

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO**

Ingrid Alice Cristina da Silva

**SUPLEMENTAÇÃO DE PROBIÓTICOS *LACTOBACILLUS E BIFIDOBACTERIUM*
NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DO DIABETES GESTACIONAL**

RECIFE

2024

INGRID ALICE CRISTINA DA SILVA

**SUPLEMENTAÇÃO DE PROBIÓTICOS *LACTOBACILLUS E BIFIDOBACTERIUM*
NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DO DIABETES GESTACIONAL**

Monografia apresentada ao Curso de
Graduação em Nutrição da
Universidade Federal de Pernambuco
como requisito para obtenção de grau
de Nutricionista.
Área de concentração: nutrição

Orientadora: Profª. Dra. Maria da Conceição Chaves de Lemos
Coorientadora: Paula Brielle Pontes Silva

RECIFE

2024

FICHA CATALOGRÁFICA

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Silva, Ingrid Alice Cristina da .

Suplementação de probióticos lactobacillus e bifidobacterium na prevenção e tratamento do diabetes gestacional / Ingrid Alice Cristina da Silva. - Recife, 2024.

50p. : il., tab.

Orientador(a): Maria da Conceição Chaves de Lemos

Coorientador(a): Paula Brielle Pontes Silva

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Nutrição - Bacharelado, 2024.

Inclui referências.

1. Diabetes Mellitus Gestacional. 2. Diabetes Gestacional. 3. Probióticos. 4. Lactobacillus. 5. Bifidobacterium. I. Lemos, Maria da Conceição Chaves de . (Orientação). II. Silva, Paula Brielle Pontes . (Coorientação). IV. Título.

610 CDD (22.ed.)

INGRID ALICE CRISTINA DA SILVA

**SUPLEMENTAÇÃO DE PROBIÓTICOS *LACTOBACILLUS E BIFIDOBACTERIUM*
NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DO DIABETES GESTACIONAL**

Monografia apresentada ao Curso de Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco como requisito para obtenção de grau de Nutricionista.

Área de concentração: nutrição

Aprovado em: 18/09/2024

BANCA EXAMINADORA

Profº. Dra. Maria da Conceição Chaves de Lemos (Orientadora)
Departamento de Nutrição - UFPE

Profº. Dra. Fabiana Cristina Lima da Silva Pastich Gonçalves
Departamento de Nutrição - UFPE

Profº. Dra. Raquel Araújo de Santana
Departamento de Nutrição - UFPE

Dedico esse trabalho à minha avó materna, Maria de Lourdes (in memoriam), da qual muito ouvi falar do quanto era destemida e sonhadora.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar quero agradecer a Deus, por ter sido um Deus provedor durante a minha graduação. Ele sempre mostrou nos mínimos detalhes que estava cuidando da minha história. A Ele a minha eterna gratidão e devoção, por ter sonhos tão lindos para mim e me permitir realizá-los.

Em segundo lugar quero agradecer aos meus pais, Fábio e Adriana, por terem dedicado as suas vidas no cuidado a mim e ao meu irmão, para que tivéssemos boas oportunidades. Ao meu pai que sempre acreditou em mim e depositou palavras de encorajamento para que eu fosse mais longe. Obrigada por nunca medir esforços por nossa família, mas sempre, com muita determinação e coragem, lutar para que eu chegasse até aqui. À minha mãe por seu amor, cuidado, conselhos e mente brilhante, que por diversas vezes me ajudou e me fez ter êxito em minhas atividades.

Também quero agradecer à minha avó paterna, Tereza Virgínia, por ser uma mulher guerreira, que sob muitas dificuldades lutou para a criação dos filhos e também para a realização desse sonho. Ao meu querido avô materno, João Batista, por ter sido uma inspiração para mim de fé, alegria e contentamento durante a minha jornada.

Ao meu irmão Fábio Júnior e aos meus tios Jessé, Paula e Janete por dividirem comigo o sonho da graduação. Obrigada por todo encorajamento e por acreditar que eu chegaria até aqui.

Às minhas primas Victória, Jeniffer, Júlia e Karine, meus amores, por sempre demonstrarem o quanto se inspiravam em mim e por, apesar de muito pequenas, sempre vibrarem pela minha felicidade. Eu sei que vocês irão muito longe e eu estarei aqui na torcida por vocês.

Às minhas amigas da graduação, em especial, Poliana e Mirella, por terem tornado mais leve e acolhedor o período da faculdade e pelos momentos que compartilhamos juntas que irei levar em meu coração. Sem vocês tudo seria mais difícil.

Agradeço à minha orientadora, Dra. Conceição Chaves por todo apoio prestado e pela paciência e orientação para que eu concluísse essa revisão.

À minha coorientadora, a doutoranda Paula Brielle, por de forma amorosa e eficiente ter sanado as minhas dúvidas durante o desenvolver do trabalho.

A todos os professores da graduação pela satisfação que tiveram ao ministrar o conteúdo das aulas e em dividir as experiências adquiridas em anos de dedicação. Também a todos os profissionais da Nutrição que pude conhecer e que contribuíram para minha formação e desenvolvimento.

E por fim, a todos os professores que tive durante a minha jornada. Vocês foram essenciais e indispensáveis para que eu vencesse as dificuldades ao longo do caminho e chegasse até aqui.

“ Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas, mas ao tocar uma alma humana, seja apenas outra alma humana” (JUNG, 1991, p. 5)

RESUMO

O Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) é a patologia mais comum da gestação e apresenta consequências na saúde do binômio: mãe e bebê. O DMG é definido como uma intolerância aos carboidratos que se inicia durante a gestação, sem atender critérios de Diabetes Mellitus (DM) fora da gestação. Os estudos demonstram que mulheres com DMG apresentam disbiose intestinal. Sendo assim, a suplementação de probióticos pode ser uma aliada na prevenção e tratamento dessa patologia. Esse trabalho trata-se de uma revisão integrativa da literatura que teve como objetivo avaliar o efeito da suplementação de probióticos *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* na prevenção e tratamento do diabetes mellitus gestacional. Foi realizada através das bases de dados PubMed, BVS e Cochrane Library, com as palavras chaves “gestational diabetes”, “gestational diabetes mellitus”, “pregnancy-induced diabetes” combinados através do operador booleano “and” com os termos “probiotics”, “lactobacillus” e “bifidobacterium” e suas traduções em português e espanhol. Como critérios de inclusão foram selecionados apenas Ensaios Clínicos Randomizados dos últimos 10 anos, nos idiomas inglês, português ou espanhol e com metodologia e resultados bem definidos. Foram selecionados 10 artigos, sendo 5 sobre a suplementação de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* na prevenção e 5 no tratamento. Foram observados efeitos positivos nos perfis glicêmicos das gestantes com DMG, indicando que essa suplementação atuaria como um bom tratamento coadjuvante para o DMG. No entanto, não foram observados efeitos na prevenção do DMG, que eram em sua maioria gestantes com excesso de peso. Apenas um estudo com participantes que possuíam doenças alérgicas avaliou o efeito preventivo da suplementação. Também, com exceção de alguns estudos, não foram vistos efeitos em mulheres com e sem DMG, no ganho de peso materno e fetal e também não foram vistos resultados na saúde materna e fetal, avaliados de forma diversificada nos estudos. A suplementação se mostrou segura, com ausência de efeitos colaterais e intercorrências significativas. Sugere-se mais estudos, com diferentes doses e diferentes cepas, em diferentes momentos da gestação, para avaliar possíveis benefícios e implicações nos resultados avaliados.

Palavras-chave: diabetes mellitus gestacional; diabetes gestacional; probióticos, *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*.

ABSTRACT

Gestational Diabetes Mellitus (GDM) is the most common pathology during pregnancy and has consequences for the health of both mother and baby. GDM is defined as an intolerance to carbohydrates that begins during pregnancy, without meeting the criteria for Diabetes Mellitus (DM) outside of pregnancy. Studies show that women with GDM have intestinal dysbiosis. Therefore, probiotic supplementation can be an ally in the prevention and treatment of this pathology. This work is an integrative review of the literature that aimed to evaluate the effect of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* probiotic supplementation in the prevention and treatment of gestational diabetes mellitus. It was carried out through the PubMed, BVS and Cochrane Library databases, with the keywords “gestational diabetes”, “gestational diabetes mellitus”, “pregnancy-induced diabetes” combined through the Boolean operator “and” with the terms “probiotics”, “lactobacillus” and “bifidobacterium” and their translations in Portuguese and Spanish. As inclusion criteria, only Randomized Clinical Trials from the last 10 years, in English, Portuguese or Spanish, and with well-defined methodology and results were selected. Ten articles were selected, 5 on *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* supplementation for prevention and 5 for treatment. Positive effects were observed on the glycemic profiles of pregnant women with GDM, indicating that this supplementation would act as a good adjuvant treatment for GDM. However, no effects were observed in the prevention of GDM, which were mostly in overweight pregnant women. Only one study with participants who had allergic diseases evaluated the preventive effect of supplementation. Also, with the exception of a few studies, no effects were observed in women with and without GDM, in maternal and fetal weight gain, and no results were seen in maternal and fetal health, evaluated in different ways in the studies. Supplementation proved to be safe, with no significant side effects or complications. Further studies are suggested, with different doses and different strains, at different times during pregnancy, to evaluate possible benefits and implications in the results evaluated.

Keywords: gestational diabetes mellitus; gestational diabetes; probiotics; *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*.

LISTA DE ABREVIACÕES

ADA	Associação Americana de Diabetes
A1C	Hemoglobina Glicada
AGCC	Ácidos Graxos de Cadeia Curta
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CCS	Centro de Ciências da Saúde
DCNT	Doenças Crônicas não Transmissíveis
DECS	Descritores em Ciências da Saúde
DHG	Distúrbios Hipertensivos da Gravidez
DIP	Diabetes in Pregnancy
DM	Diabetes Mellitus
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DMG	Diabetes Mellitus Gestacional
DP	Desvio Padrão
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
GLP1	Glucagon-like Peptide-1
GPR41	Receptor acoplado à proteína G 41
GPR43	Receptor acoplado à proteína G 43
HA	Hipertensão Arterial
HBA1C	Hemoglobina Glicada
HOMA-IR	Homeostatic model assessment - Insulin Resistance
HOMA-B	Homeostatic model assessment - Beta
HPL	Human Placental Lactogen
HPGH	Human Placental Growth Hormone
HSCRP	High-sensitivity C-reactive protein
IGT	Tolerância a glicose diminuída
IL6	Interleucina 6
IADPSG	International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups
IMC	Índice de Massa Corporal
MESH	Medical Subject Headings
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Proteína c-reativa
PIG	Pequeno para Idade Gestacional

QUICKI	Quantitative Insulin Sensitivity Index
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
SOP	Síndrome dos Ovários Policísticos
TNF-ALFA	Tumor Necrosis Factor – Alpha
TOTG	Teste Oral de Tolerância à Glicose
UFC	Unidade Formadora de Colônia
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
UTIN	Unidade de Terapia Intensiva Neonatal

Sumário

1 INTRODUÇÃO	14
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	17
2.1 Período Gestacional.....	17
2.2 Diabetes Mellitus Gestacional	17
2.3 Microbiota e Probióticos	19
2.4 Disbiose Intestinal	21
3 OBJETIVOS.....	22
4 METODOLOGIA	23
5 RESULTADOS.....	25
6 DISCUSSÃO	38
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	44
REFERÊNCIAS.....	42

1 INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) é a patologia mais comum na gestação (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2024). Conforme a Federação Internacional de Diabetes (IDF) (2021) informa, em 2021 cerca de 21,1 milhões ou 16,7% dos bebês nascidos vivos, apresentaram alguma forma de hiperglicemia na gravidez, sendo 80,3% correspondente a casos de DMG. De acordo com a SBD (2024), no Brasil, 3 a 25% das gestações são afetadas por essa condição a depender do grupo étnico e do critério diagnóstico utilizado.

O DMG é definido como uma intolerância aos carboidratos, que se apresenta em níveis variáveis e se inicia durante a gestação, sem atender critérios de Diabetes Mellitus (DM) fora da gestação. O diagnóstico dessa patologia é definido quando a glicemia de jejum atinge valores de 92 a 125mg/dl em qualquer momento da gestação ou quando em Teste de Tolerância Oral a Glicose (TOTG) a partir da 24ª semana de gestação, pelo menos 1 dos valores de glicemia a seguir esteja presente: jejum ≥ 92 e < 126 mg/dL; 1 hora ≥ 180 mg/dl; 2 horas ≥ 153 e < 199 mg/DI (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS), 2014).

A patologia do DMG geralmente desaparece no final da gravidez (SONG et al., 2018). Como justificativa para a sua ocorrência, estão as alterações metabólicas maternas que visam garantir o correto desenvolvimento do bebê e o aporte energético necessário ao feto, a saber, o aumento da resistência à insulina induzido pelos hormônios placentários. Essa adaptação fisiológica quando somada a fatores de risco para DMG, elevam as chances do desenvolvimento dessa patologia gerando assim consequências a curto e longo prazo para o binômio: mãe e filho (MONTENEGRO; FILHO, 2014).

O DMG tem sua prevalência aumentada devido à crescente ocorrência de obesidade, sobrepeso e Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) na população feminina (Zhu; Zhang, 2016). Além do excesso de peso, a idade materna avançada, o histórico familiar de diabetes e condições relacionadas a resistência à insulina aumentam as chances para o desenvolvimento dessa patologia (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS), 2017; HOD et al., 2015).

Como consequência, mulheres que apresentaram DMG possuem risco aumentado para o desenvolvimento de DM2 e maior chance de DMG em uma outra

gestação. Além disso, há maior probabilidade de desenvolvimento de distúrbios hipertensivos da gravidez e complicações perinatais fetais como malformações, macrossomia e abortamento na gestação (OPAS, 2017).

O tratamento do DMG engloba alimentação equilibrada e atividade física. A associação farmacológica ocorre, quando apesar das mudanças no estilo de vida, os níveis glicêmicos permanecem acima da meta. Nas gestantes com DMG, sem controle glicêmico por medidas não farmacológicas e com impossibilidade do uso de insulina, é recomendado o uso de medicação oral. Em casos que a gestante necessite de altas doses de insulina, esteja sem controle da glicemia ou possua alto ganho de peso materno ou fetal recomenda-se uma associação de insulina e medicação (SBD, 2024).

Já é de conhecimento que a microbiota intestinal possui relação com o desenvolvimento de doenças metabólicas como obesidade, diabetes e doença inflamatória intestinal (Choi et al., 2017). Nesse contexto, os estudos também mostram uma associação entre mudanças na microbiota intestinal e o desenvolvimento de DMG (NERI et al., 2021).

Fisiologicamente, a gestação promove um quadro pró-inflamatório que pode levar à disbiose e alterações relacionadas à síndrome metabólica. A grande maioria dos estudos que analisaram as amostras fecais de mulheres com DMG evidenciaram um aumento dos filos associados com obesidade e DM2 (Ionescu et al., 2022). Essas evidências direcionam para intervenções que objetivem o equilíbrio do microbioma na prevenção e tratamento dessa patologia. Sendo assim, busca-se analisar o resultado do uso de probióticos no tratamento e prevenção do DMG.

Os probióticos são definidos como microorganismos vivos que, se administrados em quantidades adequadas, concedem benefício à saúde do hospedeiro (Food and Agriculture Organization of United Nations; OMS, 2001). Eles são responsáveis por equilibrar a estrutura e funções do microbioma intestinal e sua atuação abrange o aumento de citocinas anti-inflamatórias, melhoria da integridade funcional da barreira intestinal, produção de Ácidos Graxos de Cadeia Curta (AGCC) e a regulação da função imunológica (Plaza-Diaz et al., 2019; Ahire et al., 2021). As principais cepas estudadas e utilizadas em diversas doenças são os *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* (REID, 2015).

Sendo assim, considerando que a suplementação com probióticos possui poucas evidências de efeitos colaterais e sabendo os potenciais benefícios dessa intervenção, essa revisão busca avaliar a eficácia da suplementação dos probióticos

Lactobacillus e *Bifidobacterium* no tratamento e prevenção do Diabetes Mellitus Gestacional.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Período Gestacional

O período gestacional é marcado por intensas alterações físicas e metabólicas maternas que visam garantir o correto desenvolvimento do bebê. Nesse processo, ocorre maior resistência à insulina devido a presença de hormônios hiperglicemiantes, principalmente os placentários, a partir do segundo trimestre com picos no terceiro trimestre. São incluídos nesse processo, o hormônio lactogênio placentário humano (hPL), o hormônio do crescimento placentário humano (hPGH) além das adipocinas (leptina, TNF-ALFA, IL6) (MONTENEGRO; FILHO, 2014).

Essas alterações induzem o aumento da lipólise e proteólise, a fim de garantir uma suficiente disponibilidade energética para o feto. Como a glicose e os aminoácidos são os principais substratos energéticos utilizado pelo conceito, acontece uma maior utilização de lipídeos como fonte energética pela mãe e uma preservação da glicose para o feto através do mecanismo de resistência insulínica mencionada (MONTENEGRO; FILHO, 2014).

O efeito diabetogênico dos hormônios placentários é compensado por uma maior produção de insulina pelas células beta pancreáticas. No entanto, quando o paciente possui uma tolerância a glicose prejudicada, há uma maior probabilidade desse mecanismo não ser suficiente para impedir o surgimento do DMG (MONTENEGRO; FILHO, 2014).

O estado hiperglicêmico gera um estresse oxidativo e, consequentemente, um processo inflamatório no organismo. Além disso, mais precisamente no terceiro trimestre há uma diminuição brusca de bactérias que regulam o metabolismo e há um aumento de proteobactérias e actinomicetos que contribuem para a condição inflamatória na gravidez (CHEN et al., 2020; ISOLAURI et al., 2015).

2.2 Diabetes Mellitus Gestacional

A OMS e a Associação Internacional de Grupos de Estudo sobre Diabetes e Gravidez (IADPSG) classificam a disglícemia na gestação em diabetes pré-gestacional, Diabetes in Pregnancy (DIP) (níveis glicêmicos que atingem critérios de DM fora da gestação) ou DMG. O diagnóstico de DMG é definido quando em qualquer momento da gestação, a glicemia de jejum atinge a faixa de 92 a 125mg/dl ou então quando o TOTG entre a 24º e 28º semana de gestação, estejam nas faixas de glicemia

a seguir: glicemia de jejum ≥ 92 e < 126 mg/dL; glicemia após 1 hora ≥ 180 mg/dl; glicemia após 2 horas ≥ 153 e < 200 mg/Dl. Já o diagnóstico de Diabetes na Gravidez é dado quando nesses testes os valores ultrapassam os limites para mais. Ou seja, quando indicam que a disglycemia se apresentou desde antes da gestação (OMS, 2014; IADPSG, 2010).

As gestantes que durante testes precoces de glicemia obtêm resultados negativos para diabetes, são direcionadas a realizar na 24ª semana gestacional o TOTG a fim de detectar novas alterações (OMS, 2014; IADPSG, 2010).

No geral, levando em consideração a variação por fatores populacionais locais, a ocorrência de DMG em uma gravidez anterior e a presença de um histórico familiar de diabetes são os fatores de risco mais relevantes para o desenvolvimento do DMG. Pode-se evidenciar também etnias específicas residentes do sul e leste asiáticos, negros, hispânicos e nativos americanos; maior idade materna (> 35 anos) e o excesso de peso. Além desses, a presença de síndrome dos ovários poliscísticos (SOP), condições associadas à resistência à insulina, acantosis nigricans, obesidade central, hipertrigliceridemia, macrossomia prévia, utilização de glicocorticoides e medicamentos antipsicóticos, história de pré eclampsia, hipertensão materna e precoce da gravidez, multiparidade e gravidez gemelar contribuem para o surgimento dessa patologia (SWEETING et al., 2017; VAN, 2010; NAYLOR, 1997).

A presença de DMG promove na gestação o aumento das chances de complicações, a saber aumento da probabilidade de aborto espontâneo, hipertensão induzida pela gravidez, pré-eclâmpsia e eclâmpsia, anomalias, morte fetal, macrossomia, hipoglicemia, hiperbilirrubinemia e síndrome do desconforto respiratório neonatal. Como também, há maiores riscos futuros de desenvolvimento de distúrbios respiratórios, distúrbios circulatórios, obesidade, DM2 e doenças cardiovasculares na mãe, e maiores riscos de excesso de peso, hipertensão, diabetes e dislipidemia na infância e adolescência. Essas consequências ocorrem devido ao quadro hiperglicêmico e às complicações crônicas que o diabetes pode provocar (Associação Americana de Diabetes (ADA), 2024).

O tratamento do DMG engloba alimentação equilibrada e atividade física, na ausência de contraindicações obstétricas. Nas gestantes que após duas semanas de terapia nutricional permanecerem com níveis glicêmicos acima da meta, está indicado a associação farmacológica, sendo a insulinoterapia a terapia farmacológica de primeira escolha. Nas gestantes com DMG sem controle glicêmico por medidas não

farmacológicas e com impossibilidade do uso de insulina, é recomendado o uso de medicação oral. E uma associação de insulina e medicação é realizada quando uma gestante necessite de altas doses de insulina ($> 2 \text{ UI/Kg/dia}$), sem controle da glicemia ou alto ganho de peso materno ou fetal (SBD, 2024).

De acordo com a ADA (2024) o monitoramento dos níveis glicêmicos deve ser realizado durante a gestação com a presença de diabetes a fim de evitar os malefícios da hiperglicemia. Tem-se como metas, a glicemia de jejum $<95 \text{ mg/dL}$, glicemia pós-prandial de 1 h $<140 \text{ mg/dL}$ ou glicemia pós-prandial de 2 h $<120 \text{ mg/dL}$. Além disso, a meta de Hemoglobina glicada (A1C) deve ser de $<42 \text{ mmol/mol}$ ou $<53 \text{ mmol/mol}$ em casos que necessite prevenir a hipoglicemia. Além do controle glicêmico no período gestacional, mulheres que tiveram DMG devem realizar, no pós-parto, um acompanhamento dos níveis glicêmicos para rastrear a presença de diabetes ou pré diabetes.

2.3 Microbiota e Probióticos

A microbiota do trato gastrointestinal corresponde a mais de 70% da microbiota do corpo humano e é composta por bactérias, vírus, protozoários e fungos que vivem numa relação de mutualidade benéfica com o homem. Ela aumenta em quantidade do estômago até o cólon e reto onde atinge a quantidade máxima de microorganismos (PASCALE et al, 2018; SENDER; FUCHS; MILO, 2016).

O microbioma possui impacto na função imunológica, metabolismo dos carboidratos e lipídeos, produção de vitaminas e na saciedade. Esse habitat é composto por cerca de 1800 gêneros e aproximadamente 15–36.000 espécies de bactérias, onde há dois filos bacterianos dominantes, os Firmicutes (64%) e os Bacteroidetes (23%). Em seguida estão Proteobacteria (8%) e Actinobacteria (3%) sendo os 2% restantes composto por filos bastante diversificados (FRANK et al., 2007; RAMAKRISHNA; BALAKRISHNAN, 2007).

Os probióticos são definidos como microorganismos vivos que, se administrados em quantidades adequadas, concedem benefício à saúde do hospedeiro (FAO; OMS, 2001).

O uso de probióticos iniciou-se há 500 anos de forma muito rudimentar na China, através do uso de fezes humanas, com o objetivo de tratar infecções ou intoxicações alimentares. No ano de 1965 foi dada a primeira definição para probióticos sendo considerados substâncias benéficas produzidas por bactérias que

auxiliavam no crescimento de outras bactérias e conferiam benefícios à saúde pelo melhor aproveitamento dos nutrientes. No ano de 1989, os probióticos foram definidos como um complemento microbiano vivo com uso ainda voltado para o melhor aproveitamento dos nutrientes. Só em 1998 surgiu a definição atual mencionada, com a valorização de objetivos para além dos nutricionais, como na prevenção de diarreia (FULLER, 1989; HUIS IN'T VELD et al., 1994; GUARNER AND SCHAAFSMA, 1998; HILL et al., 2014, GOLDENBERG et al., 2017 apud WIEËRS et al., 2020).

Os primeiros probióticos continham apenas uma espécie dos gêneros *Saccharomyces* ou *Lactobacillus*. Essas fórmulas foram evoluindo em diversidade de espécies e em quantidade de microorganismos passando a ter uma composição de 10^8 a até mais de 10^{10} UFC. Os microorganismos probióticos correspondem em sua maioria às bactérias Gram positivas, sendo os *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* os principais e mais estudados, mas também há outras cepas importantes como *Escherichia coli* específica, *Enterococcus*, *Pediococcus*, *Streptococcus oralis* e *salivarius*, que garantem benefícios na saúde do indivíduo (WIEERS et al., 2020).

Não se sabe ao certo os mecanismos que explicam a atuação dos probióticos no DMG. Porém, sabe-se que os probióticos atuam em vias envolvidas no processo de sensibilização à insulina como na diminuição da permeabilidade intestinal e consequentemente na regulação dos mediadores pró-inflamatórios. Outrossim, os probióticos atuam no aumento da produção de bactericinas e AGCC como butirato, propano e acetato que agem através de mediações químicas na regulação energética e no aumento do tecido adiposo. A diminuição da permeabilidade intestinal promove a integridade mecânica e estrutural do intestino protegendo o organismo contra ameaças externas como microorganismos patógenos. Ela é fortalecida dentre vários mecanismos pela ação do butirato, que atua na secreção de muco e na regulação dos linfócitos T, equilibrando reações inflamatórias. Além disso, os AGCC atuam diminuindo o pH intestinal e dificultando a proliferação de patógenos e a consequente disbiose (DALLANORA et al., 2018; ZHENG et al., 2018).

Os probióticos também podem atuar na redução do estresse oxidativo ao remover compostos oxidantes e impedir que eles sejam formados, restaurando o microbioma e secretando peptídeos. Além disso, eles reduzem as citocinas pró-inflamatórias como interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral (TNF- α) e proteína C-reativa de alta sensibilidade (hs-CRP). Nesse mesmo pensamento, os probióticos através dos AGCC tem a capacidade de bloquear a produção de PCR no fígado que

é ativada por citocinas inflamatórias. Essas vias de atuação são importantes na diminuição do estresse oxidativo comum da gravidez (ZHENG et al., 2018; DALLANORA et al., 2018).

2.4 Disbiose Intestinal

A disbiose é um desequilíbrio entre os grupos de bactérias patobiontes e simbiontes comensais e está associada a diversas patologias metabólicas como obesidade, DM2 e DMG. A grande maioria dos estudos que analisaram as amostras fecais de mulheres com DMG evidenciaram um aumento dos filos associados com obesidade e DM2. Essas alterações na microbiota alcançam também o feto e provavelmente aumentam a predisposição a doenças metabólicas futuras (IONESCU et al., 2022; NERI et al., 2021; TADDEI et al., 2018; PASCALE et al., 2018).

Dentre as mudanças que ocorrem na gravidez para melhor acomodar o feto, a alteração na composição da microbiota corporal é uma delas. Essas alterações acontecem nos diferentes trimestres da gestação, com diminuição na diversidade e aumento na relação Firmicutes/Bacteroidetes. Isso favorece a resistência insulínica e consequentemente a preservação energética para o feto (PASCALE et al, 2018).

Um estudo avaliou o microbioma de gestantes com DMG comparado ao de gestantes saudáveis e evidenciou diferenças significativas. Foram observados aumento da família *Lachnospiraceae* e depleção das famílias *Enterobacteriaceae* e *Ruminococcaceae* como também a presença de microorganismos diferenciais que eram principalmente da família dos firmicutes, que são patógenos. A família *Lachnospiraceae* elevada no DMG teve relação positiva com os índices glicêmicos como também a família *Enterobacteriaceae* que estava diminuída em DMG são considerados aeróbios facultativos que degradam açúcares anaerobicamente. Além disso, as famílias de *Lachnospiraceae* e *Enterobacteriaceae* tiveram fortes relações com a ocorrência de metabólitos de carboidratos e aminoácidos. Esses achados levam a acreditar que uma desordem na microbiota intestinal pode contribuir com a patogênese do DMG (WANG, X. et al., 2020).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral:

Avaliar o efeito da suplementação de probióticos *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* na prevenção e tratamento do diabetes mellitus gestacional.

3.2 Objetivos Específicos:

- Analisar o impacto da suplementação de probióticos e sua influência nos marcadores de sensibilidade à insulina a saber: glicose plasmática de jejum, glicemia de 1 e 2 horas pós TOTG, Insulina sérica, Índice HOMA-IR, HOMA-B e Hemoglobina Glicada (HBA1C/A1C);
- Verificar se há diminuição do risco de Diabetes Mellitus Gestacional;
- Identificar se há benefícios no tratamento do DMG
- Detectar os resultados sobre a saúde materna e saúde do neonato;
- Conferir os efeitos sobre o peso gestacional;
- Descobrir os efeitos sobre o peso neonatal e ocorrência de macrosomia;
- Verificar a ocorrência de efeitos colaterais e os riscos da suplementação

4 METODOLOGIA

Este trabalho se trata de uma revisão integrativa da literatura sobre a suplementação de probióticos *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* na prevenção e tratamento do diabetes mellitus gestacional.

O estudo apresenta como pergunta norteadora: “A suplementação de probióticos *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* possuem efeito no tratamento e prevenção do diabetes mellitus gestacional?”. A busca de literatura se baseou na análise de artigos científicos obtidos nas bases de dados PubMed, BVS e Cochrane Library, nos últimos 10 anos. Foram incluídos aqueles que foram publicados nos idiomas português, inglês ou espanhol e os descritores utilizados para a pesquisa foram os selecionados dos vocabulários MESH E DECS: “gestational diabetes”, “gestational diabetes mellitus”, “pregnancy-induced diabetes” combinados através do operador booleano “and” com os termos “probiotics”, “*Lactobacillus*” e “*Bifidobacterium*” e suas traduções em português e espanhol.

Como critérios de inclusão foram considerados somente ensaios clínicos randomizados, controlados, que suplementassem as cepas *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, que informassem o tipo de amostragem, a quantidade de cepa suplementada, o período gestacional e tempo de suplementação e que relatassem as características da população estudada. Os critérios de exclusão exigiram que estudos experimentais, transversais e outros; artigos que incluíssem outras cepas além das mencionadas, artigos que não deixassem claro os critérios de elegibilidade dos integrantes, a dose e via de suplementação, o período gestacional e o tempo de suplementação, a forma de amostragem ou estudos com resultados mal definidos, fossem excluídos.

A seguir está um fluxograma de como foi realizado a seleção dos artigos:

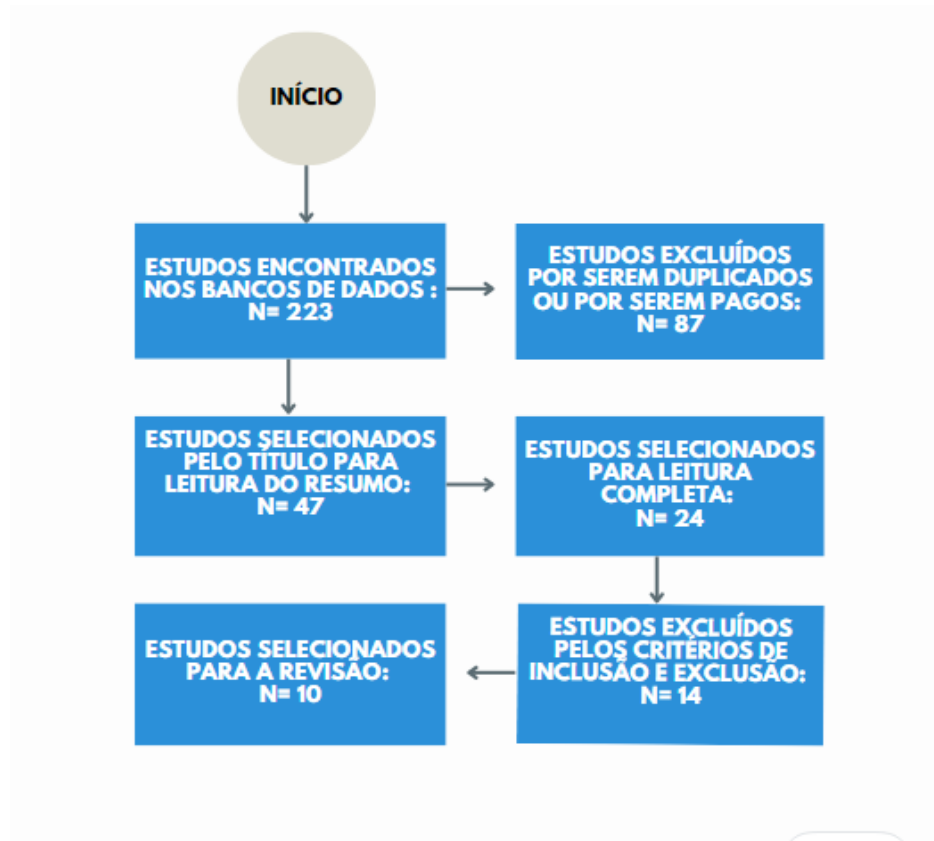


Figura 1 – Fluxograma sobre a seleção dos artigos

5 RESULTADOS

Foram selecionados 10 artigos, sendo que Pellonpera et al. (2019); Wickens, K.L et al. (2017); Shahriari et al., (2021); Callaway et al., (2019) e Lindsay et al. (2014) avaliaram a suplementação de probióticos na prevenção e Kijmanawa et al. (2019); Karamali et al. (2016); Ebrahimi et al. (2019); Lindsay, K.L. et al. (2015); Babadi et al. (2018) avaliaram a suplementação no tratamento do DMG.

A maioria dos artigos que trataram da suplementação na prevenção, foram realizados com mulheres em excesso de peso ou com histórico de doenças alérgicas. As suplementações foram realizadas a partir do segundo trimestre gestacional. As cepas utilizadas foram *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus Lactis*, *Lactobacillus Salivarius*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium animalis*, *Bifidobacterium bifidum*, com quantidades variando de 1×10^9 a 10^{10} UFC (PELLONPERA et al., 2019; WICKENS, K.L et al., 2017; SHAHRIARI et al, 2021; CALLAWAY et al, 2019; LINDSAY et al., 2014).

Os artigos que trataram da suplementação no tratamento do DMG, selecionaram participantes que receberam o diagnóstico no segundo trimestre ou a partir da 24ª semana gestacional. As cepas utilizadas foram *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus Casei*, *Lactobacillus Salivarius*, *Lactobacillus fermentum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium Lactis*, com quantidades variando de 10^6 a 2×10^9 UFC. Alguns estudos incluíram gestantes com fatores de risco e outros excluíram participantes que apresentavam condições como pré-eclâmpsia e gravidez gemelar. Além disso, todos os participantes realizaram o tratamento com dieta e exercícios, sem a utilização de medicamentos ou insulina (KIJMANAWA et al., 2019; KARAMALI et al., 2016; EBRAHIMI et al., 2019; LINDSAY, K.L. et al., 2015; BABADI et al., 2018).

ARTIGO 1	
REFERÊNCIA	Pellonpera, Outi et al. (2019)
TÍTULO	Efficacy of Fish Oil and/or Probiotic Intervention on the Incidence of Gestational Diabetes Mellitus in an At-Risk Group of Overweight and Obese Women: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Trial

OBJETIVOS	Avaliar a redução do risco de DMG e se há melhora do metabolismo da glicose pelo uso de óleo de peixe e/ou suplementos probióticos em gestantes com sobrepeso e obesidade
METODOLOGIA	Trata-se de um Ensaio Clínico Randomizado controlado Duplo-cego, unicêntrico, realizado no Hospital Universitário e Universidade de Turku na Finlândia, onde foram randomizadas 439 gestantes, através de Informações sobre o estudo, divulgadas em clínicas de bem estar, mídias e redes sociais. As gestantes foram designadas aleatoriamente da seguinte forma: Óleo de peixe/Placebo (n:109), Probióticos/Placebo (n:110), Óleo de Peixe/Probióticos (n:109), Placebo/Placebo (n:110). As mulheres foram alocadas em grupos de acordo com história de DMG em outra gestação e paridade da mãe. As gestantes estavam acima do peso ($>25\text{kg/m}^2$), com média de $13,9 \pm 2,1$ semanas de gestação, com ausência de doenças crônicas, exceto asma e alergias e ausência de gravidez multifetal. Consumiram 1 cápsula diariamente contendo <i>Lactobacillus rhamnosus</i> HN001 e <i>Bifidobacterium animalis</i> ssp. lactis 420 com 10^{10} UFC de cada cepa, durante toda a gestação, a partir da consulta até 6 meses após o parto, totalizando 12.5 com Desvio Padrão (DP) de 3.1 semanas de gestação de suplementação.
RESULTADOS/ CONCLUSÕES	Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de intervenção no risco de DMG e na sensibilidade à insulina. A glicemia em jejum (medida por TOTG às 26,4 DP 2,2 semanas de gestação) diminuiu e a concentração de insulina e HOMA-IR aumentaram de forma significativa em todos os grupos de intervenção, mas não houve diferenças estatísticas entre os grupos. Excluindo-se as gestantes diagnosticadas com DMG, no grupo probióticos, uma maior duração da intervenção foi associada a uma maior diminuição nos níveis de glicose, mostrando um possível benefício da suplementação, apesar de

	não haver diferenças significativas entre os grupos. Não houve diferença quanto à saúde materna e neonatal como abortos espontâneos, distúrbios hipertensivos, macrosomia e tipo de parto. 28% das mulheres do estudo relataram algum efeito colateral, sendo os sintomas gastrointestinais os mais comuns, com relatos de alguns desconfortos. No entanto, não houve diferenças estatísticas entre os grupos quanto a esses efeitos. Conclui-se que a intervenção não reduziu a incidência de DMG, tampouco os níveis glicêmicos e de resistência à insulina. A intervenção parece segura e bem tolerada devido a não diferença nas adversidades da gravidez e pela baixa porcentagem de efeitos colaterais. No entanto, não houveram benefícios com a suplementação.
ARTIGO 2	
REFERÊNCIA	Wickens, K.L et al., 2017
TÍTULO	Early pregnancy probiotic supplementation with <i>Lactobacillus rhamnosus</i> HN001 may reduce the prevalence of gestational diabetes mellitus: a randomised controlled trial
OBJETIVOS	Identificar os efeitos do probiótico HN001 na prevalência de DMG
METODOLOGIA	Trata-se de um Ensaio Clínico Randomizado Controlado Duplo-cego, realizado em dois centros, onde foram recrutadas 423 gestantes através de profissionais de saúde, em Auckland e Wellington, Nova Zelândia, com 14 a 16 semanas gestacionais, sem histórico de distúrbios imunológicos ou medicamentosos, doença valvular cardíaca, sem uso de antibióticos, em que elas ou o pai do bebê possuísem histórico de febre do feno, eczema ou asma com necessidade de medicação, consumiram uma Cápsula contendo 6×10^9 UFC de <i>Lactobacillus rhamnosus</i> HN001 desde a inscrição, durante a gravidez e 6 meses após o parto. As gestantes foram alocadas nos grupos Probióticos (n 212) e Placebo (211) de forma aleatória.

RESULTADOS/ CONCLUSÕES	A suplementação de <i>Lactobacillus rhamnosus</i> HN001 iniciada entre 14º e 16º semanas de gestação pode diminuir a prevalência de DMG, com maior expressão em mulheres mais velhas e com DMG prévio. Considerando a definição de DMG da Nova Zelândia, houve uma menor prevalência de DMG no grupo suplementado com o probiótico, redução de 68% em relação ao placebo, sugerindo um maior efeito na prevenção do DMG mais grave, dado os limiares de glicose maiores da Nova Zelândia. As mulheres mais velhas suplementadas tiveram uma redução de 3 vezes na prevalência de DMG em comparação com a prevalência das mulheres do grupo placebo. Após a intervenção, os níveis de glicose plasmática de jejum e 1 e 2 horas após o TOTG foram levemente menores no grupo suplementado em relação ao grupo placebo, mas não de forma significativa. A suplementação foi significativamente eficaz na prevalência de DMG e nos níveis de glicose no grupo suplementado em que os participantes não fizeram uso de antibiótico no início do estudo, mas não houve para os que utilizaram antibióticos nesse período. A suplementação não foi significativamente associada a medidas antropométricas do bebê e maternas (peso e IMC pós parto, peso neonatal, ocorrência de macrossomia e prematuridade) nem de saúde materna e neonatal como parto cesáreo, idade gestacional e admissão na UTIN. Houve ausência de efeitos adversos nos resultados do nascimento, apoiando essa suplementação como segura desde o início da gestação.
ARTIGO 3	
REFERÊNCIA	Callaway, L.K. et al, 2019
TÍTULO	Probiotics for the Prevention of Gestational Diabetes Mellitus in Overweight and Obese Women: Findings From the SPRING Double-Blind Randomized Controlled Trial
OBJETIVOS	Identificar se a suplementação de probióticos <i>Lactobacillus rhamnosus</i> e <i>Bifidobacterium animalis lactis</i> realizada a partir

	do segundo trimestre em mulheres com sobrepeso e obesidade previnem o DMG
METODOLOGIA	Esse é um Estudo Clínico Randomizado Controlado Duplo-cego Prospectivo, conduzido no Royal Brisbane and Women's Hospital (RBWH), no Redcliffe Hospital e no Mater Mothers' Hospital em Brisbane, Austrália. Foram randomizadas 433 mulheres, gestando um filho, com <20 semanas de gestação, IMC >25 kg/m ² e >18 anos de idade. Elas foram randomizadas aleatoriamente para receber uma cápsula de probióticos ou placebo e distribuídas da seguinte forma Placebo(n:214), Probióticos (n:219). Consumiram 1 cápsula contendo <i>Lactobacillus rhamnosus</i> e <i>Bifidobacterium animalis lactis</i> >1x10 ⁹ UFC a partir do segundo trimestre de gestação até o nascimento do bebê.
RESULTADOS/ CONCLUSÕES	Não foram vistos resultados de diminuição da prevalência de DMG no grupo suplementado, em relação ao placebo sendo a taxa de 12,3% e 18,4% para o grupo placebo e probióticos, respectivamente. A glicemia em jejum foi maior no grupo do probiótico em relação ao placebo. Níveis de glicose de 1 e 2 horas foram parecidos entre os grupos. O ganho de peso gestacional excessivo foi maior no grupo placebo em comparação com o grupo probiótico. Sendo as taxas de 32,5% e 46% para o grupo probióticos e placebo, respectivamente. Mas, não houve diferença no ganho de peso médio entre os grupos. Em neonatos, houve menor taxa de PIG (Pequeno para idade gestacional) no grupo probiótico em relação ao placebo. Não foram vistas diferenças significativas quanto a saúde materna como pré-eclâmpsia, distúrbios hipertensivos da gravidez, cesariana e idade gestacional como também em resultados neonatais como prematuridade, hipoglicemia, natimorto, internação em unidade de cuidados especiais, icterícia e anormalidade congênita. Em síntese, a suplementação de probióticos a partir do início do segundo

	trimestre e durante toda a gestação, não diminuiu a prevalência do DMG nas 28 semanas em mulheres com sobrepeso e obesas, nem alterou os resultados de saúde materna e neonatal, com excessão do ganho excessivo de peso e taxa de FIG.
ARTIGO 4	
REFERÊNCIA	Lindsay, K.L et al., 2014
TÍTULO	Probiotics in obese pregnancy do not reduce maternal fasting glucose: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial (Probiotics in Pregnancy Study)
OBJETIVOS	Investigar o resultado da suplementação probiótica na glicemia de jejum em gestantes obesas
METODOLOGIA	Trata-se de um Ensaio Clínico Randomizado Duplo-cego Unicêntrico, realizado em um Hospital Maternidade, onde foram selecionadas na primeira consulta de Pré-Natal 175 gestantes randomizadas e alocadas de forma aleatória, sendo distribuídas da seguinte forma: Probióticos (n:83) e Placebo (82). As gestantes possuíam IMC de 30 a 39,9, idade >18 anos e estavam gestando um filho, possuíam <20 semanas de gestação, sem histórico de DMG ou Diabetes Não Gestacional (Diabetes Tipo 1 ou 2), sem anomalia fetal ou gravidez multifetal. As gestantes consumiram 1 cápsula contendo 10 ⁹ UFC de <i>Lactobacillus Salivarius</i> UCC118 da 24 ^o à 28 ^o semana de gestação
RESULTADOS/ CONCLUSÕES	A glicemia de jejum, a incidência de DMG, a Tolerância a glicose diminuída (IGT), as variáveis metabólicas ou resultados da gravidez (incluindo insulina, HOMA-IR, ganho de peso gestacional, pré-eclâmpsia, complicações no parto, idade gestacional de parto), a antropometria e resultados neonatais (glicose, crescimento fetal e admissão na UTIN, peso ao nascer e macrossomia fetal) não apresentaram diferenças estatísticas entre o grupo de intervenção e o grupo controle. Não houveram mortes perinatais ou malformações congênitas.

ARTIGO 5	
REFERÊNCIA	Shahriari, A. et al, 2021
TÍTULO	The effect of probiotic supplementation on the risk of gestational diabetes mellitus among high-risk pregnant women: A parallel double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial
OBJETIVOS	Identificar em mulheres grávidas de alto risco se a suplementação de probióticos influencia no risco de DMG e em resultados maternos e neonatais
METODOLOGIA	Ensaio Clínico Randomizado, com gestantes examinadas que foram encaminhadas para o Hospital feminino de Arash em Teerã, Irã, sendo distribuídas de forma aleatória nos grupos Probióticos (n:271) ou Placebo (n: 271), estratificado com base na idade e IMC. Foram incluídas no estudo gestantes de alto risco com <12 semanas, de 18 a 40 anos de idade, de gravidez única e sem doenças crônicas não transmissíveis, incluindo doenças autoimunes, com IMC na faixa de 18,5-39.9kg/m ² , sem uso de suplementos ou produtos probióticos no mês anterior. Gravidez de risco foi considerada quando tivesse pelo menos 1 dos fatores: IMC>25, história familiar de diabetes, idade>35 anos, história de DMG, SOP, história de anomalia fetal, macrosomia, aborto recorrente e morte fetal intrauterina (DIU). Elas consumiram 1 cápsula diária de 500 mg contendo <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA1>7,5X10 ⁹ UFC, <i>Bifidobacterium longum</i> sp54 cs >1,5x10 ⁹ UFC e <i>Bifidobacterium bifidum</i> sp9 cs >6x10 ⁹ UFC consumidas da 14 ^o a 24 ^o semana gestacional
RESULTADOS/ CONCLUSÕES	Não houve diferença significativa entre o grupo controle e o grupo de intervenção em nenhum dos parâmetros analisados. Os níveis de glicose analisados pelo TOTG e glicose de jejum não tiveram diferenças significativas entre os grupos, tampouco a incidência de DMG e os resultados neonatais e maternos como tipo de parto, pré eclampsia, polidrâmnio, idade gestacional de parto, peso neonatal e macrosomia, exceto as medidas de peso materno que não foram avaliadas. Quando

	avaliado os participantes diagnosticados com DMG, tanto os tratados farmacologicamente quanto os tratados com dietoterapia não foram vistos diferenças significativas entre o grupo placebo e o grupo probiótico. Sendo assim, esse estudo conclui que a suplementação de probióticos em gestantes desde o início do segundo trimestre até as 24 semanas não reduz a prevalência de DMG e também não tem efeito em resultados neonatais e maternos. Recomenda-se que mais estudos com outras cepas e com tempo de suplementação mais longo e em períodos diferentes da gestação sejam realizados, para esclarecer melhor sobre o papel da microbiota na gravidez.
ARTIGO 6	
REFERÊNCIA	Kijmanawa, A. et al, 2019
TÍTULO	Effects of probiotic supplements on insulin resistance in gestational diabetes mellitus: A double-blind randomized controlled trial
OBJETIVOS	Avaliar o potencial da suplementação de probióticos na resistência à insulina em mulheres gestantes com DMG controlado por dieta
METODOLOGIA	Ensaio Clínico Randomizado Controlado Duplo Cego realizado na Clínica de Cuidados Pré-Natais, Faculdade de Medicina, Hospital Ramathibodi, Universidade Mahidol, Bangkok, Tailândia. Foram convidadas a participar do estudo, gestantes que comparecessem à clínica de pré-natal e atendessem aos critérios de inclusão, sendo distribuídas aleatoriamente nos grupos Probióticos (n:28) e Placebo (n:29). Os critérios de inclusão eram: gestantes com DMG, controlado por dieta, recém diagnosticado entre 24º e 28º semanas de gestação, de gravidez única, com idade de 18 a 45 anos, com ausência de doenças crônicas, incluindo imunodeficiência, que não utilizaram produtos probióticos nas duas semanas anteriores, que não consumiram antibióticos nas 4 semanas anteriores e em relação ao feto com estruturas e cromossomos normais. As

	gestantes consumiram, durante 4 semanas consecutivas, 1 cápsula diária contendo 1000 milhões de UFC de <i>Lactobacillus acidophilus</i> e 1000 milhões de UFC de <i>Bifidobacterium bifidum</i> .
RESULTADOS/ CONCLUSÕES	Houve melhora significativa no metabolismo da glicose e resistência à insulina (Glicemia e Insulina de jejum, HOMA-ir) com aumento significativamente menor desses valores. Não houve diferenças estatisticamente significativas na dieta (calorias, macronutrientes e fibras), em ganho de peso total na gravidez e após as 4 semanas, peso ao nascer e hipoglicemia neonatal. A suplementação foi bem tolerada e se mostrou segura com ausência de efeitos adversos como vômito ou náusea, diarreia ou sepse. O estudo sugere que suplementos probióticos de duas cepas durante quatro semanas com dieta para DMG no final do segundo ao início do terceiro trimestre proporciona melhorias nos níveis glicêmicos e de resistência à insulina, sendo também considerada segura. Sugere-se essa intervenção como tratamento adjuvante para controlar glicemia em DMG.
ARTIGO 7	
REFERÊNCIA	Karamali, M. et al, 2016
TÍTULO	Effects of probiotic supplementation on glycaemic control and lipidprofiles in gestational diabetes: A randomized,double-blind, placebo-controlled trial
OBJETIVOS	Verificar os efeitos da suplementação de probióticos no controle dos perfis glicêmicos e no perfil lipídico em gestantes com DMG
METODOLOGIA	Ensaio Clínico Randomizado Controlado Duplo-Cego Prospectivo realizado com 60 gestantes encaminhadas à Clínica Kosar em Arak, Irã, que atenderam aos critérios de inclusão definidos. Os critérios de inclusão foram: gestantes primigestas, com idade de 18 a 40 anos, com diagnóstico de DMG entre a 24º e 28º semanas de gestação, sem complicações na gestação como descolamento de placenta, pré eclampsia e eclampsia, sem possuir hipo ou hipertireoidismo,

	história de DM2, histórico familiar de DMG, sem ser fumantes, nem ter Doença hepática ou renal ou necessitar de terapia com insulina. As gestantes foram alocadas aleatoriamente nos grupos Placebo (n:30) ou Probióticos (n:30) estratificadas com base no IMC<25 ou ≥ 25 e idade <30 ou ≥ 30, para consumirem 1 cápsula contendo <i>Bifidobacterium bifidum</i>, <i>Lactobacillus acidophilus</i> e <i>Lactobacillus Casei</i>, com 2×10^9 UFC/g para cada cepa, durante 6 semanas.
RESULTADOS/ CONCLUSÕES	Seis semanas de suplementação de probióticos reduziu de forma significativa a glicemia plasmática de jejum, os níveis séricos de insulina, a resistência à insulina medidos pelo cálculo de HOMA-IR(índice de resistência à insulina) e HOMA-B (avalia a capacidade de secreção de insulina pelas células beta pancreáticas) em comparação com o grupo placebo, como também um aumento de forma significativa de QUICKI (índice quantitativo de sensibilidade à insulina). Não houveram diferenças significativas nos resultados de peso médio dos recém-nascidos, altura e perímetro cefálico entre as mulheres suplementadas e o grupo placebo, taxa de cesariana e macrosomia fetal. Não foram relatados efeitos colaterais após a suplementação de probióticos por nenhum paciente. Sendo assim, foi concluído que há benefícios glicêmicos na suplementação de probióticos no DMG, que se mostrou ser uma suplementação segura. São necessários mais ECR com amostras maiores e com intervenções mais longas para analisar se há benefícios aumentados.
ARTIGO 8	
REFERÊNCIA	Ebrahimi, F.S. et al, 2019
TÍTULO	Effect of <i>L. acidophilus</i> and <i>B. lactis</i> on blood glucose in women with gestational diabetes mellitus: a randomized placebo-controlled trial
OBJETIVOS	Avaliar o efeito do iogurte probiótico quando comparado ao iogurte comum em gestantes com DMG

METODOLOGIA	Trata-se de um Ensaio Clínico Controlado Duplo-cego, onde foram randomizadas 84 mulheres no ambulatório de obstetrícia da Universidade de Ciências Médicas de Tabriz, e distribuídas aleatoriamente nos grupos Probióticos (n: 42) e Placebo (n:42) e em cada grupo conforme a idade e semana de gravidez. Foram incluídas mulheres gestantes com DMG, no segundo trimestre de gestação ou diagnosticadas entre a 24º e 28º semanas de gestação, com média de idade de 31,6 Dp 5,7 anos e de IMC 30,7 Dp4,5 kg/m2, sem problemas físicos ou psicológicos como também anomalias fetais já conhecidas. Elas consumiram 300 mg/dia de iogurte probiótico contendo 10 ⁶ de <i>Lactobacillus acidophilus</i> e <i>Bifidobacterium lactis</i>) durante 8 semanas
RESULTADOS/ CONCLUSÕES	Houve diminuição estatisticamente significativa de glicemia de jejum, glicemia pós-prandial, nível de HBA1c. Também os neonatos das mães suplementadas exibiram peso significativamente menor, além de ter ocorrido menos macrosomia nesse grupo. Não foram achadas diferenças em relação a idade gestacional, comprimento e circunferência da cabeça do neonato e admissão em UTIN. Sugere-se estudos com amostras maiores e com outras cepas probióticas.
ARTIGO 9	
REFERÊNCIA	Lindsay, K. L. et al., 2015
TÍTULO	Impact of probiotics in women with gestational diabetes mellitus on metabolic health: a randomized controlled trial
OBJETIVOS	Investigar os efeitos da suplementação de probióticos na saúde metabólica materna e no resultado da gravidez em mulheres com DMG
METODOLOGIA	Trata-se de um Ensaio Clínico Randomizado Controlado Duplo-cego, onde foram recrutadas do National Maternity Hospital (NMH) 149 gestantes recém diagnosticadas com DMG ou Tolerância à glicose diminuída após um teste oral de tolerância à glicose de 3 horas com 100g, controladas com dieta e

	exercícios, com idade >18 anos, com <34 semanas, de gravidez única. Elas consumiram 1 cápsula diária contendo 100 mg de <i>Lactobacillus Salivarius</i> UCC118 com 10 ⁹ UFC durante 4 a 6 semanas. As gestantes foram divididas aleatoriamente nos grupos Probióticos (n:74) e Placebo (n:75). O atendimento clínico do hospital incluía aconselhamento sobre dieta com baixo índice glicêmico, automonitoramento dos níveis de glicose no sangue e comparecimento quinzenal no hospital para monitoramento do controle da glicose.
RESULTADOS/ CONCLUSÕES	Houve diminuição significativa da glicemia de jejum tanto no grupo probiótico quanto no grupo placebo, mas não foram vistas diferenças significativas entre os grupos. Não houve diferença estatística entre pacientes do grupo placebo e probióticos que iniciaram terapia farmacológica (maioria com insulina). Não houve diferença estatística significativa na antropometria neonatal, incluindo ocorrência de macrosomia, internações na UTIN, glicemia do recém-nascido entre o grupo suplementado e o placebo. Não houve diferenças significativas nos parâmetros maternos de ganho de peso gestacional, condições do parto e distúrbios hipertensivos da gravidez. Não ocorreram aborto espontâneo ou anomalias fetais.
ARTIGO 10	
REFERÊNCIA	Babadi, M. et al, 2018
TÍTULO	The Effects of Probiotic Supplementation on Genetic and Metabolic Profiles in Patients with Gestational Diabetes Mellitus: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial
OBJETIVOS	Avaliar o impacto da suplementação de probióticos no perfil genético e metabólico em mulheres com DMG sem uso de hipoglicemiantes orais e sem necessidade de insulina, sem doenças renais e hepáticas, outras complicações gestacionais, distúrbios da tireoide e que não fumassem
METODOLOGIA	Trata-se de um Ensaio Clínico Randomizado Controlado, onde foram selecionadas pacientes diagnosticadas com DMG, de 24º

	às 28 ^o semanas de gestação, primigestas e com idade entre 18 e 40 anos. Foram randomizadas 50 gestantes e distribuídas aleatoriamente nos grupos Placebo (n:25) e Probióticos (n:25). Elas consumiram 1 cápsula diária contendo <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Lactobacillus fermentum</i> (2×10^9 UFC/g cada) durante 6 semanas.
RESULTADOS/ CONCLUSÕES	Houve diminuição significativa da glicose plasmática em jejum, níveis séricos de insulina e resistência à insulina como também aumentou a sensibilidade à insulina de forma significativa no grupo probiótico em relação ao placebo. As médias de peso e IMC depois da intervenção não foram estatisticamente diferentes entre o grupo probiótico e o placebo. Não foram relatados efeitos colaterais por nenhum paciente durante o estudo.

Fonte: Ingrid Alice Cristina da Silva (2024)

6 DISCUSSÃO

O controle glicêmico na gestação é fundamental para a saúde do feto. Um estudo clínico randomizado de Popova et al. (2018) avaliou os resultados do controle glicêmico em mulheres com DMG e obtiveram menor concentração de leptina no plasma do cordão umbilical de bebês de mães que realizaram controles glicêmicos rígidos. A leptina é associada com a adiposidade do neonato e com a obesidade infantil. Logo, o tratamento coadjuvante dos probióticos, seria interessante como uma boa estratégia na garantia da saúde futura do feto. Nesse mesmo pensamento, o estudo de Olivia et al. (2023) identificou menores índices de peptídeo C no cordão umbilical de neonatos de mulheres com DMG e controle glicêmico. O peptídeo C alto é encontrado na geração de mulheres com DMG e é relacionado à hipoglicemia em neonatos e maior peso ao nascer. Nessa intenção, o controle glicêmico de gestantes com DMG é fundamental para a prevenção da hipoglicemia neonatal e problemas metabólicos futuros no filho (OKEREKE et al., 2002; HAPO, 2008).

Além da saúde na descendência, o controle glicêmico é essencial para a prevenção de doenças futuras na mãe. O estudo de Fugisang et al. (2024) identificou em mulheres com DMG, maior incidência de Eventos Cardiovasculares e Cerebrovasculares Adversos e Maiores Prematuros. As doenças cardiovasculares estão relacionadas ao diabetes por mecanismos diversos como a disfunção endotelial, dislipidemia e neuropatia. Sendo assim, é imperioso a minimização de riscos desses eventos em gestantes com DMG.

A maioria dos estudos observaram melhores níveis glicêmicos e de resistência à insulina em mulheres com DMG (Kijmanawa et al., 2019; Karamali et al., 2016; Ebrahimi et al., 2019; Babadi et al., 2018). Logo, considera-se a partir dos resultados, que os probióticos são ótimos coadjuvantes, podendo possivelmente serem utilizados para auxiliar no tratamento do DMG.

A maioria desses estudos mencionados, tiveram como critérios de inclusão participantes sem uso de insulina e com tratamento por dieta e exercícios (Kijmanawa et al., 2019; Karamali et al., 2016; Ebrahimi et al., 2019; Babadi et al., 2018). Logo, estudos com casos mais graves de DMG são necessários para avaliar o poder de atuação dos probióticos.

Além do controle glicêmico, o controle de ganho de peso gestacional é essencial na saúde materna e do feto, pois previne a ocorrência de macrosomia. Esta

é definida quando o peso neonatal é maior que 4 kg, e está associada a riscos metabólicos na geração futura e várias complicações no parto, a saber: cesárea, corioamnionite, laceração mole do canal de parto, hemorragia pós-parto, ruptura uterina e da bexiga, aumento do risco de distorção de ombro, lesão do plexo braquial, fraturas de clavícula, dificuldade respiratória, síndrome de aspiração de mecônio, hipoglicemia, policitemia e mortalidade fetal (ROWE et al., 2021; MACROSOMIA: ACOG PRACTICE BULLETIN, 2020; BETA et al., 2019; ARAUJO et al., 2017; HARTLING et al., 2013).

Apesar dos bons achados da suplementação, a maioria dos estudos em mulheres com DMG não evidenciaram efeitos no ganho de peso gestacional e no peso neonatal (Kijmanawa et al., 2019; Karamali et al., 2016; Babadi et al., 2018; Lindsay et al., 2015). Como também, não houveram diferenças na taxa de cesariana, idade gestacional, hipoglicemia neonatal e admissão em UTIN, quando avaliado (Kijmanawa et al., 2019; Ebrahimi et al., 2019; Babadi et al., 2018; Karamali et al., 2016). Ou seja, apesar dos benefícios no metabolismo dos glicídios, a suplementação não desempenha grandes impactos nos indicadores de saúde materno e fetal de mulheres com DMG, evidenciando os benefícios mas também os limites do impacto da suplementação.

Apesar dos resultados observados no ganho de peso materno e fetal, o estudo de Ebrahimi et al. (2019) indicou diferenças estatísticas no grupo suplementado, no peso neonatal, com menor índice de macrossomia e o estudo não incluído nessa revisão, de Dolatkhan et al. (2015) que utilizou além das cepas de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, uma cepa de *Streptococcus*, identificou um menor ganho de peso pelas gestantes nas duas últimas semanas de gestação.

Houve uma exceção dos benefícios no tratamento do DMG pelo uso de probióticos no estudo de Lindsay et al. (2015) o qual suplementou *Lactobacillus Salivarius* UCC118 com 10^9 UFC em gestantes com <34 semanas. Isso nos leva a supor que a cepa em específico utilizada e/ou o tempo mais posterior de início da suplementação tenha influenciado nos resultados do estudo. Além disso, o mesmo autor realizou a suplementação com essa cepa num estudo em gestantes de risco, sem DMG, e não identificou benefícios na prevenção do DMG. Sendo assim, estudos futuros com essa cepa, em períodos iniciais da gestação são necessários, a fim de identificar interferências nos resultados da suplementação.

No que tange à prevenção do DMG, a maioria dos estudos sobre a suplementação probiótica não identificou benefícios na incidência de DMG, tampouco nos perfis glicêmicos, sensibilidade à insulina e resultados na saúde materna e neonatal (pré-eclâmpsia, distúrbios hipertensivos da gravidez, parto cesário, idade gestacional, admissão na UTIN, ocorrência de abortos espontâneos, prematuridade, hipoglicemia, icterícia, anormalidade congênita e polidrâmnio) observados de maneira diversificada nos estudos (SHAHRIARI et al, 2021; PELLONPERA et al., 2019; CALLAWAY et al, 2019; LINDSAY et al., 2014).

Pelo contrário, o estudo de Callaway et al. (2019) identificou um aumento na glicemia de jejum no grupo suplementado com probióticos em relação ao placebo. Esses resultados foram observados em sua maior parte, em gestantes de risco, com IMC de sobrepeso e obesidade. Através desses dados entende-se que os probióticos não possuem efeito na prevenção do DMG, nem no melhoramento de níveis glicêmicos e saúde materna e neonatal, principalmente em gestantes de risco com excesso de peso.

Apesar disso, houve pequenas correlações com a diminuição da glicemia de acordo com a duração da intervenção no estudo de Pellonper et al. (2019), indicando que apesar de não ter diferenças estatísticas houve um pequeno efeito na glicemia de jejum. Também, o estudo de Wickens et al. (2017) conseguiram identificar o efeito preventivo do DMG pela suplementação de *Lactobacillus rhamnosus*, sendo mais propício em mulheres mais velhas e que possuíam histórico de DMG em gravidez anterior. Esse resultado parece indicar um benefício dos probióticos em grupos de risco quanto a idade, histórico de DMG e doenças alérgicas. Além disso, esse estudo utilizou apenas uma cepa, diferente dos estudos de Callaway et al. (2019) e Pellonper et al. (2019) que utilizaram a mesma cepa somada a outras, levando a acreditar que um possível resultado favorável exista com a utilização de determinadas cepas isoladas. O estudo de Wickens et al. (2017) também destacou que os resultados positivos na prevalência e nos níveis glicêmicos ocorreram em mulheres que não utilizaram antibióticos no início do estudo, indicando a influência da disbiose, causada por antibióticos, no efeito dos probióticos.

O estudo Finlandês de Laitinen, Poussa e Isolauri (2009), não incluído nessa revisão, utilizou a suplementação de *Lactobacillus rhamnosus* GG e *Bifidobacterium lactis* Bb12 e encontrou benefícios nos níveis glicêmicos e na prevalência de DMG. Esse estudo incluía gestantes ou familiares com histórico de doenças atópicas, com

79% das mulheres possuindo atopia e sendo relativamente magras. O resultado desse estudo se assemelha ao estudo mencionado anteriormente de Wickens et al. (2017) que identificou benefícios na suplementação de probióticos e que os participantes apresentavam histórico de doenças atópicas e outras alergias. Esses resultados mostram um possível benefício dos probióticos em gestantes com possível risco à DMG devido às patologias mencionadas.

Em outra perspectiva, o período de suplementação do estudo finlandês foi maior, sendo iniciado desde o primeiro trimestre de gestação e realizado até o pós parto, sugerindo que uma suplementação mais precoce desempenhe benefícios na prevenção do DMG, uma vez que a maioria dos estudos incluídos nessa revisão, sobre a prevalência de DMG, iniciou a suplementação a partir do segundo trimestre (Pellonpera et al., 2019; Wickens et al. (2017); Shahriari et al, 2021; Callaway et al, 2019; Lindsay et al., 2014). Somado a isso, os participantes não possuíam um perfil de IMC muito elevado e consequentemente uma maior resistência à insulina, diferente dos participantes com excesso de peso dos estudos tabelados (Pellonpera et al., 2019; Shahriari et al, 2021; Callaway et al, 2019; Lindsay et al., 2014). Sendo assim, há a necessidade de mais pesquisas com populações diferentes e em períodos iniciais da gestação a fim de verificar melhor os efeitos dos probióticos.

A maioria dos estudos que observaram a interferência da suplementação de probióticos na incidência de DMG a saber, Pellonpera et al. (2019), Wickens et al. (2017), Lindsay et al. (2014) e Shahriari et al. (2021), não identificou efeitos no peso neonatal e os estudos de Wickens et al. (2017) e Lindsay et al. (2014) não observaram efeitos no ganho de peso gestacional, sendo que os estudos de Pellonpera et al. (2019) e Shahriari et al. (2021) não avaliaram essa última medida.

Esses resultados são esperados já que a suplementação não apresentou efeito na incidência de DMG e consequentemente não apresentaria no ganho de peso. No entanto, o estudo de Callaway et al. (2019) observou um ganho de peso gestacional excessivo maior no grupo placebo e menores taxas de bebês Pequenos Para Idade Gestacional (PIG) em neonatos no grupo probiótico. Isso parece indicar um possível efeito benéfico dos probióticos no ganho de peso gestacional de mulheres sem DMG e consequentemente uma interferência no peso ao nascer. No entanto, não foram vistas diferenças entre os grupos desse estudo, no ganho de peso geral e semanal e o menor número de PIG no grupo probióticos pode estar associado a maiores taxas de DMG que esses bebês sofreram em relação ao placebo. Esses

dados deixam dúvida quanto ao papel dos probióticos no ganho de peso e indicam a necessidade de mais estudos relacionados, para entender a atuação da suplementação nesse quesito. Ademais, como dois estudos sobre a prevalência de DMG não avaliaram o ganho de peso gestacional, diminui-se o poder avaliativo dessa revisão quanto a essa medida.

Além do maior risco de macrossomia e disglycemia, o ganho excessivo de peso gestacional está relacionado a outros riscos na gestação como distúrbios hipertensivos da gravidez (DHG), necessidade de cesariana e retenção de peso pós parto. Como também, o ganho de peso inadequado é prejudicial, pois cursa com partos prematuros e ocorrência de PIG. Sendo assim, é de nosso interesse os benefícios sobre o ganho de peso com o uso de probióticos, além de poder ser um marcador de prevenção e tratamento de DMG (VISWANATHAN et al., 2008; SIEGARIZ et al., 2009).

Há também, a necessidade de mais estudos com a utilização de probióticos para prevenção do DMG em gestantes, visto o crescimento de fatores predisponentes para o Diabetes gestacional na população feminina bem como os riscos que estão envolvidos na patologia do DMG. A revisão de Darbandi et al. (2021) concluiu que o DMG atua no aumento de anomalias congênitas. Além disso, foi observado chances entre 1,82 e 6,9 vezes maiores de macrossomia, aborto espontâneo e parto prematuro em mães diabéticas em relação a mães sem diabetes. Também um estudo realizado por Nelson et al. (2005) evidenciou um risco 1,2 vezes maior de malformações congênitas principalmente agenesia renal, distúrbios obstrutivos do trato urinário, distúrbios cardiovasculares e múltiplas anormalidades congênitas. Essas malformações causam muitos prejuízos na qualidade de vida do indivíduo e despendem um grande investimento financeiro da família e do sistema de saúde. Nota-se então o impacto do não investimento em medidas preventivas do Diabetes Gestacional.

Uma das limitações dos estudos incluídos nessa revisão, é que alguns não avaliaram a composição da microbiota intestinal dos participantes a fim de demonstrar interferências nos resultados (Karamali et al., 2016; Lindsay et al., 2015; Lindsay et al., 2014). Também o estudo de Kijmanawat et al. (2019) não foi desenhado para detectar resultados na saúde da gestante e o estudo de Shahriari et al. (2021) não foi planejado para avaliar os resultados na saúde materna e do bebê, como também, nem todos que avaliaram observaram os mesmos resultados na saúde, diminuindo o poder

avaliativo dessa revisão sobre esses fatores em mulheres com DMG. Também, os estudos de Karamali et al. (2016); Ebrahimi et al. (2019) e Shahriari et al. (2021) não avaliaram o peso gestacional, diminuindo também o poder avaliativo sobre essa medida.

A suplementação tanto na prevenção quanto no tratamento se mostrou segura e bem tolerada uma vez que não houveram intercorrências significativas nos resultados da saúde materna e fetal e nem nos efeitos colaterais relatados (Pellonper et al., 2019; Shahriari, A. et al, 2021; Callaway et al., 2019; Lindsay et al., 2014; Kijmanawa et al., 2019; Karamali et al., 2016; Ebrahimi et al., 2019; Babadi et al., 2018; Lindsay et al., 2015). Isso se deve provavelmente à suplementação não se tratar de intervenção farmacológica mas apenas de microorganismos que já compõe naturalmente a microbiota intestinal.

Pode-se concluir que a suplementação de *probióticos Lactobacillus e Bifidobacterium* parece ser benéfica no tratamento do Diabetes Gestacional, promovendo diminuição ou menor aumento dos níveis glicêmicos. Apesar dos benefícios no tratamento, a suplementação de probióticos não mostrou benefícios na prevenção do DMG, principalmente em gestantes com excesso de peso. Porém, houve uma pequena evidência de benefício em mulheres com doenças atópicas, com maior idade e que apresentavam DMG em uma gestação anterior. Outrossim, não se tem boas evidências de benefícios no ganho de peso e não foram observados influência nos resultados da saúde materno e fetal em mulheres com e sem DMG, com exceção de alguns estudos que avaliaram benefícios no ganho de peso materno e fetal. Por fim, não foram vistas evidências de efeitos colaterais e complicações significativos, indicando os probióticos como suplementos seguros durante a gestação.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por fim, tem-se achados que ajudam a embasar estudos futuros focados em critérios de inclusão mais específicos, como em gestantes com doenças alérgicas, e com a suplementação de diferentes cepas, isoladas e combinadas desde o início e em diferentes períodos gestacionais e duração de suplementação, a fim de desvendar possíveis benefícios e implicações na prevenção e tratamento do DMG. Ademais, estudos que avaliem resultados na saúde materna e fetal futuros são necessários para elucidar a suplementação em gestantes com e sem DMG. Como também, pesquisas elaboradas para avaliar o peso gestacional e neonatal são indispensáveis para entender a interferência dos probióticos nesse quesito.

REFERÊNCIAS

- AHIRE, J.J. et al. **Avaliação in vitro das Propriedades probióticas de Lactobacillus plantarum UBLP40 isolado de alimentos fermentados indígenas tradicionais.** Probiotics and Antimicrobial Proteins, v.13, p.1413-1424, mar. 2021. <<https://doi.org/10.1007/s12602-021-09775-7>> Data de acesso: 10/06/2024.
- AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. **Macrosomia: ACOG Practice Bulletin, Number 216.** Obstetrics Gynecology, 1th ed., v. 135, p. 18–35, jan. 2020. <https://journals.lww.com/greenjournal/abstract/2020/01000/macrosomia_acog_practice_bulletin_number_216.50.aspx> Data de acesso:10/06/2024
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. **Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of care in Diabetes - 2024.** Diabetes Care, v.47, p.82-94, jan. 2024. <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38078583/>> Data de acesso:10/06/2024
- ARAÚJO, J. E. et al. **Macrosomia.** Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology, v. 38, p. 83–96, jan. 2017. <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27727018/>> Data de acesso:11/06/2024
- BABADI, M. et al. **The Effects of Probiotic Supplementation on Genetic and Metabolic Profiles in Patients with Gestational Diabetes Mellitus: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.** Probiotics Antimicrobial Proteins, 4th ed., v.11, p. 1227-1235, dez. 2019. <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30535534/>> Data de acesso:11/06/2024
- BETA J. et al. **Maternal and neonatal complications of fetal macrosomia: systematic review and meta-analysis.** Ultrasound Obstetrics Gynecology, v. 54, p. 308–318, ago. 2019. < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30938004/>> Data de acesso:10/06/2024
- CALLAWAY, L.K. et al. **Probiotics for the Prevention of Gestational Diabetes Mellitus in Overweight and Obese Women: Findings From the SPRING Double-Blind Randomized Controlled Trial.** Diabetes Care, 3th ed., v. 42, p. 364-371, mar. 2019. <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30659070/#:~:text=Rates%20of%20small%20for%20gestational,overweight%20and%20obese%20pregnant%20women.>>> Data de acesso: 10/06/2024
- CHOI, S. et al. **Agrupamento baseado em imagens tomográficas computadorizadas quantitativas diferencia subgrupos asmáticos com fenótipos clínicos distintos.** Journal of Allergy and Clinical Immunology, v. 140, p. 690–700. 2017. <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28143694/>> Data de acesso:11/06/2024
- CHEN,Y. et al. **Effects of probiotics on blood glucose, biomarkers of inflammation and oxidative stress in pregnant women with gestational diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials.** Medicina Clínica, 6th ed., v.154, p. 199–206, mar. 2020. <<https://www.elsevier.es/es-revista-medicina->

[clinica-2-linkresolver-effects-probiotics-on-blood-glucose-S002577531930510X>](#)

Data de acesso:10/06/2024

DALLANORA, S. et al. **Do probiotics effectively ameliorate glycemic control during gestational diabetes? A systematic review.** Archives of Gynecology and Obstetrics, v. 298, p. 477–485, Jun. 2018.

<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29916111/>> Data de acesso:11/06/2024

DARBANDI, M. et al. **Prevalence of gestational diabetes and its association with stillbirth, preterm birth, macrosomia, abortion and cesarean delivery: a national prevalence study of 11 provinces in Iran.** Journal of Preventive Medicine and Hygiene, v. 62, p.885-891, dez. 2021.

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9104678/>> Data de acesso:15/06/2024

DOLATKHAH, N. et al. **Is there a value for probiotic supplements in gestational diabetes mellitus? A randomized clinical trial.** Journal of Health, population, and nutrition, v. 33, artigo 25, nov. 2015.

<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26825666/>> Data de acesso:11/06/2024

EBRAHIMI, F.S. et al. **Effect of L. acidophilus and B. lactis on blood glucose in women with gestational diabetes mellitus: a randomized placebo-controlled trial.** Diabetology and Metabolic Syndrome, v.11, artigo 75, ago. 2019. <

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31485272/>> Data de acesso:14/06/2024

FAO/WHO. **Health and Nutrition Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation.** FAO Food and Nutrition Paper, v.85, out. 2001

FRANK, D.N. et al. **Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases.** Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS), v.104, p. 13780–13785, ago. 2007.

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1959459/>> Data de acesso: 17/06/2024

FUGISANG, C.H. et al. **The combined impact of migraine and gestational diabetes on long-term risk of premature myocardial infarction and stroke: A population-based cohort study.** Headache The Journal of Head and Face Pain, ago. 2024.

<<https://headachejournal.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/head.14821>> Data de acesso:17/06/2024

HAPO Study Cooperative Research Group. **Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes.** The New England Journal Medicine, v. 358, p.1991-2002, mai .2008. <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18463375/>> Data de acesso:16/06/2024

HARTILING L. et al. **Benefits and Harms of Treating Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force and the National Institutes of Health Office of Medical**

Applications of Research. Annals of Internal Medicine, v. 159, p. 123–129, jul. 2013. <<https://www.acpjournals.org/doi/full/10.7326/0003-4819-159-2-201307160-00661>> Data de acesso:17/06/2024

HOD, M. et al. **The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care.** International Journal of Gynecology & Obstetrics, 3th ed. v.131, p.173–211. 2015. <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26433807/>> Data de acesso:20/06/2024

INTERNATIONAL ASSOCIATION OF DIABETES AND PREGNANCY STUDY GROUPS. **International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy.** Diabetes Care, v. 33, p. 676-682, mar. 2010. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2827530/>> Data de acesso:20/06/2024

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION (IDF). **IDF Diabetes Atlas.**10th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2021. <<https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>> Data de acesso:20/06/2024

IONESCU, R.F. et al. **Gut Microbiome Changes in Gestational Diabetes.** International Journal of Molecular Sciences, v.23, out. 2022. <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36361626/>> Data de acesso:20/06/2024

ISOLAURI, E. et al. **Role of probiotics in reducing the risk of gestational diabetes.** Diabetes Obesity and Metabolism, 8th ed., v. 17, p. 713–719, abr. 2015. <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25885278/>> Data de acesso:16/06/2024

JUNG, C. G. Obras Completas. Estudos Sobre a Psicologia Analítica, Petrópolis, 3th ed. v.7, Vozes.1991.

KARAMALI, M. et al. **Effects of probiotic supplementation on glycaemic control and lipid profiles in gestational diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial.** Diabetes and Metabolism, v. 42, p. 234-241, set. 2016. <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27209439/>> Data de acesso:16/06/2024

KIJMANAWAT, A. et al. **Effects of probiotic supplements on insulin resistance in gestational diabetes mellitus: A double-blind randomized controlled trial.** Journal of Diabetes Investigation, 1th ed., v. 10, p. 163-170, jan. 2019. <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29781243/>> Data de acesso: 20/06/2024

LAITINEN, K., POUSSA, T.; ISOLAURI, E. **Probiotics and dietary counselling contribute to glucose regulation during and after pregnancy: a randomised controlled trial.** The british Journal of Nutrition, 11th ed., v.101, p.1679-1687, jun. 2009. <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19017418/>> Data de acesso:20/06/2024

LINDSAY, K.L. et al. **Probiotics in obese pregnancy do not reduce maternal fasting glucose: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial**

(Probiotics in Pregnancy Study). The American Journal of Clinical Nutrition, 6th ed., v. 99, p.1432-1439, jun. 2014. <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24646819/>> Data de acesso:20/06/2024

LINDSAY, K.L. **Impact of probiotics in women with gestational diabetes mellitus on metabolic health: a randomized controlled trial.** American Journal of Obstetrics and Gynecology, v. 212, nº4, artigo 496, abri. 2015. <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25687568/>> Data de acesso:16/06/2024

MONTENEGRO, C.A.B; FILHO, J.R. **Modificações do organismo Materno.** Rezende Obstetrícia Fundamental. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 13th ed., p.126-159. 2014.

NAYLOR C.D. et al. **Toronto Trihospital Gestational Diabetes Project Investigators. Selective screening for gestational diabetes mellitus.** The New England Journal of Medicine, v. 337, p. 1591 - 1596, nov. 1997. <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9371855/>> Data de acesso:20/06/2024

NERI, C. et al. **Microbioma e diabetes gestacional: interações com o resultado da gravidez e a saúde infantil a longo prazo.** Journal of Diabetes Research, v. 2021, nov. 2021.

NIELSEN, G.L. et al. **Risk of specific congenital abnormalities in offspring of women with diabetes.** Diabetic Medicine, 6th ed., v. 22, p. 693-696, jun. 2005. <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15910618/>> Data de acesso:17/06/2024

OKEREKE, N. C. et al. **The effect of gender and gestational diabetes mellitus on cord leptin concentration.** American Journals Obstetrics Gynecology, 3th ed., v. 187, p. 798–803, set. 2002. <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12237665/>> Data de acesso:02/07/2024

OLIVIA, J. H. et al. **Glycemic control in gestational diabetes and impact on biomarkers in women and infants.** Nature Portfolio, v.94, p.466-476, jan. 2023. <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36650305/>> Data de acesso:05/07/2024

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). **Rastreamento e diagnóstico de diabetes mellitus gestacional no Brasil.** Ministério da Saúde. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Sociedade Brasileira de Diabetes, v. 1, p.1–36, Brasília. 2017 <<https://www.diabetes.org.br>> Data de acesso: 02/06/2024.

PASCALE, A. et al. **Microbiota and metabolic diseases.** Endocrine, v.61, p.357-371, mai. 2018. <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29721802/>> Data de acesso:20/08/2024

PLAZA-DIAZ et al. **Mechanisms of Action of Probiotics.** American Society for Nutrition, Supplement to Advances in Nutrition, v.10, p. 49-66. 2019. <<https://doi.org/10.1093/advances/nmy063>> Data de acesso: 10/06/2024.

PELLONPERA, O. et al. **Efficacy of Fish Oil and/or Probiotic Intervention on the Incidence of Gestational Diabetes Mellitus in an At-Risk Group of Overweight and Obese Women: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Trial.** Diabetes Care, v. 42, p. 1009–1017, June. 2019.

<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30967436/>> Data de acesso:20/07/2024

POPOVA, P. et al. **A Randomised, Controlled Study of Different Glycaemic Targets during Gestational Diabetes Treatment: Effect on the Level of Adipokines in Cord Blood and ANGPTL4 Expression in Human Umbilical Vein Endothelial Cells.** International Journal of Endocrinology, v.2018,mai. 2018.

<<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1155/2018/6481658>> Data de acesso:15/07/2024

RAMAKRISHNA, B. S. **A flora bacteriana normal do intestino humano e sua regulação.** Revista de Gastroenterologia Clínica, v.41, p. 2-6, mai. 2007.

<https://journals.lww.com/jcge/abstract/2007/05001/the_normal_bacterial_flora_of_the_human_intestine.2.aspx> Data de acesso: 04/09/2024

REID, G. **The growth potential for dairy probiotics.** International Dairy Journal, v.49, p.16-22, out. 2015

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0958694615000916>> Data de acesso: 11/06/2024

ROWE R. et al. **Neonatal admission and mortality in babies born in UK alongside midwifery units: a national population-based case-control study using the UK Midwifery Study System (UKMidSS).** BMJ Open Access , v. 106, p. 194–203, mar. 2020.

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7907574/#:~:text=Results,%25>> Data de acesso:15/08/2024

SENDER, R., FUCHS, S., MILO, R. **Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body.** PLoS Biologia, v.14, ago. 2016.

<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27541692/>> Data de acesso:15/08/2024

SHAHRIARI, A. et al. **The effect of probiotic supplementation on the risk of gestational diabetes mellitus among high-risk pregnant women: A parallel double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial.** Biomedicine & Pharmacotherapy, v. 141, set. 2021.

<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34328109/>> Data de acesso:15/08/2024

SIEGA-RIZ, A.M. et al. **A systematic review of outcomes of maternal weight gain according to the Institute of Medicine recommendations: birthweight, fetal growth, and postpartum weight retention.** American Journal of Obstetrics and Gynecology, 4th ed. v. 201, out. 2009.

<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19788965/>> Data de acesso:16/08/2024

SONG, C. et al. **Risco de diabetes a longo prazo em mulheres em durações variadas após diabetes gestacional: uma revisão sistemática e meta-análise**

com mais de 2 milhões de mulheres. Obesity Reviews, v. 19, p.421-429, Mar. 2018.

SWEETING A.N. et al. **First trimester prediction of gestational diabetes mellitus: a clinical model based on maternal demographic parameters.** Diabetes Research and Clinical Practice, v.127, p. 44-50, mar. 2017. <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28319801/>> Data de acesso:20/06/2024

VAN, L.M et al. **Estimating the risk of gestational diabetes mellitus: a clinical prediction model based on patient characteristics and medical history.** BJOG: Um Jornal Internacional de Obstetrícia e Ginecologia, 1th ed., v. 117, p. 69-75. 2010. < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20002371/>> Data de acesso:20/07/2024

VISWANATHAN M, et al. **Resultados do ganho de peso materno.** Evidence report/technology assessment, v.168, p. 1–223, mai. 2008.<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18620471/>> Data de acesso:16/08/2024

WHO. **Diagnostic criteria and classification of hyperglycemia first detected in pregnancy: A World Health Organization Guideline.** WHO, editor. Diabetes Res Clin Pract, v.103, p 341-63, mar. 2014 .<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/nbk169024/>> Data de acesso:20/06/2024

WICKENS, K. L. et al. **Early pregnancy probiotic supplementation with Lactobacillus rhamnosus HN001 may reduce the prevalence of gestational diabetes mellitus: a randomised controlled trial.** British Journal of Nutrition, v.117, p.804–813, abr. 2017. <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28367765/>> Data de acesso: 20/06/2024

WIEERS, G. et al. **How Probiotics Affect the Microbiota.** Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, v. 9, jan. 2020. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6974441/>> Data de acesso:17/08/2024

ZAJDENVERG, L. et al. **Rastreamento e diagnóstico da hiperglicemia na gestação.** Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes. ed. 2024. 2024. <<https://diretriz.diabetes.org.br/rastreamento-e-diagnostico-da-hiperglicemia-na-gestacao/#ref4>> Data de acesso:20/07/2024

ZAJDENVERG, L. et al. **Tratamento farmacológico do diabetes na gestação.** Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes. ed. 2024. 2024. <https://diretriz.diabetes.org.br/tratamento-farmacologico-do-dm2-e-dmq-na-gestacao/> Data de acesso:16/08/2024

ZHENG, J. et al. **The effects of probiotics supplementation on metabolic health in pregnant women: Na evidence based meta-analysis.** Revista PLoS ONE, v.13, mai. 2018. <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29782556/>> Data de acesso:20/07/2024

ZHU, Y.; ZHANG, C. **Prevalence of Gestational Diabetes and Risk of Progression to Type 2 Diabetes: a Global Perspective.** Current Diabetes Reports, v.16, Jan. 2016. < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26742932/>> Data de acesso:20/08/2024