÇÃO BACTERIANA NA INFÂNCIA.....	32
5.4 IMUNIDADE MATERNA E IMUNIDADE INFANTIL.....	36
5.5 IMPACTO DOS PROBIÓTICOS NA GRAVIDEZ E NO RECÉM -NASCIDO.....	39
<b>6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>44</b>
<b>7 CONCLUSÃO.....</b>	<b>47</b>
<b>7 REFERÊNCIAS .....</b>	<b>48</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O estudo sobre comunidades microbianas começou em meados do século XVII, com o cientista e comerciante holandês Antonie Van Leeuwenhoek. Esse microbiologista montou o primeiro microscópio e conseguiu observar diversos microrganismos do raspado dos seus dentes (ANTUNES, 2014). A partir do século XIX, com Louis Pasteur, que ocorreu o reconhecimento da importância do microbioma para saúde humana. Posteriormente, outro cientista Theodor Escherich afirmou que "a interação entre o hospedeiro e as bactérias é muito importante" e que "a composição do microbioma intestinal é essencial para a saúde e bem-estar do ser humano" (MACHADO, 2008; LUKE K URSELL, JESSICA L METCALF, LAURA WEGENER PARFREY, 2012).

O termo "microbioma" foi usado durante muito tempo por pesquisadores, no intuito de identificar as comunidades microbianas pertencentes ao nosso corpo, utilizando a junção dos termos microrganismo e bioma, dando a ideia do estudo da comunidade residente no corpo humano. Porém, nos anos 2000, Joshua Lederberg introduziu o termo, chamado "microbioma", e definiu como um catálogo dos microrganismos e seus genomas (LUKE K URSELL, JESSICA L METCALF, LAURA WEGENER PARFREY, 2012; MOHAJERI et al., 2018).

Estima-se que o corpo humano possui cerca de 1 a 3% da massa corporal total composta por microrganismos, sendo o principal grupo, as bactérias. Porém existem outras classes de microrganismos que fazem parte dessa porcentagem, em números relativamente menores, mas desempenham funções importantes para o organismo, são eles: alguns fungos e uma boa variedade dos vírus (LUKE K URSELL, et al., 2012).

A microbiota humana possui um nível de variação notável tanto dentro de cada indivíduo, quanto entre eles, possuindo em torno de 10-100 trilhões de células microbianas. Essa complexidade pode ser classificada em comunidades em níveis taxonômicos elevados, como filos. Porém, dentro desses filos existe uma imensa variedade de espécies que desempenham diferentes funções biológicas (CATHERINE A., et al., 2012; LUKE K URSELL et al., 2012).

Em seres humanos adultos ocorre estabilidade da comunidade microbiana, formando um sistema de microrganismos residentes que coexistem em harmonia, suprimindo necessidades principais do organismo, como: extração de nutrientes, produção de complexos metabólicos benéficos, aquisição de energia, além de mecanismos de defesa contra patógenos e programação imunológica. Essa comunidade está relacionada com a saúde e o bem-estar do organismo,

entretanto distúrbios podem ocorrer devido a fatores externos, acarretando mudanças na composição e na funcionalidade da microbiota. Essa desordem é dita como disbiose e ocorre quando tem alterações na microbiota central, devido à presença de microrganismos transitórios e/ou patogênicos (LEROY et al., 2004; Fukuda S. et al., 2011; ROBERTSON et al., 2019; HUTTENHOWER et al., 2012).

Os microrganismos estão presentes em todas as superfícies corporais: boca, estômago, olhos, pele, vagina, ânus, entre outros. Esses habitats, são altamente variáveis e complexos, porém não são comunidades microbianas isoladas, em vez disso, são interconectadas simbioticamente formando nosso organismo (DIGIULIO et al., 2015; ELIZABETH K. COSTELLO et al., 2012).

O Projeto Microbioma Humano dos Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos marcou a história por aprimorar os estudos sobre sequenciamento genético envolvendo comunidades microbianas. Seu objetivo foi estudar o microbioma humano nos diferentes ambientes, para que no futuro possa ser usado como ferramenta no diagnóstico de doenças relacionadas e na melhoria da saúde dos indivíduos (PERERA et al., 2016). Estudos sobre o sequenciamento do gene 16S ribossomal de bactérias e metagenômica mostram que é possível mapear os sítios anatômicos do ser humano com estudos extensivos sobre a interação dos microrganismos e o ser humano (LUKE K URSELL, JESSICA L METCALF, LAURA WEGENER PARFREY, 2012).

Estudos metagenômicos (análise genômica da comunidade de microrganismos de um determinado ambiente por técnicas independentes de cultivo), no âmbito da saúde da mulher, mais especificamente de gestantes têm evidenciado relevantes descobertas na relação microbioma e gestação (NURIEL-OHAYON; NEUMAN; KOREN, 2016).

A gravidez é um processo biológico natural que envolve mudanças simultâneas em prol da saúde da mãe e recém-nascido, como uma série de alterações imunológicas, fisiológicas, hormonais e metabólicas. Essas mudanças são necessárias para o desenvolvimento normal do feto e para o início do trabalho de parto em tempo hábil e parto bem-sucedido. Embora algumas das alterações hormonais e metabólicas associadas à gravidez sejam conhecidas há décadas as mudanças dramáticas na composição do microbioma que ocorrem durante a gestação recentemente (DI SIMONE et al., 2020; FETTWEIS et al., 2019; OHAYON et al., 2016).

Por isso, analisar a composição da microbiota, os metabólitos produzidos e seus impactos na vida do recém-nascido tem sido de extrema importância. Pesquisas levantam hipóteses que a microbiota materna tem influência no período pré e pós-natal. Complicações

durante a gestação podem ocorrer por diversos fatores, como por exemplo o parto prematuro, que possui uma alta taxa de mortalidade, anualmente quase um milhão de recém-nascidos vão a óbito por complicações (DI SIMONE et al., 2020).

Com intuito de aprimorar novas estratégias profiláticas e tratamento, estudos com o uso de prebióticos e probióticos ganham destaque nessa área, já que resultados promissores demonstram efetividade do uso ao longo da gestação, impactando diretamente na saúde do recém-nascido (KRISTIN SOHN AND MARK A. UNDERWOOD, 2017).

Os microrganismos têm capacidade de modular a microbiota humana, podem reduzir o pH intestinal, competir por nutrientes, secretar compostos com capacidades antimicrobianas, entre outras funções. Probióticos são microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem um benefício à saúde ou contribuem para o equilíbrio da microflora do hospedeiro, os prebióticos são componentes alimentares não digeríveis que nutrem probióticos e bactérias saudáveis e os simbióticos são combinações de probióticos e prebióticos (BALDASSARRE et al., 2018; KRISTIN SOHN AND MARK A. UNDERWOOD, 2017).

## 2 JUSTIFICATIVA

Nesta revisão, descrevemos as alterações microbianas pronunciadas que ocorrem na gestação, bem como uma visão geral dos habitats alterados nesse processo. Além disso, retratamos que as mudanças no microbioma vaginal materno estão profundamente ligadas ao estado fisiológico, imunológico, a etnia, entre outras associações se desenvolvem ao longo da gestação.

Além disso, estudos genéticos sobre a saúde da mulher, mais especificamente da mulher grávida, visto que, no período gestacional ocorrem inúmeras mudanças fisiológicas, metabólicas e principalmente na microbiota. Analisar sua composição, metabólitos produzidos e o impacto na vida do recém-nascido é de extrema importância (NURIEL-OHAYON; NEUMAN; KOREN, 2016).

Dessa forma, compreender o papel do microbioma durante a gestação, desenvolvimento inicial do recém-nascido, relacionado saúde e doença, é de grande importância para abrir novos caminhos de pesquisa. Bem como, possuir uma melhor compreensão da interação dos microrganismos com o ser humano (COELHO et al., 2021; DI SIMONE et al., 2020; FETTWEIS et al., 2019).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

Realizar uma revisão da literatura sobre a composição da microbiota materna revisando brevemente microbiota intestinal e oral, mas analisando a microbiota vaginal e suas implicações na saúde materno-infantil.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Sintetizar sobre a composição da microbiota materna, enfatizando as modulações que ocorrem durante a gestação na microbiota vaginal;
- Verificar as alterações na microbiota vaginal e implicações clínicas materno-infantil;
- Identificar as atribuições da disbiose durante a gestação;
- Analisar o uso dos probióticos no pré-natal e pós-natal.

## 4 METODOLOGIA

Este trabalho baseia-se numa revisão bibliográfica narrativa acerca da microbiota materna, com enfoque nas alterações que ocorrem na microbiota vaginal ao longo da gestação.

Tendo como base os objetivos definidos, dirigiu-se à pesquisa bibliográfica de artigos científicos e outras publicações, em fontes de pesquisa científicas, portais dos periódicos Capes, Scielo Brasil, PubMed, Google acadêmico.

Foram incluídos na revisão bibliográfica estudos relacionados com os objetivos específicos propostos, bem como o interesse para o tema, artigos científicos, estudos escritos em inglês, português e espanhol, que trouxeram evidências relevantes para o tema dos quais foi possível retirar dados que deram origem à escrita do trabalho.

Foram excluídos deste estudo, artigos científicos que envolveram aspectos de pesquisa básica que saem da linha traçada para o trabalho, artigos com temas específicos que fogem dos objetivos específicos.

As palavras-chave utilizadas para pesquisa, foram: Microbiota; Microbiota Materna; Microbiota Intestinal; Microbiota Vaginal; Microbiota Oral; Táxons; Microbioma; Materno-infantil; Parto prematuro; Imunidade; Recém-nascido; Prebióticos; Probióticos

## 5 REVISÃO NARRATIVA

As comunidades microbianas desempenham papéis fundamentais na promoção da homeostase vaginal e na prevenção da colonização de bactérias patogênicas, sendo que, muitos fatores influenciam na estabilidade da microbiota vaginal e a composição flutua em função da idade, etnia, gravidez, infecções, comportamentos sexuais e exposição a antimicrobianos, influenciando na prevalência das comunidades e, conseqüentemente, no aumento da suscetibilidade às infecções vaginais (HUANG et al., 2014; MOOSA et al., 2020).

O Projeto Microbioma Humano foi o primeiro estudo que incluiu marcadores e indicadores metagenômicos nos diferentes habitats corporais, neste estudo se reconheceu a diversidade das comunidades microbianas, além de estabelecer pela primeira vez relações significativas das alterações no microbioma vaginal com etnia/raça. A partir deste estudo outros autores utilizaram seu catálogo genômico como parâmetros gerais. Na mesma época desenvolveram técnicas de análises filogenéticas moleculares bacterianas comparativas para mulheres grávidas (AAGAARD et al., 2012; HUTTENHOWER et al., 2012).

A aquisição do microbioma vaginal ocorre logo após ou durante o nascimento, sendo primeiramente influenciado pelo tipo de nascimento. No parto vaginal o recém-nascido é exposto a uma variedade de microrganismos, incluindo aqueles encontrados durante a passagem pelo canal de parto da mãe, como: *Lactobacillus*, *Prevotella* ou *Sneathia* spp., já no parto cesáreo o bebê fica exposto a comunidades microbianas semelhantes à habitadas na pele da mãe, dominadas por *Staphylococcus*, *Corynebacterium* e *Propionibacterium* spp. (KRISTIN, et al., 2017; MOOSA et al., 2020).

Desde sua descoberta em 1892 por Gustav Doderlein, os lactobacilos são considerados habitantes dominantes das comunidades vaginais e decisivos para saúde vaginal, porém não podem ser considerados únicos para manutenção da homeostasia do ambiente, visto que, essa microbiota sofre variações, existindo microbiotas formadas sem a dominância de *Lactobacillus* spp. Os principais fatores associados são relacionados com descendência, sendo ela afro-americana, hispânica, latina, que aparentemente, possuem uma microbiota com uma gama diversificada de bactérias dos gêneros: *Atopobium*, *Corynebacterium*, *Anaerococcus*, *Peptoniphilus*, *Prevotella*, *Mobiluncus*, *Gardnerella* e *Sneathia*. Bactérias que geralmente estão associadas a um estado disbiótico ou de doença em mulheres com prevalência de *Lactobacillus* spp (HUANG et al., 2014; MESA et al., 2020).

## 5.1 ALTERAÇÕES DO MICROBIOMA MATERNO NA GRAVIDEZ

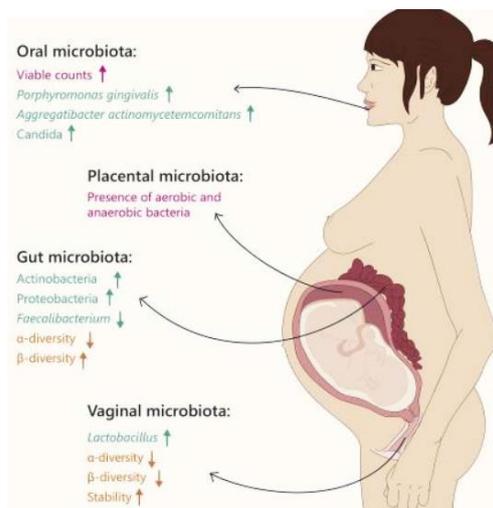
A gestação é um processo biológico notável, nessa fase a mulher transita por um período único, volátil e dinâmico na sua anatomia, fisiologia, funções metabólicas e imunológicas, que estão focadas em promover o desenvolvimento saudável do feto. A composição da microbiota materna é influenciada por vários aspectos, como: etnia, idade, hábitos de vida, ingestão de antimicrobianos, suplementos e fatores ambientais. Seu contato com o bebê ajuda a colonização inicial, que é de suma importância para o desenvolvimento saudável do recém-nascido (AMIR et al., 2020; DI SIMONE et al., 2020; DIGIULIO et al., 2015; MESA et al., 2020; ROBERTSON et al., 2019).

Estudos mais recentes demonstram que a microbiota materna tem forte influência no período pré e pós-natal, sua colonização começa desde o útero. Historicamente, presumiu-se que o ambiente uterino fosse estéril, mas atualmente muitos cientistas levantam fortes evidências sobre a presença de bactérias em amostras de placenta, líquido amniótico e cordão umbilical. A transmissão vertical de bactérias da mãe para o bebê contribui para o desenvolvimento da microbiota fetal (DI SIMONE et al., 2020; NYANGAHU; JASPAN, 2019).

Segundo Di Simone e colaboradores e Nyangahu & Jaspán, a microbiota materna tem influência sobre o crescimento de bactérias intestinais do recém-nascido, estimulando a função e o desenvolvimento da imunidade neonatal. A microbiota está envolvida em diversos processos imunológicos, como expansão de células T, desenvolvimento e função dos macrófagos. Para ilustrar essa teoria, analisou-se ratas grávidas com *Escherichia coli*, bactéria que pode modificar os níveis da imunidade inata materna e que evidenciou afetar também o bebê. Esse estudo propôs que os microrganismos do intestino materno desempenham papel na regulação do sistema imunológico do recém-nascido, assim qualquer alteração materna pode levar a possíveis consequências para o feto, bem como à prematuridade (DI SIMONE et al., 2020; NYANGAHU; JASPAN, 2019).

Na figura 1 as principais mudanças fisiológicas encontradas durante a gestação numa visão geral da microbiota materna, evidenciando alguns habitats específicos que mais são influenciados nesse processo. (OHAYON et al., 2016).

Figura 1 – Mudanças no microbioma durante a gestação.



Legenda: Sendo que mudanças gerais (rosa); mudanças na taxonomia específica (verde) e diversidade da comunidade (laranja)

Fonte: OHAYON et al., (2016).

O parto prematuro é uma complicação gestacional associada a quase um milhão de recém-nascidos a cada ano. Vários fatores são associados à sobrevivência do recém-nascido, desde o seu peso ao nascer, até as condições da UTI Neonatal (BRASIL, 2015). Em 2015, 193 países se reuniram para elaborar os objetivos e metas para o desenvolvimento sustentável mundial. Dentre as dezessete metas propostas, a terceira intitulada ‘Saúde e bem-estar’, diz “Até 2030, reduzir a taxa de mortalidade materna global para menos de 70 mortes por 100.000 nascidos vivos”. Além de, reduzir as mortes evitáveis de recém-nascidos essas medidas implicam diretamente na saúde e bem-estar da mãe e do bebê. O parto prematuro é uma complicação comum na gravidez, atualmente uma em cada 10 gestações, mais de uma acarreta parto prematuro, totalizando cerca de 15 milhões de bebês afetados mundialmente (HYMAN et al., 2014; BRASIL, 2015).

No Brasil, segundo o Ministério da Saúde nascem em média 340 mil bebês prematuros por ano, sendo 931 por dia ou 6 prematuros a cada 10 minutos. O Brasil possui uma taxa de prematuridade de cerca de 12%, se igualando os Estados Unidos, mas em relação aos países europeus, a médica é quase o dobro. Aproximadamente 25% dos partos prematuros estão associados às invasões ocultas microbianas pela cavidade amniótica. Em estudos do líquido amniótico foram encontradas sequências do 16S ribossomal (rRNA) de espécies bacterianas vaginais, intestinais e orais conhecidas (DIGIULIO et al., 2015; BRASIL, 2015).

O trato gastrointestinal humano contém uma comunidade bacteriana abundante e diversa, onde habitam milhões de microrganismos, fazendo desta a microbiota mais populosa e complexa do corpo humano. As bactérias intestinais são as principais reguladoras da digestão ao longo do intestino, já bactérias comensais desempenham um papel importante na extração, síntese e absorção de nutrientes e metabólitos, que incluem: ácidos biliares, aminoácidos, vitaminas, ácidos graxos de cadeia curta. Além disso, a microbiota intestinal tem papel fundamental na resposta imune contra a colonização de bactérias patogênicas. As bactérias intestinais desenvolvem muitos processos de competição para prevenir a colonização anormal, como: metabolismo de nutrientes, modificação do pH, secreções de peptídeos antimicrobianos e efeitos nas vias de sinalização celular (RINNINELLA et al., 2019; YOUNG, 2013).

A microbiota intestinal é composta por bactérias que são divididas taxonomicamente de acordo com filos, classes, ordens, famílias, gêneros e por fim, espécies. Os filos mais dominantes são os Firmicutes, Bacteroidetes e Actinobacteria, sendo que destes, apenas dois (Firmicutes e Bacteroidetes) representam 90% da composição geral da microbiota intestinal saudável. O filo Firmicutes é composto por mais de 200 gêneros, porém os que se destacam são: *Lactobacillus*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus* e *Ruminococcus*, dentre eles o gênero *Clostridium* representa 95% do Filo. Já os Bacteroidetes consistem em dois gêneros predominantes: *Bacteroides* e *Prevotella*. O filo Actinobacteria é consideravelmente menos abundante que os outros e é representado majoritariamente pelo gênero *Bifidobacterium* (RINNINELLA et al., 2019).

Durante a gestação ocorrem mudanças significativas da microbiota intestinal, no primeiro trimestre de gestação, a composição básica se assemelha à de mulheres não grávidas saudáveis. Porém, a partir do segundo semestre, a sua formação é alterada drasticamente, juntamente com mudanças fisiológicas e metabólicas como aumento do peso corporal, mudança na dieta e aumento da glicemia materna em prol do desenvolvimento fetal, além do aumento da resistência à insulina e da tolerância imunológica do feto (DI SIMONE et al., 2020; OHAYON et al., 2016).

Neste período, ocorre aumento na abundância de certos filos, como Actinobacteria e Proteobacteria, bem como uma redução na riqueza individual desse habitat. Além disso, os níveis de *Faecalibacterium*, uma bactéria produtora de butirato com atividades anti-inflamatórias, ficam consideravelmente diminuídas no terceiro trimestre da gravidez, no entanto ocorre aumento dos níveis de Bifidobactérias e Proteobactérias que são produtoras de ácido láctico (DI SIMONE et al., 2020; MESA et al., 2020).

Recentemente, Barret e colaboradores analisaram a microbiota intestinal materna no início da gravidez, comparando uma dieta onívora com uma vegetariana. Em mulheres que consumiram dieta vegetariana foi visto um aumento bacteriano envolvido na síntese lipídica, sugerindo uma alteração da fermentação e presença de espécies bacterianas produtoras de grandes quantidades de ácidos graxos de cadeia curta (Classe II). Uma dieta rica em vegetais com baixo consumo de proteínas e lipídios animais permite o crescimento de bactérias, que degradam as glicoproteínas do tipo mucina que recobrem a camada mucosa intestinal. Por outro lado, uma dieta europeia rica em proteínas e lipídios de animais está associada aos *Bacteroides*, que produzem energia a partir de proteínas e carboidratos (BARRETT et al., 2018; DI SIMONE et al., 2020).

A cavidade oral tem a segunda maior e diversa microbiota, perdendo apenas para o intestino, ela abriga mais de 700 espécies de bactérias. A boca com seus vários nichos é um habitat excepcionalmente complexo, onde microrganismos colonizam as superfícies duras dos dentes e os tecidos moles da mucosa oral. A conformação adotada por essa microbiota fornece uma diversidade surpreendente para as funções proteicas, bem como um ambiente ideal para o crescimento de microrganismos a temperatura média da cavidade oral é de 37°C sem alterações significativas, proporciona às bactérias um ambiente estável para sobreviver. A saliva também tem um pH estável de 6,5–7, favorável para a maioria das espécies de bactérias, mantendo-as hidratadas e servindo como meio de transporte de nutrientes para os microrganismos (NIMISH; REVATI, 2021; NURIEL-OHAYON; NEUMAN; KOREN, 2016).

Foi constatado por Nuriel-ohayon e colaboradores, durante à gravidez, que as mudanças no estado imunológico desempenham um aumento na comunidade bacteriana oral, sendo mais significativo no início da gestação. Alguns gêneros de bactérias se sobressaem, como: *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* e *Candida*, sendo que os dois últimos apresentam um aumento durante o segundo e terceiro trimestre (NURIEL-OHAYON; NEUMAN; KOREN, 2016).

Usando técnicas de cultivo e reação de cadeia polimerase (PCR) foi possível identificar microrganismos no líquido amniótico e no sangue de cordão umbilical em mulheres com complicações na gestação. Atualmente, tem sido explorada a hipótese do eixo oral-placentário, essa teoria compara a composição de ambas as microbiotas, que bactérias originalmente orais se encontravam na placenta. (AMIR et al., 2020; NURIEL-OHAYON; NEUMAN; KOREN, 2016).

O filo dominante na placenta foi Proteobacteria e generosas espécies principais, foram: *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella* spp e *Porphyromonas gingivalis*. Semelhanças entre as microbiotas oral e placentária sugerem que as bactérias originalmente orais podem sofrer disseminação hematológica e colonizar outras áreas do corpo. Existem relatos sobre doenças periodontais em grávidas que levaram ao parto prematuro. (COBB et al., 2017; OHAYON et al., 2016).

Um estudo de caso de um natimorto a termo incomum após gengivite materna encontrou *F. nucleatum* presente na placenta e no bebê, que se originou da placa subgengival materna. Descobriu-se que Fap2 de *F. nucleatum* é uma hemaglutinina e adesina sensível à galactose que contribui para a virulência de *F. nucleatum* para evasão da vigilância imunológica do hospedeiro e colonização bem-sucedida na placenta (COPPENHAGEN-GLAZER et al., 2015; HAN et al., 2010).

A microbiota vaginal é extremamente vasta e mutável ao longo da vida reprodutiva da mulher, da puberdade à menopausa, possuindo variações hormonais durante os ciclos menstruais. Um trato reprodutivo saudável de uma mulher não grávida é caracterizado por uma prevalência de *Lactobacillus*, o qual desempenha funções, sendo uma das principais, ativar o metabolismo do glicogênio. Esse metabólito produzido por células epiteliais é transformado em ácido láctico, que regula o pH vaginal, tornando-o ambiente desfavorável para o crescimento de bactérias patológicas. Porém, em microbiotas com alta diversidade, como observado na vaginose bacteriana ocorre aumento dos índices de infecções sexualmente transmissíveis, TPP e doença inflamatória pélvica (DI SIMONE et al., 2020; DIGIULIO et al., 2015; FETTWEIS et al., 2019).

Conforme estudos recentes, a composição da microbiota vaginal materna possui um impacto significativo e específico para risco de TPP. Algumas complicações obstétricas podem ser relacionadas com o tipo de população. Segundo Ravel e colaboradores, há diferenças significativas da composição microbiológica entre mulheres com descendência europeia e mulheres afro-americanas. Mulheres afrodescendentes são menos propensas a exibir lactobacilos vaginais, frequentemente têm predominância de *Lactobacillus crispatus* e são mais propensas a exibir maior diversidade microbiana vaginal quando comparadas com mulheres de descendência europeia que tendem a abrigar uma microbiota dominada por *Lactobacillus* (DI SIMONE et al., 2020; FETTWEIS et al., 2019).

O avanço da biologia molecular contribuiu para caracterização de comunidades bacterianas não baseadas em cultura, em que análises de PCR de líquido amniótico detectou

45% de bactérias com táxons não identificados que tinham cultura previamente negativa. Segundo uma descoberta de Ravel e colaboradores, que analisaram microbiotas de diferentes locais do corpo de mulheres grávidas a presença de cinco comunidades distintas. Elas diferem tanto pelas espécies dominantes de *Lactobacillus* quanto pela composição geral da comunidade. Quatro delas se mostraram com predominância de *Lactobacillus* de diferentes espécies, enquanto uma, apresentou uma microbiota variada, pobre de *Lactobacillus* caracterizando uma associação forte com o parto prematuro (DIGIULIO et al., 2015; HYMAN et al., 2014).

## 5.2 MICROBIOMA MATERNO NO TRABALHO DE PARTO PREMATURO

Uma gestação bem-sucedida dura em média de 37 a 42 semanas, qualquer bebê nascido antes é considerado prematuro, porém existe uma classificação para essa prematuridade. Os bebês com menos de 28 semanas de gestação são considerados extremamente prematuros, por seu estado de saúde frágil, enquanto recém-nascidos de 28 – 34 semanas são chamados de pré-termo e os que nascem entre 32 a 37 e 6 dias de gestação são ditos prematuros tardios (BRASIL, 2015). É fato que o nascimento prematuro é uma síndrome causada por múltiplos processos patológicos, como: complicações gestacionais, infecções por microrganismos, anemia, entre vários outros fatores. Mas atualmente existem estudos que relacionam a disbiose materna em determinadas microbiotas, com processos patológicos que podem desencadear o trabalho de parto prematuro (TPP) (FETTWEIS et al., 2019).

Com o avanço da tecnologia e dos estudos sobre o tema começou um interesse maior entre as mudanças nas comunidades microbianas e seus impactos na gestação, principalmente as relações e diferenças entre o parto prematuro e parto a termo. Sendo assim, Richard W. Hyman e seus colaboradores, em 2014, começaram um dos primeiros estudos de coorte prospectivo para correlacionar o TPP com o microbioma vaginal durante à gravidez. Esse estudo utilizou mulheres não grávidas como controle, ressaltando a diferença dos microbiomas em relação as etnias das mulheres. Os resultados também demonstraram relações positivas entre a diversidade das comunidades microbianas do período gestacional em relação ao trabalho de parto e salientaram a importância das variáveis local. (BÄCKHED et al., 2015; HYMAN et al., 2014).

### 5.2.1 ETNIA

Levando em consideração as diferenças entre as etnias e suas influências no parto prematuro, Molly J. Stout e colaboradores, realizaram um estudo de caso-controle dentro de um coorte prospectivo de mulheres de gravidez única com predominância de mulheres afro-americanas, onde apresentavam uma taxa de natalidade pré-termo expressiva de 31%. Ao analisar seus dados encontraram uma diferença na diversidade alfa, que tem como função medir a diversidade geral dada pelo número de espécies em um mesmo habitat. (FETTWEIS et al., 2019; MOLLY J. STOUT et al., 2017).

No primeiro e segundo trimestres, porém, quando analisado a diversidade beta (utilizada para quantificar diferentes espécies bacterianas em diferentes habitats) foram sugestivos para maior instabilidade apenas no terceiro trimestre, sugerindo relação entre a instabilidade bacteriana e parto prematuro. No levantamento dos dados de predominância de táxons, independentemente do tipo de parto ou raça, todos apresentavam predominância de *Lactobacillus*, sendo principalmente *L. crispatus* e *L. iners*. Neste estudo, a predominância dessas espécies não conferiu proteção ou prejuízo em qualquer trimestre (MOLLY J. STOUT, et al., 2017).

Os dados levantados por Molly J. Stout e colaboradores se associaram a outros autores, Digiulio e colaboradores encontraram ausência de alterações no microbioma vaginal durante a gestação. Apesar das diferenças na população alvo entre os artigos, os resultados foram semelhantes quando relacionaram a pontuação de diversidade de Shannon (índice usado para medir a diversidade em dados categóricos, fornecendo uma ideia do grau de incerteza em prever os resultados), que se apresentaram relativamente baixas em ambos os artigos. Outra concordância entre os resultados ocorreu com Romero e colaboradores, segundo seus dados não encontraram nenhum filotipo bacteriano específico ao nascimento prematuro, enquanto Molly J. Stout e colaboradores, não encontraram marcadores individuais significativos para o nascimento prematuro (DIGIULIO et al., 2015; MOLLY J. STOUT, et al., 2017; ROMERO et al., 2014).

Outra conexão com a microbiota vaginal, foi descrita por Stout e colaboradores, afirmando que mulheres com TPP quando comparadas com mulheres de partos a termo apresentaram uma significativa diminuição na diversidade, riqueza e uniformidade das comunidades microbianas entre o primeiro e terceiro trimestre. Outros indícios dessa teoria foram relatados por Fettweis e colaboradores, mencionando a associação dos táxons

correspondentes às infecções por vaginose bacteriana diminuídos, enquanto a prevalência de *L. crispatus* se mostrou protetora contra parto prematuro (FREIDA BLOSTEIN et al., 2020).

Analisando as intercorrências entre etnias e parto prematuro, Freida Blostein e colaboradores, realizaram um estudo com mulheres latinas, no Peru, onde encontraram três principais tipos diferentes de CST (tipo de estado de comunidade, do inglês community state types) na modelagem multinomial de Dirichlet (considerada uma distribuição discreta multivariada com parâmetros vetoriais). O primeiro CST demonstrou ser mais diverso; o segundo apresentou dominância por uma espécie de *Lactobacillus*, que comparando informações de sequências biológicas primárias foi identificado possivelmente como sendo *L. acidophilus* ou *L. crispatus* e o terceiro CST dominado por *L. iners*. Quando analisado em conjunto os CST não demonstraram relações com parto prematuro, mas quando foi estratificado por tempo de avaliação do microbioma, ocorreu associações com comunidades de *Lactobacillus* e o parto prematuro. Reforçando a hipótese de que os tipos de comunidades dominadas por *Lactobacillus* não são indicadores universais de um microbioma vaginal saudável em todas as populações (FREIDA BLOSTEIN, et al., 2020).

Os tipos de comunidades microbianas vaginais encontrados por Freida Blostein são semelhantes aos relatados em outros estudos, incluindo comunidades dominadas por espécies de *Lactobacillus* e comunidades mais diversas. As mulheres peruanas têm microbiota vaginal mais semelhante às mulheres afro-americanas e hispânicas dos Estados Unidos do que às mulheres brancas ou asiáticas. O estudo não encontrou associação entre comunidades vaginais dominadas por *Lactobacillus* e TPP, sugerindo uma associação protetora entre comunidades vaginais dominadas por *Lactobacillus* e o TPP (BLOSTEIN et al., 2020; ROMERO et al., 2014).

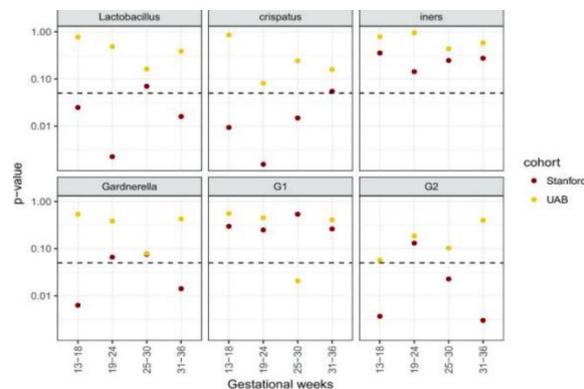
Em uma coorte principalmente afro-americana, Romero e colaboradores não relataram associações de CSTs vaginais entre mulheres a termo e pré-termo. Em um estudo de Digiulio e colaboradores em 2015, realizaram um estudo longitudinal onde encontraram os seguintes resultados: Associação com TPP e menor abundância de *Lactobacillus* e maior abundância de *Gardnerella* (DIGIULIO et al., 2015; ROMERO et al., 2014a).

### 5.2.2 *Lactobacillus spp* e *Gardnerella spp*

Callahan e colaboradores em 2017, testaram os achados de Digiulio e colaboradores com dois novos estudos de coortes: população de baixo risco e de alto risco dos EUA. Com intuito de refinar as associações encontradas, foram usados novos métodos: PCR e bioinformática que determinam a sequência exata de dados de amplicon (pedaço de DNA ou RNA do gene 16S rRNA amplificado por PCR a partir de DNA genômico extraído de esfregaços vaginais). Logo, com a nova metodologia as associações entre gêneros de *Lactobacillus* spp. e *Gardnerella* levam a pensar em possíveis marcadores para risco de parto prematuro. Os autores deste estudo montaram um modelo ecológico simplificado da microbiota vaginal, composto por três táxons principais *G. vaginalis*, *L. crispatus* e *L. iners* (CALLAHAN et al., 2017).

Ao analisar separadamente, *G. vaginalis* se correlacionou com resultados adversos à saúde, ou seja, parto prematuro e vaginose bacteriana sintomática. O estudo relatou que o ganho da função patológica de *Gardnerella* e TPP pode estar relacionado a uma resposta imune baixa, tendo uma perda da função protetora de *L. crispatus*. Embora *Gardnerella* apresente cerca de nove variantes, dentro do estudo apenas as variantes G1, G2 e G3 foram analisadas pela sua abundância. Apesar dessas variantes diferirem apenas em alguns nucleotídeos, quando feito o mapeamento filogenético de genoma completo foi possível ver as que se diferiam em “genovares” significativamente diferentes dentro do gênero, sendo assim apenas a variantes G2 foi associada com TPP. (CALLAHAN et al., 2017; DIGIULIO et al., 2015).

Figura 2 - Associação estatística entre TPP e frequências médias de *Gardnerella* e *Lactobacillus* durante semanas gestacionais, bem como as duas variantes de subgênero mais abundantes de cada.



Fonte: Callahan et al., (2017)

Nesta imagem é possível analisar que as amostras de Stanford e UAB que ficam dentro de certas janelas de tempo da gravidez, esses dados foram testados pelo teste unilateral dos pontos de Wilcoxon (teste não paramétrico usado para determinar as amostras independentes foram selecionadas a partir de populações com a mesma distribuição). Sendo assim, os dados coletados reafirmaram a coexistência de *Gardnerella* com *L. iners* dentro do início do segundo trimestre (13-18 semanas) levando a hipótese dessa espécie contribuir para efeitos adversos à saúde (CALLAHAN et al., 2017).

Em uma análise mais detalhada sobre as espécies de *Lactobacillus* mais predominantes nas microbiotas de mulheres grávidas, Ljubomir Petricevic e colaboradores encontraram uma predominância de 85% de *L. iners* nos casos de TPP em relação apenas 16% dos casos em parto a termo. O papel protetor dos *Lactobacillus* no geral é bem estabelecido, já que conseguem inibir o crescimento de microrganismos vaginais conhecidos por causar infecção vaginal. Porém, quando analisadas cepas únicas, observamos surpreendentemente que *L. iners* sozinho é uma parte dominante da microbiota vaginal na fase de transição entre normal e anormal que pode predispor ao desenvolvimento de uma microbiota vaginal anormal. Logo, o artigo salienta que é possível afirmar que a presença de *L. iners* pode acelerar alguns mecanismos associados ao parto prematuro (PETRICEVIC et al., 2014).

Outro estudo relacionado com infecções do trato vaginal, evidenciou a vaginose bacteriana, uma condição clínica comum relacionada ao aumento dramático da diversidade da microbiota com a predominância de espécies de *Lactobacillus*, que conseqüentemente se relaciona com parto prematuro ( ABDELMAKSOU D et al., 2016; CALLAHAN et al., 2017).

Abdelmaksoud e colaboradores tiveram algumas espécies de *Lactobacillus* evidenciadas como: *L. crispatus*, *L. jensenii* e *L. iners*. As primeiras espécies tiveram resultados benéficos para saúde da microbiota vaginal, já que produzem ácido láctico e outros compostos que são inibidores potentes de espécies bacterianas associadas a vaginose bacteriana elas possuem capacidade de codificar enzimas lactato desidrogenase, em especial L-lactato e D-lactato para *L. crispatus* e D-lactato desidrogenase e L-lactato desidrogenase para *L. jensenii*. Essas enzimas apresentam capacidade bactericidas e bacteriostáticas contra bactérias patogênicas. Porém, quando analisado *L. iners* sozinho pode-se relacionar com vaginose bacteriana e complicações no parto. Logo, esse estudo relacionou que diferentes cepas que produzem ácido láctico podem afetar a capacidade de prevenção de complicações gestacionais (ABDELMAKSOU D, et al., 2016).

### 5.2.3 Técnicas de previsão de Trabalho de Parto Prematuro

M. Haque e colaboradores realizaram um estudo com intuito de compreender e investigar diferenças temporais entre estruturas microbianas vaginais em mulheres grávidas em vários estágios da gravidez. Para compreender melhor os primeiros sinais de um TPP, foi realizado uma análise sistemática de quatro outros estudos anteriores recentes. Os resultados obtidos neste estudo utilizaram uma nova métrica (TCS – inclinação da composição taxonômica, do inglês Taxonômico Composition Skew), revela ser possível prever com precisão o resultado de parto prematuro, no primeiro semestre de gestação. Para estabelecer estes resultados foi utilizado o Coeficiente de correlação de Mathews (MCC), considerada uma medida que captura tanto a especificidade quanto a sensibilidade, em um valor que melhor separa as classes comparadas. Além disso ele utiliza várias medidas de diversidade e desigualdade, como: TCS, Shannon, Simson, Chao1, Ginie, para medir a diferenciação entre as amostras do microbioma vaginal em partos a termos e pré-termos (HAQUE et al., 2017).

Logo, com as medidas de diversidade e desigualdade avaliadas obtêm valores MCC positivos. Isso indica claramente diferenças significativas (na diversidade taxonômica) entre as amostras de microbioma vaginal obtidas de mulheres com resultados de termo ou pré termo, sendo observadas mais pronunciadamente no primeiro trimestre gestacional (durante 15 - 20 semanas), avanço do tempo de gestação esses valores regridem progressivamente e mantem uma constância. Esse trabalho levou como inspiração os altos dados de mortalidade infantil e foi pensado como uma medida preventiva para esses resultados (DIGIULIO et al., 2015; HAQUE et al., 2017; HYMAN et al., 2014; ROMERO et al., 2014a, 2014b).

Pensando na previsão do risco de parto prematuro, o estudo de Jennifer M. Fettweis e colaboradores, focaram em uma população com altos índices de parto prematuro, mulheres de ascendência predominantemente africana. O estudo relacionou a diminuição da abundância microbiana com casos de TPP. Sendo assim, considerando que um resultado adverso da gravidez pode ser causado pela ascensão de microrganismos patogênicos, essa tendência sugere que a composição do microbioma no início da gravidez pode ser útil na previsão de resultados adversos. Já ocorreram estudos relacionados ao tema, sendo assim foi desenvolvido um modelo de prova de conceito que sugere que a presença de *Prevotella* cluster 2, *S. amnii* e o início da gravidez pode ser útil para a previsão de risco para TPP, particularmente em casos de populações alto risco (FETTWEIS et al., 2019).

Com avanço dos estudos sobre técnicas para prever o TPP, sabe-se que dentro da microbiota ocorre uma interação delicada entre vários fatores, como: etnia, genética e

mediadores imunológicos. Estudos recentes descreveram que durante a gestação ocorre alteração das citocinas vaginais, porém nunca foram relacionadas com a microbiota vaginal. Sendo assim, Manoj Kumar e colaboradores, analisaram o perfil da microbiota de mulheres asiáticas correlacionando os níveis vaginais de citocinas com a microbiota e os possíveis resultados na gravidez. Neste estudo foram analisadas nove citocinas, incluindo: IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, GM-CSF, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$  e sua correlação com partos a termo e pré-termo. Ao longo dos trimestres foram identificadas diferenças nos níveis de interleucinas, IL-4 e IFN- $\gamma$  foram menores no grupo pré-termo em comparação com mulheres que tiveram parto a termo, e isso ficou evidente a partir do primeiro trimestre da gravidez. Também observamos que os níveis vaginais de IL-6 e IL-8 aumentaram significativamente durante o terceiro trimestre ou antes do parto no grupo TPP. O aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-8, IL-6 e TNF- $\alpha$ , foi relatado anteriormente por Fettweis e colaboradores, prevendo um papel na indução do parto (FETTWEIS et al., 2019; KUMAR et al., 2021).

Ao reunir as principais espécies prevalentes na microbiota vaginal para associar positivamente ou negativamente com os resultados encontrados das citocinas e os próprios táxons, na análise teve diferenciação dos grupos termo e pré-termo. Para os casos de pré-termo, foram relacionados positivamente *Finegoldia* e IL-2 e IL-4 apresentando um perfil de resposta imune Th2, susceptibilidade com grupo de TPP, enquanto a abundância de *L. crispatus* e *L. gasseri* foi negativa para esse grupo (KUMAR et al., 2021).

Enquanto *P. buccalis* e outros táxons conhecidos por estarem associados à disbiose foram negativamente correlacionados com as citocinas testadas, porém, utilizando uma análise integrativa no momento do parto, foi observado uma forte correlação positiva entre citocinas pró-inflamatórias como IL-1b (perfil de resposta imune inflamatória, inata e celular), IL-6 e IL-8 com *P. buccalis* e *Prevotella*. Logo, neste estudo, identificou-se uma assinatura da microbiota vaginal preditiva para TPP que foi detectável já no primeiro trimestre de gravidez, caracterizada por níveis mais elevados de *P. buccalis* e níveis mais baixos de *L. crispatus* e *Finegoldia*, acompanhados por níveis diminuídos de citocinas incluindo IFN $\gamma$ , IL-4 e TNF $\alpha$  (KUMAR et al., 2021).

Recentemente, Fettweis e colaboradores, observaram que os baixos níveis da citocina inflamatória vaginal CXCL10 foram relacionadas com espécies de *L. crispatus* e *L. iners* com risco aumentado de TPP indicando uma proporção de citocina e *Lactobacillus* como um possível marcador preditivo para TPP. No entanto, a diferença entre partos prematuros e a termo

não pode ser explicada apenas pela falta de espécies de *Lactobacillus*, uma vez que muitas mulheres dão à luz a termo, apesar da falta de espécies de *Lactobacillus*. Logo, as evidências encontradas sugerem que são necessários estudos mais específicos sobre o papel da microbiota vaginal no TPP (DI SIMONE et al., 2020).

### 4.3 COLONIZAÇÃO BACTERIANA NA INFÂNCIA

Pouco tempo atrás pensava-se que a colonização bacteriana iniciava apenas após o nascimento, no entanto, vários estudos trouxeram evidências de colonização intrauterina durante a gestação, ocorrendo transmissão vertical de comunidades microbianas da mãe para o bebê. As influências na colonização da microbiota infantil são diversas, sua modulação começa desde o útero e se estende ao momento do parto. Porém, o tempo gestacional é um fator a ser considerado, já que estudos comprovam diferença na colonização de bebês termos e pré-termos, sendo que a microbiota dos pré-termos apresentam ser altamente individual, instável e dinâmica (BARRETT et al., 2013; DUNLOP et al., 2015).

As trocas microbianas iniciais entre a mãe e o bebê no nascimento e logo após esse processo são fundamentais para a microbiota infantil, pois esses colonizadores precoces desempenham um papel muito importante no desenvolvimento do sistema imunológico do recém-nascido e a longo prazo na atividade e função da microbiota (BARRETT et al., 2013).

A microbiota vaginal materna contribui para a colonização do intestino do recém-nascido. A colonização intestinal inicial do bebê é muito importante para sua saúde inicial e a longo prazo. A transferência microbiana anormal inicial pode afetar o desenvolvimento do sistema imunológico, alergia e incidência futura de asma, contribuindo possivelmente com complicações pós-natais, incluindo sepse. Mulheres podem apresentar discordâncias na prevalência da microbiota durante o início do trabalho de parto, essas diferenças podem ser descobertas com intuito de fornecer um caminho para intervenções que possam melhorar a saúde materno-infantil (DOBLER et al., 2019; DUNLOP et al., 2015).

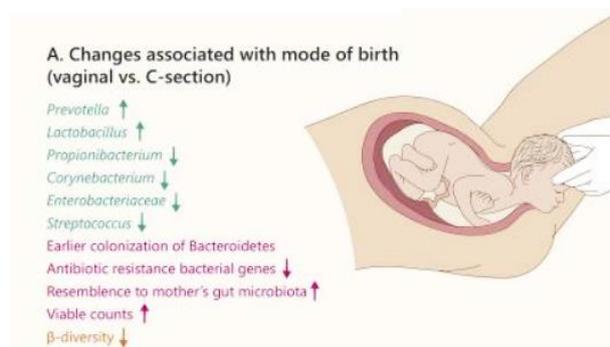
O modo de parto é considerado um momento crítico na colonização do recém-nascido, as primeiras bactérias a terem contato encontram um ambiente quase inóspito, sem muita resistência e acabam ganhando força para adentrar as microbiotas do bebê. Essa gama de microrganismos é fornecida naturalmente pelo canal vaginal da mãe, que apresenta um ecossistema fortemente colonizado. Porém, existe uma segunda via de nascimento, o parto

cesáreo, no qual o bebê tem o primeiro contato com o ecossistema da microbiota da pele da mãe, a qual apresenta diferença nas colonizações bacterianas (TRIBE *et al.*, 2018).

O parto cesáreo não é o resultado esperado numa gestação saudável, sendo considerado um processo anormal, tendo fortes influências na saúde materno-infantil, porém em alguns casos se torna necessário do ponto de vista médico devido às complicações maternas ou fetais. Os benefícios e riscos devem ser discutidos e avaliados de acordo com o cenário de cada mãe. Porém, no Brasil, esses procedimentos são utilizados em grande escala, fora dos parâmetros mundiais e com taxas acima das preconizadas pela OMS. Essa cultura impacta diretamente na saúde do recém-nascido, visto que, o parto cesáreo tem efeito na microbiota, essa alteração se associa a possíveis complicações médicas encontradas em bebês com parto cesáreo, a microbiota mais afetada pelo modo de parto é a microbiota intestinal pela diferença nas comunidades microbianas (SELMA-ROYO *et al.*, 2020; TRIBE *et al.*, 2018).

Segundos estudos o parto normal apresenta prevalência de colonização dos gêneros presentes na microbiota vaginal, como por exemplo: *Prevotella*, *Sneathia* e *Lactobacillus* e alguns gêneros prevalentes do intestino materno, que diferem nos indivíduos. Já bebês providos do nascimento cesáreo apresentam colonização de gêneros prevalentes na microbiota da pele materna e oral, como por exemplo: *Propionibacterium*, *Corynebacterium* e *Streptococcus*, além de possuírem colonização tardia dos gêneros Bacteroidetes e baixa diversidade alfa nos primeiros dois anos de idade. Na figura 2 é demonstrado as mudanças em relação ao tipo de nascimento (vaginal e cesáreo), além da mudança na taxonomia específica (verde), diversidade da comunidade (laranja) e mudanças gerais (rosa) (DUNLOP *et al.*, 2015; OHAYON *et al.*, 2016).

Figura 3 – Mudanças no microbioma do recém-nascido pelo tipo de parto.



Fonte: Ohayon *et al.*, 2016)

A microbiota vaginal é colonizada por um conjunto relativamente limitado de comunidades bacterianas, especialmente durante a gestação que ocorrem mudanças na

microbiota, normalmente deixando-a mais estável e menos diversa. A predominância por *Lactobacillus* é proposital para manutenção do baixo pH, já que alguns gêneros têm capacidade de produzir ácido láctico, inibidor de bactérias patogênicas. Sendo assim, MA Rasmussen e colaboradores, analisaram até que ponto ocorre a sucessão dessas bactérias no recém-nascido ( OHAYON *et al.*, 2016; RASMUSSEN *et al.*, 2020).

Foram coletadas amostras fecais e das vias aéreas dos recém-nascidos de uma semana de vida e analisadas as porcentagens de transferência, primeiramente se pensava que os táxons de maior abundância colonizariam maior parte da microbiota, porém durante o estudo essa hipótese foi negativamente relacionada (STOKHOLM *et al.*, 2016).

Os resultados obtidos foram um grande declínio da abundância de *Lactobacillus* no final da gestação/nascimento, esse processo culmina no aumento relativo da diversidade de táxons bacterianos, semelhante aos achados no intestino e vias aéreas neonatais, porém a microbiota vaginal prediz modestamente a microbiota da criança nos primeiros dias, sugerindo outras fontes de enriquecimento da microbiota (DOBLER *et al.*, 2019; RASMUSSEN *et al.*, 2020).

Pelos dados levantados no estudo de Jakob Stockholm e colaboradores a transferência vertical da mãe para o bebê ocorre majoritariamente no intestino das crianças quando comparado com as vias aéreas. Porém, não é possível afirmar que ocorreu a transferência de toda a estrutura da comunidade da amostra vaginal materna, apenas é possível analisar que táxons presentes na microbiota vaginal materna foram encontrados nos recém-nascidos respectivos de cada mãe (RASMUSSEN *et al.*, 2020; STOKHOLM *et al.*, 2016).

Levando em consideração que microrganismos específicos de alguns habitats são menos compartilhados entre a microbiota vaginal materna e o bebê em comparação com os microrganismos ubíquos, que são pertencentes da ordem Clostridiales (transferência para o intestino) e até certo ponto Enterobacteriales (para ambos os intestinos e vias aéreas) e Lactobacillales (transferência para o intestino), indicando apenas uma modesta influência da microbiota vaginal na prole (RASMUSSEN *et al.*, 2020).

A colonização do intestino do recém-nascido é influenciada por diversos fatores, como ambiente, dieta, contato com pessoas e primeiramente pelo tipo de parto. Os primeiros anos da criança são marcados por diversas mudanças ambientais e internas, como a maturação do sistema imunológico que influenciam a microbiota infantil. Backhed e colaboradores, estudaram as mudanças no intestino do bebê e encontram que 72% dos primeiros colonizadores do intestino de bebês de parto normal são espécies correspondentes das fezes de suas mães,

contraídas no momento do parto, quando comparado com parto cesáreo o índice fica em 41%, além desses fatores que afetam a composição, temos a administração de antimicrobianos (BÄCKHED *et al.*, 2015; NURIEL *et al.*, 2016).

A composição da comunidade vaginal varia de acordo com cada indivíduo, ancestralidade e complicações ao longo da gravidez, logo a maneira de colonização é notavelmente um processo único entre a mãe e o bebê. Um estudo realizado por Priscila Dobbler e colaboradores, analisou a interferência de mulheres brasileiras na comunidade vaginal no intestino do bebê. Sendo assim, o agrupamento desses táxons não é muito preciso, mas algumas taxas comuns de baixa frequência e abundância foram compartilhados entre eles, que foram: *Bacteroides*, *Clostridiales*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Pseudomonas lini* e *Prevotella copri*, esses foram os táxons compartilhados com maior abundância no intestino dos recém-nascidos, e que também estavam presentes na comunidade bacteriana vaginal materna (DOBBLER *et al.*, 2019; FETTWEIS *et al.*, 2019).

Sendo assim, esse estudo afirmou que ocorre transmissão de bactérias vaginais para o intestino do bebê, mas que devido ao aumento da diversidade no momento do parto os táxons encontrados possuem baixa semelhança e abundância ao longo da vida do recém-nascido. É imprescindível relatar a colonização de microrganismos ocorre de diversos locais do corpo materno, embora os presentes no intestino materno sejam mais persistentes que os demais (DOBBLER *et al.*, 2019).

O modo de parto modula a microbiota oral dos bebês até os três meses de idade, sendo assim, bebês nascidos de parto vaginal apresentam uma diversidade microbiana oral maior quando comparados com os nascidos de parto cesáreo até após seis meses do nascimento. Entre os gêneros mais prevalentes da microbiota colonizada por bactérias do trato vaginal, se destacam *Streptococcus* e *Lactobacillus*, enquanto em nascimento cesáreo os bebês apresentaram predominância de *Streptococcus mutans* quase 12 meses antes do que bebês nascidos por parto normal (HURLEY *et al.*, 2019; SELMA-ROYO *et al.*, 2020).

A microbiota oral dos bebês aparentemente possui influência direta das comunidades microbianas orais maternas, além de terem interferência do modo de alimentação, ambiente, dentição, familiares, esses fatores apresentam uma interferência maior na microbiota oral do que o modo de nascimento a longo prazo. O estudo detectou que a microbiota oral sofre influência pelo modo de nascimento efetivo apenas na primeira semana, após esse período é substituída por fatores externos (HURLEY *et al.*, 2019).

A microbiota de um bebê pré-termo possui uma alta variação interindividual, sendo frequentemente dominada por Proteobacteria e membros da ordem *Enterobacterales*, ela foi dominada por potencialmente gêneros patogênicos nas semanas 2 e 4, com *Enterobacterales* dominando ao invés dos gêneros comensais característicos *Bacteroides*, *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. Sendo assim, essa dominância relativa de bactérias potencialmente patogênicas pode aumentar o risco de infecção bacteriana em bebês prematuros, um grupo que pode ser mais suscetível a infecção bacteriana devido à imaturidade do sistema imune (BARRETT et al., 2013; DUNLOP et al., 2015).

No estudo de Barret e colaboradores os bebês prematuros foram caracterizados por uma baixa abundância de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, como já foi relatado para esse grupo. Embora o uso de antimicrobianos e a dieta influenciem a microbiota, recentemente foi sugerido que a idade gestacional de nascimento é um fator importante na colonização bifidobacteriana em bebês prematuros. Logo, os achados demonstram que a interrupção antecipada do parto interfere na colonização da microbiota infantil, visto que a transferência vertical constante de bactérias molda os principais habitats do recém-nascido (BARRETT et al., 2013).

#### **4.4 IMUNIDADE MATERNA E A IMUNIDADE INFANTIL**

A microbiota vaginal é equipada com um complexo sistema de defesa contra patógenos, durante a gravidez muitos fatores podem perturbar a microbiota vaginal e deixá-la suscetível ao ataque de bactérias indesejáveis. Mas para este processo não ocorrer há mudanças na morfologia da mucosa vaginal, regulação do ambiente da mucosa e o nível hormonal no trato reprodutivo feminino. Estudos descobriram que a vagina produz uma resposta anti-inflamatória (um aumento de 5 vezes de IL-10) e uma forte resposta da homeostase da mucosa (um aumento de 40 vezes de IL-22). A IL-22 participa da homeostase da mucosa e evita a invasão de bactérias comensais induzindo a síntese de peptídeo antimicrobiano da mucosa e muco, promovendo o reparo de feridas e reforçando as junções herméticas epiteliais (DI SIMONE et al., 2020; FETTWEIS et al., 2019; MEI et al., 2019).

Peter J Vuillermin e colaboradores, estudaram sobre a ligação do sistema imune materno e sua influência no desenvolvimento imunológico infantil, levando em consideração o risco de doença alérgica. Existem fortes evidências da regulação imunológica transplacentária ao longo da gestação, logo existem vários tipos de anticorpos transferidos da mãe para o feto.

A IgG materna pode desempenhar um papel fundamental na associação entre mãe e filho, sendo que por volta das 13 semanas de gestação conseguem cruzar a barreira materno-fetal por processo passivo, eles conferem imunidade passiva temporária e influenciam o desenvolvimento imunológico inato. A regulação imunológica transplacentária pode ainda ser mediada por citocinas, hormônios, por meio de produtos bacterianos, como ácidos graxos de cadeia curta ou lipopolissacarídeos (LPS). Este transporte de IgG materno-fetal é um mecanismo importante que confere imunidade humoral passiva ao feto, de forma que, após o nascimento, o bebê esteja protegido contra infecções enquanto seu próprio sistema imunológico se desenvolve (CHU *et al.*, 2013; VUILLERMIN *et al.*, 2017).

Durante a gravidez, o sistema imunológico materno mantém um equilíbrio para a tolerância do feto e seu desenvolvimento, enquanto preserva os mecanismos imunes inatos e adaptativos para proteção contra desafios microbianos. Alguns trabalhos sugerem que a vagina é fonte de comunidades microbianas para colonização de outros lugares do corpo, como placenta, líquido amniótico e para o feto, por meio de translocação. Sendo assim, a microbiota vaginal tem participação na programação da imunidade neonatal, começando desde o útero até a passagem pelo canal vaginal. Logo, mulheres que apresentaram maior colonização por espécies de *Lactobacillus* durante a gravidez apresentaram proporções maiores de células CD45 e IL-12 reduzido no sangue do cordão umbilical, indicando que os *Lactobacillus* na vagina materna impactam o desenvolvimento imunológico fetal (NYANGAHU; JASPAN, 2019).

Além disso, o microbioma vaginal normal também desempenha um papel indispensável na manutenção da homeostase vaginal. Os *Lactobacillus* são responsáveis pela produção de metabolitos, como acidolina, lactacina e H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, que são capazes de aumentar a atividade dos peptídeos antimicrobianos do hospedeiro (muramidase e lactoferrina) e, conseqüentemente, aumentar a atividade antibacteriana das células epiteliais (AMIR *et al.*, 2020; MEI *et al.*, 2019).

A microbiota residente no espaço vaginal é componente crítico ativo no sistema de defesa contra infecções. Os *Lactobacillus* spp., protegem o trato genital superior de infecções ascendentes, como as sexualmente transmissíveis, mantendo o pH local de <4,5, prejudicial a maioria dos patógenos. Outro mecanismo de defesa é a produção de bacteriocinas pelos *Lactobacillus*, que inibem ou matam diretamente os patógenos bacterianos e virais. A capacidade de formar micro colônias que aderem às células epiteliais e previnem a adesão de

patógenos é um meio adicional de defesa da microbiota vaginal, assim como sua capacidade de desencadear a defesa do hospedeiro (AL-NASIRY et al., 2020; PETROVA et al., 2015).

Segundo minha pesquisa, há poucos indícios da relação entre a microbiota vaginal integral e a formação do sistema imunológico, os resultados encontrados são de gêneros específicos de bactérias oriundas desta microbiota que promovem ou não benefícios, maior relação entre a microbiota e o sistema imune é relacionado a via de parto, já que entender essa interação complexa são cruciais para entender os mecanismos envolvidos no treinamento e maturação do sistema imunológico do recém-nascido e suas implicações na vida adulta (COELHO et al., 2021; FETTWEIS et al., 2019).

A microbiota materna no geral sofre ação de metabólitos bacterianos, sendo que são reconhecidos como padrões moleculares associados a patógenos pelas células imunes, influenciando a imunidade infantil. Tendo maior interação da microbiota intestinal, já que as bactérias intestinais produzem vários metabólitos que são mediadores críticos de várias funções fisiológicas do hospedeiro, modulação imunológica e produção de energia. O sistema imunológico detecta produtos microbianos (incluindo metabólitos) e padrões moleculares associados a patógenos e o reconhecimento dessas moléculas pode influenciar a imunidade do hospedeiro (SCHLINZIG et al., 2017).

Sendo assim, *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* são bactérias prevalentes no canal vaginal e por serem bactérias comensais são consideradas ideais para o corpo humano. A presença precoce de *Bifidobacterium* entre uma semana e três meses de idade foi associada a um menor risco de desenvolver eczema. Além disso, é possível associar o número reduzido de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* ao surgimento de alergias (COELHO et al., 2021).

Atualmente, os pesquisadores estão cada vez mais interessados na transição da microbiota vaginal da mãe para a microbiota intestinal do feto. Dominguez-Bello e colaboradores descobriram em um estudo com bebês nascidos de parto cesáreo podem ser submetidos a fluidos vaginais logo após o nascimento, os resultados demonstraram-se bem-sucedidos com semelhanças entre os bebês nascidos de parto vaginal com os colonizados após o parto durante o primeiro mês de vida. Além da microbiota intestinal se assemelharem aos de parto normal. Este achado sugere que a microbiota vaginal materna resulta em um certo efeito regulador sobre a microbiota intestinal do bebê (MEI et al., 2019).

A fase final do parto requer reativação imunológica pró-inflamatória controlada para desencadear o trabalho de parto, parto e rejeição da placenta. A desregulação desse rígido equilíbrio imunológico, com base na constituição imunogenética dos pais ou no ambiente

uterino, pode ser a base de várias complicações da gravidez. A homeostase do trato reprodutivo feminino durante a gravidez depende dos papéis protetores interativos das defesas epiteliais e das células imunológicas. Uma ampla variedade de células imunes inatas (predominantemente macrófagos, células dendríticas e células linfóides inatas) e adaptativas (especialmente células T) podem ser encontradas em diferentes compartimentos anatômicos com seu próprio papel exclusivo e especializado (AL-NASIRY et al., 2020).

Sendo assim, pelos artigos estudados, conclui-se que durante todo período gestacional até o nascimento do bebê ocorre interação entre as comunidades bacterianas, seja por disseminação hematológica, translocação ou passagem pelo canal vaginal ou pele da mãe. Os microrganismos estão presentes em todas as cavidades e sua proliferação é certa, mas estudos trazem que independentemente do tipo de parto, o bebê ao longo dos primeiros dias apresenta uma microbiota semelhante à da mãe. Os principais achados são de espécies de *Lactobacillus*, seguidos de *Propionibacterium*, *Streptococcus* e *Staphylococcus*, característicos em todos os locais do corpo, sem diferenciação. Mas com o passar do tempo ocorre a diferenciação desses habitats onde o bebê desenvolve a microbiota própria com resquícios da mãe, mas é influenciado por diversos componentes externos e internos (CHU et al., 2013).

#### **4.5 IMPACTO DOS PRÓBIÓTICOS NA GRAVIDEZ E NO RECÉM-NASCIDO**

A última e atual definição considera os probióticos como microrganismos vivos que devem ser ingeridos em quantidade suficiente para ter um efeito positivo na saúde que não se limita aos efeitos nutricionais, impactando a microbiota residente, células do epitélio intestinal e o sistema imunológico. Há mais de 500 anos existe relatos na história de intervenções com intuito de modificar benéficamente a microbiota, mas o uso de cepas específicas de bactérias com impacto clínico específico ganhou força nos últimos 50 anos. O uso de probióticos na população geral é bem documentado e seus benefícios são reconhecidos, mas os efeitos na gravidez ainda são pouco reconhecidos, porém desempenham uma série de benefícios quando usados de forma correta. O uso está associado há prevenção do diabetes gestacional, depressão pós-parto e crescimento da bactéria *Streptococcus* do Grupo B, além de alguns produtos probióticos podem alterar a composição microbiana do leite materno e vaginal, prevenindo contra infecções oportunistas (WIEËRS et al., 2020).

Durante a gestação uma das maiores preocupações é a saúde da mãe e do bebê, como exposições a infecções, tratamento com antimicrobianos, doenças oportunistas, ou seja, qualquer fator que possa desencadear malefícios para gestação. Sendo assim, Hauna Sheyholislami e Kristin L. Connor decidiram analisar os efeitos adversos em mulheres que tomam suplementos probióticos, prebióticos ou simbióticos durante ou após a gravidez e durante a lactação, visando suprir as lacunas ainda existentes sobre os impactos dessa terapia. Durante o estudo não foram encontrados efeitos graves à saúde ou alguma mortalidade em gestantes, em sua maioria se relacionaram à saúde gastrointestinal materna durante o terceiro trimestre, além do aumento no risco de corrimento vaginal na ingestão de produtos probióticos isolados que podem ser sanados com mudanças no hábito de vida e alimentação. No geral, os dados sugerem que a suplementação com produtos probióticos e prebióticos é relativamente segura para uso durante e após a gravidez e durante a lactação e não está associada a quaisquer consequências graves para a saúde da mãe ou do bebê (SHEYHOLISLAMI; CONNOR, 2021).

A nutrição adequada é de grande importância para a saúde e o bem-estar, especialmente durante a concepção e a gravidez. As mulheres ficam mais atentas aos aspectos nutricionais de saúde durante a gestação e buscam mais informações relacionadas à nutrição, ficam mais interessadas em alimentos saudáveis, mudanças de comportamento e intervenções no estilo de vida. As maiores necessidades de nutrientes durante a gravidez são principalmente cobertas por uma dieta balanceada, mas os suplementos dietéticos são frequentemente tomados para melhorar o estado de saúde materno ou fetal. Logo, o seu uso pode servir para remediar possíveis complicações gestacionais e no período pós-natal (RUTTEN et al., 2016).

Sendo assim, pensou-se na relação dos probióticos como ações restaurativas que podem ser aplicadas à microbiota materna prejudicada durante a gravidez por algum afeito externo, como administração de antimicrobianos, infecções, distúrbios, para promover a aquisição pelo recém-nascido de uma microbiota menos afetada, ou diretamente ao bebê após o nascimento. Um estudo de Stojanović e colaboradores examinou o efeito da administração intravaginal de *Lactobacillus rhamnosus* em 60 mulheres uma vez por semana durante 12 semanas durante o segundo e terceiro trimestre da gravidez. O estudo descobriu que o probiótico ajudou a manter um microbioma vaginal livre de microrganismos patogênicos (incluindo *Candida albicans*) e ajudou a manter um pH vaginal baixo (MUELLER et al., 2015; STOJANOVIĆ; PLEČAŠ; PLEŠINAC, 2012).

Além disso, a suplementação de probióticos da mãe durante e após a gravidez demonstrou alterar o microbioma do bebê, estudos demonstram evidências de que *L. rhamnosus* administrado durante e após a gravidez pode colonizar o intestino de bebês amamentados por parto normal até 1–2 anos de vida, aumentando a abundância de *Bifidobacterium* spp. no intestino do bebê. A administração de *Lactobacillus reuteri* em mães no final da gestação e em bebês durante o primeiro ano de vida diminuiu os níveis de anticorpos IgE dos bebês para alérgenos alimentares aos 2 anos de idade (MUELLER et al., 2015).

Os estudos que abordam o papel dos probióticos apresentam resultados contraditórios ao longo do tempo. Um estudo realizado por Raakel Luoto e colaboradores recrutou 256 mulheres saudáveis tratadas com dieta e probióticos (*L. rhamnosus* GG e *B. lactis* Bb12) demonstrou que a suplementação de probióticos reduziu significativamente a frequência de diabetes mellitus gestacional (13% a 36%) sem eventos adversos nas mães ou recém-nascidos. No entanto, um estudo que recrutou 175 mulheres obesas demonstrou que a suplementação de um probiótico diário ou uma cápsula de placebo de 24 a 28 semanas de gestação não melhorou a glicemia de jejum materna ou o perfil metabólico (BALDASSARRE et al., 2019).

Os probióticos quando utilizados de maneira correta durante a gravidez pode ter um papel protetor na pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, infecções vaginais, ganho de peso materno e infantil e doenças infantis posteriores. Como a pré-eclâmpsia é considerada uma reação inflamatória generalizada materna severa e excessiva, é um alvo atraente para os probióticos. Um grande estudo de coorte prospectivo na Noruega encontrou uma associação entre a ingestão de produtos lácteos contendo lactobacilos probióticos e o risco reduzido de pré-eclâmpsia, que foi mais pronunciado na pré-eclâmpsia grave. Além disso, os probióticos demonstraram diminuir a proteína C reativa de alta sensibilidade, um marcador de inflamação associada a condições maternas adversas, como pré-eclâmpsia e diabetes gestacional (BRANTSÆTER et al., 2011; KRISTIN SOHN AND MARK A. UNDERWOOD, 2017).

A suplementação de probióticos pode ser útil na vaginose bacteriana, pois pode restaurar a microbiota vaginal após o tratamento com antimicrobianos e diminuir o pH vaginal para um valor ideal. Além disso, o uso de probióticos no final da gestação pode modificar a microbiota vaginal ao neutralizar a diminuição de *Bifidobacterium* e o aumento de *Atopobium*, resultando na prevenção da vaginose bacteriana. Esses efeitos na microbiota vaginal levam a alterações significativas em algumas citocinas vaginais. Em particular, a mistura de probióticos

previne a diminuição das citocinas anti-inflamatórias IL-4 e IL-10, e induz a diminuição da quimiocina pró-inflamatória eotaxina (subfamília de quimiocinas CC de proteínas quimiotáticas eosinofílicas), sugerindo assim um potencial efeito anti-inflamatório (VITALI et al., 2012).

De acordo com uma meta-análise da Cochrane, os probióticos orais podem reduzir as infecções genitais em 81%, mas os dados ainda são insuficientes para apoiar um efeito direto na prevenção do TPP. Uma recente revisão sistemática e meta-análise avaliando o risco de parto prematuro e outros resultados adversos da gravidez mostraram resultados pouco promissores. Os autores avaliaram 49 publicações que representam 27 estudos com suplementação de probióticos em mulheres grávidas (exceto um estudo que usou probióticos). De acordo com sua análise, a administração de probióticos durante a gravidez não afetou o risco de parto prematuro ou outros resultados secundários, incluindo diabetes gestacional. Os autores concluíram que tomar probióticos ou prebióticos durante a gravidez para prevenir nascimento prematuro ou recém-nascidos e resultados adversos da gravidez materna ainda não é suportado por evidências (JARDE et al., 2018; OTHMAN; NEILSON; ALFIREVIC, 2007).

Por outro lado, o uso probióticos durante a gravidez pode ajudar a prevenir a dermatite atópica em crianças. Uma meta-análise em 2015 relatou dados de 4.755 crianças e mostrou uma diminuição significativa do risco de eczema em comparação com os controles, especialmente quando a suplementação de probióticos ocorreu durante a gravidez, lactação e período neonatal. No entanto, nenhuma diferença significativa em termos de prevenção de asma, sibilância ou rinoconjuntivite foi documentado (ZUCCOTTI et al., 2015).

Um estudo realizado por Katri Korpela e colaboradores analisou o comportamento dos probióticos em bebês nascidos de parto cesáreo e que tiveram tratamento com antimicrobianos. Seus resultados mostraram que a baixa abundância de *bacteroides*, onipresente em bebês nascidos por cesariana, não foi totalmente corrigida pelo tratamento probiótico. Foi demonstrado que o esfregaço do bebê com os fluidos vaginais da mãe falha tanto na restauração de *Bacteroides* quanto de *Bifidobacterium*, uma vez que essas taxa não ocorrem normalmente na vagina (KORPELA et al., 2018).

Apesar da baixa abundância de *Bacteroides* spp. nos bebês nascidos por cesariana, o tratamento com probióticos foi bem-sucedido na redução da incidência de doença alérgica neste grupo, sugerindo que a restauração da microbiota alcançada pelo suplemento foi suficiente para induzir um benefício à saúde. Isso pode ser devido ao equilíbrio entre *Clostridium*-

*Bifidobacterium*, uma vez que a abundância de *Clostridium* spp. e a baixa abundância de bifidobactérias na infância foi associada ao aumento do risco de desenvolver doença alérgica (KORPELA et al., 2018; VITALI et al., 2012).

É comprovado em vários estudos que a vaginose bacteriana aumenta o risco de parto prematuro espontâneo e complicações neonatais, sendo assim existem poucos estudos que testaram a eficácia dos probióticos na prevenção de partos prematuros. Um estudo de coorte prospectivo mostrou recentemente que a administração de um leite suplementado com probióticos durante a gravidez reduziu a pré-eclâmpsia e o risco de parto prematuro. Além disso, um ensaio clínico randomizado testou o efeito da administração precoce de *Lactobacillus rhamnosus GR-1* e *Lactobacillus reuteri RC-14* em mulheres durante a gestação afetadas por vaginose de baixo / intermediário grau, para reduzir o risco de parto prematuro (BALDASSARRE et al., 2018).

Em um ensaio clínico randomizado, o uso de um iogurte que continha *L. bulgaris*, *Streptococcus thermophilus*, Probiótico *lactobacillus* e *Bifidobacterium lactis* foi investigado em mulheres grávidas no tratamento de vaginose bacteriana versus o uso de clindamicina. Em comparação com o uso de clindamicina, a administração de probióticos tem efeito significativo apenas na redução do pH vaginal, o que parece estar associado a um menor risco de parto prematuro. Portanto, não há nenhuma evidência determinante de ensaios clínicos que confirme o papel dos probióticos na prevenção do parto prematuro (BALDASSARRE et al., 2019).

Provavelmente, a melhor maneira de promover e manter um microbioma neonatal saudável é por meio da amamentação exclusiva. Dado que o leite materno tem o efeito de semear e selecionar populações específicas de bactérias no intestino do bebê, é de se esperar que a amamentação exclusiva de recém-nascidos alimentados com fórmula seja restauradora. Para bebês cujas mães não podem amamentar, o leite materno de uma doadora de bancos de leite materno pode ser uma alternativa à fórmula; entretanto, esse leite geralmente é reservado para bebês prematuros ou doentes já que os constituintes prebióticos ficam intactos apesar da pasteurização e facilitam o crescimento de *Bifidobacterium* spp. no intestino infantil (MUELLER et al., 2015)

Os principais mecanismos para os benefícios dos probióticos em bebês prematuros incluem aumento da barreira intestinal, modulação da resposta imune e inibição competitiva da colonização por patógenos. Existem diferenças na colonização microbiana entre bebês prematuros e bebês a termo. Apesar de cada meta-análise ter usado diferentes critérios de

inclusão e abordagem estatística, a evidência é forte em relação ao uso de combinação de probióticos de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* para prevenir enterocolite necrosante e reduzir a mortalidade em bebês prematuros de < 34 semanas de gestação ou com peso ao nascer < 1500 g. Além disso, em relação à prevenção NEC, o mercado de probióticos levanta preocupações sobre a qualidade e segurança dos produtos probióticos, carecendo de supervisão regulamentar rigorosa (BALDASSARRE et al., 2019; KORPELA et al., 2018).

Outros resultados positivos da suplementação de probióticos estão relacionados ao tempo mais curto para alimentação enteral completa, menor tempo de internação hospitalar e redução da mortalidade por todas as causas. Por outro lado, ainda há dados insuficientes sobre a cepa probiótica específica a ser usada devido à heterogeneidade significativa nos ensaios clínicos em relação aos probióticos escolhidos e suas dosagens. Duas revisões sistemáticas recentes e uma meta-análise concluíram que a suplementação de probióticos pode reduzir o risco de sepse de início tardio em prematuros < 37 semanas de gestação ou com peso ao nascer < 2500 g. Mais estudos são necessários para abordar o organismo probiótico ideal, dosagem, momento e duração, e outros ensaios de alta qualidade e com potência adequada são necessários para investigar melhor a eficácia e segurança do uso de probióticos em bebês (ZHANG et al., 2016).

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As tecnologias de sequenciamento de nova geração tornaram possível caracterizar comunidades microbianas complexas associadas ao TPP. No entanto, os resultados dos estudos que implantaram esses novos métodos têm sido inconsistentes, em parte devido às diferenças no desenho do estudo, populações estudadas, análises de bioinformática e métodos estatísticos aplicados (FETTWEIS et al., 2019).

Os resultados encontrados contribuem para a compreensão de como os marcadores microbianos para partos pré termo variam entre as populações. A composição do microbioma vaginal como um todo e as taxas de transporte de taxa microbiana específica variam dramaticamente entre as populações. Mais estudos são necessários para determinar se as assinaturas de o TPPs relatadas nesta revisão replicam em outros estudos com mulheres de diferentes descendências. Já que de acordo com os parâmetros encontrados as diferenças observadas na composição do microbioma vaginal entre mulheres de linhagens diferentes têm

uma ligação causal direta com a etnia e disparidades raciais nas taxas de parto prematuro e para estabelecer se os marcadores microbianos específicos da população podem ser integrados em um espectro generalizável de estados do microbioma vaginal vinculados ao riscos (COELHO et al., 2021; FETTWEIS et al., 2019; MEI et al., 2019).

Apesar do aumento dos estudos relacionados ao microbioma oral de crianças e adultos, há necessidade de pesquisas mais aprofundadas para investigar a microbiota oral desde o nascimento de neonatos desdentados, onde, até onde sabemos, existem poucos estudos usando sequenciamento de alto rendimento para examinar a microbiota oral neonatal. Além disso, é necessário estudos futuros que empregam o sequenciamento metagenômico para resolver bactérias em nível de espécie e cepa para mapear com mais precisão a transferência de microrganismos da mãe para o filho (NIMISH; REVATI, 2021).

As complexas interações entre o hospedeiro e a microbiota durante a gravidez e o desenvolvimento inicial ainda precisam ser totalmente compreendidas. A maioria dos estudos apresentados nesta revisão são estudos de associação, destacando mudanças na composição, riqueza e diversidade da microbiota entre os grupos. No entanto, poucos estudos analisaram os efeitos reais das mudanças microbianas no desenvolvimento do hospedeiro (por exemplo, por experimentos de transplante fecal), ou mesmo os efeitos metabólicos e transcricionais. Parece provável que não haja uma resposta simples para a questão de saber se o microbioma afeta ou é afetado pela gravidez, nascimento e desenvolvimento inicial, e parece que os efeitos são bidirecionais (NURIEL-OHAYON; NEUMAN; KOREN, 2016).

Outra relação complexa é encontrada entre a microbiota vaginal e o sistema imunológico. Durante a gravidez, o sistema imunológico deve ser modulado para permitir o desenvolvimento fetal adequado (incluindo o desenvolvimento do sistema imunológico fetal), bem como prevenir a rejeição fetal pelo sistema imunológico materno. Os componentes microbianos são afetados pela modulação imunológica, tanto os pertencentes no intestino como na vagina, porém, é necessário maiores estudos sobre os impactos nas alterações microbianas e sua relação com sistema imunológico da criança após o nascimento, quais são os benéficos e malefícios com a prevalência de certas comunidades (MEI et al., 2019; NYANGAHU; JASPAN, 2019).

A ligação entre a variedade da microbiota vaginal e a alta diversidade não dominada por *Lactobacillus* e uma variedade de resultados adversos para a saúde sexual e reprodutiva das mulheres foi bem estabelecida. Atualmente, é necessário uma melhor compreensão dos determinantes da composição da microbiota vaginal para modulá-las com eficácia, sendo que é

importante derrubar uma barreira que é a falta de compreensão da variação dessa microbiota, seja composicional ou funcional, explorando melhor a existência dos biomarcadores confiáveis e suas implicações na utilidade clínica (MOOSA et al., 2020).

Ao longo do tempo foram realizados diversos estudos com intuito de investigar os determinantes dos padrões da composição microbiana em outros nichos do corpo, mas muito pouco no trato genital feminino até agora. Embora as evidências revisadas neste manuscrito sugiram hipóteses, as evidências atuais não permitem quaisquer conclusões específicas de nicho sobre os determinantes da disbiose vaginal. É de suma importância analisar a grande variedade de etnias no mundo e suas particularidades nas prevalências de comunidades bacterianas, bem como o diferente estado disbiótico apresentado. Esses estudos ajudaram a suprir a necessidade urgente da melhor e maior compreensão do ambiente vaginal com intuito de prevenção de complicações gestacionais, diminuição dos riscos mais comuns em certas populações.

O parto vaginal e a amamentação são evolutivamente adaptativos para os mamíferos e, portanto, são fundamentais para o desenvolvimento e a saúde do recém-nascido humano. Intervenções perinatais comuns como cesariana, uso de antimicrobianos e alimentação com fórmula alteram o microbioma infantil e podem ser os principais fatores que moldam uma nova paisagem microbiana na história humana (MUELLER et al., 2015).

Embora a literatura sobre probióticos seja promissora, os efeitos benéficos são provavelmente específicos da cepa e, portanto, há uma necessidade de estudos futuros com foco nas melhores combinações de cepas probióticas, o momento da administração e se esses probióticos são mais eficazes em conjunto com prebióticos (como os oligossacarídeos encontrados no leite materno). Esses estudos futuros se beneficiariam da consistência nos grupos de comparação usados (por exemplo, amamentação concomitante, usando fórmula pasteurizada).

Gerenciar a disbiose e manipular o ambiente microbiano com suplementação de probióticos é um campo de pesquisa promissor para a promoção da saúde e prevenção de doenças, reduzindo o risco de parto prematuro e suas complicações. No futuro, o tratamento da disbiose na prematuridade também poderia ser baseado no uso de pós-bióticos e para-probióticos que, juntamente com os probióticos, poderiam fornecer um benefício adicional para bebês prematuros. Mais estudos são necessários para apoiar essas hipóteses e para identificar a cepa probiótica específica a ser usada, regimes de dosagem úteis e o efeito de probióticos específicos em populações de alto risco.

Em 2015, as diretrizes da WAO (World Allergy Organization) sobre prevenção de alergias recomendam o uso de probióticos em: (a) gestantes com alto risco de ter um filho alérgico; (b) mulheres que amamentam bebês com alto risco de desenvolver alergias; e (c) bebês com alto risco de desenvolver alergias. (FIOCCHI et al., 2015). Essas são as únicas recomendações da comunidade científica para o uso de probióticos como uma intervenção preventiva de doenças durante a gravidez e período perinatal, apesar dos muitos estudos que demonstram benefícios clínicos da administração de probióticos na gravidez e no período perinatal. Portanto, é importante obter mais dados sobre a composição exata dos microbiomas e as alterações que ocorrem em doenças específicas para futuramente a terapia probiótica se torne uma prática comum no período pré-natal e possivelmente pós-natal.

## **7 CONCLUSÃO**

O mapeamento da microbiota materna se mostrou de extrema importância e efetivamente promissora, com intuito de compreender o funcionamento do corpo ao longo da gestação. A microbiota vaginal materna apresenta fortes influências na colonização infantil, principalmente no momento do parto, mas algumas peculiaridades ainda não foram desvendadas pelos cientistas. Principalmente sua relação com a prevalência de táxons específicos na microbiota, os níveis das citocinas produzidas nesse período e a interação materno-infantil.

O parto prematuro é a complicação que mais acomete gestantes no mundo, entender suas relações com a ancestralidade, hábitos de vida, interações interpessoais é fundamental para traçar possíveis terapias ou técnicas preventivas para essa complicação.

Além disso, apesar dos estudos com probióticos serem promissores e considerados seguros para uso durante e após a gravidez existe uma baixa adesão dessa terapia no Brasil. Inclusão de profissionais da saúde nesse ramo é uma medida inteligente para combater os altos níveis de óbitos por complicações gestacionais e pós gestacionais.

## REFERÊNCIAS

AAGAARD, K. et al. A metagenomic approach to characterization of the vaginal microbiome signature in pregnancy. **PLoS ONE**, v. 7, n. 6, 2012.

ABDALLAH A. ABDELMAKSOU, 1 VISHAL N. KOPARDE, 2 NIHAR U. SHETH, 2 MYRNA G. SERRANO, 2 ABIGAIL L. GLASCOCK, 2 JENNIFER M. FETTWEIS, 2, 3 JEROME F. STRAUSS, III, 3 GREGORY A. BUCK, 1, 2 AND KIMBERLY K. JEFFERSON<sup>1</sup>. Comparison of *Lactobacillus crispatus* isolates from *Lactobacillus*-dominated vaginal microbiomes with isolates from microbiomes containing bacterial vaginosis-associated bacteria. v. 162, n. Pt 3, p. 466–475, 2016.

AL-NASIRY, S. et al. The Interplay Between Reproductive Tract Microbiota and Immunological System in Human Reproduction. **Frontiers in Immunology**, v. 11, n. March, p. 1–20, 2020.

AMIR, M. et al. Maternal microbiome and infections in pregnancy. **Microorganisms**, v. 8, n. 12, p. 1–21, 2020.

BÄCKHED, F. et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. **Cell Host and Microbe**, v. 17, n. 5, p. 690–703, 2015.

BALDASSARRE, M. E. et al. Rationale of probiotic supplementation during pregnancy and neonatal period. **Nutrients**, v. 10, n. 11, p. 1–22, 2018.

BALDASSARRE, M. E. et al. Dysbiosis and prematurity: Is there a role for probiotics? **Nutrients**, v. 11, n. 6, 2019.

BARRETT, E. et al. The individual-specific and diverse nature of the preterm infant microbiota. **Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition**, v. 98, n. 4, p. 334–340, 2013.

BRANTSÆTER, A. L. et al. Intake of probiotic food and risk of preeclampsia in primiparous women. **American Journal of Epidemiology**, v. 174, n. 7, p. 807–815, 2011.

CALLAHAN, B. J. et al. Replication and refinement of a vaginal microbial signature of preterm birth in two racially distinct cohorts of US women. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 114, n. 37, p. 9966–9971, 2017.

COBB, C. M. et al. The oral microbiome and adverse pregnancy outcomes. **International Journal of Women's Health**, v. 9, p. 551–559, 2017.

COELHO, G. D. P. et al. Acquisition of microbiota according to the type of birth: an integrative review. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 29, 2021.

COPPENHAGEN-GLAZER, S. et al. Fap2 of *Fusobacterium nucleatum* is a galactose-inhibitable adhesin involved in coaggregation, cell adhesion, and preterm birth. **Infection and Immunity**, v. 83, n. 3, p. 1104–1113, 2015.

DERRICK M. CHU, JUN MA, AMANDA L. PRINCE, KATHLEEN M. ANTONY, M. D. S. AND K. M. A. Maturation of the Infant Microbiome Community Structure and Function Across Multiple Body Sites and in Relation to Mode of Delivery. **Nature Medicine Online**, p. 314–326, 2013.

DI SIMONE, N. et al. Recent Insights on the Maternal Microbiota: Impact on Pregnancy Outcomes. **Frontiers in Immunology**, v. 11, n. October, p. 1–9, 2020.

DIGIULIO, D. B. et al. Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 112, n. 35, p. 11060–11065, 2015.

DOBBLER, P. et al. The vaginal microbial communities of healthy expectant Brazilian mothers and its correlation with the newborn's gut colonization. **World Journal of Microbiology and Biotechnology**, v. 35, n. 10, p. 1–14, 2019.

DUNLOP, A. L. et al. Maternal Microbiome and Pregnancy Outcomes That Impact Infant Health: A Review. **Advances in Neonatal Care**, v. 15, n. 6, p. 377–385, 2015.

FETTWEIS, J. M. et al. The vaginal microbiome and preterm birth. **Nature Medicine**, v. 25, n. 6, p. 1012–1021, 2019.

FIOCCHI, A. et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. **World Allergy Organization Journal**, v. 8, n. 1, p. 1–13, 2015.

FREIDA BLOSTEIN, MPH, A BIZU GELAYE, PHD, B SIXTO E. SANCHEZ, MD, MPH, C MICHELLE A. WILLIAMS, PHD, B AND BETSY FOXMAN, P. Vaginal Microbiome Diversity and Preterm Birth: Results of a Nested Case Control Study in Peru. **ScienceDirect**, v. 41, n. 8, p. 28–34, 2020.

HAN, Y. W. et al. Term stillbirth caused by oral fusobacterium nucleatum. **Obstetrics and Gynecology**, v. 115, n. 2 SUPPL. 2 PART. 2, p. 442–445, 2010.

HAQUE, M. M. et al. First-trimester vaginal microbiome diversity: A potential indicator of preterm delivery risk. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 1–10, 2017.

HUANG, B. et al. The changing landscape of the vaginal microbiome. **Clinics in Laboratory Medicine**, v. 34, n. 4, p. 747–761, 2014.

HURLEY, E. et al. The microbiota of the mother at birth and its influence on the emerging infant oral microbiota from birth to 1 year of age: a cohort study. **Journal of Oral Microbiology**, v. 11, n. 1, 2019.

HUTTENHOWER, C. et al. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. **Nature**, v. 486, n. 7402, p. 207–214, 2012.

HYMAN, R. W. et al. Diversity of the vaginal microbiome correlates with preterm birth. **Reproductive Sciences**, v. 21, n. 1, p. 32–40, 2014.

JARDE, A. et al. Pregnancy outcomes in women taking probiotics or prebiotics: A

systematic review and meta-analysis. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 18, n. 1, p. 1–14, 2018.

KORPELA, K. et al. Probiotic supplementation restores normal microbiota composition and function in antibiotic-treated and in caesarean-born infants. **Microbiome**, v. 6, n. 1, p. 1–11, 2018.

KRISTIN SOHN AND MARK A. UNDERWOOD. Prenatal and postnatal administration of prebiotics and probiotics. **Seminars in FETAL and NEONATAL medicine**, v. 22, n. 5, p. 284–289, 2017.

KUMAR, M. et al. Vaginal Microbiota and Cytokine Levels Predict Preterm Delivery in Asian Women. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 11, n. March, p. 1–16, 2021.

LUKE K URSELL, JESSICA L METCALF, LAURA WEGENER PARFREY, AND R. K. Defining the Human Microbiome. **nutr rev**, p. 38–44, 2012.

MEI, C. et al. The Unique Microbiome and Innate Immunity During Pregnancy. **Frontiers in Immunology**, v. 10, n. December, p. 1–12, 2019.

MESA, M. D. et al. The evolving microbiome from pregnancy to early infancy: A comprehensive review. **Nutrients**, v. 12, n. 1, p. 1–21, 2020.

MOLLY J. STOUT, MD, MSCIA,†, \* et al. Early pregnancy vaginal microbiome trends and preterm birth. **American Journal of Obstetrics Gynecology**, v. 217, n. 3, p. 356.E1–356.E18, 2017.

MOOSA, Y. et al. Determinants of Vaginal Microbiota Composition. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 10, n. September, p. 1–9, 2020.

MUELLER, N. T. et al. The infant microbiome development: mom matters. v. 21, n. 2, p. 109–117, 2015.

NIMISH, P.; REVATI, D. Microbioma oral : revelando os fundamentos. v. 23, n. 1, p. 122–128, 2021.

NURIEL-OHAYON, M.; NEUMAN, H.; KOREN, O. Microbial changes during pregnancy, birth, and infancy. **Frontiers in Microbiology**, v. 7, n. JUL, p. 1–13, 2016.

NYANGAHU, D. D.; JASPAN, H. B. Influence of maternal microbiota during pregnancy on infant immunity. **Clinical and Experimental Immunology**, v. 198, n. 1, p. 47–56, 2019.

OTHMAN, M.; NEILSON, J. P.; ALFIREVIC, Z. Probiotics for preventing preterm labour. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 1, 2007.

PERERA, M. et al. Emerging role of bacteria in oral carcinogenesis: A review with special reference to perio-pathogenic bacteria. **Journal of Oral Microbiology**, v. 8, n. 1, p. 1–10, 2016.

PETRICEVIC, L. et al. Characterisation of the vaginal *Lactobacillus* microbiota associated with preterm delivery. **Scientific Reports**, v. 4, p. 1–6, 2014.

PETROVA, M. I. et al. *Lactobacillus* species as biomarkers and agents that can promote various aspects of vaginal health. **Frontiers in Physiology**, v. 6, n. MAR, p. 1–18, 2015.

RASMUSSEN, M. A. et al. Ecological succession in the vaginal microbiota during pregnancy and birth. **ISME Journal**, v. 14, n. 9, p. 2325–2335, 2020.

ROMERO, R. et al. The vaginal microbiota of pregnant women who subsequently have spontaneous preterm labor and delivery and those with a normal delivery at term. **Microbiome**, v. 2, n. 1, p. 1–15, 2014a.

ROMERO, R. et al. The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. **Microbiome**, v. 2, n. 1, p. 1–19, 2014b.

RUTTEN, N. et al. Maternal use of probiotics during pregnancy and effects on their offspring's health in an unselected population. **European Journal of Pediatrics**, v. 175, n. 2, p. 229–235, 2016.

SCHLINZIG, T. et al. Surge of immune cell formation at birth differs by mode of delivery and infant characteristics - A population-based cohort study. **PLoS ONE**, v. 12, n. 9, p. 1–14, 2017.

SELMA-ROYO, M. et al. Perinatal environment shapes microbiota colonization and infant growth: impact on host response and intestinal function. **Microbiome**, v. 8, n. 1, p. 1–19, 2020.

SHEYHOLISLAMI, H.; CONNOR, K. L. Are probiotics and prebiotics safe for use during pregnancy and lactation? A systematic review and meta-analysis. **Nutrients**, v. 13, n. 7, 2021.

STOJANOVIĆ, N.; PLEĆAŠ, D.; PLEŠINAC, S. Normal vaginal flora, disorders and application of probiotics in pregnancy. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 286, n. 2, p. 325–332, 2012.

STOKHOLM, J. et al. Cesarean section changes neonatal gut colonization. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 138, n. 3, p. 881– 889.e2, 2016.

TRIBE, R. M. et al. Parturition and the perinatal period: can mode of delivery impact on the future health of the neonate? **Journal of Physiology**, v. 596, n. 23, p. 5709–5722, 2018.

VITALI, B. et al. Dietary supplementation with probiotics during late pregnancy: Outcome on vaginal microbiota and cytokine secretion. **BMC Microbiology**, v. 12, n. 1, p. 1, 2012.

VUILLERMIN, P. J. et al. The maternal microbiome during pregnancy and allergic disease in the offspring. **Seminars in Immunopathology**, v. 39, n. 6, p. 669–675, 2017.

WIEËRS, G. et al. How Probiotics Affect the Microbiota. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 9, n. January, 2020.

ZHANG, G. Q. et al. Probiotics for preventing late-onset sepsis in preterm neonates a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Medicine (United States)**, v. 95, n. 8, p. 1–11, 2016.

ZUCCOTTI, G. et al. Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: Systematic review and meta-analysis. **Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 70, n. 11, p. 1356–1371, 2015.