



BAHIANA
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E SAÚDE HUMANA

ANA PAULA COSTA FARIA DOURADO

**IMPACTO DO PERFIL ALIMENTAR NO MICROBIOMA DE GESTANTES COM
TUBERCULOSE LATENTE**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Salvador

2024

ANA PAULA COSTA FARIA DOURADO

**IMPACTO DO PERFIL ALIMENTAR NO MICROBIOMA DE GESTANTES COM
TUBERCULOSE LATENTE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós- Graduação Stricto Sensu em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito final à obtenção do título de Mestre em Medicina e Saúde Humana.

Orientação: Dr. Bruno de Bezerril Andrade
Coorientação: Dra. Mariana Araújo Pereira.

Salvador

2024

AGRADECIMENTOS

Com grande alegria e sentimento de profunda gratidão, expresso meu sincero agradecimento a todos que me apoiaram nesse longo caminho que foi o mestrado.

Primeiramente a Deus, por ser a força que preciso para continuar.

Agradeço a minha família em nome de meu esposo João Marcos, meu filho Leonardo, minha mãe Eloyisa e minha irmã Soraya, que sempre acreditaram que o caminho seria percorrido e eu iria vencer.

Agradeço a Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública por todos os ensinamentos e pela conclusão do meu mestrado em Medicina Humana. Ao longo dos últimos anos, tive a oportunidade de vivenciar experiências acadêmicas e práticas que foram fundamentais para o meu crescimento profissional e pessoal. As aulas ministradas por um corpo docente altamente qualificado e dedicado, às atividades supervisionadas, e o ambiente acadêmico estimulante foram essenciais para a minha formação.

Gostaria de destacar e agradecer também ao Dr. Bruno Bezerril, Dra. Mariana Araújo e Rebeca Rebouças, meus orientadores e colaboradores, por sua orientação incansável, apoio e paciência durante todo o período de pesquisa. Sem eles, nada disso seria possível. Suas expertise e conselhos foram de suma importância para a conclusão do meu trabalho.

Agradeço também aos meus colegas de turma nessa jornada e aos funcionários administrativos, que sempre se mostraram prestativos e colaborativos, criando um ambiente acolhedor e propício ao aprendizado. Foram muitas reuniões com meus colegas para rever os assuntos das diversas disciplinas que me levaram a ter estímulo para estudar e conseqüentemente um bom aproveitamento acadêmico. A experiência adquirida na Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública foi transformadora, e estou certa de que os conhecimentos e habilidades que desenvolvi serão valiosos na minha carreira médica e científica.

Sinto-me preparada e motivada para enfrentar os desafios futuros e contribuir de forma significativa para a área da saúde. Mais uma vez, expresso minha mais profunda gratidão a todos os envolvidos por tornarem esta jornada possível e inesquecível.

RESUMO

Introdução: A tuberculose latente (TBL) em gestantes pode trazer riscos adicionais para a mãe e o feto. O microbioma intestinal, influenciado pelo perfil alimentar, desempenha um papel crucial na saúde imunológica e geral. A literatura existente ainda é escassa quanto à influência específica da dieta no microbioma de gestantes com TBL, evidenciando uma lacuna significativa no conhecimento. **Métodos:** Este estudo de coorte longitudinal (PRACHITi) foi realizado entre 2016 e 2019 no Hospital Sassoon, Índia. Foram coletados dados clínicos, epidemiológicos, laboratoriais, dietéticos e amostras de fezes para análise do microbioma de 129 gestantes com TBL. As análises estatísticas incluíram visualizações com mapas de calor e tabelas de características populacionais, utilizando o software R. **Resultados:** As participantes foram classificadas em três grupos dietéticos: dieta balanceada (n=32), dieta rica em carboidratos (n=45) e dieta rica em proteínas (n=52). Não houve diferenças significativas em variáveis como idade, uso de tabaco, estado nutricional e anemia entre os grupos. A análise do microbioma revelou que dietas balanceadas e ricas em proteínas apresentaram uma abundância de *Firmicutes* e *Bacteroidetes*, enquanto dietas ricas em carboidratos mostraram predominância de *Actinobactérias*. Em dietas balanceadas, foi observada a presença de bactérias benéficas como *Bifidobactérias*, *Prevotellaceae*, *Ruminococcaceae* e *Lachnospiraceae*, associadas a funções vitais como fermentação de carboidratos complexos, produção de ácidos graxos de cadeia curta e respostas imunes. Por outro lado, dietas ricas em carboidratos apresentaram uma menor diversidade microbiana e perfis potencialmente prejudiciais. Gestantes com dieta balanceada apresentaram bebês com peso adequado ao nascer de forma estatisticamente significativa, se comparado aos outros grupos, $p=0.05$. **Conclusão:** Os resultados demonstraram que uma dieta balanceada está associada a uma maior diversidade microbiana e perfis benéficos, enquanto dietas ricas em carboidratos podem ser prejudiciais. Assim, intervenções dietéticas personalizadas são essenciais no manejo de gestantes com TBL, promovendo uma alimentação saudável que pode melhorar a saúde materna e neonatal. Conclui-se que o perfil alimentar é crucial na modulação do microbioma intestinal e na promoção da saúde materno-infantil, destacando a importância de orientações nutricionais específicas no cuidado pré-natal para essa população.

Palavras-chave: Tuberculose latente; Microbioma; Gestantes; Estado Nutricional.

ABSTRACT

Introduction: Latent tuberculosis (TBL) in pregnant women can pose additional risks to the mother and fetus. The gut microbiome, influenced by dietary profile, plays a crucial role in immune and general health. Existing literature is still scarce regarding the specific influence of diet on the microbiome of pregnant women with TBL, highlighting a significant gap in knowledge. **Methods:** This longitudinal cohort study (PRACHITi) was carried out between 2016 and 2019 at Sassoon Hospital, India. Clinical, epidemiological, laboratory and dietary data and stool samples were collected to analyze the microbiome of 129 pregnant women with TBL. Statistical analyzes included visualizations with heat maps and tables of population characteristics, using the R software. **Results:** Participants were classified into three dietary groups: balanced diet (n=32), high-carbohydrate diet (n=45) and rich in proteins (n=52). There were no significant differences in variables such as age, tobacco use, nutritional status and anemia between the groups. Microbiome analysis revealed that balanced, protein-rich diets showed an abundance of *Firmicutes* and *Bacteroidetes*, while diets rich in carbohydrates showed a predominance of Actinobacteria. In balanced diets, the presence of beneficial bacteria such as *Bifidobacteria*, *Prevotellaceae*, *Ruminococcaceae* and *Lachnospiraceae* was observed, associated with vital functions such as fermentation of complex carbohydrates, production of short-chain fatty acids and immune responses. On the other hand, diets rich in carbohydrates showed lower microbial diversity and potentially harmful profiles. Pregnant women with a balanced diet had babies with adequate birth weight in a statistically significant way, compared to the other groups, $p = 0.05$. **Conclusion:** The results demonstrated that a balanced diet is associated with greater microbial diversity and beneficial profiles, while diets rich in carbohydrates can be harmful. Therefore, personalized dietary interventions are essential in the management of pregnant women with TBL, promoting a healthy diet that can improve maternal and neonatal health. It is concluded that the dietary profile is crucial in modulating the intestinal microbiome and promoting maternal and child health, highlighting the importance of specific nutritional guidelines in prenatal care for this population.

Keywords: Latent tuberculosis; Microbiome; Pregnant women; Nutritional Status.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Mapa de calor da abundância das bactérias do microbioma das gestantes em 3 níveis taxonômicos: Filo (A), Família (B) e Gênero (C). Dieta Balanceada (BD), Dieta rica em carboidratos (HC) e dieta rica em proteínas (HP). 25

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição de gestantes em cada dieta.....	21
Tabela 2 - Caracterização da população de estudo.....	21
Tabela 3 - Influência do padrão alimentar no peso do bebê (adequado para a idade gestacional).....	25

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AGCC	Ácidos graxos de cadeia curta
DH	Dieta hiperlipídica
HHWI	Insegurança hídrica doméstica
IFN-γ	Interferon-gamma
IGRA	Interferon Gama Release Assay
IMC	Índice de massa corporal
MTB	Mycobacterium tuberculosis
UFA	Monoinsaturados
OMS	Organização Mundial de Saúde
OTUs	Unidades Taxonômicas Operacionais Únicas
PA	Padrões alimentares
PVHIV	Pessoas vivendo com HIV
QFA	Questionário de frequência alimentar
SNC	Sistema Nervoso Central
SOP	Síndrome dos Ovários Policísticos
TB	Tuberculose
TBL	TB latente

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	RACIONAL TEÓRICO	12
2.1	Influência da Tuberculose na Gestação e Desfechos de nascimento	12
2.2	Associação entre Perfil Alimentar, Gestação, Microbioma e Desfechos Maternos	13
3	OBJETIVOS	16
3.1	Objetivo geral	16
3.2	Objetivos específicos	16
4	METODOLOGIA	17
4.1	Aspectos Éticos	17
4.2	Desenho de estudo	17
4.3	Critérios de Inclusão	18
4.4	Critérios de Exclusão	18
4.5	Visita de Inscrição	18
4.6	Avaliação Nutricional	19
4.7	Amostras de fezes e análise do microbioma	19
4.8	Estado clínico infantil	19
4.9	Análise Estatística	20
5	RESULTADO	21
6	DISCUSSÃO	26
7	LIMITAÇÕES DO ESTUDO	31
8	CONCLUSÃO	32
	REFERÊNCIAS	33

1 INTRODUÇÃO

Tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa causada por *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), que acomete cerca de 10.6 milhões de pessoas em sua forma ativa e leva a 1.3 milhão de mortes ao ano (1). Estima-se que cerca de 14 da população mundial esteja infectada por MTB, mas sem apresentação de sintomas e caracterização de doença ativa, condição que pode ser denominada de TB latente (TBL) (2). Dentre os indivíduos com TBL, há um risco calculado de 5% a 10% desenvolver TB ativa ao longo da vida, sendo esse risco maior nos dois primeiros anos pós infecção (1,3–7). Embora existam métodos eficazes de prevenção, diagnóstico e combate a infecção, há uma preocupação com relação à progressão para a forma ativa e principalmente uma dificuldade de implementar os métodos de prevenção e controle para populações de risco como pessoas vivendo com HIV (PVHIV), crianças e gestantes (8–10).

Do total de 10.6 milhões de pessoas com TB em 2022, cerca de 3,5 milhões eram mulheres, sobretudo em idade reprodutiva (entre 15-45 anos), ressaltando a importância de estudar essa população. Um grande estudo de coorte de mais de 250.000 gestantes constatou que a incidência de TB durante a gestação é significativamente superior à população geral, com 15,4 por 100.000 pessoas-ano no período de gravidez/pós-parto *versus* 9,1 por 100.000 pessoas-ano fora da gravidez ($p=0,02$). Além disso, estimativas recentes sugerem que mais de 200.000 mulheres grávidas desenvolvem TB ativa a cada ano (10). As alterações imunológicas da gravidez provavelmente contribuem significativamente para o aumento de casos de TB nessa faixa etária e condição (2,11–14), corroborando com a importância dessa patologia em gestantes.

Durante a gestação, ocorrem mudanças imunológicas e metabólicas que podem influenciar a interação patógeno/hospedeiro, como a menor produção de *interferon-gamma* (IFN- γ), podendo levar a infecção e ativação da TB. Porém, as condições imunológicas responsáveis por esse fenômeno ainda não estão completamente estabelecidas (15,16). Esse tipo de infecção durante a gestação não apenas altera o perfil inflamatório da grávida (15,16) como pode apresentar um potencial impacto sobre o desenvolvimento do bebê, com um aumento das taxas de prematuridade,

baixo peso ao nascer, e da morte perinatal (17–19).

O aumento da inflamação em grávidas pode ainda estar associado a um padrão de ingestão alimentar desequilibrado, tendo em vista que a infecção por TB tem uma associação com fatores socioeconômicos (20). Por sua vez, o padrão alimentar inadequado pode levar a alterações no microbioma dessas mulheres, influenciando diretamente na interação patógeno/hospedeiro e no desenvolvimento fetal (19). Considerando a complexidade e importância dessa interação, este estudo se propõe a investigar se existe um impacto do padrão alimentar no microbioma dessas grávidas com TBL visando compreender como essas variáveis se relacionam e influenciam a saúde materna e fetal. A relevância deste estudo reside na possibilidade de identificar intervenções nutricionais que possam modificar o microbioma de maneira benéfica, potencialmente melhorando os desfechos de saúde tanto para as mães quanto para os seus bebês. Este conhecimento poderá fornecer subsídios importantes para a formulação de políticas públicas de saúde direcionadas a essa população específica, promovendo uma gestação mais saudável e segura.

2 RACIONAL TEÓRICO

2.1 Influência da Tuberculose na Gestação e Desfechos de nascimento

A tuberculose ativa durante a gravidez pode ter diversas repercussões tanto para a gestante quanto para o feto. Algumas complicações podem ocorrer na gestante, tais como: complicações respiratórias com piora dos sintomas respiratórios levando à insuficiência respiratória se não tratada adequadamente, desnutrição e anemia que podem ser causadas pela perda de apetite, e são particularmente prejudiciais durante a gravidez, complicações obstétricas podendo aumentar o risco de complicações como hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia e parto prematuro, além de possibilidade de disseminação da doença. Sem tratamento, há risco de disseminação da tuberculose para outros órgãos, tornando o manejo clínico mais complexo (21).

A TB ativa durante a gestação também é um importante problema de saúde infantil. Bebês nascidos de mães com TB têm uma taxa mais alta de prematuridade, baixo peso ao nascer e natimortos (15,16). Além disso, a TB materna mais que dobra o risco de transmissão do HIV de mãe para filho (22) e aumenta significativamente o risco de mortalidade do recém-nascido (15,23) e de outras crianças pequenas que vivem na mesma casa (24). Entretanto, poucos estudos avaliaram se a TBL apresenta o mesmo efeito nestes desfechos.

A gravidez é um momento em que as mulheres acessam voluntariamente os cuidados de saúde, tornando-se um momento oportuno para a triagem de TBL. Estudos sugerem que 18-49% das mulheres grávidas em países endêmicos de TB têm TBL (25). Esses países apresentam uma baixa e média renda, e apresentam outros fatores potenciais para não apenas a infecção por TB como desfecho gestacional, como insegurança alimentar, menor acesso à saúde e saneamento básico, assim como piores hábitos de consumo e alimentares (26). Considerando a alta prevalência de TBL no mundo, sobretudo em países de baixa-média renda como a Índia, onde as gestantes não são usualmente tratadas para TBL, compreender a sua associação com fatores socioeconômicos e culturais, e um potencial impacto no desfecho de nascimento pode abrir portas para buscar estratégias para minimizar o desenvolvimento de TB ativa e promover um impacto positivo no desenvolvimento

fetal e uma gestação saudável.

2.2 Associação entre Perfil Alimentar, Gestação, Microbioma e Desfechos Maternos

O perfil alimentar tem um impacto significativo na gestante e no feto. Os nutrientes necessários para um bom funcionamento do organismo usualmente são obtidos através de uma dieta balanceada e saudável, com isso promovendo saúde intestinal e reduzindo o risco de desenvolver várias doenças. Uma alimentação equilibrada e rica em vegetais, frutas, gorduras saudáveis, grãos integrais e proteínas magras como aquelas que podem fornecer nutrientes essenciais como os minerais, vitaminas e antioxidantes que são de fundamental importância para saúde do hospedeiro. Essas bases nutricionais desempenham um papel importante no fornecimento de energia, organização de um sistema imunológico competente, promovendo um metabolismo fisiológico e atuando contra doenças crônicas, como doenças cardiovasculares, resistência insulínica e diabetes, além de prevenir alguns tipos de câncer (27).

O efeito da nutrição materna durante a gravidez na saúde do feto e da prole tem sido associado ao microbioma, à genética, à epigenética e à transcriptômica em humanos e modelos não humanos. Além disso, o perfil alimentar da gestante e as alterações na microbiota provenientes desse perfil desempenham um papel importante na atividade inflamatória, que é um fator determinante de várias complicações gestacionais, como prematuridade, Doença Hipertensiva Específica da Gestação e diabetes (28,29). Em um estudo foi observado que quando ocorre uma supernutrição materna, observa-se também uma alteração da função placentária e o metabolismo fetal pelos nutrientes fornecidos através da placenta. Essas alterações podem possivelmente provocar um efeito pro adipogênico, bem como hiperinsulinemia no feto (30). Quando temos altos níveis alimentares de lipídios em mulheres grávidas podemos observar o desenvolvimento de acúmulo de lipídios na placenta (31), e isso pode estar relacionado a uma diminuição de ácidos graxos de cadeia longa que são cruciais ao suprimento fetal(32), com isso, observando um impacto no crescimento e desenvolvimento do feto (33).

O termo microbiota refere-se à comunidade diversa de microrganismos,

principalmente bactérias, residentes em um nicho ecológico específico, como intestino, pele, cavidade oral e vagina e desempenha um papel importante em vários processos fisiológicos, incluindo metabolismo, digestão, função imunológica e também saúde mental. De todas as microbiotas humanas a mais estudada é intestinal, verificando que tem um profundo impacto na saúde e na doença humana (34–40). Nos últimos anos, o interesse pela microbiota intestinal, as suas funções e patologias associadas tem crescido exponencialmente.

Quando falamos em uma microbiota saudável, nos referimos a uma comunidade microbiana diversa e estável, com presença equilibrada de várias bactérias benéficas, incluindo *Bacteroidetes* e *Firmicutes*. Essa distribuição de microbiota está relacionada à saúde geral, auxiliando na digestão, produção de vitaminas essenciais, regulação das respostas imunes e proteção contra patógenos invasores (39). Quando ocorre um desequilíbrio ou interrupção na composição e função da microbiota, que é comumente denominado disbiose, pode estar relacionado com má alimentação, uso de antibióticos, estresse, genética, idade, higiene inadequada e certas doenças (41-52). Em resumo, o perfil alimentar tem um impacto significativo na saúde do hospedeiro e é de extrema importância na saúde da mãe e do bebê. Uma alimentação balanceada e individualizada com substâncias ricas em nutrientes, pode promover uma vida saudável e reduzir o risco de várias doenças crônicas.

A alimentação tem um papel importante na saúde humana. O entendimento sobre esse assunto é de fundamental importância também na saúde da mulher antes da gravidez e para buscarmos estratégias e promovermos indivíduos saudáveis (26). Muito importante conhecermos e seguirmos as orientações e avaliar os cuidados primários e pré-concepcionais dando atenção ao aconselhamento dietético e também ao estilo de vida para alcançarmos um índice de massa corporal pré-gravidez saudável e otimizar a saúde geral materno fetal (53-55). A dieta inadequada, podendo modificar a homeostase e proporcionar o aumento de bactérias patogênicas no estado de disbiose, é um fator de fácil acesso a intervenções específicas (56).

O microbioma é uma abordagem recente na literatura, assim, temos poucos trabalhos relacionados com microbioma e gravidez. Os achados científicos nas últimas duas décadas vêm sugerindo que o microbioma intestinal pode interferir na

saúde metabólica do hospedeiro humano e em casos de alteração quantitativa e qualitativa dessa microbiota pode dar início a vários distúrbios metabólicos como diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares, obesidade, doença hepática não alcoólica, alergias e além de desnutrição. Essas alterações podem estar relacionadas com o padrão alimentar (29).

Um objetivo importante deste trabalho é fornecer informações valiosas para o entendimento de como o perfil nutricional materno afeta o microbioma intestinal e o impacto na gestante com TBL e, além disso, é de suma importância para sugerir um perfil alimentar para uma gravidez saudável e prevenir complicações tanto para a mãe quanto para o bebê. Compreender a importância da alimentação em relação à saúde e seu impacto em doenças é vital para promover o bem-estar geral materno fetal, além de um peso fetal adequado ao nascer.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar a influência do padrão alimentar no microbioma de gestantes com TB latente e possível associação com desfecho do nascimento.

3.2 Objetivos específicos

- 1) Identificar padrões alimentares (PA) das grávidas durante a gestação com TB latente;
- 2) Determinar os PA com o microbioma de gestante com TB latente;
- 3) Avaliar o impacto da dieta materna no desfecho do nascimento.

4 METODOLOGIA

4.1 Aspectos Éticos

Esse projeto está de acordo com a Declaração de Helsinque, e foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa envolvidos na realização do projeto guarda-chuva (IRB: 00003631; 00068973; 1503016041), conduzido entre 2016 e 2019 em Pune, Índia.

4.2 Desenho de estudo

Trata-se de um projeto retrospectivo, que faz parte de um projeto guarda-chuva conduzido entre 2016 e 2019 em Pune, Índia. A amostragem por conveniência foi usada para estudar o desenvolvimento gestacional e microbiota de mulheres que foram acompanhadas na clínica pré-natal Sassoon Hospital/BJMC em Pune, Índia.

Este foi um estudo de coorte longitudinal de pares mãe-bebê acompanhadas no pré-natal (Estudo PRACHITi). Embora o objetivo central deste estudo não seja a TBL, todas as pacientes incluídas nas análises apresentaram esse diagnóstico, tendo em vista os critérios de inclusão e exclusão do estudo original, e a alta prevalência de TBL na Índia.

As mulheres foram inscritas em seu segundo trimestre (13-34 semanas de gestação) de gravidez, acompanhadas durante o parto em até dois anos após o parto. Foi feita a triagem de aproximadamente 1.000 mulheres grávidas com ensaio de liberação do *interferon-gamma QuantiFERON® TB Gold Test-in-tube (4ª geração/3ª geração do kit Quantiferon)*, cuja positividade na ausência de sintomatologia clínica compatível com TB ativa indicou o diagnóstico de TBL.

Uma coorte de duzentas mulheres elegíveis com IGRA positivo e HIV negativo foi selecionada inicialmente para esse trabalho. Entretanto, 71 destas mulheres não forneceram amostras de fezes para a realização das análises de microbioma, e portanto foram excluídas do presente projeto.

4.3 Critérios de Inclusão

Para o presente estudo foram considerados critérios de inclusão estar gestando (no segundo trimestre da gestação), ter idade igual ou maior 18 anos, documentação do status de HIV negativo atualizada nos últimos 30 dias, diagnóstico de TBL e amostra de fezes para avaliação de composição do microbioma intestinal.

4.4 Critérios de Exclusão

Suspeita de TB ativa, em tratamento atual ou nos últimos 2 anos para TB; Em uso de qualquer antibiótico por mais de 14 dias; Que planejassem o parto em outro hospital ou se mudar para fora da área de estudo durante os 24 meses pós-parto; Hemoglobina $\leq 7,5$ g/dL(dentro de 30 dias); Uso atual de medicamentos imunossupressores (porexemplo, prednisona > 20 mg/dia, quimioterapia); História de doença autoimune ou condição imunossupressora, excluindo diabetes (por exemplo, lúpus, artrite reumatóide); Radiografia de tórax compatível com TB ativa; Qualquer condição que, na opinião da equipe do estudo, torne a participação no estudo insegura, complique a interpretação dos dados do resultado do estudo ou interfira de outra forma na consecução dos objetivos do estudo. Negativa do participante para fornecer consentimento informado por escrito.

4.5 Visita de Inscrição

As avaliações de inscrição ocorreram dentro de 30 dias após as avaliações de triagem. Enfermeiras treinadas na clínica pré-natal revisaram o consentimento informado e, em seguida, conduziram uma breve entrevista psicossocial, coleta de dados sociodemográficos e dados sobre nutrição (para aquelas inscritas entre 13 e 34 semanas de gestação). Um clínico do estudo verificou o histórico médico e obstétrico, incluindo uma triagem de sintomas de TB e realizou um exame físico direcionado, incluindo pressão arterial, temperatura, peso, altura e medição da circunferência do braço. Cada mulher também recebeu um kit de auto coleta de fezes na visita de inscrição, que pôde ser devolvido em até 6 dias.

4.6 Avaliação Nutricional

As informações dietéticas foram coletadas usando o NINA-DISH, um questionário computadorizado de frequência alimentar (FFQ), validado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e Guia de Recomendações da Índia avaliado durante a visita do terceiro trimestre do estudo. Os alimentos foram agrupados de acordo com a prevalência de carboidrato, proteína e gordura e as pacientes foram classificadas conforme o padrão alimentar através de um desenho de questionário alimentar digital autoaplicado para avaliar o consumo alimentar (FFQ (NINA PRATO)). As participantes então foram agrupadas em “Dieta balanceada (n=32 gestantes)”; “Dieta rica em carboidratos (n=45 gestantes)”; e “Dieta rica em proteínas (n=52 gestantes)”, totalizando 129 gestantes.

Segundo a Diretriz Dietética da Índia **dieta balanceada** é caracterizada com 50-60% do total de calorias provenientes de hidratos de carbono (Complexos); 10-15% de proteínas; 20-30% de gorduras. Além disso, em mulheres grávidas são orientadas 350 calorias adicionais; 0,5 g de proteína (primeiro trimestre); 6,9 g (segundo trimestre); 22,7 g (terceiro trimestre). Os elementos importantes na gravidez tais como: ácido fólico; ferro; cálcio; iodo; vitamina A e vitaminas B12 e C, também foram oferecidos. A **dieta rica em carboidratos** observamos uma proporção de carboidrato superior a 60% -70% das calorias totais /dia. E por fim, a **dieta rica em proteínas** observamos uma proporção de proteína superior a 20 -25% das calorias totais /dia.

4.7 Amostras de fezes e análise do microbioma

As amostras foram armazenadas a -80°C até o uso posterior. Dois controles negativos foram coletados para cada 90 amostras de fezes coletadas. Foi realizado o equenciamento *shotgun* metagenômico e sequenciamento de ligação de longo alcance nas fezes maternas para identificar os microrganismos presentes.

4.8 Estado clínico infantil

Os resultados do nascimento foram coletados no momento do parto. No parto os bebês foram avaliados quanto ao peso com a adequação para idade gestacional,

tamanho, circunferência encefálica e abdominal e período de nascimento.

4.9 Análise Estatística

Com base na distribuição não-paramétrica dos dados, foi realizada uma análise estatística descritiva, utilizando mediana com intervalos interquartíis (IIQ) para variáveis contínuas, assim como número absoluto e proporções (%) para as variáveis categóricas. Os grupos foram comparados então utilizando os testes de Mann-Whitney (para dois grupos), Kruskal-Wallis (para mais de dois grupos) e qui-quadrado para variáveis categóricas. Em relação ao padrão alimentar, foi utilizada a abundância (%) de cada grupo de alimentos para classificar os grupos e sua relação na Avaliação de Microbioma (Avaliação do Filo, Família, Gênero de cada grupo). Todas as análises foram realizadas utilizando o software estatístico R (pacotes: compareGroups [v.4.0.1] e microbiome [v.4.4]).

5 RESULTADO

A população estudada é parte de uma coorte longitudinal prospectiva de um projeto Guarda Chuva (PRACHITI) de gestantes acompanhadas na clínica de pré-natal do Hospital Sassoon, Índia. As 129 gestantes incluídas no presente estudo foram classificadas e agrupadas quanto ao padrão alimentar (Tabela 1). Nesta população, a idade mediana foi de 23 (IIQ: 20-25) anos. A maior parte das gestantes reportou ensino primário, sem diferença estatística entre os grupos. Observamos também em nosso estudo que as variáveis de uso de tabaco, estado nutricional e anemia não apresentaram diferenças entre as diversas dietas ($p > 0,05$), conforme mostrado na **Tabela 2**.

Tabela 1 - Distribuição de gestantes em cada dieta.

Padrão alimentar	Total de gestantes (n=129)
Dieta balanceada.	32
Dieta hiperproteica.	52
Dieta rica em carboidratos.	45

Tabela 2 - Caracterização da população de estudo.

	Dieta balanceada (n=32)	Dieta rica em carboidratos (n=45)	Dieta rica em proteínas (n=52)	Valor dep¹
Idade, mediana (IIQ)	22.5 (20.0-26.0)	22.0 (20.0-25.0)	23.0 (21.0-26.0)	0.821
Uso de tabaco, n (%)	1 (3.12%)	7 (15.6%)	7 (13.5%)	0.203
Anemia, n (%)	1 (3.12%)	3 (6.67%)	3 (5.77%)	0.891
Estado nutricional, n (%)				
<i>Normal</i>	20 (62.5%)	28 (62.2%)	34 (65.4%)	0.255
<i>Sobrepeso</i>	0 (00.0%)	4 (8.89%)	6 (11.5%)	
<i>Desnutrida</i>	12 (37.5%)	13 (28.9%)	12 (23.1%)	

Tabela 2 - Caracterização da população de estudo. (Continuação)

	Dieta balanceada (n=32)	Dieta rica em carboidratos (n=45)	Dieta rica em proteínas (n=52)	Valor dep¹
Ensino Primário, n (%)	23 (71.9%)	29 (64.4%)	6 (69.2%)	
Pré-eclâmpsia, n (%)	4 (12.5%)	7 (15.6%)	2 (3.85%)	0.118

Nota: IIQ: intervalo interquartil. ¹Valor de p considerando Kruskal-Wallis. Nas análises de Mann-Whitney nenhuma comparação se mostrou significativa.

No nosso estudo, uma análise de agrupamento não supervisionada, seguida de visualização através de gráfico de mapa de calor foi realizada para avaliar a abundância/escassez de Filo, Família e Gênero de bactérias. Os padrões alimentares foram correlacionados com a microbiota intestinal das gestantes encontrada no nosso estudo, como mostra a **Figura 1**.

No padrão de dieta rica em carboidratos foi observada abundância de *Enterobacteriaceae* (Filo *Proteobacteria*), *Veillonellaceae* (Filo *Firmicutes*) e *Bifidobacteriaceae* (Filo *Actinobacteria*). A família de *Enterobacteriaceae* do Filo *Proteobacteria-Gammaproteobacteria*, é composta por bactérias do gênero *Escherichia Coli* (*E. coli*), *Salmonella*, *Shigella* e *Klebsiella*. Nesse mesmo padrão observamos também uma escassez das famílias de *Bacteroidaceae*, *Pasteurellaceae*, *Burkholderiaceae* e *Lactobacillaceae*, que são bactérias importantes para fisiologia da digestão, caracterizando uma disbiose intestinal nesse tipo de padrão alimentar. Na família da *Bacteroidaceae* do filo *Bacteroidetes*, encontramos gêneros como *Bacteroides* e *Prevotella*. Na família *Pasteurellaceae* do filo *Proteobactérias*, encontramos o gênero *Haemophilus*. Na família *Burkholderiaceae* do filo *Proteobacteria*. Na família *Lactobacillaceae* do filo *Firmicutes* do gênero *Lactobacillus* (**Figura 1**).

No padrão alimentar de dieta rica em proteínas foi observada abundância de *Prevotellaceae* (Filo *Bacteroidetes*), *Lactobacillaceae* (Filo *Firmicutes*), *Lachnospiraceae* (Filo *Firmicutes*) e *Ruminococcaceae* (Filo *Firmicutes*). Essas bactérias são fundamentais para uma eubiose intestinal, já que a composição de uma

microbiota saudável é composta de *Bacteroidetes* e *Firmicutes* em 90%. Na família *Prevotellaceae* do filo *Bacteroidetes* temos o gênero *Prevotella* que é essencial na microbiota intestinal. Na família *Lactobacillaceae* do filo *Firmicutes* temos o gênero que são bactérias importantes na manutenção do intestino e da saúde geral.

Na família *Lachnospiraceae* do Filo *Firmicutes* temos o gênero *Lachnospira*, *Roseburia* e *Coprococcus* com diversas funções. Também foi observada escassez de *Enterobacteriaceae*, *Streptococcaceae* e *Clostridiaceae*. Na família *Streptococcaceae* do filo *Firmicutes* e gênero *Streptococcus* são bactérias comensais. Na família *Clostridiaceae* do filo *Firmicutes* do gênero *Clostridium* (**Figura 1**).

No padrão alimentar de uma dieta balanceada observamos a abundância de *Prevotellaceae*, *Ruminococcaceae* e *Lachnospiraceae*. Essas bactérias são importantes para uma saúde intestinal. Na família *Prevotellaceae* filo *Bacteroidetes* de gênero *Prevotella* que são bactérias essenciais da microbiota intestinal por diversas funções. Na família *Lachnospiraceae* do filo *Firmicutes* com os gêneros *Lachnospira*, *Rosebúria* e *Coprococcus*. No padrão alimentar de uma dieta balanceada observamos uma escassez de *Streptococcaceae*, *Clostridiaceae*, *Lactobacillaceae* e *Coriobacteriaceae*.

Na família *Streptococcaceae* do filo *Firmicutes*. Na família *Clostridiaceae* do filo *Firmicutes* e do gênero *Clostridium* que são bactérias responsáveis pela fermentação de fibras, produção de vitaminas, além de competir com patógenos e regular a resposta do sistema imune. A família *Coriobacteriaceae* do filo *Actinobacteria* que deve representar de 2 a 14% da microbiota intestinal, nesse padrão alimentar de dieta balanceada se encontra em escassez. Na família *Lactobacillaceae* do filo *Firmicutes* do gênero *Lactobacillus* é uma bactéria importante na manutenção do intestino e da saúde geral (**Figura 1**).

O mapa de cores apresentado na **Figura 1A** refere-se à classificação de Filo mostrando a abundância e escassez de cada um tipo de bactéria. Observou-se na classificação Filo encontrado nos diversos tipos de dieta que na dieta balanceada e na dieta rica em proteínas apresentam uma abundância de *Firmicutes* e *Bacteroidetes*

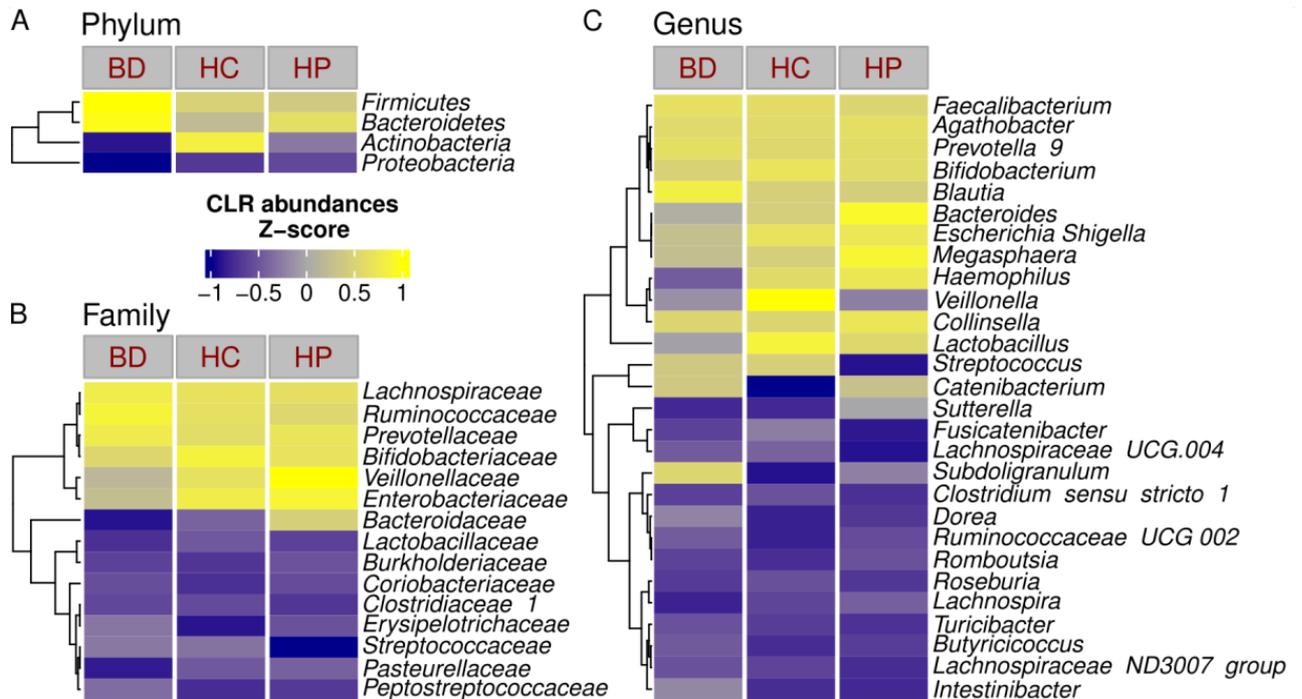
e na dieta rica em carboidrato temos abundância de *Actinobactérias*. Além disso, observamos que há escassez de *Bacteroidetes* na dieta rica em carboidratos, o que caracteriza uma disbiose intestinal. Em um adulto saudável observamos *Bacteroidetes* e *Firmicutes* (90%). *Actinobactérias* e *Proteobactérias* (1 a 5%).

A **Figura 1B** refere-se à classificação de Família mostrando também a abundância e escassez de cada uma. Na dieta rica em proteínas temos abundância das seguintes famílias: *Prevotellaceae* do Filo *Bacteroidetes* e *Lactobacillaceae*, *Lachnospiraceae* e *Ruminococcaceae* do Filo *Firmicutes*, caracterizando uma eubiose intestinal. Na dieta equilibrada observamos uma abundância de *Prevotellaceae* do Filo *Bacteroidetes* e *Ruminococcaceae* e *Lachnospiraceae* do Filo *Firmicutes*, também caracterizando uma eubiose intestinal. Já na dieta rica em carboidrato, entretanto observamos uma abundância de *Enterobacteriaceae* do Filo *Proteobactérias*, *Veillonellaceae* do Filo *Firmicutes* e *Bifidobacteriaceae* do Filo *Actinobacteria*. Sabendo-se que Filo *Proteobactérias* deveria conter 1 a 5% do total de bactérias e Filo *Actinobacteria* 2 a 14%, podemos pensar em uma disbiose intestinal quando temos uma dieta rica em carboidrato.

O mapa apresentado na **Figura 1C** refere-se à classificação de Gênero mostrando a abundância e escassez de cada um. Observamos que na dieta balanceada há uma abundância de *Blautia* e *Subdoligranulum* e uma escassez de *Lachnospira* e *Sutterella*. Na dieta rica em proteínas apresenta uma abundância de *Bacteroides* e *Megasphaera* com uma escassez de *Streptococcus* e *Lachnospiraceae*. E na dieta rica em carboidrato temos abundância de *Veillonella* com uma escassez de *Ruminococceae*.

A maior diversidade de gênero foi observada no padrão de dieta hiperproteica e a menor diversidade foi observada na dieta rica em carboidrato. Sabemos que a maior diversidade bacteriana na microbiota intestinal faz parte de parâmetros de saúde intestinal. Na verificação desse trabalho o Filo de microbioma encontrado nos diversos tipos de dieta observou-se que na dieta balanceada e na dieta rica em proteínas temos uma abundância de *Firmicutes* e *Bacteroidetes* e na dieta rica em carboidrato temos abundância de *Actinobactérias*. Além disso, observamos que há escassez de *Bacteroidetes* na dieta rica em carboidratos o que caracteriza uma disbiose intestinal.

Figura 1 - Mapa de calor da abundância das bactérias do microbioma das gestantes em 3 níveis taxonômicos: Filo (A), Família (B) e Gênero (C). Dieta Balanceada (BD), Dieta rica em carboidratos (HC) e dieta rica em proteínas (HP).



Além disso, na **Tabela 3** observamos que existe uma influência do padrão alimentar no peso ideal do bebê. Na dieta balanceada observamos que 100% dos bebês nasceram com um peso ideal, na dieta rica em proteínas 94,2% dos bebês e na dieta rica em carboidratos 75.6% dos bebês tiveram peso ideal mostrando uma significância estatística desses dados com um $P=0.001$.

Tabela 3 - Influência do padrão alimentar no peso do bebê (adequado para a idade gestacional).

Tipo de Dieta	Peso Fetal Adequado (n, %)
Dieta balanceada (N=32)	32 (100%)
Dieta rica em carboidratos (N=45)	34 (75.6%)
Dieta rica em proteínas (N=52)	49 (94.2%)

Nota: ¹Valor de p considerando Kruskal-Wallis (análise entre os três grupos) = 0.001.

6 DISCUSSÃO

O presente estudo investigou a relação entre diferentes padrões alimentares, a composição da microbiota intestinal e o peso fetal ao nascimento em uma coorte de gestantes na Índia com TBL. Focando em três padrões alimentares principais: dieta balanceada, dieta rica em proteínas e dieta rica em carboidratos, os resultados revelaram associações significativas entre a dieta materna e a microbiota intestinal, além de impacto direto sobre o peso fetal ao nascimento. Em particular, observou-se que a dieta rica em carboidratos está associada a uma disbiose intestinal, enquanto as dietas balanceada e rica em proteínas favoreceram uma eubiose intestinal. Estes achados sugerem que a dieta durante a gravidez pode ter efeitos profundos na saúde materna e no desenvolvimento fetal, especialmente em populações vulneráveis como gestantes com TBL.

Além de influenciar os processos fisiológicos do hospedeiro, como a digestão, absorção de nutrientes e metabolismo, a microbiota também desempenha um papel crucial na regulação da imunidade do hospedeiro, protegendo-o contra patógenos e toxinas(57). É de grande importância na homeostase intestinal e na resistência à colonização por patógenos exógenos(58), e a disbiose na composição do microbioma pode resultar em suscetibilidade a infecções e desenvolvimento de doenças (59).

Há relatos de que mudanças na composição da microbiota podem levar a um aumento na permeabilidade do epitélio e danos à camada de muco, o que aumenta a vulnerabilidade à infecção por *Clostridioides Difficile*. (60) e infecção por *Citrobacter Rodentium*(61). Para que essas alterações não aconteçam, é necessário um equilíbrio entre bactérias comensais e patobiontes(62).

Uma microbiota intestinal saudável pré-gestacional e ao longo da gestação leva a maiores chances de um bebê saudável. A microbiota materna alterada, como no caso da obesidade materna antes da gravidez, é amplificada ou modificada com as adaptações da gravidez. Essas modificações podem levar a um ambiente intrauterino inadequado, que pode resultar em desenvolvimento fetal deficiente ou alterado, aumentando o risco de doenças crônicas fetais (63).

Também existem muitos estudos que indicam uma interações dinâmicas e bidirecionais entre o sistema imunológico e a microbiota, com impactos tanto locais quanto sistêmicos. Um grande exemplo dessa interação multifacetada entre a microbiota gastrointestinal e o trato respiratório, denominada eixo intestino-pulmão(64). Esse fator é curcial quando se estuda uma população de gestantes com TBL.

Embora o modelo ideal para o microbioma intestinal ainda não seja totalmente compreendido na literatura, muito se fala em uma correlação negativa entre a diminuição da diversidade e a saúde intestinal. A disbiose intestinal refere-se à alteração na composição da microbiota intestinal, caracterizada pelo aumento de bactérias patogênicas e redução das bactérias comensais, bem como pela diminuição da camada mucosa protetora intestinal e enfraquecimento das junções apertadas que são chamadas "Tight junctions". Nessas condições, há uma tendência para uma resposta imune desregulada, desencadeando uma cascata inflamatória (65).

Em nosso estudo, as gestantes que seguiram uma dieta rica em carboidratos apresentaram uma composição microbiota desequilibrada, com predominância de *Enterobacteriaceae* (Filo *Proteobactérias*) e *Bifidobacteriaceae* (Filo *Actinobacteria*), que são indicativas de disbiose (66). Essa disbiose foi marcada por uma abundância desproporcional de bactérias potencialmente patogênicas, como *E. coli*, associadas a infecções gastrointestinais e urinárias (66). *Actinobacteria* devem representar uma pequena fração da microbiota total; quando esse equilíbrio é perturbado, podem surgir problemas de saúde, especialmente relacionados à função imunológica e à integridade da barreira intestinal (66).

Nesse grupo, foi observada também uma abundância de *Collisella*, gênero correlacionado positivamente com a hiperinsulinemia em gestantes com distúrbios metabólicos, com sobrepeso e obesidade (67). Esses achados são consistentes com estudos que demonstram que dietas ricas em carboidratos refinados e açúcares estão associadas a uma menor diversidade microbiana e a um aumento de microrganismos patogênicos, promovendo um estado inflamatório e resistência à insulina (66,68,69). A inflamação crônica resultante de uma microbiota desequilibrada pode exacerbar a vulnerabilidade dessas mulheres a infecções, incluindo uma possível ativação de TB.

Além disso, a alteração da microbiota pode impactar negativamente o desenvolvimento fetal, aumentando o risco de complicações como baixo peso ao nascimento e outras condições adversas (60,61).

Por outro lado, as gestantes que seguiram uma dieta rica em proteínas apresentaram uma microbiota intestinal mais equilibrada, com uma abundância de bactérias benéficas como *Prevotellaceae* (Filo *Bacteroidetes*), *Lactobacillaceae*, *Lachnospiraceae* e *Ruminococcaceae* (Filo *Firmicutes*) (169). Essas bactérias são conhecidas por desempenhar papéis essenciais na saúde intestinal, incluindo a produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs), que são fundamentais para a manutenção da eubiose e da integridade da barreira intestinal (70,71). A escassez de *Enterobacteriaceae* e *Streptococcaceae* observada nesse grupo sugere que uma dieta rica em proteínas pode prevenir a disbiose e promover uma microbiota mais saudável.

A presença predominante de *Firmicutes* e *Bacteroidetes* em gestantes com dieta rica em proteínas, que compõem cerca de 90% do microbioma intestinal saudável, está alinhada com a literatura que associa essas bactérias a benefícios metabólicos e imunológicos (72). Considerando que todas as gestantes no estudo têm TBL, a manutenção de uma microbiota saudável é ainda mais crucial, pois pode ajudar a modular o sistema imunológico e reduzir o risco de complicações gestacionais associadas à TBL.

A dieta balanceada, que combinou a ingestão de proteínas, fibras e carboidratos em proporções moderadas, também resultou em uma microbiota intestinal saudável, semelhante à observada na dieta rica em proteínas. Houve uma abundância de bactérias como *Prevotellaceae*, *Ruminococcaceae* e *Lachnospiraceae*, todas indicativas de um microbioma equilibrado e funcional (73-75). Contudo, notou-se uma escassez de *Lactobacillaceae*, *Clostridiaceae* e *Streptococcaceae*, o que pode limitar alguns benefícios específicos para a saúde intestinal.

A relação entre uma dieta equilibrada e uma microbiota saudável é amplamente corroborada pela literatura, que sugere que dietas ricas em fibras, proteínas magras e vegetais favorecem a diversidade e estabilidade microbiana, essenciais para a

saúde materna e fetal (76,77). Além disso, a inclusão de alimentos ricos em ácidos graxos insaturados e probióticos pode reforçar a integridade da barreira intestinal, reduzindo a inflamação sistêmica e promovendo uma gravidez mais saudável.

A confirmação da compatibilidade entre uma dieta balanceada e um microbioma saudável reforça a importância de orientações nutricionais adequadas para gestantes. Esses resultados sugerem que intervenções dietéticas direcionadas podem não apenas melhorar a saúde intestinal, mas também trazer benefícios para a saúde geral da gestante e do bebê. Estudos (78) também enfatizam que a manutenção de um microbioma saudável durante a gestação pode ter efeitos duradouros na saúde metabólica e imunológica das crianças.

Os achados do nosso estudo também destacam a relação entre a dieta materna, a composição da microbiota e o peso fetal ao nascimento. Todas as gestantes que seguiram uma dieta balanceada tiveram bebês com peso adequado, comparado a 94,2% das gestantes que seguiram uma dieta rica em proteínas e apenas 75,6% daquelas com uma dieta rica em carboidratos. Esses resultados sugerem que uma dieta rica em carboidratos pode prejudicar o desenvolvimento fetal, possivelmente devido à disbiose intestinal e suas consequências inflamatórias (60,61).

Interessantemente, a relação entre flora microbiana intestinal no líquido amniótico de gestantes e ruptura prematura das membranas foi recentemente reportada (79), fato esse que pode estar associado a baixo peso ao nascer. No nosso estudo, os Filos e Famílias encontrados na dieta rica em carboidrato são compatíveis com bactérias em desequilíbrio da flora, assim como um peso inadequado de nascimento.

A eubiose promovida por dietas balanceadas e ricas em proteínas é essencial para a saúde intestinal e pode ter efeitos positivos no ambiente intrauterino, modulando o sistema imunológico e garantindo um desenvolvimento fetal adequado (63,70,71). Em contraste, a disbiose associada à dieta rica em carboidratos pode aumentar o risco de complicações gestacionais, como a pré-eclâmpsia e o baixo peso ao nascer, especialmente em gestantes com TBL.

A vulnerabilidade durante a gravidez torna o controle da TB um desafio para os

serviços de saúde voltados para mulheres grávidas. A implementação de tratamento precoce e abordagens clínicas integrativas é crucial para o bem-estar da gestante e pode reduzir o risco de transmissão para o feto e para aqueles em contato direto com ela (80).

Os resultados deste estudo têm implicações práticas significativas para o cuidado pré-natal, especialmente em populações vulneráveis como gestantes com tuberculose latente. Orientar essas mulheres a adotarem uma dieta balanceada, rica em fibras, proteínas magras e com baixo teor de carboidratos refinados, pode melhorar a saúde intestinal e reduzir o risco de complicações durante a gravidez. Além disso, a inclusão de prebióticos e probióticos na rotina alimentar pode favorecer uma eubiose intestinal, beneficiando tanto a mãe quanto o bebê.

A promoção de hábitos alimentares saudáveis durante a gestação deve ser considerada uma prioridade nas políticas públicas de saúde, com o objetivo de maximizar os benefícios para a saúde materna e fetal. Intervenções dietéticas personalizadas podem ser particularmente úteis em gestante, ajudando a mitigar os riscos associados à disbiose e à inflamação crônica, além de contribuir para a prevenção da progressão para a TB ativa.

Essas descobertas reforçam a necessidade de intervenções nutricionais adequadas durante a gestação, especialmente em populações vulneráveis como as gestantes com TBL. Promover uma dieta balanceada e rica em proteínas pode não apenas melhorar a saúde intestinal e prevenir complicações, mas também contribuir para o desenvolvimento adequado do feto, garantindo assim a saúde a longo prazo. Investir em uma alimentação saudável durante a gestação é, portanto, um passo essencial para otimizar o funcionamento do sistema digestivo e garantir um ambiente intrauterino propício para o desenvolvimento fetal.

7 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Apesar das descobertas promissoras, o estudo apresenta algumas limitações, como o tamanho da amostra e a falta de dados de microbioma do acompanhamento longitudinal, o que poderia fornecer uma visão mais completa das mudanças na microbiota ao longo da gestação. A variabilidade natural entre indivíduos também pode complicar a interpretação dos resultados. Além disso, o entendimento preciso das funções específicas das diferentes espécies bacterianas ainda é um desafio. Observamos como limitação além disso, fatores relacionados com nossa coorte de gestante da Índia, uma população que tem protocolos de tratamento diferentes do Brasil, com condutas de pré-natal também diferentes. Isso pode limitar o nosso estudo do ponto de vista de extrapolação dos achados para outras populações distintas da Índia, como a própria população brasileira. Além disso, na Índia não é preconizado o tratamento de TBL em gestantes, o que impossibilitou nossas análises acerca dessa importante questão. Estudos futuros deverão explorar mais profundamente os mecanismos pelos quais os padrões alimentares influenciam a microbiota e os desfechos gestacionais, incluindo ensaios clínicos que testem intervenções dietéticas específicas.

Um outro fato também de limitação em nosso estudo foi não ter avaliado o estado da insegurança hídrica doméstica no início do estudo (ou seja, acesso confiável à água em quantidade e qualidade suficientes), fato esse que pode ser tão ou mais poderosamente preditora de resultados adversos à saúde quanto a insegurança alimentar e influência no microbioma.

8 CONCLUSÃO

Nosso estudo identificou e caracterizou os padrões alimentares das gestantes com TBL, determinando suas associações com a composição do microbioma intestinal e desfechos de nascimento. O estudo revelou que gestantes que seguiram uma dieta balanceada ou rica em proteínas apresentaram uma microbiota intestinal mais diversificada, um fator crucial para a saúde intestinal e na modulação da resposta inflamatória e saúde metabólica da mãe e do feto. Uma dieta inadequada, especialmente uma rica em carboidratos, foi associada a um peso fetal inadequado para a idade gestacional ao nascer, o que pode ter repercussões duradouras na saúde do bebê. Esses achados destacam a importância de uma nutrição adequada durante a gestação para garantir um bom início de vida para o bebê.

Em suma, nosso estudo demonstra que a dieta materna desempenha um papel fundamental na modulação do microbioma intestinal e, conseqüentemente, na saúde da gestante e do bebê. A manutenção da eubiose pode contribuir para a saúde geral da gestante, impactar positivamente o desfecho do nascimento e possivelmente influenciar a evolução da TBL. Portanto, a adoção de estratégias nutricionais adequadas deve ser considerada uma prioridade no cuidado pré-natal, especialmente em gestantes com TBL, com vistas a garantir melhores desfechos de saúde para mãe e filho.

REFERÊNCIAS

1. Global tuberculosis report 2023 [Internet]. [cited 2024 Apr 3]. Available from: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023>.
2. Khan M, Pillay T, Moodley JM, Connolly CA, for the Durban Perinatal TB HIV-1 Study Group. Maternal mortality associated with tuberculosis–HIV-1 co-infection in Durban, South Africa. *AIDS* [Internet]. 2001 Sep 28 [cited 2024 Apr 3];15(14):1857. Available from: https://journals.lww.com/aidsonline/abstract/2001/09280/maternal_mortality_associated_with.16.aspx
3. Mori G, Morrison M, Blumenthal A. Microbiome-immune interactions in tuberculosis. *PLoS Pathog* [Internet]. 2021 Apr;17(4):e1009377. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1009377>
4. Simmons JD, Stein CM, Seshadri C, Campo M, Alter G, Fortune S, et al. Immunological mechanisms of human resistance to persistent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2018 Sep;18(9):575–89. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41577-018-0025-3>
5. Cohen A, Mathiasen VD, Schön T, Wejse C. The global prevalence of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* [Internet]. 2019 Sep;54(3). Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00655-2019>
6. Ahmad S. Pathogenesis, immunology, and diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Clin Dev Immunol* [Internet]. 2011;2011:814943. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2011/814943>
7. Gupta A, Bhosale R, Kinikar A, Gupte N, Bharadwaj R, Kagal A, et al. Maternal Tuberculosis: A Risk Factor for Mother-to-Child Transmission of Human Immunodeficiency Virus. *J Infect Dis* [Internet]. 2011 Feb 1 [cited 2024 Apr 3];203(3):358–62. Available from: <https://academic.oup.com/jid/article/203/3/358/2192388>
8. Cantwell MF, Shehab ZM, Costello AM, Sands L, Green WF, Ewing EP Jr, et al. Brief report: congenital tuberculosis. *N Engl J Med* [Internet]. 1994 Apr 14;330(15):1051–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199404143301505>
9. Gomes VF, Andersen A, Wejse C, Oliveira I, Vieira FJ, Joaquim LC, et al. Impact of tuberculosis exposure at home on mortality in children under 5 years of age in Guinea-Bissau. *Thorax* [Internet]. 2011 Feb;66(2):163–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2010.141309>
10. Sugarman J, Colvin C, Moran AC, Oxlade O. Tuberculosis in pregnancy: an estimate of the global burden of disease. *Lancet Glob Health* [Internet]. 2014

Dec;2(12):e710–6. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(14\)70330-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(14)70330-4)

11. Abadia E, Zhang J, Ritacco V, Kremer K, Ruimy R, Rigouts L, et al. The use of microbead-based spoligotyping for *Mycobacterium tuberculosis* complex to evaluate the quality of the conventional method: providing guidelines for Quality Assurance when working on membranes. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2011 Apr 28;11:110. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-11-110>
12. Gilks CF, Brindle RJ, Otieno LS, Bhatt SM, Newnham RS, Simani PM, et al. Extrapulmonary and disseminated tuberculosis in HIV-1-seropositive patients presenting to the acute medical services in Nairobi. *AIDS* [Internet]. 1990 Oct;4(10):981–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/00002030-199010000-00006>
13. Gupta A, Nayak U, Ram M, Bhosale R, Patil S, Basavraj A, et al. Postpartum tuberculosis incidence and mortality among HIV-infected women and their infants in Pune, India, 2002-2005. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2007 Jul 15;45(2):241–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1086/518974>
14. Hoffmann CJ, Variava E, Rakgokong M, Masonoke K, van der Watt M, Chaisson RE, et al. High prevalence of pulmonary tuberculosis but low sensitivity of symptom screening among HIV-infected pregnant women in South Africa. *PLoS One* [Internet]. 2013 Apr 17;8(4):e62211. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0062211>
15. Figueroa-Damián R, Arredondo-García JL. Neonatal outcome of children born to women with tuberculosis. *Arch Med Res* [Internet]. 2001 Jan-Feb;32(1):66–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0188-4409\(00\)00266-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0188-4409(00)00266-6)
16. Lin HC, Lin HC, Chen SF. Increased risk of low birthweight and small for gestational age infants among women with tuberculosis. *BJOG* [Internet]. 2010 Apr;117(5):585–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2010.02504.x>
17. Sheriff FG, Manji KP, Manji MP, Chagani MM, Mpembeni RM, Jusabani AM, et al. Latent tuberculosis among pregnant mothers in a resource poor setting in Northern Tanzania: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2010 Mar 7;10:52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-10-52>
18. Singh N, Perfect JR. Immune reconstitution syndrome and exacerbation of infections after pregnancy. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2007 Nov 1;45(9):1192–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1086/522182>
19. Jonnalagadda S, Lohman Payne B, Brown E, Wamalwa D, Maleche Obimbo E, Majiwa M, et al. Latent tuberculosis detection by interferon γ release assay during pregnancy predicts active tuberculosis and mortality in human immunodeficiency virus type 1-infected women and their children. *J Infect Dis* [Internet]. 2010 Dec 15;202(12):1826–35. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1086/657411>

20. Mathad JS, Gupta A. Tuberculosis in pregnant and postpartum women: epidemiology, management, and research gaps. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2012 Dec;55(11):1532–49. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cis732>
21. Miele K, Bamrah Morris S, Tepper NK. Tuberculosis in Pregnancy. *Obstet Gynecol*[Internet]. 2020 Jun;135(6):1444–53. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000003890>
22. Behr MA, Edelstein PH, Ramakrishnan L. Revisiting the timetable of tuberculosis. *BMJ* [Internet]. 2018 Aug 23;362:k2738. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.k2738>.
23. Wang LH, Lin HC, Lin CC, Chen YH, Lin HC. Increased risk of adverse pregnancy outcomes in women receiving zolpidem during pregnancy. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2010 Sep;88(3):369–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/clpt.2010.97>.
24. Szkwarko D, Bouton TC, Rybak NR, Carter EJ, Chiang SS. Tuberculosis: An Epidemic Perpetuated by Health Inequalities. *R I Med J* [Internet]. 2019 Sep 3;102(7):47–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2015.05.011>
25. Schulte JM, Bryan P, Dodds S, Potter M, Onorato IM, O’Sullivan MJ. Tuberculosis skin testing among HIV-infected pregnant women in Miami, 1995 to 1996. *J Perinatol* [Internet]. 2002. Mar;22(2):159-62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.jp.7210617>
26. Venn BJ. Macronutrients and Human Health for the 21st Century. *Nutrients* [Internet]. 2020 Aug 7;12(8). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/nu12082363>
27. Taylor & Francis [Internet]. [cited 2024 Apr 3]. *Microbial Ecology in Health and Disease*. Available from: <https://www.tandfonline.com/journals/zmeh20>
28. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2018 Feb;14(2):88–98. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2017.151>
29. Lynch Susan V., Pedersen Oluf. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 375(24):2369–79. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1600266>
30. Leikin-Frenkel AI. Chapter 14 - Perinatal lipid nutrition. In: Vinciguerra M, Sanchez PC, editors. *Molecular Nutrition: Mother and Infant* [Internet]. Academic Press; 2021. p. 337–59. Available from:

- <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128138625000141>
31. Muhlhausler BS, Gugusheff JR, Ong ZY, Vithayathil MA. Pregnancy, obesity and insulin resistance: maternal overnutrition and the target windows of fetal development. *Horm Mol Biol Clin Investig* [Internet]. 2013 Sep;15(1):25–36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1515/hmbci-2013-0029>
 32. Segura MT, Demmelmair H, Krauss-Etschmann S, Nathan P, Dehmel S, Padilla MC, et al. Maternal BMI and gestational diabetes alter placental lipid transporters and fatty acid composition. *Placenta* [Internet]. 2017 Sep;57:144–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2017.07.001>
 33. Barbour LA, Hernandez TL. Maternal Lipids and Fetal Overgrowth: Making Fat from Fat. *Clin Ther* [Internet]. 2018 Oct;40(10):1638–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.08.007>
 34. Xiao L, Van't Land B, Engen PA, Naqib A, Green SJ, Nato A, et al. Human milk oligosaccharides protect against the development of autoimmune diabetes in NOD-mice. *Sci Rep* [Internet]. 2018 Mar 1;8(1):3829. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-22052-y>
 35. Collado MC, Rautava S, Aakko J, Isolauri E, Salminen S. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci Rep* [Internet]. 2016 Mar 22;6:23129. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/srep23129>
 36. Antony KM, Ma J, Mitchell KB, Racusin DA, Versalovic J, Aagaard K. The pretermplacental microbiome varies in association with excess maternal gestational weight gain. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2015 May;212(5):653.e1–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2014.12.041>
 37. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med* [Internet]. 2014 May 21;6(237):237ra65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.3008599>
 38. Yu LW, Agirman G, Hsiao EY. The Gut Microbiome as a Regulator of the Neuroimmune Landscape. *Annu Rev Immunol* [Internet]. 2022 Apr 26;40:143–67. Available from: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-immunol-101320-014237>
 39. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol* [Internet]. 2016 Aug;14(8):e1002533. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533>
 40. Minerbi A, Shen S. Gut Microbiome in Anesthesiology and Pain Medicine. *Anesthesiology* [Internet]. 2022 Jul 1;137(1):93–108. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0000000000004204>
 41. Manos J. The human microbiome in disease and pathology. *APMIS* [Internet].

- 2022 Dec;130(12):690–705. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1111/apm.13225>
42. Chopyk DM, Grakoui A. Contribution of the Intestinal Microbiome and Gut Barrierto Hepatic Disorders. *Gastroenterology* [Internet]. 2020 Sep;159(3):849–63. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.077>
 43. Xiao S, Zhang G, Jiang C, Liu X, Wang X, Li Y, et al. Deciphering Gut Microbiota Dysbiosis and Corresponding Genetic and Metabolic Dysregulation in Psoriasis Patients Using Metagenomics Sequencing. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2021 Apr 1;11:605825. Available from:
<http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2021.605825>
 44. Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaiss CA, Elinav E. Dysbiosis and the immune system. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2017 Apr;17(4):219–32. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1038/nri.2017.7>
 45. Tomasello G, Mazzola M, Leone A, Sinagra E, Zummo G, Farina F, et al. Nutrition, oxidative stress and intestinal dysbiosis: Influence of diet on gut microbiota in inflammatory bowel diseases. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* [Internet]. 2016 Dec;160(4):461–6. Available from:
<http://dx.doi.org/10.5507/bp.2016.052>
 46. Ekstrand B, Scheers N, Rasmussen MK, Young JF, Ross AB, Landberg R. Brain foods - the role of diet in brain performance and health. *Nutr Rev* [Internet]. 2021 May 12;79(6):693–708. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1093/nutrit/nuaa091>
 47. Szczuko M, Kikut J, Szczuko U, Szydłowska I, Nawrocka-Rutkowska J, Ziętek M, et al. Nutrition Strategy and Life Style in Polycystic Ovary Syndrome- Narrative Review. *Nutrients* [Internet]. 2021 Jul 18;13(7). Available from:
<http://dx.doi.org/10.3390/nu13072452>
 48. Sampath V, Abrams EM, Adlou B, Akdis C, Akdis M, Brough HA, et al. Food allergy across the globe. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2021 Dec;148(6):1347–64. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2021.10.018>
 49. Aslam H, Green J, Jacka FN, Collier F, Berk M, Pasco J, et al. Fermented foods, the gut and mental health: a mechanistic overview with implications for depression and anxiety. *Nutr Neurosci* [Internet]. 2020 Sep;23(9):659–71. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1080/1028415X.2018.1544332>
 50. Zaman R, Hankir A, Jemni M. Lifestyle Factors and Mental Health. *Psychiatr Danub* [Internet]. 2019 Sep;31(Suppl 3):217–20. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31488729>
 51. Baraskewich J, von Ranson KM, McCrimmon A, McMorris CA. Feeding and eating problems in children and adolescents with autism: A scoping review. *Autism* [Internet]. 2021 Aug;25(6):1505–19. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1177/1362361321995631>

52. Lane MM, Gamage E, Travica N, Dissanayaka T, Ashtree DN, Gauci S, et al. Ultra-Processed Food Consumption and Mental Health: A Systematic Review and Meta- Analysis of Observational Studies. *Nutrients* [Internet]. 2022 Jun 21;14(13). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/nu14132568>
53. Egan AM, Denny MC, Al-Ramli W, Heerey A, Avalos G, Dunne F. ATLANTIC- DIP: excessive gestational weight gain and pregnancy outcomes in women with gestational or pregestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2014 Jan;99(1):212–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2013-2684>
54. Egan SJ, van Noort E, Chee A, Kane RT, Hoiles KJ, Shafran R, et al. A randomised controlled trial of face to face versus pure online self-help cognitive behavioural treatment for perfectionism. *Behav Res Ther* [Internet]. 2014 Dec;63:107–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brat.2014.09.009>
55. Edwards SM, Cunningham SA, Dunlop AL, Corwin EJ. The Maternal Gut Microbiome During Pregnancy. *MCN Am J Matern Child Nurs* [Internet]. 2017 Nov/Dec;42(6):310–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/NMC.0000000000000372>
56. Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Genet* [Internet]. 2012 Mar 13;13(4):260–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrg3182>
57. Khan I, Bai Y, Zha L, Ullah N, Ullah H, Shah SRH, et al. Mechanism of the Gut Microbiota Colonization Resistance and Enteric Pathogen Infection. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2021 Dec 23;11:716299. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2021.716299>
58. Ducarmon Q. R., Zwitter R. D., Hornung B. V. H., van Schaik W., Young V. B., Kuijper E. J. Gut Microbiota and Colonization Resistance against Bacterial Enteric Infection. *Microbiol Mol Biol Rev* [Internet]. 2019 Jun 5;83(3):10.1128/mnbr.00007–19. Available from: <https://doi.org/10.1128/mnbr.00007-19>
59. Yu Z, Shen X, Wang A, Hu C, Chen J. The gut microbiome: A line of defense against tuberculosis development. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2023 Apr 18;13:1149679. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2023.1149679>
60. Di Vincenzo F, Del Gaudio A, Petito V, Lopetuso LR, Scaldaferrì F. Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review. *Intern Emerg Med* [Internet]. 2024 Mar;19(2):275–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11739-023-03374-w>
61. Collins JW, Keeney KM, Crepin VF, Rathinam VAK, Fitzgerald KA, Finlay BB, et al. *Citrobacter rodentium*: infection, inflammation and the microbiota. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2014 Sep;12(9):612–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro3315>
62. LeBlanc JG, Chain F, Martín R, Bermúdez-Humarán LG, Courau S, Langella

- P. Beneficial effects on host energy metabolism of short-chain fatty acids and vitamins produced by commensal and probiotic bacteria. *Microb Cell Fact* [Internet]. 2017 May 8;16(1):79. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12934-017-0691-z>
63. Gohir W, Ratcliffe EM, Sloboda DM. Of the bugs that shape us: maternal obesity, the gut microbiome, and long-term disease risk. *Pediatr Res* [Internet]. 2015 Jan;77(1- 2):196–204. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/pr.2014.169>
 64. Fung TC, Olson CA, Hsiao EY. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nat Neurosci* [Internet]. 2017 Feb;20(2):145–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nn.4476>
 65. Generator M. WHAT IS THE INFLUENCE OF MICROBIOTA ON OBESITY AND ITS INFLAMMATORY INVOLVEMENT? [Internet]. [cited 2024 Apr 17]. Available from: <https://preprints.scielo.org/index.php/scielo/preprint/view/4358/version/4611>
 66. Maynard C, Weinkove D. The Gut Microbiota and Ageing. In: Harris JR, Korolchuk VI, editors. *Biochemistry and Cell Biology of Ageing: Part I Biomedical Science* [Internet]. Singapore: Springer Singapore; 2018. p. 351–71. Available from: https://doi.org/10.1007/978-981-13-2835-0_12
 67. Gomez-Arango LF, Barrett HL, Wilkinson SA, Callaway LK, McIntyre HD, Morrison M, et al. Low dietary fiber intake increases *Collinsella* abundance in the gut microbiota of overweight and obese pregnant women. *Gut Microbes* [Internet]. 2018 Mar 13;9(3):189–201. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/19490976.2017.1406584>
 68. Morrison JL, Regnault TRH. Nutrition in Pregnancy: Optimising Maternal Diet and Fetal Adaptations to Altered Nutrient Supply. *Nutrients* [Internet]. 2016 Jun 4;8(6). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/nu8060342>
 69. Dunlop AL, Mulle JG, Ferranti EP, Edwards S, Dunn AB, Corwin EJ. Maternal Microbiome and Pregnancy Outcomes That Impact Infant Health: A Review. *Adv Neonatal Care* [Internet]. 2015 Dec;15(6):377–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/ANC.0000000000000218>
 70. Stojanov S, Berlec A, Štrukelj B. The Influence of Probiotics on the Firmicutes/Bacteroidetes Ratio in the Treatment of Obesity and Inflammatory Bowel disease. *Microorganisms* [Internet]. 2020 Nov 1;8(11). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/microorganisms8111715>
 71. Piccioni A, Cicchinelli S, Valletta F, De Luca G, Longhitano Y, Candelli M, et al. Gut Microbiota and Autoimmune Diseases: A Charming Real World Together with Probiotics. *Curr Med Chem* [Internet]. 2022;29(18):3147–59. Available from: <http://dx.doi.org/10.2174/0929867328666210922161913>
 72. Allaband C, McDonald D, Vázquez-Baeza Y, Minich JJ, Tripathi A, Brenner DA, et al. Microbiome 101: Studying, Analyzing, and Interpreting Gut Microbiome Data for Clinicians. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019

- Jan;17(2):218–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2018.09.017>
73. Coradduzza D, Sedda S, Cruciani S, De Miglio MR, Ventura C, Nivoli A, et al. Age-Related Cognitive Decline, Focus on Microbiome: A Systematic Review and Meta- Analysis. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023 Sep 5;24(18). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms241813680>
 74. Vacca M, Celano G, Calabrese FM, Portincasa P, Gobbetti M, De Angelis M. TheControversial Role of Human Gut Lachnospiraceae. *Microorganisms* [Internet]. 2020 Apr15;8(4). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/microorganisms8040573>
 75. Singh V, Lee G, Son H, Koh H, Kim ES, Unno T, et al. Butyrate producers, “The Sentinel of Gut”: Their intestinal significance with and beyond butyrate, and prospective use as microbial therapeutics. *Front Microbiol* [Internet].
 76. Kashtanova DA, Popenko AS, Tkacheva ON, Tyakht AB, Alexeev DG, Boytsov SA. Association between the gut microbiota and diet: Fetal life, early childhood, and further life. *Nutrition* [Internet]. 2016 Jun;32(6):620–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2015.12.037>
 77. Griffin C, Harding J, Sutton C. Re: The vaginal microbiome, vaginal anti-microbialdefence mechanisms and the clinical challenge of reducing infection-related preterm birth. *BJOG* [Internet]. 2015 Jun;122(7):1033. Available from:<http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.13229>
 78. Ruebel ML, Gilley SP, Sims CR, Zhong Y, Turner D, Chintapalli SV, et al. Associations between Maternal Diet, Body Composition and Gut Microbial Ecology in Pregnancy. *Nutrients* [Internet]. 2021 Sep 21;13(9). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/nu13093295>
 79. DiGiulio DB, Romero R, Kusanovic JP, Gómez R, Kim CJ, Seok KS, et al. Prevalence and diversity of microbes in the amniotic fluid, the fetal inflammatory response, and pregnancy outcome in women with preterm pre-labor rupture of membranes. *Am J Reprod Immunol* [Internet]. 2010 Jul 1;64(1):38–57. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00830.x>
 80. Izar MC de O, Lottenberg AM, Giraldez VZR, Santos Filho RDD, Machado RM, Bertolami A, et al. Position Statement on Fat Consumption and Cardiovascular Health - 2021. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2021 Jan;116(1):160–212. Available from: <http://dx.doi.org/10.36660/abc.20201340>