



EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE PROBIÓTICOS DOS GÊNEROS *LACTOBACILLUS* E *BIFIDOBACTERIUM* NOS PERFIS LIPÍDICO E GLICÊMICO DE GESTANTES

EFFECTS OF PROBIOTICS SUPPLEMENTATION FROM THE GENERA *LACTOBACILLUS* AND *BIFIDOBACTERIUM* ON THE LIPID AND GLYCEMIC PROFILES OF PREGNANT WOMEN

EFFECTOS DE LA SUPLEMENTACIÓN CON PROBIÓTICOS DE LOS GÉNEROS *LACTOBACILLUS* Y *BIFIDOBACTERIUM* EN LOS PERFILES LIPÍDICOS Y GLUCÉMICOS DE MUJERES EMBARAZADAS

Carla Mesquita de Godoy¹, Jéssica Pereira Barbosa², Carla de Morais³

e412573

<https://doi.org/10.47820/recima21.v4i1.2573>

PUBLICADO: 01/2023

RESUMO

Durante a gestação observam-se algumas alterações no metabolismo materno com vistas a garantir o suporte nutricional e adequado crescimento e desenvolvimento fetal. Estudos recentes observaram uma relação da microbiota intestinal com as alterações do período gestacional e sugerem uma abordagem terapêutica com uso de probióticos para redução da resistência à insulina e melhora do perfil lipídico, inclusive como prevenção do DMG. O objetivo deste trabalho foi avaliar os efeitos da suplementação de probióticos no metabolismo materno, verificando o potencial dos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* em regular marcadores do perfil glicêmico e lipídico de gestantes. Para isso, foram realizadas buscas nas bases de dados *PubMed* e *SciELO*, seguindo critérios específicos de busca. Foram analisados 11 ensaios clínicos, realizados em mulheres grávidas com alguma alteração metabólica gestacional mediante à intervenção suplementar de micro-organismos probióticos e com média de duração de intervenção de 6 a 8 semanas, encontrando desfechos positivos em 82% dos estudos. A suplementação de probióticos em gestantes com DMG no 2º e 3º trimestres gestacional por um período mínimo de 6 semanas, teve efeitos benéficos na expressão de genes relacionados à insulina e inflamação, controle glicêmico, poucos perfis lipídicos, marcadores inflamatórios e estresse oxidativo. A suplementação de probióticos pode ser um relevante agente terapêutico para pacientes com DMG, mas que avançar em mais estudos com gestantes, de preferência as saudáveis, para avaliar a diferença nos marcadores do perfil lipídico e glicêmico se faz necessário para ampliar as informações e fazer comparações mais aprofundadas.

PALAVRAS-CHAVE: Diabetes Mellitus Gestacional. Gestação. Microbiota intestinal materna. Perfil lipídico. Resistência à insulina. Suplementação de probióticos.

ABSTRACT

During pregnancy, some changes in maternal metabolism are observed in order to ensure nutritional support and adequate fetal growth and development. Recent studies have observed a relationship between the intestinal microbiota and changes in the gestational period and suggest a therapeutic approach with the use of probiotics to reduce insulin resistance and improve lipid profile, including as prevention of MGD. The objective of this work was to evaluate the effects of probiotic supplementation on maternal metabolism, verifying the potential of lactobacillus and bifidobacterium genera in regular markers of glycemic and lipid profile of pregnant women. For this, searches were performed in the PubMed and SciELO databases, following specific search criteria. We analyzed 11 clinical trials, conducted in pregnant women with some gestational metabolic alteration through the supplementary intervention of probiotic microorganisms and with an average duration of intervention of 6 to 8 weeks, finding positive outcomes in 82% of the studies. Probiotic supplementation in pregnant women with MGD in the 2nd and 3rd trimesters of pregnancy, for a minimum period of 6 weeks, had beneficial effects on the expression of genes related to insulin and inflammation, glycemic control, few lipid profiles, inflammatory markers and oxidative stress. Probiotic supplementation may be a relevant

¹ Centro Universitário de Goiânia – UNICEUG.

² Universidade Federal de Goiás - UFG.

³ Instituto LG.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE PROBIÓTICOS DOS GÊNEROS *LACTOBACILLUS* E *BIFIDOBACTERIUM*
NOS PERFIS LIPÍDICO E GLICÊMICO DE GESTANTES
Carla Mesquita de Godoy, Jéssica Pereira Barbosa, Carla de Moraes

therapeutic agent for patients with MGD, but that advances in further studies with pregnant women, preferably healthy ones, to evaluate the difference in lipid and glycemic profile markers is necessary to expand the information and make more in-depth comparisons.

KEYWORDS: *Diabetes Mellitus Gestacional. Insuline Resistance. Lipid Profile. Maternal intestinal Microbiota. Pregnancy. Probiotic Supplementation.*

RESUMEN

Durante el embarazo, se observan algunos cambios en el metabolismo materno para garantizar el apoyo nutricional y el crecimiento y desarrollo fetal adecuado. Estudios recientes han observado una relación entre la microbiota intestinal y los cambios en el período gestacional y sugieren un enfoque terapéutico con el uso de probióticos para reducir la resistencia a la insulina y mejorar el perfil lipídico, incluso como prevención de la MGD. El objetivo de este trabajo fue evaluar los efectos de la suplementación con probióticos sobre el metabolismo materno, verificando el potencial de los géneros lactobacillus y bifidobacterium en marcadores regulares del perfil glucémico y lipídico de mujeres embarazadas. Para ello, se realizaron búsquedas en las bases de datos PubMed y Scielo, siguiendo criterios de búsqueda específicos. Se analizaron 11 ensayos clínicos, realizados en gestantes con alguna alteración metabólica gestacional mediante la intervención complementaria de microorganismos probióticos y con una duración media de la intervención de 6 a 8 semanas, encontrando resultados positivos en el 82% de los estudios. La suplementación con probióticos en mujeres embarazadas con DGM en el 2º y 3º trimestres gestacionales durante un período mínimo de 6 semanas tuvo efectos beneficiosos sobre la expresión de genes relacionados con la insulina y la inflamación, control glucémico, pocos perfiles lipídicos, marcadores inflamatorios y estrés oxidativo. La suplementación con probióticos puede ser un agente terapéutico relevante para los pacientes con DGM, pero que los avances en estudios adicionales con mujeres embarazadas, preferiblemente sanas, para evaluar la diferencia en los marcadores de perfil lipídico y glucémico es necesario para ampliar la información y hacer comparaciones más profundas.

PALABRAS CLAVE: *Diabetes mellitus gestacional. Gestación. Microbiota intestinal materna. Perfil lipídico. Resistencia a la insulina. Suplementación con probióticos.*

INTRODUÇÃO

A gestação é um período de profundas alterações no metabolismo materno, incluindo funcionamento e características fisiológicas intestinais, em que se observa um aumento das necessidades nutricionais para garantir o adequado crescimento e desenvolvimento fetal (HAN *et al.*, 2019). No metabolismo energético da gestação, a glicose é o principal substrato energético para o feto e, com o avanço da gravidez, modesto estado de resistência à insulina se desenvolve. Isso em razão de alguns hormônios aumentados pela placenta, tais como lactogênio placentário, cortisol e prolactina, que podem promover redução da atuação da insulina em seus receptores e, conseqüentemente, levar algumas mulheres aos quadros de diabetes mellitus gestacional (DMG) (BRASIL, 2016).

O metabolismo das gorduras apresenta ajustes maiores no terceiro trimestre da gravidez, no sentido de permitir ao organismo materno utilizar lipídios armazenados para a manutenção das necessidades energéticas no estado pós-absortivo. Uma gestação que não tem um ganho de peso controlado e leva ao acúmulo maior de gordura no tecido adiposo provoca uma alteração sistêmica e



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE PROBIÓTICOS DOS GÊNEROS *LACTOBACILLUS* E *BIFIDOBACTERIUM*
NOS PERFIS LIPÍDICO E GLICÊMICO DE GESTANTES
Carla Mesquita de Godoy, Jéssica Pereira Barbosa, Carla de Moraes

metabólica, relacionado aos marcadores do perfil lipídico, sendo necessário suporte ou intervenção (BRASIL, 2016).

Diante desse quadro fisiológico natural da gestação, podem surgir o DMG, a intolerância aos carboidratos e resistência à insulina, bem como alterações no perfil lipídico. Aliado a isso, uma má alimentação com alto consumo de gorduras saturadas e carboidratos simples podem contribuir para piora dos quadros, resultando até em riscos e complicações para mãe e bebê: um problema crescente em todo mundo e que move ações de saúde pública para promover campanhas de redução do risco e tratamento assertivo nos estágios iniciais da gestação (BRASIL, 2014).

Estudos recentes têm observado uma relação da alimentação das gestantes com sua microbiota intestinal e as possíveis alterações decorrentes deste período, inclusive sugerindo uma abordagem terapêutica com uso de probióticos para redução da resistência à insulina e melhora do perfil lipídico, podendo até ser utilizado como prevenção do DMG (KARAMALI *et al.*, 2016).

Probióticos são micro-organismos vivos, que quando administrados em quantidade adequada, conferem benefícios à saúde do hospedeiro (FAO/WHO, 2002). Estes micro-organismos são amplamente estudados por seus efeitos benéficos no tratamento de diversas doenças, como obesidade, diabetes mellitus tipo 2 (DM-2) e doença hepática gordurosa não alcoólica e desempenham um papel vital na modulação das respostas imunes sistêmicas em grávidas, mulheres lactantes, recém-nascidos e crianças pequenas (KIJMANAWAT *et al.*, 2018).

Os organismos probióticos mais estudados são dos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* devido ao seu potencial comercial, industrial e aplicável à saúde (GIBSON *et al.*, 2004). Até o momento, vários ensaios clínicos randomizados (do inglês, *randomized controlled trial*, RCTs) relataram que os probióticos têm um efeito benéfico na prevenção e no tratamento de desfechos metabólicos maternos (ZHANG *et al.*, 2019).

Dessa forma, a modulação da microbiota intestinal parece ser uma das vias de controle do perfil lipídico e glicêmico em gestantes, sendo crescente o número de estudos que avaliam os efeitos metabólicos da modulação da microbiota a partir da utilização de probióticos dos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. Neste sentido, a compreensão dos mecanismos associados a esta proteção motivou a realização da presente revisão.

O objetivo geral deste trabalho é analisar os efeitos da suplementação de probióticos no metabolismo materno. Já os objetivos específicos incluem: enumerar o efeito da suplementação de probióticos nos principais desfechos gestacionais; verificar o potencial dos probióticos *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* em regular marcadores do perfil lipídico de gestantes; avaliar a relação entre a suplementação de probióticos com a prevenção e o controle de diabetes mellitus gestacional, e identificar quais as linhagens probióticas mais eficazes na melhora do perfil glicêmico de gestantes.

REVISÃO DA LITERATURA



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

EFETOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE PROBIÓTICOS DOS GÊNEROS *LACTOBACILLUS* E *BIFIDOBACTERIUM*
NOS PERFIS LIPÍDICO E GLICÊMICO DE GESTANTES
Carla Mesquita de Godoy, Jéssica Pereira Barbosa, Carla de Moraes

Probióticos e seus efeitos na microbiota intestinal

Vivemos em um mundo microbiano. Os micro-organismos estavam entre as primeiras formas de vida e até hoje constituem a maior parte da biomassa do planeta. Eles dificilmente existem como células únicas na natureza e preferem viver em comunidades complexas coevoluídas e adaptadas aos habitats que colonizam (WOPEREIS *et al.*, 2014).

O intestino humano é considerado um ambiente com amplo número de espécies de micro-organismos distintos, especialmente bactérias. Elas são encontradas em toda região gastrointestinal, entretanto, em menores quantidades no estômago e no intestino delgado, devido ao contato e ação bactericida do suco gástrico e em maiores quantidades no íleo e no cólon, onde há condições favoráveis para o crescimento bacteriano, devido a escassez de secreções intestinais e grande fonte de nutrientes (PAIXÃO; SANTOS, 2016).

O termo microbiota intestinal refere-se a uma variedade de micro-organismos vivos, principalmente bactérias anaeróbias, que colonizam o intestino logo após o nascimento até por volta dos dois anos de idade. Entre as principais funções da comunidade bacteriana destacam-se a atividade antibacteriana/proteção, imunomoduladora, nutricional e metabólica (SÁNCHEZ *et al.*, 2017).

Muitos estudos afirmam que os micro-organismos habituais do intestino (comensais) não são apenas habitantes passivos do TGI (trato gastrointestinal), mas se relacionam e interagem com o hospedeiro de maneira bastante eficaz por um processo de simbiose, no qual nenhum dos dois está prejudicado. Esse equilíbrio favorável a ambas as partes pode acontecer por meio de uma alimentação saudável, com a presença de probióticos e prebióticos (WIBOWO *et al.*, 2015).

Hoje, os papéis estabelecidos dos micro-organismos nos alimentos podem ser divididos em três grupos: micro-organismos patogênicos, que causam infecção ou intoxicação alimentar; micro-organismos saprofíticos, que desempenham papel na biodegradação e deterioração dos alimentos, e os micro-organismos benéficos, muito usados no processo de fermentação para manter o trato digestivo saudável. E é no grupo dos micro-organismos benéficos que encontramos os probióticos (CALLAWAY *et al.*, 2019).

Probióticos são definidos pela Organização Mundial da Saúde (2002) como “micro-organismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas conferem um efeito benéfico a saúde do hospedeiro”. Os probióticos são caracterizados e indicados para preservar e reestabelecer a homeostase do intestino. O efeito benéfico dos probióticos sobre o TGI varia em relação aos efeitos antagônicos, de competição e imunológicos, podendo ser específicos da cepa utilizada. Uma cepa de probiótico pode ter efeito clínico diferente para uma determinada doença, em comparação com outra cepa de probiótico (WIEËRS *et al.*, 2020).

As principais bactérias introduzidas nos alimentos funcionais probióticos (iogurtes, produtos lácteos e suplementos alimentares) são dos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, em menor quantidade *Enterococcus faecium*. Entre a classificação das *Bifidobacterium* temos algumas espécies,



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE PROBIÓTICOS DOS GÊNEROS *LACTOBACILLUS* E *BIFIDOBACTERIUM*
NOS PERFIS LIPÍDICO E GLICÊMICO DE GESTANTES
Carla Mesquita de Godoy, Jéssica Pereira Barbosa, Carla de Moraes

como: *B. bifidun*, *B. breve*, *B. infantis*, *B. lactis*, *B. animalis*, *B. longum* e *B. thermophilum*. Dentre os *Lactobacillus*, as espécies: *L. acidophilus*, *L. helveticus*, *L. casei* subsp. *paracasei* e *tolerans*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus* e *L. salivarius* (DIMIDI *et al.*, 2019).

A ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) é o órgão responsável por especificar a dose que deve ser inserida nos produtos industrializados, bem como as exigências para a comercialização destes. Atualmente, a quantidade mínima viável para os probióticos deve estar situada na faixa de 10^8 a 10^9 UFC/g, devendo ser ingeridos diariamente para garantir um efeito contínuo, conforme indicação do fabricante. Em gestantes se utiliza o mesmo protocolo, no entanto, a concentração de probióticos pode variar bastante conforme a cepa e o produto. Alguns estudos evidenciam que algumas espécies são mais eficazes a níveis mais baixos, enquanto outros requerem quantidades muito maiores, por isso ainda não é possível estabelecer uma dose geral para todos os probióticos e a recomendação é basear a dosagem de acordo com estudos em humanos que mostrem benefícios a saúde (BRASIL, 2002).

O presente trabalho priorizou a busca de duas cepas (*Lactobacillus* e *Bifidobacterium*) pelo seu grande reconhecimento científico de eficácia no tratamento de diversas patologias e sintomatologias, sendo também a mais utilizada em gestantes, pela segurança e ausência de efeitos colaterais (SANDERS *et al.*, 2019).

Os *Lactobacillus* são bactérias anaeróbias facultativas, gram-positivas que normalmente são predominantes no intestino delgado enquanto o gênero *Bifidobacterium* é composto por bactérias, normalmente aeróbicas, estritas ou anaeróbicas, gram-positivas que predominam no intestino grosso. Estas espécies inibem o crescimento de bactérias exógenas que podem ser prejudiciais, assim como estimulam a função imune, auxiliando na digestão e absorção de nutrientes e minerais, contribuindo para a síntese de vitaminas (WIBOWO *et al.*, 2015).

Muitos estudos têm revelado os efeitos dinâmicos do uso de probióticos em diversas patologias, inclusive em gestantes, para tratar e prevenir quadros de desequilíbrio deste período (HE; CHIN; LOMIGUEN, 2020). A suplementação de probióticos em gestantes modula a composição microbiana intestinal da mãe, a composição microbiana do leite, a imunidade do leite materno e as moléculas moduladoras da imunidade, que podem ser transferidas para o recém-nascido e colonizar essa microbiota estéril nos primeiros anos de vida (KUANG; JIANG, 2020).

Sabendo da importância da microbiota intestinal para a fisiologia humana e para o desenvolvimento adequado das crianças nos primeiros anos de vida, os recentes estudos mostram que é necessário um cuidado com a microbiota da mulher durante a gestação. Ela é fundamental para uma saúde intestinal ao longo da vida, para a prevenção de desfechos negativos durante a gestação, e até mesmo na prevenção do surgimento de outras patologias associadas às disfunções no TGI da mãe e do bebê (PONZO *et al.*, 2019).

Microbiota intestinal de gestantes



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE PROBIÓTICOS DOS GÊNEROS *LACTOBACILLUS* E *BIFIDOBACTERIUM*
NOS PERFIS LIPÍDICO E GLICÊMICO DE GESTANTES
Carla Mesquita de Godoy, Jéssica Pereira Barbosa, Carla de Moraes

O período gestacional é uma fase em que o organismo da mulher demanda maiores exigências nutricionais devido às necessidades de desenvolvimento do feto, podendo ocorrer desequilíbrios e graves repercussões tanto para o feto quanto para a mãe (RIBAS *et al.*, 2015). Muitas queixas das gestantes têm relação com desconfortos gastrointestinais e por isso, nos últimos anos, os estudos na área do intestino e da microbiota na regulação do metabolismo materno, tem se tornado tópicos de investigação (KOREN *et al.*, 2012).

A principal causa de grande parte desses desconfortos gastrointestinais são associados com o aumento do hormônio progesterona, que passa a ser produzido em grande quantidade nesse período. A função da progesterona é diminuir a contração do músculo liso para que o útero cresça sem contrações, mas conseqüentemente, isso também reflete o funcionamento do intestino, que diminui o seu peristaltismo e conseqüentemente diminui a absorção dos nutrientes, reaproveitando tudo o que for necessário ao feto (PAIXÃO; SANTOS, 2016).

Durante o crescimento do útero na gestação, observa-se um pressionamento do intestino, o que altera seu funcionamento, podendo gerar quadros de constipação nas gestantes. É importante avaliar também as mudanças na microbiota intestinal, principalmente com a diminuição da diversidade das bactérias probióticas, conforme a gravidez progride (FEITOSA *et al.*, 2017). Pode haver também um aumento de bactérias pertencentes a *Actinobacteria* e *Proteobacteria* na microbiota materna, semelhante ao microbioma intestinal na doença inflamatória intestinal e obesidade (LEE; HASE, 2014).

O aumento ou diminuição da diversidade das bactérias no intestino das gestantes varia muito frente a alguns fatores, como por exemplo a alimentação, o sono, o uso de medicamentos, higiene, estresse, regulação hormonal e prática de atividades físicas. Uma alimentação rica em frutas, verduras, legumes, cereais integrais representa um fator de proteção para a boa colonização da microbiota devido a ação das fibras no crescimento de bactérias comensais e siombiontes. Já uma alimentação com alto consumo de alimentos industrializados, excesso de açúcar, carnes vermelhas e bebidas alcoólicas, podem reduzir o crescimento das bactérias comensais e favorecer a adesão intestinal de bactérias patogênicas (MANKUTA *et al.*, 2010).

No entanto, durante o terceiro trimestre da gestação, algumas evidências sugerem que a microbiota intestinal materna apresenta uma maior diversidade de gêneros de bactérias produtoras de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), o que favorece a manutenção do perfil glicêmico, controle da pressão arterial e de processos inflamatórios (CORTEZ *et al.*, 2019). Além de suas funções em vias de sinalização do hospedeiro, os AGCC são conhecidos por seus efeitos favoráveis sobre a integridade das células epiteliais gastrointestinais, metabolismo lipídico e regulação do apetite (BHATTACHARYA; GHOSH; MANDE, 2015).

Dados promissores sugerem que os probióticos podem alterar positivamente as medidas do metabolismo da glicose e do perfil lipídico em gestantes, podendo prevenir DMG e a redução de colesterol total (CT) e triglicérides (TG), evitando aparecimento de doenças cardiovasculares.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE PROBIÓTICOS DOS GÊNEROS *LACTOBACILLUS* E *BIFIDOBACTERIUM*
NOS PERFIS LIPÍDICO E GLICÊMICO DE GESTANTES
Carla Mesquita de Godoy, Jéssica Pereira Barbosa, Carla de Moraes

Nesse sentido, a suplementação com probióticos torna-se uma opção viável nesse período da vida da mulher (CALLAWAY *et al.*, 2019).

Metabolismo lipídico durante a gestação

Durante a gestação ocorrem alterações hormonais, metabólicas e hematológicas, fisiologicamente importantes. Uma das alterações metabólicas tem a ver com a gordura corporal materna, que se apresenta aumentada na gravidez e diminuída na lactação, devido à ação da lipase lipoprotéica, enzima importante para adaptação de triglicerídeos (MANKUTA *et al.*, 2010).

A hiperlipidemia gestacional é fisiológica, normal e resulta do aumento na resistência à insulina, síntese de lipoproteínas e lipólise no tecido adiposo que mobilizam gorduras para servir como substrato energético para o crescimento fetal (RYCKMAN *et al.*, 2015). Lembrando também que a hiperlipidemia pode ser acelerada e potencializada por fatores externos e fatores de risco, sendo mais comum deles relacionados aos hábitos de vida e de alimentação, como o sedentarismo e o excesso de consumo de gorduras saturadas (MENEZES *et al.*, 2017).

Observa-se na fisiologia da gestante, um aumento do efeito hepático da progesterona, estradiol e lactogênio placentário. O estrogênio é conhecido por aumentar em 50 a 80% a oxidação dos lipídios, especificamente da lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL), a qual aumenta três vezes a partir de quatorze semanas de gestação. Além disso, ele também se relaciona com a diminuição da atividade hepática da lipase, levando ao aparecimento das lipoproteínas de baixa densidade (LDL), principalmente no final da gestação (MANKUTA *et al.*, 2010; RIBAS *et al.*, 2015).

Clinicamente, isso significa que a maioria das gestantes poderão apresentar aumento de TG no terceiro trimestre, das lipoproteínas de alta densidade (HDL) na segunda metade da gestação e elevações progressivas das lipoproteínas de densidade intermediária (IDL) e baixa (LDL) ao longo dos três trimestres (FEITOSA *et al.*, 2017).

Essas alterações no perfil lipídico da gestação têm total relação aos casos de incidência de doença cardiovascular em algumas mulheres e podem proporcionar risco aumentado para o feto em crescimento, por isso alguns biomarcadores sanguíneos são de grande importância para diagnóstico de dislipidemia (DLP) (ALEKSENKO; QUAYE, 2020).

A DLP na gestação é avaliada considerando-se duas definições: "Critério dos percentis" quando houver elevação das concentrações de CT, LDL-c e TG superiores ao percentil 95 e de HDL-c inferiores ao percentil 5 para a idade gestacional. Os valores de normalidade em gestantes no primeiro, segundo e terceiro trimestres gestacional para CT, LDL e TG são, respectivamente, superiores a 200 mg/dl, 160 mg/dl e 150 mg/dl, o HDL-c, inferior a 50 mg/dl (FALUDI *et al.*, 2017).

Embora a gravidez seja reconhecida como potencial causa de DLP, o perfil lipídico não faz parte da rotina de exames obstétricos e não há um consenso a respeito dos valores de referência por trimestre, faltando uma padronização do critério para diagnóstico (FEITOSA *et al.*, 2017).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE PROBIÓTICOS DOS GÊNEROS *LACTOBACILLUS* E *BIFIDOBACTERIUM*
NOS PERFIS LIPÍDICO E GLICÊMICO DE GESTANTES
Carla Mesquita de Godoy, Jéssica Pereira Barbosa, Carla de Moraes

Os biomarcadores sanguíneos importantes a serem avaliados são: glicose, hemoglobina glicada (HbA1C), colesterol (total, HDL e LDL), TG, proteína C reativa ultrasensível, alfa-1-glicoproteína-ácida, contagem de leucócitos (Hemograma), dentre outros. Tais parâmetros podem ser utilizados isoladamente ou em associação como, por exemplo, nas relações TG/ HDL-C e LDL-C/HDL-C (MENEZES *et al.*, 2017). A ingestão de nutrientes na gestação age de maneira importante no crescimento e nascimento fetal. A alimentação, portanto, é um fator de atenção durante o acompanhamento deste público, uma vez que tem relação com a nutrição do bebê e o ganho de peso da mãe, ocasionando possíveis desfechos para o parto (WOPEREIS *et al.*, 2014).

Já que a gestação é caracterizada pelo desenvolvimento significativo de resistência à insulina, resultando em intolerância à glicose e desenvolvimento de DMG, vale ressaltar ainda mais a atenção quanto a alimentação e ganho de peso dessas gestantes para melhor qualidade de vida e saúde da mãe e do bebê nesse período.

Diabetes e obesidade gestacional

A diabetes mellitus (DM) abrange um grupo de doenças metabólicas, caracterizadas por níveis aumentados de glicose no sangue (hiperglicemia), devido a distúrbios na secreção e/ou na ação da insulina (RIBAS *et al.*, 2015). As principais fontes dessa glicose provêm da absorção do alimento ingerido no trato gastrointestinal e da formação de glicose pelo fígado a partir das substâncias alimentares (ZHANG *et al.*, 2019).

Se a partir da segunda metade da gestação surgir um quadro de intolerância a carboidratos, resultando em hiperglicemia de gravidade variável, aparece uma outra classificação de DM, que é a diabetes mellitus gestacional (DMG). (TAYLOR *et al.*, 2017). A DMG pode ser definida como qualquer grau de aumento de resistência à insulina que se iniciou ou foi inicialmente reconhecido durante a gestação (BRASIL, 2015).

Durante a gravidez o corpo da mulher sofre adaptações metabólicas que estão relacionadas às manifestações fisiopatológicas do DMG, devido a solicitação contínua de glicose e aminoácidos (CORTEZ *et al.*, 2019). A gestação em si já é considerada um estado hiperinsulinêmico caracterizado por uma diminuição da sensibilidade à insulina, que pode ser explicada pela presença de hormônios contrarreguladores da insulina, tais como a progesterona, o cortisol, a prolactina e o hormônio lactogênico placentário (RIBAS *et al.*, 2015).

Para manter o consumo contínuo de glicose pelo feto, o organismo materno adapta o seu metabolismo energético em duas fases. Na primeira fase, que ocorre até a 24ª semana de gestação, há um aumento dos hormônios placentários que induz em uma hiperplasia da célula beta pancreática, o que conseqüentemente provoca um aumento da produção de insulina fisiológica para fornecer os nutrientes ao feto e favorecer o acúmulo de tecido adiposo materno (ZHANG *et al.*, 2019).

A segunda fase ocorre no terceiro trimestre de gestação e há uma diminuição de 40 a 50% na utilização periférica da glicose, reduzindo em até 60% a ação da insulina no final da gestação,



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE PROBIÓTICOS DOS GÊNEROS *LACTOBACILLUS* E *BIFIDOBACTERIUM*
NOS PERFIS LIPÍDICO E GLICÊMICO DE GESTANTES
Carla Mesquita de Godoy, Jéssica Pereira Barbosa, Carla de Moraes

pois a prioridade é o maior fornecimento de proteína ao feto. Em casos em que a glicose materna se mantém elevada, apresenta implicações para o feto, pois estimula o aumento da secreção de insulina, podendo levar a riscos para a mãe e o bebê (BRASIL, 2015).

A prevalência do DMG, nos últimos anos tem crescido progressivamente, em paralelo a um aumento de idade materna, da epidemia de diabetes mellitus tipo 2 e obesidade (CALLAWAY *et al.*, 2019). Maus hábitos alimentares e sedentarismo contribuem para essa tendência. Um risco seis vezes maior de desenvolver quadro de DMG foi observado em mulheres brasileiras com idade superior a 35 anos (BRASIL, 2016).

Além da idade, outros fatores de risco são considerados para DMG, tais como: deposição central de gordura, obesidade ou excesso de ganho de peso materno, deficiência de micronutrientes, baixa estatura, crescimento fetal excessivo, história de DMG na família ou resistência insulínica genética e a raça negra (segundo alguns estudos, possui mais chances de desenvolver o quadro na gestação) (TAYLOR *et al.*, 2017).

Este tipo de diabetes ocorre em 1% a 14% de todas as gestações, dependendo da população estudada (RIBAS *et al.*, 2015). As mulheres que apresentaram características que são consideradas fatores de risco para o diabetes gestacional devem ser acompanhadas pelo obstetra desde a primeira consulta, o qual deverá pedir logo no início o teste de verificação de níveis de glicose (CORTEZ *et al.*, 2019). O DMG aumenta as taxas de morbidade e mortalidade entre gestantes e conceptos, e possui prevalência estimada de 7,6% em morbidade entre gestantes, de acordo com os dados do Segundo Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional (Diabetes mellitus gestacional, 2014). Sua principal complicação materna é a pré-eclâmpsia, embora também esteja ligada a atrofia cardíaca e crescimento intrauterino retardado, hipoglicemia, hipocalcemia e distúrbios respiratórios. As complicações mais frequentes e preocupantes para o feto incluem macrosomia, malformações congênitas, hipóxia intrauterina crônica e redução do fluxo sanguíneo placentário (CALLAWAY *et al.*, 2019).

O manejo clínico da DMG é realizado principalmente através de terapia de nutrição médica e atividade física. A manutenção dessa terapia ou a inclusão de terapia medicamentosa com metformina e insulina dependem da dosagem da glicose pós-prandial (ZHANG *et al.*, 2019). Entretanto, antes de qualquer intervenção farmacológica, pode-se notar que o primeiro tratamento escolhido para o controle da glicemia é o não medicamentoso, com foco especialmente na nutrição (BRASIL, 2015).

Outro fator intimamente ligado com o desenvolvimento de DMG é o padrão alimentar das gestantes. Esta condição pode estar associada à alta ingestão de energia e gordura saturada e aos baixos níveis plasmáticos de adiponectina, independentemente do IMC pré-gestacional (PARK *et al.*, 2013). Uma dieta rica em gordura saturada aumenta a intolerância à glicose durante a gravidez, reduzindo o transporte de glicose mediado pela insulina no músculo e tecido adiposo, promovendo assim, a resistência à insulina e obesidade na gravidez (LIANG; DECOURCY; PRATER, 2010).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

EFETOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE PROBIÓTICOS DOS GÊNEROS *LACTOBACILLUS* E *BIFIDOBACTERIUM*
NOS PERFIS LIPÍDICO E GLICÊMICO DE GESTANTES
Carla Mesquita de Godoy, Jéssica Pereira Barbosa, Carla de Moraes

O que os estudos atuais têm mostrado é que a suplementação de probióticos em mulheres com DMG foi associada a reduções significativas na resistência à insulina e ao perfil metabólico durante todo o período gestacional, sendo um grande aliado na terapia nutricional e redução de uso dos medicamentos nesse período.

Suplementação de probióticos e perfil metabólico de gestantes

A suplementação de probióticos em mulheres com perfil metabólico alterado, pode estar associada a reduções significativas na resistência à insulina, o que poderia reduzir potencialmente a necessidade de medicamentos para redução da glicose no decorrer da gestação (TAYLOR *et al.*, 2017). A produção de AGCC a partir da fermentação dos prebióticos pelos probióticos, atuam como uma fonte de energia para as células intestinais e regulam a produção de hormônios que afetam a ingestão e o gasto de energia, como leptina e grelina (KELLOW; COUGHLAN; REID, 2014).

Além disso, os AGCC também auxiliam na redução da permeabilidade gastrointestinal. A manutenção da integridade da barreira intestinal minimiza a concentração de lipopolissacarídeo (LPS) em circulação, um componente das paredes das células bacterianas Gram negativas, que estimulam a produção de citocinas pró-inflamatórias e o início da resistência à insulina e hiperglicemia (JAFARNEJAD *et al.*, 2016).

Alterações na composição microbiota intestinal de acordo com o peso corporal foram relatadas entre mulheres grávidas. Na obesidade gestacional observa-se aumento do número de espécies de *Staphylococcus*, *Enterobacteriaceae* e *Escherichia coli* e redução do número de *Bifidobacterium* e *Bacterioides* (SANTA CRUZ *et al.*, 2010). A relação de uma microbiota intestinal saudável com a prevenção da obesidade gestacional já foi explicada por diversos mecanismos, como: aumento do gasto de energia para gerar AGCC, regulação microbiana de lipídios e colesterol séricos e do metabolismo de carboidratos e diminuição da expressão de LPS que diminui a inflamação e a produção de citocinas inflamatórias (HASAIN *et al.*, 2020).

Estudos corroboram que os probióticos do gênero *Lactobacillus*, principalmente da espécie *acidophilus*, e *Bifidobacterium* apresentam resultados positivos no metabolismo glicêmico, verificados pelos biomarcadores de glicemia em jejum, insulina basal e HOMA-IR, além dos efeitos positivos no controle de ganho de peso excessivo em gestantes (TAYLOR *et al.*, 2017).

Portanto, na literatura encontra-se que a suplementação de probióticos pode melhorar os marcadores de resistência à insulina e perfil lipídico em pacientes com DMG. No entanto, os dados até agora sobre os efeitos da suplementação de probióticos sobre os marcadores de resistência à insulina e no perfil lipídico em pacientes com DMG são escassos. Assim, no presente estudo será avaliado os efeitos da suplementação de probióticos sobre o metabolismo materno.

MÉTODO



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE PROBIÓTICOS DOS GÊNEROS *LACTOBACILLUS* E *BIFIDOBACTERIUM*
NOS PERFIS LIPÍDICO E GLICÊMICO DE GESTANTES
Carla Mesquita de Godoy, Jéssica Pereira Barbosa, Carla de Moraes

A presente revisão bibliográfica foi realizada entre agosto e novembro de 2021, conduzida nas bases de dados SCIELO e PUBMED. Todas as palavras-chave aplicadas foram filtradas para estudos nos últimos dez anos, com exceção aos artigos de grande relevância para o tema abordado.

A relevância das publicações foi baseada a partir da análise do título, resumo e fatores de impacto. Foram encontrados 247 artigos e deste total, apenas 112 lidos e 44 selecionados para serem utilizados nesta revisão: 11 ensaios clínicos randomizados e 33 artigos de revisão para literatura. Outros 5 guias entre referências nacionais e internacionais de diretrizes nutricionais foram adicionados por meio da leitura cuidadosa sobre o tema.

Os critérios de inclusão dos 11 artigos utilizados para a análise de resultados foram: publicação nas línguas inglesa e portuguesa, estudos de ensaio clínico randomizado, intervenção aplicada em gestantes para avaliar marcadores dos perfis lipídicos e glicêmicos e a utilização de probióticos dos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* em gestantes. Os critérios de exclusão foram os artigos cuja intervenção utilizaram um outro composto combinado e cujos grupos apresentaram indivíduos que consumiram alguma medicação durante o tempo de intervenção que pudesse alterar os resultados.

A Tabela 1 apresenta, criteriosamente, o processo de busca dos artigos e as palavras-chaves utilizadas em cada base de dados.

Tabela 1 - Síntese da metodologia utilizada na pesquisa bibliográfica

BASE DE DADOS	PALAVRAS-CHAVE	Nº DE ARTIGOS SELECIONADOS	CRITÉRIOS DE SELEÇÃO	Nº DE ARTIGOS SELECIONADOS
SCIELO	Probióticos AND Diabetes Mellitus Gestacional	0	-Tipos de Estudo, - Leitura do título,	0
	Perfil lipídico AND Gestantes	15	Resumo,	3
	Diabetes glicemia AND Gestantes AND Probióticos	0	- Exclusão de repetições, - Intervenção em gestantes	0
	Gestantes AND Lactobacillus	1		0
	Gestantes AND Bifidobacterium Probióticos AND Diabetes Mellitus Gestacional	0 28		0 10
PUBMED	Perfil lipídico AND Gestantes	0	- Resumo, Exclusão de	0
	Diabetes glicemia AND Gestantes AND Probióticos	5	repetições, - Intervenção em gestantes	2



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

EFETOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE PROBIÓTICOS DOS GÊNEROS *LACTOBACILLUS* E *BIFIDOBACTERIUM*
NOS PERFIS LIPÍDICO E GLICÊMICO DE GESTANTES
Carla Mesquita de Godoy, Jéssica Pereira Barbosa, Carla de Moraes

Gestantes	AND	117	65
Lactobacillus			
Gestantes	AND	81	32
Bifidobacterium			

Fonte: Próprio autor, 2021

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os estudos com suplementação de probióticos em gestantes incluem diversos protocolos, como tempo de suplementação, idade materna e gestacional, número amostral, cepas e dosagens variados. Entretanto, o número de ensaios clínicos que avaliam os desfechos metabólicos é reduzido. A tabela 2 apresenta os principais resultados dos ensaios selecionados para este estudo, que avaliaram o perfil lipídico e glicêmico em gestantes.

Nesta revisão, foram analisados 11 ensaios clínicos. Todos os estudos foram realizados em mulheres grávidas com alguma alteração metabólica gestacional mediante à intervenção suplementar de micro-organismos probióticos e tiveram média de duração de intervenção de 6 a 8 semanas, encontrando desfechos positivos em 82% dos estudos.

Cada pesquisa interveio com espécies e linhagens diferentes dos gêneros *Lactobacillus* ou *Bifidobacterium*. No contexto dos artigos selecionados, os desfechos mais analisados foram glicose plasmática em jejum, insulina sérica e marcadores lipídicos, como TG, HDL e VLDL.

De todos os estudos selecionados, 8 incluíram mulheres grávidas com diagnóstico de DMG durante o segundo trimestre (entre 24 e 28 semanas), 1 incluiu gestantes obesas sem DMG a partir do 2 trimestre e 2 incluíram as gestantes saudáveis durante o primeiro trimestre de gestação. Todos os participantes do estudo foram randomizadas para receber um suplemento probiótico diário ou um placebo.

Tabela 2 - Ensaios clínicos com suplementação de probióticos em gestantes

Referência e país	n amostral (intervenção e controle)	Características da população amostral	Intervenção (dose e duração)	Controle	Principais resultados
Jamilian <i>et al.</i> , 2016 (Irã)	Intervenção = 30 Controle = 30 Total = 60	Primeira metade da gestação e média de idade de 18 a 37 anos	1 cápsula/dia com <i>L. acidophilus</i> (2×10^9 UFC/g), <i>L. casei</i> (2×10^9 UFC/g) e <i>B. bifidum</i> (2×10^9 UFC/g) por 12 semanas	Cápsula De placebo	Diminuições significativas nas concentrações de insulina, HOMA-IR, HOMA-B, VLDL e níveis de triglicérides



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

EFETOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE PROBIÓTICOS DOS GÊNEROS *LACTOBACILLUS* E *BIFIDOBACTERIUM*
NOS PERFIS LIPÍDICO E GLICÊMICO DE GESTANTES
Carla Mesquita de Godoy, Jéssica Pereira Barbosa, Carla de Moraes

Asemi <i>etal.</i> , 2012 (Irã)	Intervenção =37 Controle = 33 Total = 70	Primigestas com idades entre 18 a 30 anos que estavam grávidas de uma única gravidez no terceiro trimestre	logurte preparado com cultura starter (<i>Streptococcus thermophilus</i> e <i>L. bulgaricus</i>) adicionado de <i>L. acidophilus</i> LA5 e <i>B. animalis</i> BB12) a 1×10^7 UFC/g por 9 semanas	logurte apenas preparado com cultura starter (<i>Streptococcus thermophilus</i> e <i>Lactobacillus bulgaricus</i>)	Não foram encontradas diferenças significativas comparando iogurtes probióticos e convencionais em termos de seu efeito sobre os perfis lipídicos séricos
Babadi <i>etal.</i> , 2018 (Irã)	Intervenção =24 Controle = 24 Total = 48	Primigestas de 18 a 40 anos (nas semanas 24 a 28 de gestação) que foram diagnosticadas com DMG	1 cápsula/dia com <i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>B. bifidum</i> e <i>L. fermentum</i> (2×10^9 UFC/g cada) por 6 semanas	Cápsula de placebo	Diminuições significativas na glicose plasmática em jejum, nos níveis de insulina sérica, na resistência à insulina, nos TG, LDL e CT/HDL. Aumento considerável da sensibilidade e à insulina e HDL
Karamali <i>etal.</i> , 2016 (Irã)	Intervenção =30 Controle = 30 Total = 60	Primigestas de 18 a 40 anos e sem diabetes anterior, todas diagnosticadas com DMG na 24–28 semanas de gestação	1 cápsula/dia com <i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> e <i>B. Bifidum</i> (2×10^9 UFC / g) por 6 semanas	Cápsula de placebo (com celulose)	Diminuições significativas na glicose plasmática em jejum, nos níveis séricos de insulina, no TG e VLDL. Nenhuma mudança significativa em outros perfis lipídicos foi observada



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE PROBIÓTICOS DOS GÊNEROS *LACTOBACILLUS* E *BIFIDOBACTERIUM*
NOS PERFIS LIPÍDICO E GLICÊMICO DE GESTANTES
Carla Mesquita de Godoy, Jéssica Pereira Barbosa, Carla de Moraes

Ahmadi et al., 2016 (Irã)	Intervenção = 35 Controle = 35 Total = 70	Primigestas de 18 a 40 anos e sem diabetes anterior, todas diagnosticadas com DMG na 24–28 semanas de gestação	1 cápsula/dia de simbiótico: <i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> e <i>B. bifidum</i> (2 × 10 ⁹ UFC/ g cada) mais 800 mg de inulina por 6 semanas	Cápsula de placebo	Diminuição significativa nos níveis de insulina sérica e um aumento significativo na sensibilidade e à insulina. Diminuição significativamente do TG sérico e VLDL
Nabhani et al., 2018 (Irã)	Intervenção = 45 Controle = 45 Total = 90	Primigestas de 18 a 40 anos (nas semanas 24 a 28 de gestação) que foram diagnosticadas com DMG	1 cápsula simbiótica diária - consistindo em <i>L. acidophilus</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. fermentum</i> , <i>L. Gasseri</i> (1,5-7,0 × 10 ⁹ -10CFU / g) - com frutooligossacarídeo (38,5 mg) por 6 semanas	Cápsula de placebo	Sem alterações significativas no FPG, resistência / sensibilidade e à insulina, perfil lipídico e TAC índices foram observados no grupo simbiótico em comparação ao grupo placebo (p > 0,05). Significativo dentro do grupo aumentos para níveis de HDL-C e TAC no grupo simbiótico foram observados (p < 0,05). LDL-C mostrou incremento significativo no grupo de placebo em comparação com a linha de base do



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

EFETOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE PROBIÓTICOS DOS GÊNEROS *LACTOBACILLUS* E *BIFIDOBACTERIUM*
NOS PERFIS LIPÍDICO E GLICÊMICO DE GESTANTES
Carla Mesquita de Godoy, Jéssica Pereira Barbosa, Carla de Moraes

					estudo (6,9 mg / dL, p <0,05)
Lindsay et al., 2015 (Irlanda)	Intervenção = 74 Controle = 75 Total = 149	Grávidas com diagnóstico de DMG ou tolerância à glicose diminuída	1 cápsula/dia de <i>Lactobacillus salivarius</i> (1x10 ⁹ UFC/g) por 6 semanas	Cápsula de placebo	Não houve diferenças entre os grupos probiótico e placebo na glicemia de jejum pós-intervenção, ou peso ao nascer. A glicose plasmática em jejum diminuiu significativamente tanto no probiótico quanto no placebo. O aumento relacionado ao final da gestação no CT e no LDL foi atenuado no grupo probiótico vs o grupo placebo
Lindsay et al., 2014 (Irlanda)	Intervenção = 63 Controle = 75 Total = 138	Grávidas obesas com IMC no início da gravidez de 30,0 a 39,9 sem DMG	1 cápsula/dia de <i>Lactobacillus salivarius</i> (1x10 ⁹ UFC/g) por 4 semanas	Cápsula de placebo	A mudança na glicemia de jejum materna não diferiu significativamente entre os grupos tratado e controle. Também não houve diferenças na



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

EFETOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE PROBIÓTICOS DOS GÊNEROS *LACTOBACILLUS* E *BIFIDOBACTERIUM*
NOS PERFIS LIPÍDICO E GLICÊMICO DE GESTANTES
Carla Mesquita de Godoy, Jéssica Pereira Barbosa, Carla de Moraes

					incidência de glicemia, peso ao nascer ou outras variáveis metabólicas ou resultados da gravidez
--	--	--	--	--	--

Kijmanawatet <i>al.</i> , 2018 (Austrália)	Intervenção = 28 Controle = 29 Total = 57	Grávidas com DMG controlado por dieta foram incluídas no estudo com 24-28 semanas de gestação	1 cápsula/dia de <i>Lactobacillus acidophilus</i> e <i>Bifidobacterium bifidum</i> por 4 semanas	Cápsula de placebo	As mudanças nos parâmetros metabólicos após a randomização o mostraram melhora significativa no metabolismo da glicose no grupo probiótico em comparação com o grupo placebo, incluindo glicose plasmática em jejum, insulina plasmática em jejum e avaliação do modelo homeostático para resistência à insulina. O ganho de peso durante a randomização o foi semelhante entre os dois grupos
--	---	---	--	--------------------	--



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE PROBIÓTICOS DOS GÊNEROS *LACTOBACILLUS* E *BIFIDOBACTERIUM*
NOS PERFIS LIPÍDICO E GLICÊMICO DE GESTANTES
Carla Mesquita de Godoy, Jéssica Pereira Barbosa, Carla de Moraes

Dolatkah <i>et al.</i> , 2015(Irã)	Intervenção =32 Controle = 32 Total = 64	Grávidas com DMG durante 24-28 semanas de gestação	1 cápsula/dia de <i>L. acidophilus</i> LA-5, <i>Bifidobacterium</i> BB-12, <i>S. thermophilus</i> STY-31 e <i>L.</i> <i>delbrueckii</i> subsp. <i>Bulgaricus</i> LBY-27 ($>4 \times 10^9$ UFC/g) por 8 semanas	Cápsula de placebo	Reduções significativas da glicose plasmática em jejum, do HOMA-IR e do ganho de peso gestacional
---------------------------------------	--	---	--	-----------------------	---

Jafarnejad <i>et al.</i> , 2016(Irã)	Intervenção =41 Controle = 41 Total = 82	Grávidas com DMG	1 cápsula/dia de VSL#3 (<i>S.</i> <i>thermophilus</i> , <i>B. breve</i> , <i>B.</i> <i>longum</i> , <i>B. infantis</i> , <i>L.</i> <i>acidophilus</i> ,	Cápsula de placebo	Reduções significativas da glicose plasmática em jejum, HOMA-IR, Interleucina- 6, fator alfa de necrose tumoral e da proteína C reativa de alta sensibilidade . Não houve
---	--	------------------	---	-----------------------	---

<i>L. plantarum</i> , <i>L. paracasei</i> , <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>Bulgaricus</i> 15×10^9 UFC/g) por 8 semanas	diferença significativa na redução do ganho de peso gestacional
---	---

Fonte: Próprio autor, 2021. CT: Colesterol total; DMG: Diabetes Mellitus Gestacional; HDL: Lipoproteínas de Alta Densidade; IMC: Índice de Massa Corporal; ;LDL: Lipoproteínas de Baixa Densidade; TG: Triglicerídeos; VLDL: Lipoproteína de Densidade Muito Baixa;

Dois artigos que não trouxeram resultados significativos entre o grupo placebo e o controle nas gestantes, excluíram do estudo os indivíduos que tivessem apresentado diagnóstico de DMG. Asemi *et al.*, (2012) interviram por 9 semanas nas gestantes saudáveis que já estavam no terceiro trimestre e não encontraram nenhuma diferença nos resultados dos marcadores lipídicos séricos. Já Lindsay *et al.*, (2014) interviram por 4 semanas em gestantes obesas que não tivessem diagnóstico de DMG e que estivessem no início da gestação e também não encontraram resultados significativos para marcadores glicêmicos. Em comparação a este último, um estudo realizado com as gestantes saudáveis, no início da gestação, com intervenção por 12 semanas já apresentou diminuição significativa em marcadores lipídicos (JAMILIAN *et al.*, 2016).

A hiperlipidemia gestacional pode ser fisiológica, normal e resulta do aumento na resistência à insulina, síntese de lipoproteínas e lipólise no tecido adiposo que mobilizam gorduras para servir



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE PROBIÓTICOS DOS GÊNEROS *LACTOBACILLUS* E *BIFIDOBACTERIUM*
NOS PERFIS LIPÍDICO E GLICÊMICO DE GESTANTES
Carla Mesquita de Godoy, Jéssica Pereira Barbosa, Carla de Moraes

como substrato energético para o crescimento fetal (RYCHMAN et al., 2015). Mulheres com DMG são suscetíveis a distúrbios metabólicos, incluindo metabolismo anormal de glicose e lipídios e inflamação e maior dano oxidativo (NABHANI et al., 2018).

Lindsay et al., (2015) observaram que o aumento usual no CT e no LDL, geralmente observado durante os estágios finais da gravidez, foi significativamente atenuado no grupo suplementado com *Lactobacillus salivarius*. No entanto, em contraste com esse resultado, KARAMALI et al., (2016) não relataram alterações no CT e no LDL entre os grupos de intervenção e controle, mas descreveram reduções significativas no VLDL e TG sérico no grupo suplementado com *L. acidophilus*, caseie *B. bifidum*.

Dois estudos que fizeram intervenção com *Lactobacillus salivarius* não apresentaram resultados significativos entre os grupos tratado e controle, mas dois pontos importantes podem ser levantados: um estudo com essa espécie foi feito em pacientes com DMG no último trimestre de gestação e levantou apenas variações maiores quanto ao CT no grupo que utilizou o probiótico (LINDSAY et al., 2015), enquanto que o estudo com a mesma espécie que foi feito em gestantes obesas sem DMG e no primeiro trimestre da gestação, não apresentou nenhuma variação entre os grupos quanto aos marcadores lipídicos e glicêmicos, embora a intervenção também tenha durado apenas 4 semanas (LINDSAY et al., 2014).

Bactérias benéficas do intestino podem influenciar positivamente o metabolismo lipídico a partir da sua capacidade de hidrolisar os sais biliares, podendo reduzir o colesterol no sangue, um fator de risco reconhecido nas DCV (TUOHY; FAVA; VIOLA, 2014). A maioria dos estudos defendem os efeitos benéficos dos probióticos na glicemia e controle dos perfis lipídicos, o que pode ser devido ao aumento da produção de AGCC que aumentam a secreção de alguns marcadores que modulam a expressão do gene lipogênico e glucogênico.

Os estudos nos quais a intervenção com probióticos incluiu pelo menos uma espécie de *Lactobacillus*, registraram pouca diferença entre os grupos controle e placebo ou então mudança significativa em apenas um dos desfechos analisados. Já os estudos que intervíram com os dois gêneros, *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, apresentaram resultados positivos nos desfechos relacionados ao perfil glicêmico e lipídico. Tal comparação evidencia que os resultados positivos podem estar presentes não apenas no gênero do probiótico a ser utilizado, mas também na combinação gênero e espécie e combinações variadas entre cepas.

Ainda em relação às cepas probióticas, a dose de um probiótico é um importante fator para a eficácia de sua suplementação. 15×10^9 UFC/g foi a maior dose diária das cápsulas encontrada entre os estudos selecionados (JAFARNEJAD et al., 2016) que pode mostrar benefícios efeitos nos perfis metabólicos em mulheres grávidas. No entanto, observa-se que ainda não há consenso sobre a dose de probióticos para a melhora do metabolismo glicêmico e lipídico de gestantes, assim como evidenciado por Chen et al., (2020).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

EFETOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE PROBIÓTICOS DOS GÊNEROS *LACTOBACILLUS* E *BIFIDOBACTERIUM*
NOS PERFIS LIPÍDICO E GLICÊMICO DE GESTANTES
Carla Mesquita de Godoy, Jéssica Pereira Barbosa, Carla de Moraes

Apesar do crescente número de estudos realizados relacionando melhora dos marcadores lipídicos e glicêmicos de gestantes e suplementação probiótica, é importante destacar que os diferentes tempos de intervenção, de doses e de parâmetros analisados nas pesquisas dificultam a comparação dos resultados. Neste sentido, existem, ainda, fatores limitantes na obtenção de resultados que possam explicar os diversos mecanismos e efeitos à longo prazo da suplementação de probióticos na saúde materna. Desta forma, ainda são necessárias mais investigações para a compreensão da plausibilidade biológica de micro-organismos probióticos como fator de proteção da saúde materna durante o período da gestação.

CONSIDERAÇÕES

A análise dos estudos randomizados trouxeram a percepção de que uma suplementação de probióticos em gestantes com DMG no 2 e 3 trimestres gestacional, por um período mínimo de 6 semanas, teve efeitos benéficos na expressão de genes relacionados à insulina e inflamação, controle glicêmico, poucos perfis lipídicos, marcadores inflamatórios e estresse oxidativo. Em se tratando de estudos com intervenção na fase inicial da gestação, o que melhor apresentou resultados positivos foi o que durou mais tempo (12 semanas).

Os gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* comprovaram ser seguros para as gestantes (sem efeitos colaterais), mas o uso de combinações com espécies variadas foi mais eficaz nos resultados positivos para os desfechos analisados. Nos estudos em que se manteve presente apenas uma espécie de um gênero é onde não foram encontrados resultados significativos entre o grupo controle e placebo.

Os marcadores lipídicos que mais apareceram nos estudos foram em relação ao TG e VLDL. Apenas dois estudos apontaram melhora no aumento do HDL do público, mas foram os que tiveram maiores semanas de intervenção, deixando uma importante observação a ser inserida nos próximos estudos.

Os marcadores glicêmicos tiveram melhores resultados do que os lipídicos, apontando sempre redução de valores ou para biomarcadores de glicose em jejum ou resistência à insulina, sendo uma importante ferramenta para o tratamento em pacientes com DMG.

De modo geral, é possível afirmar que a suplementação de probióticos pode ser um relevante e valioso agente terapêutico para pacientes com DMG, mas que avançar em mais estudos com as gestantes, de preferência as saudáveis para avaliar a diferença nos marcadores do perfil lipídico e glicêmico se faz necessário para ampliar as informações e fazer comparações mais aprofundadas.

Embora os efeitos do uso de probióticos na gestação se colocam como uma importante ferramenta terapêutica no tratamento de quadros de dislipidemias e DMG nas gestantes, não se pode excluir a relevância em avaliar os hábitos alimentares e estilo de vida de cada indivíduo porque outros fatores também influenciam os resultados e são estratégias coletivas para amenizar os desfechos negativos que podem surgir para mãe e bebê nesta fase.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE PROBIÓTICOS DOS GÊNEROS *LACTOBACILLUS* E *BIFIDOBACTERIUM*
NOS PERFIS LIPÍDICO E GLICÊMICO DE GESTANTES
Carla Mesquita de Godoy, Jéssica Pereira Barbosa, Carla de Moraes

REFERÊNCIAS

AHMADI, S.; JAMILIAN, M.; TAJABADI-EBRAHIMI, M.; JAFARI, P.; ASEMI, Z. The effects of synbiotic supplementation on markers of insulin metabolism and lipid profiles in gestational diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **British Journal of Nutrition**, v. 116, n. 8, p. 1394-1401, 2016.

ALEKSENKO, L.; QUAYE, I.K. Pregnancy-induced Cardiovascular: Importance of Structural Components and lipids. **The American Journal of the Medical Sciences**, v. 360, n. 5, p. 447-466, 2020.

ARANGO, L.F.G.; BARRETT, H.L.; CALLAWAY, L.K.; NITERT, M.D. Probiotics and pregnancy. **Current diabetes reports**, v. 15, n. 1, p. 567, 2015.

ASEMI, Z.; SAMIMI, M.; TABASI, Z.; TALEBIAN, P.; AZARBAD, Z.; HYDARZADEH, Z.; ESMAILZADEH, A. Effect of daily consumption of probiotic yoghurt on lipid profiles in pregnant women: a randomized controlled clinical trial. **The Journal of Maternal- Fetal & Neonatal Medicine**, v. 25, n. 9, p. 1552-1556, 2012.

BABADI, M.; KHORSHIDI, A.; AGHADAVOOD, E.; SAMIMI, M.; KAVOSSIAN, E.; BAHMANI, F.; ASEMI, Z. The effects of probiotic supplementation on genetic and metabolic profiles in patients with gestational diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Probiotics and antimicrobial proteins**, v. 11, n. 4, p. 1227-1235, 2019.

BHATTACHARYA, T.; GHOSH, T. S.; MANDE, S. S. Global profiling of carbohydrate active enzymes in human gut microbiome. **PLoS one**, v. 10, n. 11, p. e0142038, 2015.

BRASIL - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. **Resolução nº 02, de 7 de janeiro de 2002**. Aprova o regulamento técnico de substâncias bioativas e probióticos isolados com alegação de propriedade funcionais e ou de saúde. Brasília: Anvisa, 2015. Disponível em: www.anvisa.gov.br. Acesso em: 20 nov. 2021.

BUTEL, M. J. Probiotics, gut microbiota and health. **Médecine et maladies infectieuses**, v. 44, n. 1, p. 1-8, 2014.

CALLAWAY, L. K.; MCINTYRE, H. D.; BARRETT, H. L.; FOXCROFT, K.; TREMELLEN, A.; LINGWOOD, B. E.; 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**, v. 42, n. 3, p. 364-371, 2019.

CHEN, Y.; YUE, R.; ZHANG, B.; LI, Z.; SHUI, J.; HUANG, X. 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**, v. 154, n. 6, p. 199-206, 2020.

CORTEZ, R. V.; TADDEI, C. R.; SPARVOLI, L. G.; ÂNGELO, A. G.; PADILHA, M.; MATTAR, R.; DAHER, S. Microbiome and its relation to gestational diabetes. **Endocrine**, v. 64, n. 2, p. 254-264, 2019.

DIMIDI, Eirini et al. Fermented foods: definitions and characteristics, impact on the gut microbiota and effects on gastrointestinal health and disease. **Nutrients**, v. 11, n. 8, p. 1-26, 2019.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE PROBIÓTICOS DOS GÊNEROS *LACTOBACILLUS* E *BIFIDOBACTERIUM*
NOS PERFIS LIPÍDICO E GLICÊMICO DE GESTANTES
Carla Mesquita de Godoy, Jéssica Pereira Barbosa, Carla de Moraes

DOLATKHAH, N.; HAJIFARAJI, M.; ABBASALIZADEH, F.; AGHAMOHAMMADZADEH, N.; MEHRABI, Y.; ABBASI, M.M. Is there a value for probiotic supplements in gestational diabetes mellitus? A randomized clinical trial. **Journal of Health, Population and Nutrition**, v. 33, n. 1, p. 1-8, 2015.

FALUDI, A. A.; IZAR, M. C. D. O.; SARAIVA, J. F. K.; CHACRA, A. P. M.; BIANCO, H. T.; AFIUNE, A.; SALGADO, W. Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose-2017. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 109, n. 2, p. 1-76, 2017.

FAO/WHO-Food and Agriculture Organization; World Health Organization. **Guide- lines for the evaluation of probiotics in food**. Report of a joint FAO/WHO working group on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. Rome: FAO/WHO, 2002.

FEITOSA, A. C. R.; BARRETO, L. T.; SILVA, I. M. D.; SILVA, F. F. D.; FEITOSA, G. S. Impacto do Uso de Diferentes Critérios Diagnósticos na Prevalência de Dislipidemia em Gestantes. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 109, n. 2, p. 30-38, 2017.

GIBSON, G. R.; PROBERT, H. M.; VAN LOO, J.; RASTALL, R. A.; ROBERFROID, M. B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. **Nutrition research reviews**, v. 17, n. 2, p. 259-275, 2004.

HAN, M. M.; SUN, J. F.; SU, X. H.; PENG, Y. F.; GOYAL, H.; WU, C. H.; LI, L. Probiotics improve glucose and lipid metabolism in pregnant women: a meta-analysis. **Annals of translational medicine**, v. 7, n. 5, p. 1-12, 2019.

HE, A.; CHIN, J.; LOMIGUEN, C.M. Benefits of probiotic yogurt consumption on maternal health and pregnancy outcomes: a systematic review. **Cureus**, v. 12, n. 7, p.1-8, 2020.

JAFARNEJAD, S.; SAREMI, S.; JAFARNEJAD, F.; ARAB, A. Effects of a multispecies probiotic mixture on glycemic control and inflammatory status in women with gestational diabetes: a randomized controlled clinical trial. **Journal of nutrition and metabolism**, v. 2016, n. 6, p. 1-8, 2016.

JAMILIAN, M.; BAHMANI, F.; VAHEDPOOR, Z.; SALMANI, A.; TAJABADI-EBRAHIMI, M.; JAFARI, P.; ASEMI, Z. Effects of probiotic supplementation on metabolic status in pregnant women: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Archives of Iranian medicine**, v. 19, n. 10, p. 687-692, 2016.

KARAMALI, M. A. R. Y. A. M.; DADKHAH, F.; SADRKHANLOU, M.; JAMILIAN, M.; AH- MADI, S.; TAJABADI-EBRAHIMI, M.; ASEMI, Z. Effects of probiotic supplementation on glycaemic control and lipid profiles in gestational diabetes: a randomized, double- blind, placebo-controlled trial. **Diabetes & metabolism**, v. 42, n. 4, p. 234-241, 2016.

KELLOW, N. J.; COUGHLAN, M. T.; REID, C. M. Metabolic benefits of dietary prebiotics in human subjects: a systematic review of randomised controlled trials. **British Journal of Nutrition**, v. 111, n. 7, p. 1147-1161, 2014.

KIJMANAWAT, A.; PANBURANA, P.; REUTRAKUL, S.; TANGSHEWINSIRIKUL, C. Effects of probiotic supplements on insulin resistance in gestational diabetes mellitus: A double-blind randomized controlled trial. **Journal of diabetes investigation**, v. 10, n. 1, p. 163-170, 2018.

KOREN, O.; GOODRICH, J. K.; CULLENDER, T. C.; SPOR, A.; LAITINEN, K.; BÄCKHED, H.K.; LEY, R.E. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. **Cell**, v. 150, n. 3, p. 470-480, 2012.

KUANG, L.; JIANG, Y. Effect of probiotic supplementation in pregnant women: a meta-analysis of randomised controlled trials. **British Journal of Nutrition**, v. 123, n. 8, p. 870-880, 2020.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE PROBIÓTICOS DOS GÊNEROS *LACTOBACILLUS* E *BIFIDOBACTERIUM*
NOS PERFIS LIPÍDICO E GLICÊMICO DE GESTANTES
Carla Mesquita de Godoy, Jéssica Pereira Barbosa, Carla de Moraes

LEE, W.; HASE, K. Gut microbiota-generated metabolites in animal health and disease. **Nature chemical biology**, v. 10, n. 6, p. 416-424, 2014.

LIANG, C.; DECOURCY, K.; PRATER, M. R. High-saturated-fat diet induces gestational diabetes and placental vasculopathy in C57BL/6 mice. **Metabolism**, v. 59, n. 7, p. 943-950, 2010.

LINDSAY, K. L.; BRENNAN, L.; KENNELLY, M. A.; MAGUIRE, O. C.; SMITH, T.; CURRAN, S.; MCAULIFFE, F. M. Impact of probiotics in women with gestational diabetes mellitus on metabolic health: a randomized controlled trial. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 212, n. 4, p. 1-11, 2015.

LINDSAY, K. L.; KENNELLY, M.; CULLITON, M.; SMITH, T.; MAGUIRE, O. C.; SHANAHAN, F.; MCAULIFFE, F. M. 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**, v. 99, n. 6, p. 1432-1439, 2014.

MANKUTA, D.; ELAMI-SUZIN, M.; ELHAYANI, A.; VINKER, S. Lipid profile in consecutive pregnancies. **Lipids in health and disease**, v. 9, n. 1, p. 1-4, 2010.

MENEZES, R. R.; JESUS SANTOS, J. M.; LIMA, K. O.; LIMA, K. M. S.; MENDES, R. B. Avaliação dos exames realizados durante o pré-natal no primeiro e terceiro trimestres da gravidez. *In: Congresso Internacional de Enfermagem*. 2017.

NABHANI, Z.; HEZAVEH, S. J. G.; RAZMPOOSH, E.; ASGHARI-JAFARABADI, M.; GARGARI, B. P. The effects of synbiotic supplementation on insulin resistance / sensitivity, lipid profile and total antioxidant capacity in women with gestational diabetes mellitus: a randomized double blind placebo controlled clinical trial. **Diabetes Res. Clin. Pract.**, v. 138, p. 149-157, 2018.

PAIXÃO, L. A.; SANTOS, C. F. F. Colonização da microbiota intestinal e sua influência na saúde do hospedeiro. **Universitas: Ciências da Saúde**, v. 14, n. 1, p. 85-96, 2016.

PARK, S.; KIM, M. Y.; BAIK, S. H.; WOO, J. T.; KWON, Y. J.; DAILY, J. W.; KIM, S. H. Gestational diabetes is associated with high energy and saturated fat intakes and with low plasma visfatin and adiponectin levels independent of prepregnancy BMI. **European journal of clinical nutrition**, v. 67, n. 2, p. 196-201, 2013.

PONZO, V.; FEDELE, D.; GOITRE, I.; LEONE, F.; LEZO, A.; MONZEGLIO, C.; BO, S. Diet-gut microbiota interactions and gestational diabetes mellitus (GDM). **Nutrients**, v. 11, n. 2, p. 330, 2019.

RIBAS, J. T.; BELLÓ, C.; ITO, C. A. S.; MINE, J. C.; VELLOSA, J. C. Alterações metabólicas e inflamatórias na gestação. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 36, n. 2, 2015.

RYCKMAN, K. K.; SPRACKLEN, C. N.; SMITH, C. J.; ROBINSON, J. G.; SAFTLAS, A. F. Maternal lipid levels during pregnancy and gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. **Bjog: an international journal of obstetrics & gynaecology**, v. 122, n. 5, p. 643-651, 2015.

SÁNCHEZ, B.; DELGADO, S.; BLANCO-MÍGUEZ, A.; LOURENÇO, A.; GUEIMONDE, M.; MARGOLLES, A. Probiotics, gut microbiota, and their influence on host health and disease. **Molecular nutrition & food research**, v. 61, n. 1, p. 1-15, 2017.

SANDERS, M. E.; MERENSTEIN, D. J.; REID, G.; GIBSON, G. R.; RASTALL, R. A. Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. **Nature reviews Gastroenterology & hepatology**, v. 16, n. 10, p. 605-616, 2019.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE PROBIÓTICOS DOS GÊNEROS *LACTOBACILLUS* E *BIFIDOBACTERIUM*
NOS PERFIS LIPÍDICO E GLICÊMICO DE GESTANTES
Carla Mesquita de Godoy, Jéssica Pereira Barbosa, Carla de Moraes

SANTACRUZ, A.; COLLADO, M. C.; GARCIA-VALDES, L.; SEGURA, M. T.; MARTIN-LAGOS, J. A.; ANJOS, T.; SANZ, Y. Gut microbiota composition is associated with body weight, weight gain and biochemical parameters in pregnant women. **British Journal of Nutrition**, v. 104, n. 1, p. 83-92, 2010.

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**, v. 9, n. 5, p. 461-469, 2017.

TUOHY, K. M.; FAVA, F.; VIOLA, R. 'The way to a man's heart is through his gut microbiota'—dietary pro-and prebiotics for the management of cardiovascular risk. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 73, n. 2, p. 172-185, 2014.

WIBOWO, N.; MOSE, J.C.; KARKATA, M. K.; PURWAKA, B. T.; KRISTANTO, H.; CHALID, M. T.; IRWINDA, R. The status of probiotics supplementation during pregnancy. **Medical Journal of Indonesia**, v. 24, n. 2, p. 120-30, 2015.

WIEËRS, G.; BELKHIR, L.; ENAUD, R.; LECLERCQ, S.; PHILIPPART DE FOY, J. M.; DEQUENNE, I.; CANI, P. D. How probiotics affect the microbiota. **Frontiers in cellular and infection microbiology**, v. 9, n. 3, p. 1-9, 2020.

WOPEREIS, H.; OOZEER, R.; KNIPPING, K.; BELZER, C.; KNOL, J. The first thousand days—intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. **Pediatric Allergy and Immunology**, v. 25, n. 5, p. 428-438, 2014.

ZHANG, J.; MA, S.; WU, S.; GUO, C.; LONG, S.; TAN, H. Effects of probiotic supplement in pregnant women with gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of diabetes research**, v. 2019, n. 5, p. 1-12, 2019.