



**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – UnICEUB**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE**  
**CURSO DE NUTRIÇÃO**

**EFEITO DA TERAPIA PROBIÓTICA NA PREVENÇÃO E NO CONTROLE DE**  
**DIABETES MELLITUS GESTACIONAL (DMG)**

**Kamila Ferreira Rosa Pinho**  
**Orientadora: Ana Lúcia Ribeiro Salomon**

**Brasília, 2020**

## INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus (DM) é uma síndrome com etiologia multifatorial, caracterizada pela elevação crônica dos níveis de glicose no sangue associada à disfunção da secreção da insulina ou à disfunção da ação da insulina no organismo. A comorbidade está associada a distúrbios do metabolismo dos carboidratos, lipídios e proteínas (CUPPARI, 2009).

De acordo com as diretrizes de 2019-2020 da Sociedade Brasileira de Diabetes, o Diabetes Mellitus gestacional (DMG) é caracterizado pela intolerância à glicose de intensidade variável iniciada no período gestacional e que não se enquadra nos parâmetros para diagnóstico do DM franco (SBD, 2020).

Segundo Faintuch (2017), no diabetes há alteração da constituição da microbiota intestinal, ocasionada pela composição da dieta dos indivíduos. Diabéticos, assim como obesos, têm como padrão alimentar o consumo excessivo de lipídeos, o que favorece o aumento dos microrganismos patogênicos do intestino.

A microbiota intestinal é composta por diversos grupos de microrganismos e desempenha influência significativa sobre a saúde do hospedeiro. Por isso, é de extrema importância a manutenção do seu equilíbrio. Esse equilíbrio pode ser influenciado por diversos fatores como alimentação, contaminação ambiental, características genéticas e imunológicas do hospedeiro, uso de antibióticos, tipo de aleitamento, tipo de parto, entre outros. Uma das estratégias para favorecer o equilíbrio da microbiota intestinal, aumentar a quantidade de microrganismos benéficos em relação aos patogênicos, é a suplementação com probióticos, prebióticos e simbióticos (SANTOS; VARAVALLO, 2011).

Probióticos, são microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro, demonstram eficácia na modulação da microbiota intestinal bem como outras atribuições benéficas, o que é consideravelmente positivo, considerando a necessidade de se restabelecer essa microbiota após a antibioticoterapia, por exemplo (SANTOS; VARAVALLO, 2011).

Ferreira (2018) cita que os probióticos, prebióticos e simbióticos atuam manipulando seletivamente a microbiota intestinal, sendo considerados adjuntos à saúde intestinal e, conseqüentemente, à saúde geral dos indivíduos. A dieta pode ser considerada um dos aspectos essenciais na regulação das espécies e a concentração

da microbiota entérica, além de influenciar a atividade metabólica destes microrganismos, tornando-se, portanto, um fator fundamental no equilíbrio da microbiota intestinal (LOPES, 2017).

Considerando o cenário atual, de aumento da prevalência de DM e de DMG, torna-se relevante a averiguação da possível relação entre o desequilíbrio na microbiota, a doença e os efeitos positivos do uso de probióticos no seu tratamento.

Pelo exposto, este estudo teve por objetivo analisar a relação entre o uso de probióticos, a melhora do metabolismo glicídico e, conseqüentemente, a prevenção e o controle do DMG.

## METODOLOGIA

Foi realizado estudo de revisão da literatura a respeito da relação entre o uso de probióticos, a melhora do metabolismo glicídico e a prevenção e o controle do DMG.

Para a elaboração deste estudo, foram pesquisados artigos científicos, documentos legais, revistas, jornais e livros científicos, publicados entre os anos de 2015 e 2020, das línguas inglesa e portuguesa. As bases utilizadas para a pesquisa do referencial teórico foram: PUBMED e BIREME, com a utilização dos seguintes descritores de saúde: diabetes gestacional/ diabetes *gestational*, probióticos/*probiotics* e gravidez/*pregnancy*.

Para o trabalho de revisão, foram utilizados estudos dos tipos: revisões sistemáticas, ensaios clínicos e meta-análises.

Inicialmente, foi pesquisado na base PUBMED os descritores “diabetes *gestational and probiotics*” e foram localizados 71 artigos. Em seguida, foi acrescentado o descritor “*pregnancy*” à pesquisa anterior, o número de artigos encontrados foi reduzido para 66. Após acrescentar o filtro dos tipos de estudo (revisões sistemáticas, ensaios clínicos e meta-análises), restaram 21 artigos. Após leitura do resumo desses artigos, foram excluídos 7 artigos que não tratavam de consumo de probióticos e controle glicêmico ou consumo de probióticos e DMG, restando 14 artigos para a análise.

Na base BIREME foram utilizados os mesmos critérios de busca: inicialmente os descritores utilizados foram “diabetes *gestational and probiotics*” e foram localizados 70 artigos. Em seguida, foram utilizados os descritores “diabetes *gestational and probiotics and pregnancy*” e foram localizados 64 artigos. Após acrescentar o filtro dos tipos de estudo (revisões sistemáticas, ensaios clínicos e meta-análises), restaram 16 artigos, 9 desses artigos já haviam sido localizados na base Pubmed, ou seja, foram acrescentados 7 artigos aos localizados na base descrita anteriormente. Desses 7 artigos, após a leitura dos resumos, foram excluídos 4 artigos por não tratarem de consumo de probióticos e controle glicêmico ou consumo de probióticos e DMG, restando 3 artigos para a análise nessa base.

Os artigos coletados foram analisados a partir da leitura do título, do resumo e do texto do artigo na íntegra. Não foram considerados estudos realizados com público-alvo diferente daquele proposto neste estudo e cuja temática não se relacionava ao tema ora proposto.

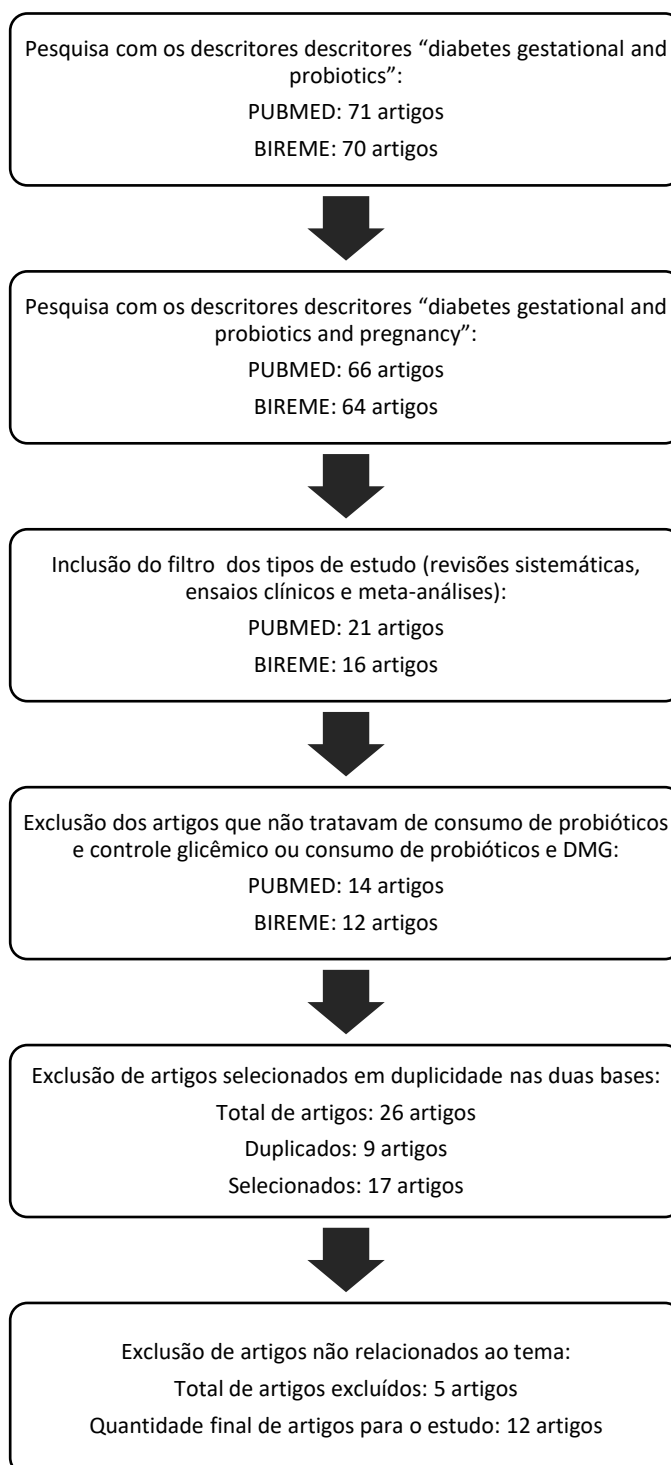
Em seguida, foi realizada uma leitura minuciosa e crítica dos manuscritos para identificação dos núcleos de sentido de cada texto e posterior agrupamento de subtemas que sintetizem as produções. Foram excluídos 5 artigos, por não tratarem especificamente do tema, restando 12 artigos para análise desta revisão.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Na maior parte dos estudos, foram observados efeitos positivos da suplementação probiótica na redução dos níveis de glicemia em jejum e HOMA IR, alguns estudos também demonstraram efeitos da suplementação na redução da insulina. Por outro lado, em alguns estudos, não foram observadas alterações no metabolismo glicídico ou a redução dos níveis citados não foi estatisticamente significativa no grupo suplementado com probióticos quando comparada ao grupo placebo.

Além disso, alguns estudos demonstraram efeito negativo da suplementação, como no estudo realizado por Masulli et. al. (2020), onde os autores observaram maior incidência do desenvolvimento de DMG no grupo suplementado, em comparação ao grupo placebo, demonstrando nenhum efeito dos probióticos na prevenção da ocorrência de DMG.

Figura 1 – Fluxo dos critérios de inclusão/exclusão de artigos



Fonte: elaborado pela autora (2020)

Após a definição dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 12 trabalhos para a realização deste estudo, conforme tabela demonstrada a seguir.

Tabela 1 – Artigos selecionados para a revisão

Autor/ano	Objetivos	Tipo de estudo	Tamanho da amostra	Principais resultados
Masulli et. al. 2020.	Realizar uma revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados para avaliar o efeito dos probióticos na gravidez na incidência de DMG e glicemia de jejum.	Revisão sistemática e metanálise.	17 ensaios clínicos randomizados	Os probióticos durante a gravidez não reduzem a incidência de DMG, com uma redução muito pequena (estatisticamente, mas não clinicamente significativa, $p=0,02$ ) da glicose no plasma em jejum.
Han et. al. 2019.	Avaliar os efeitos da suplementação com probióticos no metabolismo materno e o risco de desenvolvimento de DMG em gestantes.	Metanálise de ensaios clínicos randomizados relevantes.	13 artigos com 1.139 participantes	A suplementação de probióticos reduziu efetivamente os níveis de glicose no sangue em jejum ( $P = 0,0003$ ), níveis séricos de insulina ( $P < 0,00001$ ), resistência à insulina ( $P < 0,00001$ ). O estudo encontrou um efeito significativo dos probióticos na diminuição do risco de DMG no início da gravidez ( $p < 0,00001$ ). Além disso, houve reduções estatisticamente significativas nos níveis de colesterol total ( $p=0,03$ ) e triglicerídeos após intervenções probióticas ( $p=0,04$ ).
Kijmanawat et. al. 2019.	Avaliar o efeito de suplementos probióticos na resistência à insulina em gestantes com DMG controlado por dieta.	Estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo.	57 participantes	A intervenção de quatro semanas de suplementos probióticos em mulheres com DMG controlada pela dieta no final do segundo e início do terceiro trimestre reduziram a glicemia de jejum ( $P = 0,034$ ) e a insulina basal ( $P = 0,001$ ) e aumentaram a sensibilidade à insulina ( $P = 0,001$ ).



Tabela 1 – Artigos selecionados para a revisão

Autor/ano	Objetivos	Tipo de estudo	Tamanho da amostra	Principais resultados
Pellonpera et. al. 2019.	Avaliar se o risco de DMG pode ser reduzido e o metabolismo da glicose melhorado pela administração diária de óleo de peixe e / ou suplementos probióticos em gestantes com excesso de peso e obesas.	Ensaio clínico randomizado.	439 participantes	Não foram encontradas diferenças entre os grupos de intervenção nos resultados da gravidez materna e neonatal ou efeitos colaterais relacionados à intervenção. A proporção de mulheres com DMG ou a alteração na glicose, insulina ou HOMA-IR não diferiram entre os grupos de intervenção.
Callaway et. al. 2019.	Determinar se os probióticos administrados a partir do segundo trimestre em mulheres com sobrepeso e obesas impedem o desenvolvimento do DMG.	Ensaio clínico randomizado.	411 participantes	A ocorrência de DMG foi superior no grupo probióticos em relação ao grupo placebo (P = 0,10). No teste de tolerância à glicose, a glicemia de jejum média foi maior em mulheres randomizadas para probióticos em comparação com placebo (P = 0,049). As medidas de glicose de uma e duas horas foram semelhantes. O ganho de peso excessivo ocorreu em 32,5% das mulheres no grupo de probióticos, em comparação com 46% no grupo de placebo. Os probióticos utilizados neste estudo não impediram a DMG em gestantes com sobrepeso e obesas.

Tabela 1 – Artigos selecionados para a revisão

Autor/ano	Objetivos	Tipo de estudo	Tamanho da amostra	Principais resultados
Dallanora et. al. 2018.	Revisar sistematicamente todos os estudos em que os suplementos probióticos foram usados durante a gravidez e analisar os efeitos no DMG.	Revisão sistemática.	Variou de 60 a 373 participantes	O estudo concluiu que a utilização de probióticos durante a gravidez, em mulheres com DMG, pode melhorar o controle glicêmico e reduzir o colesterol VLDL, triglicerídeos e marcadores inflamatórios.
Zheng et. al. 2018.	Avaliar os efeitos da suplementação de probióticos na saúde metabólica e nas complicações da gravidez em mulheres grávidas.	Metanálise.	10 ensaios clínicos randomizados	Em gestantes com DMG, foi observada redução nos níveis de insulina em jejum ( $p = 0,04$ ) e de HOMA IR ( $p = 0,02$ ). Não foram observadas alterações nos níveis lipídicos dessas gestantes. Em gestantes saudáveis, sem DMG, foram observadas reduções nos níveis de insulina sérica em jejum ( $P < 0,00001$ ) e HOMA-IR ( $p = 0,03$ ), sem alterações significativas entre suplementação de probióticos e glicemia de jejum.
Pan et. al. 2017.	Explorar a eficácia do suplemento probiótico no DMG.	Revisão sistemática e metanálise.	6 ensaios clínicos randomizados envolvendo 830 pacientes	Comparando-se o grupo intervenção com o grupo placebo, a suplementação com probióticos reduziu significativamente o índice HOMA-IR ( $p < 0,002$ ) e a insulina sérica em jejum ( $p < 0,001$ ), mas não teve influência substancial na glicemia plasmática em jejum, idade gestacional e peso gestacional.

Tabela 1 – Artigos selecionados para a revisão

Autor/ano	Objetivos	Tipo de estudo	Tamanho da amostra	Principais resultados
Taylor et. al. 2017.	Investigar o efeito dos probióticos na glicemia de jejum, resistência à insulina e níveis de LDL-colesterol em gestantes com DMG.	Revisão sistemática e metanálise.	4 ensaios clínicos randomizados de alta qualidade envolvendo 288 participantes	A suplementação probiótica por 6 a 8 semanas resultou em uma redução significativa na resistência à insulina ( $p = 0,01$ ) em mulheres grávidas diagnosticadas com DMG. A suplementação não apresentou efeitos significativos na redução da glicemia de jejum ou de colesterol.
Wickens et. al. 2017.	Avaliar se a suplementação com o probiótico pode reduzir a prevalência de DMG.	Estudo paralelo, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo.	423 participantes	A prevalência de DMG foi menor no grupo suplementado com probióticos em relação ao grupo placebo porém não foi significativa ( $p = 0,08$ ). A suplementação foi associada a taxas mais baixas de DMG em mulheres com idade $\geq 35$ anos ( $P = 0,009$ ) e em mulheres com histórico de DMG ( $P = 0,004$ ). Não houve diferenciação dessas taxas em mulheres sem essas características.
Karamalia et. al. 2016.	Determinar os efeitos da suplementação com probióticos no controle glicêmico e no perfil lipídico em pacientes com DMG.	Estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo.	60 participantes	O consumo de suplementos probióticos por 6 semanas em pacientes com DMG teve efeitos benéficos na glicemia plasmática ( $P < 0,001$ ), níveis séricos de insulina ( $P = 0,01$ ), HOMA IR ( $P = 0,003$ ) e para a função de HOMA BETA ( $P = 0,03$ ) e um aumento significativo no índice de verificação

Tabela 1 – Artigos selecionados para a revisão

Autor/ano	Objetivos	Tipo de estudo	Tamanho da amostra	Principais resultados
				<p>quantitativa da sensibilidade à insulina (<math>P = 0,007</math>). Houve redução significativa também nos triglicerídeos (<math>P = 0,03</math>) e nas concentrações de colesterol VLDL (<math>P = 0,03</math>), sem alterações em outros parâmetros do perfil lipídico.</p>
<p>Dolatkah et al. 2015.</p>	<p>Avaliar o efeito de suplemento probiótico com quatro cepas bacterianas nos índices de metabolismo da glicose e alterações de peso em mulheres com DMG recentemente diagnosticado.</p>	<p>Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.</p>	<p>64 participantes</p>	<p>Durante as primeiras 6 semanas do estudo, a tendência de ganho de peso foi semelhante entre os grupos. No entanto, nas últimas 2 semanas do estudo, o ganho de peso no grupo probiótico foi significativamente menor do que no grupo placebo (<math>p &lt; 0,05</math>). A glicemia em jejum diminuiu significativamente em ambos os grupos, porém a redução no grupo probiótico foi significativamente maior do que no grupo placebo (<math>p &lt; 0,05</math>). O índice de resistência à insulina no grupo probiótico também teve uma redução significativa (<math>p &lt; 0,05</math>). Houve redução do índice de resistência à insulina no grupo probiótico enquanto houve um aumento no índice de resistência à insulina no grupo placebo, mas a alteração observada na resistência à insulina não foi estatisticamente significativa. O índice</p>

Tabela 1 – Artigos selecionados para a revisão

Autor/ano	Objetivos	Tipo de estudo	Tamanho da amostra	Principais resultados
				de sensibilidade à insulina aumentou em ambos os grupos.

**Legenda**

DMG: diabetes mellitus gestacional.

VLDL: lipoproteína de densidade muito baixa.

HOMA IR: exame de sangue para avaliação de resistência à insulina.

HOMA BETA: exame de sangue para avaliação da capacidade secretora de insulina pelo pâncreas.

**Diabetes Mellitus Gestacional**

No diabetes mellitus gestacional a glicose da gestante está elevada, porém não atinge os níveis para ser diagnosticada como diabetes mellitus franco. De acordo com as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes, o DMG é caracterizado por uma glicemia em jejum  $\geq 92$  mg/dL, ou em 1 e 2 horas  $\geq 180$  mg/dL e  $\geq 153$  mg/dL, respectivamente. Porém, não existe consenso entre as sociedades médicas quanto ao diagnóstico de DMG (SBD, 2020).

As adaptações do organismo materno na gestação podem prever e antecipar o risco de doenças crônicas futuras, tanto na mãe como na criança. De acordo com a Organização Pan-Americana da Saúde (2016), há uma epidemia mundial de diabetes *mellitus*, com aumento importante e universal do número de casos e da prevalência da doença tanto nos países desenvolvidos, como em países em desenvolvimento. Em grande parte dos casos, o DMG está relacionado à obesidade ou ao ganho de peso excessivo.

O ganho de peso e ação de hormônios durante a gestação, ocasionam a resistência à ação da insulina. Quando o pâncreas da gestante não consegue compensar essa maior demanda com maior produção de insulina, ocorre aumento da glicemia (SBD, 2020).

## **Probióticos**

Considerando a relação entre o DMG e a obesidade, tem-se estudado a relação entre o uso de probióticos e seus efeitos na adiposidade e, conseqüentemente na DMG.

Segundo estudo realizado por Gomes (2014), a utilização de um mix de probióticos de  $2 \times 10^{10}$  unidades formadoras de colônia de probiótico/dia (*Lactobacillus acidophilus casei*; *Lactococcus lactis*, *Bifidobacterium bifidum lactis*) em mulheres com excesso de peso teve efeito melhor na redução de gordura visceral e cardiovascular quando comparado ao grupo placebo, sendo que ambos tiveram efeitos positivos com a prescrição dietética como redução de medidas antropométricas e melhora em marcadores bioquímicos.

Em um estudo realizado com ratos, Zambon (2013) concluiu que a terapia probiótica em ratos obesos proporcionou melhoria na composição corporal e nos marcadores inflamatórios, além de apresentar efeitos benéficos para melhoria de resistência à insulina.

## **Diabetes Mellitus Gestacional e Probióticos**

Os principais estudos realizados para avaliar a possível relação entre o uso de probióticos e a incidência de DMG foram apresentados na Tabela 1.

Tem-se observado efeitos positivos da utilização de probióticos tanto para o intestino como para o corpo humano como um todo, pelo seu papel anti-inflamatório, o que pode influenciar a redução de resistência à insulina e no perfil lipídico. Esse efeito anti-inflamatório pode ocorrer devido à manutenção da integridade intestinal, ao aumento da produção de bacteriocinas e ácidos graxos de cadeia curta, como o ácido butírico, e à regulação negativa da inflamação e bloqueio da supressão do transportador de glicose tipo 4 (GLUT4) (KARAMALIA, 2016).

## Suplementação probiótica na prevenção de DMG

Na realização deste estudo foram analisados trabalhos estabelecendo a correlação entre a suplementação probiótica e a melhora do metabolismo glicídico ou a prevenção e o controle do DMG em gestantes eutróficas, com sobrepeso ou obesas.

Considerando que a obesidade e fatores inflamatórios podem ter influência no desenvolvimento de DMG, Pellonpera et. al. (2019), realizaram um estudo com o objetivo de avaliar o uso de óleo de peixe (1,9 g de ácido docosahexaenóico e 0,22 g de ácido eicosapentaenóico) e suplementos probióticos ( *Lactobacillus rhamnosus* HN001 e *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* 420, 10<sup>10</sup> unidades formadoras de colônia), individualmente ou em combinação, no controle da glicose na gravidez e, conseqüentemente na redução da incidência de DMG em mulheres com sobrepeso e obesas, grupo de risco para o desenvolvimento dessa complicação. No estudo, 439 mulheres com IMC auto relatado a partir de 25kg/m<sup>2</sup> e idade gestacional inferior a 18 semanas foram divididas aleatoriamente em quatro grupos, entre os anos de 2013 e 2017. Um grupo foi suplementado com óleo de peixe e probiótico, outro foi suplementado com óleo de peixe e placebo, o terceiro com probiótico e placebo e o quarto com placebo e placebo. Como resultado, os pesquisadores concluíram que não houve diferença significativa entre os quatro grupos testados, ou seja, o óleo de peixe e os probióticos, individualmente ou associados, não reduziram a incidência de DMG quando comparado ao grupo placebo.

Callaway et. al. (2019) avaliaram um grupo de 411 mulheres em média 15,9 semanas de gestação, em sobrepeso e obesidade, com o objetivo de determinar se os probióticos (*Lactobacillus rhamnosus* e subespécie *Bifidobacterium animalis lactis*) administrados a partir do segundo trimestre de gestação impediria o desenvolvimento de DMG, o estudo não citou a dosagem administrada no grupo intervenção. Semelhante ao estudo anterior, não foram verificadas diferenças significativas entre o grupo suplementado com probiótico e o grupo placebo para prevenção de DMG, para as três dosagens do teste oral de tolerância à glicose (TOTG) e pré-eclâmpsia. Entretanto, foi verificada diferença significativa no ganho excessivo de peso das participantes, no grupo suplementado ocorreu ganho de peso excessivo em 32,5% das participantes, enquanto no grupo placebo ocorreu em 46% das participantes (P= 0,01). As taxas de crianças

pequenas para a idade gestacional (percentil menor que o 10º) também foram inferiores no grupo suplementado (2,4%) em comparação ao grupo de placebo (6,5%) (P = 0,042).

Wickens et. al. (2017), realizaram estudo paralelo, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, que investigou o efeito da suplementação com o probiótico *Lactobacillus rhamnosus* HN001,  $6 \times 10^9$  unidades formadoras de colônias, na redução da prevalência do DMG. Para participar do estudo, foram selecionadas gestantes com histórico pessoal ou parceiro de doença atópica. O desfecho primário do estudo foi o desenvolvimento de eczema e sensibilização atópica na criança aos 12 meses de idade. Foram randomizadas mulheres entre 14 e 16 semanas de gestação para receber HN001, 212 mulheres receberam probiótico, e 211 mulheres o placebo, diariamente. Dessas mulheres, 184 (87%) tomaram a suplementação probiótica e 189 (90%) tomaram placebo. A prevalência de DMG foi significativamente menor no grupo suplementado com probiótico de 14 a 16 semanas de gestação em relação ao grupo placebo entre mulheres mais velhas, idade igual ou superior a 35 anos (P = 0,009), e aquelas que tiveram DMG em gestações anteriores (P = 0,004). Os autores ressaltaram que, diferente da maior parte dos estudos que avaliam o uso de probiótico e DMG, esse estudo relatou o papel dos probióticos na prevenção da DMG entre mulheres não selecionadas com base no risco de DMG, sobrepesos ou obesas. O estudo não apresentou os resultados em relação ao desfecho primário do estudo, desenvolvimento de eczema e sensibilização atópica na criança aos 12 meses de idade.

Na metanálise desenvolvida por Han et. al (2019), foram revisados ensaios clínicos randomizados relevantes para avaliar o efeito da suplementação probiótica no metabolismo das gestantes e no risco de desenvolvimento de DMG. Dos 13 artigos incluídos no estudo, realizados com 1.139 participantes, os autores concluíram que a suplementação teve efeito positivo para a redução dos níveis sanguíneos de glicose em jejum (P = 0,0003), insulina (P <0,00001) e HOMA IR (P <0,00001). A suplementação apresentou também efeito redutor nos índices de colesterol total (P = 0,03) e triglicerídeos (P = 0,04). Além disso, o estudo encontrou um efeito significativo dos probióticos na diminuição do risco de DMG no início da gravidez (P = <0,00001). Três dos estudos utilizaram suplementação probiótica somente de *Lactobacillus spp.*, demais estudos utilizaram cepas combinadas com *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.* e outros gêneros, entretanto as doses utilizadas não foram relatadas.



Com o objetivo de avaliar o efeito da suplementação probiótica na resistência à insulina em gestantes com diabetes *mellitus* gestacional controlado por dieta, Kijmanawat et. al. (2019) realizaram estudo entre junho de 2016 e fevereiro de 2017. No estudo, foram incluídas 57 gestantes com idades gestacionais entre 24 a 28 semanas, com diabetes *mellitus* gestacional controlado por dieta. Essas gestantes foram randomizadas em dois grupos, no primeiro grupo 28 foram suplementadas com uma cápsula de probióticos contendo 1.000 milhões de unidades formadoras de colônia de *Lactobacillus acidophilus* e 1.000 milhões de unidades formadoras de colônia de *Bifidobacterium bifidum* e o no outro grupo 29 participantes receberam placebo diariamente por quatro semanas consecutivas. Após a realização da intervenção, foi observada melhora significativa no metabolismo da glicose no grupo suplementado com probióticos, em relação ao grupo placebo, incluindo glicose plasmática em jejum ( $P = 0,034$ ), insulina plasmática em jejum ( $P = 0,001$ ) e avaliação homeostática do modelo para resistência à insulina ( $P = 0,001$ ). Não foram observadas alterações significativas no ganho de peso e na ingestão alimentar, obtida por meio de registros alimentares.

Em uma revisão sistemática realizada por Dallanora et. al. (2018) foram selecionados 7 artigos, cujo tamanho da amostra variou de 60 a 373 mulheres com DMG, com idade gestacional entre 24 e 40 semanas. Os estudos foram realizados com a utilização de iogurtes probióticos ou suplementação probiótica, sendo os microrganismos utilizados pertencentes principalmente aos gêneros *Lactobacillus* (100% dos estudos) e *Bifidobacterium* (80% dos estudos), em comparação com placebo. Os resultados desses estudos demonstraram que os probióticos usados durante a gravidez em mulheres com DMG podem melhorar o controle glicêmico, além de melhorar o perfil lipídico e os marcadores inflamatórios, porém o estudo não apresenta resultados estatísticos para os achados.

Pan et. al. (2017) realizaram uma revisão sistemática com o objetivo de avaliar a eficácia da suplementação probiótica em mulheres com diabetes *mellitus* gestacional. Foram selecionados 6 ensaios clínicos randomizados envolvendo 830 pacientes, conforme critérios estabelecidos pelos autores. A revisão não expõe os tipos e dosagens dos probióticos utilizados. Nos estudos, observou-se que a suplementação probiótica apresentou efeitos positivos na redução significativa de resistência à insulina ( $P = 0,02$ ) e nos níveis de insulina sérica em jejum ( $P < 0,001$ ), porém não foi observada a redução

significativa da glicemia plasmática em jejum nem apresentou influência substancial nos parâmetros de idade gestacional e peso gestacional.

Para investigar o efeito do uso de probióticos na glicemia de jejum, na resistência à insulina e nos níveis de colesterol LDL em gestantes diagnosticadas com DMG, Taylor *et. al.* (2017) realizaram revisão de ensaios clínicos randomizados que tratavam do assunto. Foram selecionados 4 ensaios clínicos randomizados, que os autores avaliaram ser de alta qualidade, envolvendo 288 participantes. Os autores selecionaram estudos entre 2001 e 2017 que investigaram o efeito de suplementação probiótica, todos utilizaram *Lactobacillus spp.* e três utilizaram *Bifidobacterium spp.* de 6 a 8 semanas em mulheres grávidas diagnosticadas com DMG, não foram relatadas as doses utilizadas nos estudos. Foi observada uma redução significativa na resistência à insulina das gestantes diagnosticadas com DMG ( $p < 0,001$ ), porém não foram observadas alterações significativas nos valores de glicemia de jejum e de colesterol LDL.

Karamalia *et al.* (2016), desenvolveram estudo com o objetivo de determinar os efeitos da suplementação probiótica no controle glicêmico e no perfil lipídico em pacientes com DMG. Para a realização do estudo, 60 mulheres grávidas com DMG, primigestas e com idade entre 18 e 40 anos, foram divididas em dois grupos, um recebeu cápsulas probióticas ( $n = 30$ ) e o outro recebeu placebo ( $n = 30$ ), o estudo foi randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. As pacientes do grupo de suplementação probiótica consumiram uma cápsula ao dia que continha *Lactobacillus acidophilus* ( $2 \times 10^9$  unidades formadoras de colônia/g); *Lactobacillus casei* ( $2 \times 10^9$  unidades formadoras de colônia/g) e *Bifidobacterium* ( $2 \times 10^9$  unidades formadoras de colônia/g), por 6 semanas. Após essas 6 semanas de intervenção, a suplementação probiótica apresentou resultados positivos em relação ao grupo placebo, como a redução significativa na glicemia plasmática em jejum ( $P < 0,001$ ), nos níveis séricos de insulina ( $P = 0,01$ ), no índice HOMA IR ( $P = 0,003$ ) e na função de HOMA BETA ( $P = 0,03$ ) e um aumento significativo no índice de verificação quantitativa da sensibilidade à insulina ( $P = 0,007$ ). Houve redução significativa também nos triglicerídeos ( $P = 0,03$ ) e nas concentrações de colesterol VLDL ( $P = 0,03$ ), sem alterações em outros parâmetros do perfil lipídico.

No estudo realizado por Dolatkah, *et. al.* (2015), objetivou-se avaliar o efeito da suplementação de uma cápsula com quatro cepas bacterianas de probiótico (4 Biocap  $> 4 \times 10^9$  unidades formadoras de colônia: *Lactobacillus acidophilus* LA-5, *Bifidobacterium*

BB-12, *Streptococcus thermophilus* STY-31 e *Lactobacillus delbrueckii bulgaricus* LBY-27) no metabolismo da glicose e alterações de peso em mulheres com DMG recentemente diagnosticado. O ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo foi desenvolvido com 64 mulheres grávidas com DMG. Um grupo recebeu suplementação probiótica e o outro placebo. Todas as participantes do estudo receberam, conselhos dietéticos por oito semanas consecutivas. Durante as primeiras 6 semanas desse estudo, não houve diferença de ganho de peso entre os grupos. Porém, nas últimas 2 semanas do estudo, o ganho de peso no grupo probiótico foi significativamente menor que no grupo placebo ( $P < 0,05$ ). Os níveis de glicemia em jejum também diminuíram significativamente nos grupos intervenção e controle, mas a redução no grupo probiótico foi significativamente maior que no grupo placebo ( $P < 0,05$ ). Houve redução significativa no índice de resistência à insulina no grupo probiótico de 6,74% durante o período do estudo ( $P < 0,05$ ). Em contrapartida, houve um aumento no índice de resistência à insulina (6,45%) no grupo placebo, porém a alteração observada não foi estatisticamente significativa. A sensibilidade à insulina aumentou em ambos os grupos.

Masulli et. al., (2020) realizaram uma revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados com o objetivo de avaliar o efeito do uso de probióticos na gestação e sua relação com a incidência de diabetes gestacional e com a glicemia de jejum. Os autores não observaram efeito dos probióticos na incidência de DMG. Em alguns estudos, foi observada uma redução pequena, mas significativa, da glicemia de jejum ( $P = 0,02$ ). Foi observada uma redução significativa de insulina materna, em mulheres com ou sem diabetes, no grupo suplementado com probióticos ( $P < 0,001$ ). As doses e probióticos utilizados nos estudos não foram relatados.

Na metanálise desenvolvida por Zheng et. al. (2018), foram incluídos 10 ensaios clínicos que avaliaram o efeito da suplementação com probióticos no metabolismo glicídico e lipídico em gestantes com DMG e em gestantes saudáveis. Os autores citam que os gêneros probióticos de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* foram os mais utilizados nos estudos selecionados para a análise, porém não foram citadas as doses utilizadas. Em gestantes com DMG, os autores observaram redução nos níveis de insulina em jejum ( $P = 0,04$ ) e de HOMA IR ( $P = 0,02$ ). Não foram observadas alterações nos níveis lipídicos dessas gestantes. Em gestantes saudáveis, sem DMG, foram observadas

reduções nos níveis de insulina sérica em jejum ( $P < 0,00001$ ) e HOMA-IR ( $P = 0,03$ ), sem alterações significativas entre suplementação de probióticos e glicemia de jejum.

Uma limitação deste estudo se referiu ao fato de que alguns dos artigos apresentados não esclareciam os gêneros ou espécies e doses utilizadas dos suplementos probióticos, o que dificultou a comparação efetiva entre os seus resultados.

Apesar de alguns estudos apresentarem os gêneros dos probióticos utilizados, outras limitações se referiram a não haver detalhamento das espécies e cepas utilizadas ou não apresentar as doses utilizadas, fatores que também dificultaram a comparação de resultados. Porém, as informações disponibilizadas permitiram identificar que alguns gêneros e espécies probióticas possuem potencial terapêutico no metabolismo glicídico e/ ou na prevenção do DMG.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A suplementação probiótica é algo que apresenta bom potencial como adjuvante na prevenção e no tratamento de comorbidades, incluindo o DMG. Além disso, em geral, essa suplementação não confere riscos ao indivíduo suplementado.

De acordo com os estudos analisados, verificou-se que probióticos do gênero *Lactobacillus*, principalmente da espécie *acidophilus*, e *Bifidobacterium* apresentam resultados positivos no metabolismo glicêmico, verificados pelos biomarcadores de glicemia em jejum, TOTG, Insulina basal e HOMA IR, além de efeitos positivos no controle de ganho de peso excessivo em gestantes.

A suplementação com os probióticos do gênero e espécie *Lactobacillus rhamnosus* apresentou resultados controversos em diferentes estudos, indicando a necessidade da realização de mais estudos para a verificação de sua eficácia.

Os resultados da maior parte dos estudos analisados sugerem que a suplementação probiótica melhora os níveis de glicose em jejum e de resistência à insulina. Alguns estudos associam efeitos da suplementação na redução da incidência de DMG em gestantes, porém há estudos com resultados controversos. Os estudos que não apresentaram resultados promissores podem ter utilizado cepas menos efetivas para o controle glicêmico, ou ainda doses insuficientes, porém a omissão de informações como as cepas e as dosagens dificultam essa constatação.

Como resultados secundários de alguns estudos, foi observada a melhora no perfil lipídico dos pacientes do grupo de intervenção em relação ao grupo placebo.

Em que pese haver resultados positivos da utilização dos probióticos para prevenção e controle do DMG, são necessários estudos adicionais visto que, além de alguns resultados não serem significativos clinicamente, apesar de significativos estatisticamente, a quantidade de estudos relacionados ao tema é reduzida. Além disso, o mecanismo de atuação dos probióticos nesses fatores ainda não está especificado.

Nos estudos em que houve a associação de orientações nutricionais com a intervenção, em geral, as participantes apresentaram resultados positivos em relação ao controle do metabolismo glicídico e ao controle de ganho de peso, tanto no grupo suplementado quanto no grupo placebo, o que demonstra a importância da orientação dietética para as gestantes.

Diante disso, percebe-se que, apesar da suplementação probiótica apresentar potencial terapêutico na prevenção e controle do DMG, é de extrema importância que as gestantes busquem orientações nutricionais objetivando a melhora da saúde em geral e consequentemente reduzindo as chances de desenvolvimento de comorbidades, que podem ser prejudiciais tanto às gestantes quanto aos fetos, associadas a maus hábitos alimentares como o DMG, o ganho excessivo de peso e as dislipidemias, por exemplo.

## REFERÊNCIAS

BARBOSA, V. L. P. **Prevenção da obesidade na infância e na adolescência.** Barueri, São Paulo: Manole, 2009.

BEZERRA, A. N.; CARVALHO, N. S.; VIANA, A. C. C.; MORAIS, S. R. **Efeito da suplementação de probióticos no diabetes mellitus: uma revisão sistemática.** Revista HUPE. Rio de Janeiro. 2016.

CALLAWAY, L. K.; MCINTYRE, D. H.; BARRETT, H. L.2; FOXCROFT, K.; TREMELLEN, A.; LINGWOOD, B. E.; TOBIN, J. M.; WILKINSON, S.; KOTHARI, A.; MORRISON, M.; O'ROURKE, P.; PELECANOS, A.; NITERT, M. D. **Probiotics for the Prevention of Gestational Diabetes Mellitus in Overweight and Obese Women: Findings From the SPRING Double-blind Randomized Controlled Trial.** Diabetes Care. Australia, 2019.

CUPPARI, L. **Guia de Nutrição: Nutrição Clínica no Adulto.** 2. ed. rev. e aum. Barueri, São Paulo: Manole, 2005.

DALLANORA, S.; SOUZA, Y. M.; DEON, R.G.; TRACEY5, C. A.; VILELA, A. A. F.; ROESCH, L. F. W.; MENDES, R. H. **Do probiotics effectively ameliorate glycemic control during gestational diabetes? A systematic review.** Archives of Gynecology and Obstetrics. 2018.

DOLATKHAH, N.; HAJIFARAJI, M.; ABBASALIZADEH, F.; AGHAMOHAMMADZADEH, N.; MEHRABI, Y.; ABBASI, M. M. **Journal of Health, Population and Nutrition.** 2015.

GOMES, A. C. **Efeito da terapia complementar com probióticos sobre a composição corporal e a atividade das enzimas antioxidantes de mulheres com excesso de peso.** Sistema de Bibliotecas UFG. Dissertação (Mestrado em Nutrição e Saúde) - Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2014.

HAN, M.; SUN, J.; SU, X.; PENG, Y.; GOYAL, H.; WU, C.; ZHU, X.; LI, L. **Probiotics improve glucose and lipid metabolism in pregnant women: a meta-analysis.** Annals of Translational Medicine. 2019.

KARAMALIA, M.; DADKHAHA, F.; SADRKHANLOUA, M.; JAMILIANB, M.; AHMADIA, S.; TAJABADI-EBRAHIMIE, M.; JAFARIE, P.; ASEMIF, Z. **Effects of probiotic supplementation on glycaemic control and lipid profiles in gestational diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial.** Diabetes & Metabolism. 2016

KIJMANAWAT, A.; PANBURANA, P.; REUTRAKUL, S.; TANGSHEWINSIRIKUL, CHAYADA. **Effects of probiotic supplements on insulin resistance in gestational diabetes mellitus: A double-blind randomized controlled trial.** Journal of Diabetes Investigation. Bangkok, Thailand. 2019; p. 163–170.

MANCINI, M. C.; GELONEZE, B.; SALLES, J. E. N.; LIMA, J. G. DE; CARRA, M. K. **Tratado de obesidade.** 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.

MASULLI, M.; VITACOLONNA, E.; FRATICELLI, F.; PEPA, G. D.; MANNUCCI, E.; MONAMI, M. **Effects of probiotic supplementation during pregnancy on metabolic outcomes: A Systematic Review and Metaanalysis of Randomized Controlled Trials.** Diabetes Research and Clinical Practice. 2020

**Organização Pan-Americana da Saúde - OPAS.** Ministério da Saúde. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Sociedade Brasileira de Diabetes. Rastreamento e diagnóstico de diabetes mellitus gestacional no Brasil. Brasília, DF: 2016. Disponível em: <  
<https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/pdf/diabetes-gestacional-relatorio.pdf>>. Acesso em 25 de maio de 2020.

PAN, J.; PAN, Q.; CHEN, Y.; ZHANG, H.; ZHENG, X. **Efficacy of probiotic supplement for gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis.** The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2017.



PELLONPERA, O.; MOKKALA, K.; HOUTTU, N.; VAHLBERG, T.; KOIVUNIEMI, E.; TERTTI, K.; RONNEMAA, T.; LAITINEN, K. **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. Finlandia, 2019.

PHILIPPI, S. T. **Recomendações nutricionais : nos estágios de vida e nas doenças crônicas não transmissíveis.** Barueri, SP: Manole, 2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2019-2020.** São Paulo: Editora Clannad; 2020.

TAYLOR, B. L.; WOODFALL, G. E.; SHEEDY, K. E.; O'RILEY, M. L.; RAINBOW, K. A.; BRAMWELL, E. L.; KELLOW, N. J. **Effect of Probiotics on Metabolic Outcomes in Pregnant Women with Gestational Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.** Nutrients. 2017.

WICKENS, K. L.; BARTHOW, C. A.; MURPHY, R.; ABELS, P. R.; MAUDE, R. M.; STONE, P. R.; MITCHELL, E. A.; STANLEY, T. V.; PURDIE, G. L.; KANG, J. M.; HOOD, F. E.; ROWDEN, J. L.; BARNES, P. K.; P. F. FITZHARRIS; CRANE, J. **Early pregnancy probiotic supplementation with Lactobacillus rhamnosus HN001 may reduce the prevalence of gestational diabetes mellitus: a randomised controlled trial.** British Journal of Nutrition. 2017.