

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
FACULDADE DE NUTRIÇÃO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO



ADRIELLY SUELY SANTOS PEREIRA
RAFAELA DA SILVA ROCHA

**PREBIÓTICOS, PROBIÓTICOS E SIMBIÓTICOS NA
MODULAÇÃO DA GLICEMIA, DE BIOMARCADORES
INFLAMATÓRIOS E DE ESTRESSE OXIDATIVO NO DIABETES
MELLITUS GESTACIONAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

MACEIÓ - AL
2024

ADRIELLY SUELY SANTOS PEREIRA

RAFAELA DA SILVA ROCHA

**PREBIÓTICOS, PROBIÓTICOS E SIMBIÓTICOS NA
MODULAÇÃO DA GLICEMIA, DE BIOMARCADORES
INFLAMATÓRIOS E DE ESTRESSE OXIDATIVO NO DIABETES
MELLITUS GESTACIONAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Faculdade de Nutrição da
Universidade Federal de Alagoas como
requisito parcial à obtenção do grau de
Bacharel em Nutrição.

Orientador (a): Profa. Dra. Alane Cabral Menezes de Oliveira

Faculdade de Nutrição

Universidade Federal de Alagoas

Coorientador (a): Ma. Elaine Luiza Santos Soares de Mendonça

Faculdade de Nutrição

Universidade Federal de Alagoas

MACEIÓ - AL

2024

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecária: Girlaine da Silva Santos – CRB-4 – 1127

P436p Pereira, Adrielly Suely Santos.

Prebióticos, probióticos e simbióticos na modulação da glicemia, de biomarcadores inflamatórios e de estresse oxidativo no diabetes mellitus gestacional: uma revisão sistemática. / Adrielly Suely Santos, Rafaela da Silva Rocha . – 2024.

55 f. : il.

Orientadora: Alane Cabral Menezes de Oliveira.

Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Nutrição) – Universidade Federal de Alagoas. Faculdade de Nutrição. Maceió, 2024.

Bibliografia: f. 42- 50.

Anexos: f. 51- 55.

1. Diabetes mellitus gestacional. 2. Gravidez de alto risco. 3. Hiperglicemia.
I. Rocha, Rafaela da Silva. II. Título.

CDU: 616.379-008.64: 618.2

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaríamos de agradecer a Deus, por sempre nos fortalecer e nunca nos abandonar neste momento tão importante das nossas vidas, porque ele é bom e a sua benignidade durará para sempre e nele confiamos eternamente.

A todos os nossos familiares por todo apoio em todos os momentos durante a nossa caminhada, que sem dúvidas foram essenciais.

A toda família LEEO, em nome da professora Marilia Goulart e todos os outros que de certa forma nos prestaram apoio.

A nossa orientadora prof. Alane Cabral por abrir as portas durante a nossa jornada acadêmica e todas as oportunidades em que nos foi dada. A nossa coorientadora Elaine Mendonça por todo suporte, sempre nos fazendo acreditar que podemos ser capazes e melhores.

Aos nossos queridos amigos, em especial ao Bruno, Israel, Thalís, Isabelle, Messias, Vitória e Jeane, por cada palavra de apoio e tornar nossa jornada mais leve.

***“Que tudo o que fizeres,
seja feito com amor!”***

(1 Coríntios 16:14)

RESUMO

PEREIRA, A. S. S.; ROCHA, R. S. **Prebióticos, probióticos e simbióticos na modulação da glicemia, de biomarcadores inflamatórios e de estresse oxidativo no diabetes mellitus gestacional: uma revisão sistemática.** 2024 54f. Trabalho de conclusão de curso (Curso de Graduação em Nutrição) - Faculdade de Nutrição, Universidade Federal de Alagoas, Maceió, 2024.

O diabetes mellitus gestacional (DMG) é caracterizado por um conjunto de desordens metabólicas, decorrentes de falhas adaptativas ao período gravídico. A literatura científica aponta que a modulação da microbiota intestinal pode otimizar tratamentos e minimizar efeitos nocivos da doença, através da utilização de prebióticos, probióticos e simbióticos. Estes produtos, podem aprimorar a sinalização das vias antioxidantes e anti-inflamatórias, o que pode atenuar os desfechos adversos durante a gestação. Diante disto, o objetivo do estudo foi identificar se o consumo de prebióticos, probióticos, e simbióticos exerce efeitos na glicemia, nos biomarcadores inflamatórios e de estresse oxidativo em mulheres com DMG. Trata-se de uma revisão sistemática, a qual considerou para a elaboração os princípios do instrumento Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Para estratégia de busca foi utilizado o modelo Population, Intervention, Comparison, Outcome (PICO). Foi realizada uma busca em três bases de dados eletrônicas (PMC, Web of Science e Embase), de artigos publicados até outubro de 2023. A triagem foi realizada por uma dupla de revisores independentes e em caso de desempate um terceiro revisor era consultado. Para avaliação da qualidade metodológica dos artigos incluídos, foi utilizada a ferramenta de risco de viés da Cochrane Collaboration. Foi possível observar que o uso de simbiótico, reduziu os marcadores de estresse oxidativo (Malonaldeído – MDA), e inflamatório (Proteína C reativa – PCR), além de aumentar os parâmetros antioxidantes (Capacidade antioxidante total – CAT), entretanto, não houve influência na glicemia materna. Enquanto que a suplementação com probióticos apresentou efeitos positivos na redução da glicemia (glicemia em jejum – GJ), inflamação (PCR; Fator de necrose tumoral - TNF- α ; e Interleucina-6 - IL-6), e estresse oxidativo (MDA; e razão MDA/CAT). Já com o uso de prebióticos no DMG, foi possível constatar redução da inflamação (PCR; IL-6), de parâmetros glicídicos (GJ; Hemoglobina glicada - HbA1c); e também, do aumento da atividade antioxidante (CAT). Sobre a qualidade metodológica, os ECRs foram classificados como baixo risco (88,2%; 15/17), risco indefinido (5,8%; 1/17) e alto risco (11,7%; 2/17). Desta forma, pode-se concluir que a suplementação com prebióticos, probióticos e simbióticos em gestações com DMG apresentou-se seguros para gestantes e fetos

Palavras chaves: Microbiota; Gravidez de Alto Risco; Hiperglicemia.

ABSTRACT

PEREIRA, A. S. S.; ROCHA, R. S. **Prebiotics, probiotics and synbiotics in the modulation of glycemia, inflammatory biomarkers and oxidative stress in gestational diabetes mellitus: a systematic review.** 2024 54f. Course completion work (Undergraduate Course in Nutrition) - Faculty of Nutrition, Federal University of Alagoas, Maceió, 2024.

Gestational diabetes mellitus (GDM) is characterized by a set of metabolic disorders, resulting from adaptive failures during pregnancy. The scientific literature points out that modulating the intestinal microbiota can optimize treatments and minimize the harmful effects of the disease, through the use of prebiotics, probiotics and synbiotics. These products can improve the signaling of antioxidant and anti-inflammatory pathways, which can mitigate adverse outcomes during pregnancy. Given this, the objective of the study was to identify whether the consumption of prebiotics, probiotics, and synbiotics has effects on glycemia, inflammatory biomarkers and oxidative stress in women with GDM. This is a systematic review, which considered the principles of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) instrument for its preparation. The Population, Intervention, Comparison, Outcome (PICO) model was used for the search strategy. A search was carried out in three electronic databases (PMC, Web of Science and Embase), for articles published until October 2023. The screening was carried out by a pair of independent reviewers and in the event of a tie, a third reviewer was consulted. To assess the methodological quality of the included articles, the Cochrane Collaboration risk of bias tool was used. It was possible to observe that the use of synbiotic reduced markers of oxidative stress (Malonaldehyde – MDA), and inflammatory stress (C-reactive protein – CRP), in addition to increasing antioxidant parameters (Total antioxidant capacity – CAT), however, there was no influence in maternal glycemia. While supplementation with probiotics had positive effects on reducing blood glucose (fasting blood glucose - FPG), inflammation (CRP; Tumor necrosis factor - TNF- α ; and Interleukin-6 - IL-6), and oxidative stress (MDA; and MDA/CAT ratio). With the use of prebiotics in GDM, it was possible to observe a reduction in inflammation (CRP; IL-6), in glucose parameters (GJ; Glycated Hemoglobin - HbA1c); and also, the increase in antioxidant activity (CAT). Regarding methodological quality, the RCTs were classified as low risk (88.2%; 15/17), undefined risk (5.8%; 1/17) and high risk (11.7%; 2/17). Therefore, it can be concluded that supplementation with prebiotics, probiotics and synbiotics in pregnancies with GDM was safe for pregnant women and fetuses.

Keywords: Microbiota; High-Risk Pregnancy; Hyperglycemia.

SUMÁRIO

	Pág.
1. INTRODUÇÃO.....	8
1.1 PROBLEMATIZAÇÃO.....	9
1.2 HIPÓTESE.....	11
1.3 JUSTIFICATIVA.....	11
1.4 OBJETIVOS.....	12
1.4.1 OBJETIVO GERAL.....	12
1.4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	12
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	13
3. MÉTODOS.....	23
3.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	24
3.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE.....	24
3.3 AVALIAÇÃO DE QUALIDADE METODOLÓGICA.....	25
4. RESULTADOS.....	27
4.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS ESTUDOS.....	28
4.2 SIMBIÓTICOS.....	28
4.3 PROBIÓTICOS.....	29
4.4 PREBIÓTICOS.....	29
5. DISCUSSÃO.....	36
6. CONCLUSÃO.....	41
REFERÊNCIAS.....	42
ANEXOS.....	51

1 INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1 PROBLEMATIZAÇÃO

O Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) reflete uma condição específica da gestação que versa em hiperglicemia, secundária a resistência à insulina (RI), frente às alterações placentárias e hormonais, oriundas de falhas orgânicas adaptativas ao período gravídico (PLOWS *et al.*, 2018). Particularmente sobre estas alterações, alguns hormônios podem apresentar atividade diabetogênica (estrogênio, progesterona, leptina, cortisol, lactogênio placentário através de mecanismos de *feedback*, visando prioritariamente a oferta de glicose para o desenvolvimento fetal, podendo desencadear o processo de RI nas células e tecidos maternos (PLOWS *et al.*, 2018; MENDONÇA *et al.*, 2022).

Estudos recentes têm demonstrado que a hiperglicemia materna pode ser intensificada por citocinas pró-inflamatórias [fator de necrose tumoral- α (TNF- α), interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6)], e pelo estresse oxidativo, através do aumento de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (ERONs) (HUANG *et al.*, 2021). Entretanto, apesar de sua fisiopatologia estar bem consolidada, não há consenso definitivo entre órgãos e entidades quanto o diagnóstico do DMG, contudo, a classificação mais aceita sugere que gestantes com alterações glicídicas idênticas aos critérios de diabetes *mellitus* cursando entre a 24ª e 28ª semanas de gestação, podem ser diagnosticadas com DMG (IADPSG, 2010; OPAS, 2017). A não padronização dos critérios diagnósticos para DMG, pode refletir em diferentes prevalências a depender da referência utilizada (HOD *et al.*, 2015).

No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS), apresenta uma demanda de cerca de 18% dos casos de DMG, impactando negativamente na economia da nação (BOLOGNANI *et al.*, 2011). Dentre seus fatores de risco mais comuns, têm-se a idade materna avançada, excesso de peso e história familiar de diabetes em parentes de 1º grau, enquanto que, o incentivo à prática de atividade física e uma dieta saudável equilibrada, apresentam-se como importantes fatores de proteção da patologia (SBD, 2020).

A dieta saudável equilibrada pode conferir controle e manutenção da euglicemia, além disso, estudos relatam que a alimentação saudável parece modular a microbiota intestinal sendo um ponto importante para a manutenção de níveis glicêmicos dentro do

padrão de normalidade (SINGH *et al.*, 2017; SCOTT *et al.*, 2013). A importância da modulação da microbiota intestinal reside em sua capacidade de prevenir e/ou controlar processos patológicos, a partir da eubiose, uma vez que estados de disbiose podem culminar na elevação dos níveis de alguns metabólitos nocivos à saúde, como a N-óxido de trimetilamina (TMAO) (GÓMEZ *et al.*, 2019).

Diante disto, estratégias foram investigadas com o intuito de atenuar os desfechos prejudiciais que a disbiose pode ocasionar à saúde, tanto em âmbito local, quanto sistêmico (GÓMEZ *et al.*, 2019). Para tal, foi observado potencial efeito protetor de prebióticos (substratos não-digeríveis, isto é, hidratos de carbono resistentes às enzimas digestivas humanas), probióticos (microrganismos vivos) e simbióticos (junção de ambos, pre e probióticos), na modulação intestinal (KIJMANAWAT *et al.*, 2019).

Na obstetrícia, estudos indicam que o consumo de prebióticos, probióticos e/ou simbióticos conferem benefícios à saúde da gestante, de forma a otimizar além do trato gastrointestinal, o sistema respiratório e geniturinário. Há evidências emergentes sobre o uso destes na prevenção e tratamento do DMG. Laitinen *et al.* (2009) demonstraram que o uso de probióticos (*Lactobacillus rhamnosus* GG e *Bifidobacterium lactis* BB12 na dose de 10^{10} unidades formadoras de colônias - UFC/dia) associada a intervenção dietética resultou no melhor controle glicêmico. Enquanto que Asemi *et al.* (2012) constataram que o consumo de iogurte probiótico em mulheres grávidas saudáveis sem DMG, durante 9 semanas, resultou em uma redução significativa em todos os parâmetros do perfil lipídico.

A relação entre microbiota intestinal e DMG deve ser amplamente estudada, uma vez que as bactérias intestinais expressam padrões moleculares associados a microrganismos (MAMPs) que podem ativar receptores semelhantes a Toll (TLRs). Na patogênese do DMG, os TLRs podem causar inflamação e ativar a via do fator nuclear- κ B (NF- κ B), o que pode contribuir com a inflamação e o estresse oxidativo, e com isto, intensificar a RI (XIE *et al.*, 2014; CANI *et al.*, 2008; CAESAR *et al.* 2015; HUANG *et al.*, 2021).

A intensificação da RI, podem causar prejuízos além da gestação, com impactos negativos a saúde da mulher no pós-parto (risco aumentado para o desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 – DM2, doenças cardiovasculares – DCV, obesidade, e síndrome metabólica – SM), e para o neonato [macrossomia (peso ao nascer (PN) > 4.000 g), nascimento grande para idade gestacional – GIG [relação entre PN e idade gestacional

(IG) (PN/IG) > P90)], e/ou prematuridade (IG ao nascer <37 semanas)] (CHIEFARI *et al.*, 2017; PLOWS *et al.*, 2018).

Todos estes desfechos desfavoráveis ao binômio materno-fetal valida a importância da atenuação deste problema crítico de saúde pública. Como visto anteriormente, a modulação da microbiota intestinal parece amenizar as repercussões perinatais, no entanto, apesar dos achados importantes, até o momento, os dados sobre os efeitos da utilização de prebióticos, probióticos e simbióticos sobre os parâmetros bioquímicos de glicemia, marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo no DMG são escassos, motivando uma análise mais detalhada.

1.2 HIPÓTESE

A modulação da microbiota intestinal, através do consumo de probióticos, prebióticos e simbióticos atenuam o estresse oxidativo, processos inflamatórios e a hiperglicemia em mulheres com DMG.

1.3 JUSTIFICATIVA

O DMG cursa como o distúrbio metabólico mais comum da obstetrícia, que pode ocasionar complicações maternas e neonatais importantes, que geram prejuízos a saúde pública, por acarretar em danos de caráter irreversível, como o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), ou até mortalidade fetal. Estes desfechos adversos advindos do DMG despertaram a necessidade em investigar novas estratégias terapêuticas, com capacidade de atenuar a RI, e/ou as rotas metabólicas que intensificam a RI (pró-inflamatórias e pró-oxidantes).

Paralelamente a isto, estudos têm constatado que a disbiose intestinal (desequilíbrio da composição microbiana intestinal) possui influência no desenvolvimento de diversas patologias, observando-se, portanto, que sua modulação poderia exercer papel importante no controle de doenças. Recentemente, pesquisadores identificaram que a modulação intestinal apresenta segurança para as gestações, desta forma, a intervenção a partir de prebióticos, probióticos e simbióticos, poderiam atenuar complicações obstétricas.

Contudo, a maioria das complicações obstétricas são diagnosticadas a partir do segundo trimestre gestacional, como o DMG. Desta forma, a modulação intestinal durante a gestação possui limitação quanto o tempo de intervenção, o que implica na restrição de seu tratamento, e consequentemente em seus resultados. Sabe-se que a disbiose materna, intensifica o desequilíbrio da homeostase glicídica, através do aumento da RI e da hiperinsulinemia, favorecendo o desenvolvimento do DMG.

Diante deste contexto, a modulação da microbiota intestinal possivelmente pode promover a atenuação dos processos metabólicos relacionados ao DMG, entretanto, torna-se necessária uma maior investigação e detalhamento dos estudos já disponíveis, de modo a contribuir para um maior conhecimento sobre esta relação e os possíveis benefícios à saúde do binômio materno-fetal, de forma a proporcionar para ambos melhor qualidade de vida em curto e longo prazo.

1.4 OBJETIVOS

1.4.1 Objetivo Geral

Identificar se o consumo de prebióticos, probióticos, e simbióticos exerce efeitos na glicemia, nos biomarcadores inflamatórios e de estresse oxidativo em mulheres com DMG.

1.4.2 Objetivos Específicos

- Conhecer os prebióticos, probióticos e simbióticos mais utilizados em estudos com gestantes com DMG;
- Estudar os efeitos do consumo de probióticos, prebióticos e simbióticos em mulheres com DMG, a respeito da atenuação do estresse oxidativo, processos inflamatórios e a hiperglicemia.
- Avaliar a qualidade metodológica dos estudos por meio da ferramenta risco de viés da Cochrane Collaboration, por meio de levantamento na literatura;
- Relatar a dosagem de probióticos, prebióticos e simbióticos usados em estudos clínicos.

2. REVISÃO DA LITERATURA

Normalmente, o período gestacional ocorre sem intercorrências, uma vez que a gestação decorre de uma fase fisiológica natural da vida da mulher, com adaptações para favorecer o crescimento e desenvolvimento fetal e manter em equilíbrio a saúde da progenitora (MATE *et al.*, 2021). O estilo de vida saudável, desde o momento pré-concepção até o pós-parto tem sido considerado uma importante estratégia para a manutenção de gestações saudáveis, assim como para a prevenção de doenças gestacionais (HILL *et al.*, 2020; MATE *et al.*, 2021).

Entre as prioridades pré-concepcionais estabelecidas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para uma gestação saudável, tem-se a nutrição adequada, o controle de peso, atividade física, gravidez planejada e saúde mental (HILL *et al.*, 2020). Desta forma, comportamentos que destroem estes apontados como fatores de proteção parecem acarretar em falhas orgânicas adaptativas para o período gravídico, sendo um fator de risco importante para o desenvolvimento de gestações de alto risco (OLIVEIRA *et al.*, 2015).

Segundo Caldeyro-Barcia (1973) as gestações de alto risco são aquelas em que o feto e/ou da mãe, possuem maiores probabilidade de evoluírem para mortalidade, quando comparadas com a média da população. Sendo importante ressaltar que, a qualquer momento, as gestações podem se tornar de alto risco. Dentre estas doenças consideradas de alto risco no período gravídico, as síndromes hipertensivas específicas da gestação (SHEG), e diabetes *mellitus* gestacional (DMG) se destacam (BRASIL, 2022)

Diabetes Mellitus Gestacional

O DMG tem sido considerado uma preocupação crescente de saúde pública, afetando aproximadamente de 5 a 20% das gestações com prevalência crescente (ZHU *et al.*, 2016). Foi definida como qualquer intolerância à glicose com início ou reconhecimento durante a gravidez, associada a desfechos maternos e neonatais adversos, como parto cesáreo, macrosomia fetal, distocia de ombro e hipoglicemia neonatal (SCHNEIDER *et al.*, 2011).

O estado do DMG geralmente é transitório e a homeostase da glicose na maioria das vezes é restaurada logo após o parto. No entanto, espera-se que o diabetes tipo 2 (DM2) se desenvolva em 20 a 50% dessas mulheres dentro de 10 a 20 anos (PONZO *et al.*, 2018). Além disto, vale ressaltar que sua prole possui risco aumentado de 2 a 8 vezes

de desenvolver obesidade, síndrome metabólica, DM2 do que a prole de mulheres sem DMG (DAMM *et al.*, 2016).

Países em desenvolvimento, como o Brasil, o DMG apresenta alto custo financeiro para o governo, devido os casos de morbidade decorrente de suas complicações, por este motivo faz-se necessário o seguimento de todos os protocolos no acompanhamento pré-natal, com papel fundamental na prevenção e no diagnóstico, objetivando a antecipação do cuidado à saúde, de forma integral, e em tempo hábil, para reduzir os desfechos adversos da descompensação do DMG, otimizando a qualidade de vida durante e após a gestação (RUDGE *et al.*, 2013)

Fisiopatologia do DMG

O período gravídico saudável, de forma independente, está associado a mudanças marcantes na fisiologia glicêmica (CATALANO *et al.*, 2014). Há um aumento progressivo na resistência à insulina (RI), a partir de alterações hormonais e placentárias, incluindo hormônio lactogênio placentário humano (HPL), estrogênio, hormônio do crescimento, prolactina, hormônio liberador de corticotrofina, e progesterona (SWEETING *et al.*, 2022).

Além disto, alguns fatores podem contribuir com a fisiopatologia do DMG, como o excesso de peso (o aumento da adiposidade materna, promove RI, facilitando a lipólise, a hiperinsulinemia e hiperglicemia), e os níveis de ácidos graxos livres (através de mecanismos de feedback, parecem aumentar a RI, inibir a captação de glicose, e estimular a gliconeogênese hepática) (BOMBA-OPON *et al.*, 2006).

Entretanto, o diagnóstico do DMG ocorre quando há desordens adaptativas à gestação, podendo ocorrer devido a presença de fatores de risco, como o excesso de peso e níveis de ácidos graxos livres, citados anteriormente, que de forma associada elevam progressivamente a RI, e subsequentemente acarretando no aumento da hiperglicemia (MCLENNAN *et al.*, 2017). Vale ressaltar que este distúrbio metabólico está associado ao aumento da incidência de desfechos negativos para o feto e gestante (HOUTTU *et al.*, 2020)

No DMG ainda há modificações em diversos órgãos, um deles é o pâncreas, onde as células β -pancreáticas, versam com disfunção, seguindo com uma diminuição da liberação de insulina, contribuindo então para a hiperglicemia, gerando sobrecarga as células que passam a produzir uma maior quantidade de insulina complementar em

resposta a disfunção, visando o controle da glicemia, entretanto, essa compensação pode não ser suficiente, fazendo com que a hiperglicemia ocorra (PLOWS *et al.*, 2018).

Os transportadores de glicose sofrem então imprecisão em sua capacidade de sinalização, em especial o GLUT4 conhecido como transportador de glicose insulino-sensível, cujo papel é proporcionar a captação de glicose insulino-mediada em tecidos adiposo e muscular. Estas alterações possuem relação direta com a redução da sensibilidade insulínica, também, vale ressaltar a importância desse transportador para a placenta, tendo em vista sua capacidade de manutenção da homeostase glicídica, incluindo as células do estroma das vilosidades presente na placenta, sendo ambos envolvidos na fisiopatogênese do DMG (MENDONÇA *et al.*, 2022; MACHADO *et al.*, 2006).

Outro órgão que participa da fisiopatogênese do DMG é o fígado, que possui potencial em realizar a restauração da homeostase da glicose por meio de dois principais processos, a glicogênese e gliconeogênese, ambos estimulados pela insulina, porém no DMG o fígado tem sua funcionalidade afetada, principalmente este mecanismo glicogênio/glicose e insulina, isso porque as enzimas hepáticas passam a ser produzidas em maior quantidade (ALT-alanina aminotransferase, AST-aspartato aminotransferase e GGT-gama glutamiltransferase), estimuladas pelos processos subjacentes de inflamação e estresse oxidativo, que contribuem para a intensificação da RI, e consequentemente hiperglicemia (GUESTA *et al.*, 2015; PLOWS *et al.*, 2018; MENDONÇA *et al.*, 2022).

A placenta, outro importante órgão gestacional, que realiza trocas gasosas e também de nutrientes entre mãe e feto, ainda participa da síntese de hormônios que são imprescindíveis para desenvolvimento e manutenção do período gravídico saudável e fetal. A influência de hormônios considerados diabetogênicos, produzidos pela placenta, como o HPL, pode contribuir para estados de hiperglicemia, visando principalmente o fornecimento de glicose ao feto (REGINATTO, *et al.*, 2016).

Vale ressaltar que o quadro de RI, também pode ser intensificado por ERONs, e produtos de glicação avançada - AGEs assim como, por citocinas pró-inflamatória (IL-1, IL-6, TNF- α) (MENDONÇA *et al.*, 2022). Diante disto, esse desequilíbrio na homeostase de glicose, exerce danos nocivos a mitocôndria e ao DNA (ácido desoxirribonucleico), pois quanto existe glicose em excesso no organismo, mais ela se torna reativa, levando ao que chamamos de estresse carbonílico, o que se torna um meio oportuno para o aumento de danos estruturais e funcionais, contribuindo com os desfechos do DMG (HAJIFARI *et al.*, 2018).

Fatores de risco para o DMG

Seus fatores de risco ou de associação são bem documentados. A idade materna avançada traz tendências de resultados desfavoráveis, pois ao passar dos tempos, as células humanas perdem a capacidade de reparo e regeneração, e durante o período gravídico a demanda de síntese celular é maior, em que nesse momento aumentam as possibilidades de falhas metabólicas adaptativas (CAROLAN *et al.*, 2013).

O excesso de peso oriundo de uma ingestão alimentar maior que as necessidades, colabora para o balanço energético positivo. Ambas as condições, o excesso de peso e o consumo alimentar acima das necessidades energéticas (com alimentos fonte de carboidratos simples, gorduras *trans* e saturadas, e produtos ultraprocessados), podem ativar vias moleculares inflamatórias, contribuindo com a RI e hiperglicemia secundária (FREITAS, *et al.*, 2014). Outrossim, através de antecedentes familiares, é possível observar uma tendência a predisposições de DMG, com um risco aumentado de 5 a 10%, quando comparado a gestantes sem histórico familiar de DM2 (RACITI *et al.*, 2015).

Recentemente, foi observado que mudanças negativas na composição da microbiota intestinal, principalmente entre o 2º e 3º trimestres gestacionais, pode ocorrer através dos fatores supracitados, em que tem como capacidade desencadear respostas metabólicas importantes como quadros inflamatórios, hiperglicemia e RI. Este fenômeno pode ser descrito como disbiose, quando há um desequilíbrio entre bactérias benéficas e patogênicas. Diante disso, a perda da homeostase bacteriana, no intestino, pode promover um quadro de RI, em que pode comprometer o crescimento fetal, além de implicar na elevação dos ácidos graxos no organismo e hiperglicemia, sugerindo que a disbiose pode ser um importante fator de risco no desenvolvimento do DMG (LI *et al.*, 2021).

Disbiose e DMG

Frente ao cenário inflamatório encontrado, em que as bactérias patógenas, como as do filo *Parabacteroides*, *Prevotella*, *Haemophilus* e *Desulfovibrio* estão em maioria, a produção dos AGCC (ácido graxo de cadeia curta (propionato, acetato e butirato), é prejudicada, sendo eles valiosos no metabolismo glicídico (JANDHYALA *et al.*, 2015). Dessa maneira, a disbiose promove impactos sobre o DMG, tendo em vista que o desequilíbrio intestinal pode ocasionar importantes mudanças nas vias metabólicas, ampliando processos inflamatórios, viabilizando a RI e ativando células pró-inflamatórias através elevação de lipopolissacarídeos no intestino, em razão ao aumento da presença de bactérias supracitadas, consideradas patogênicas, oferta as condições necessárias para que

aconteça o aumento desfavorável da permeabilidade intestinal, afetando portanto sua integridade, uma vez que, essas vias podem ser reguladas pelo intestino (NATH *et al.*, 2018).

Microbiota Intestinal

O trato gastrointestinal aloja uma vasta população de microrganismos, como os fungos, bactérias, protozoários, que se denomina microbiota intestinal. É um micro-ecossistema cinético e está em simbiose com o seu hospedeiro, gerando benefícios em ambiente local, e sistêmico. (DORÉ *et al.*, 2010). Seu potencial efeito é maior *In loco*, pois são facilitadores da conversão e excreção de substâncias tóxicas, a exemplo de: nitrosaminas e aminas heterocíclicas (uma vez que, para serem reabsorvidas pelo fígado não pode se apresentar de forma conjugadas), além de fornecer enzimas específicas; sintetizar vitaminas hidro e lipossolúveis, como a vitamina K e do complexo B, essenciais para a saúde, e por fim na maturação e manutenção do sistema imunológico (DORÉ *et al.*, 2010; OZDAL *et al.*, 2016).

Diante disso, situações em que o equilíbrio de mutualidade entre a microbiota intestinal e o hospedeiro não estejam em harmonia, denomina-se disbiose, e tal condição acarreta em uma vasta gama de alterações metabólicas, que favorece o desenvolvimento da patogênese agudas ou crônicas, como o diabetes *mellitus* (DM) (MENDONÇA *et al.*, 2022). Isso ocorre devido ao aumento da presença de bactérias consideradas patogênicas presentes no intestino, apresentando um cenário pró-inflamatório intenso, por meio da multiplicação de inúmeras citocinas pró inflamatórias como o TNF- α , e ainda o aumento do estresse oxidativo o que acaba por influenciar negativamente na sinalização de insulina no organismo (PONZO *et al.*, 2019; HUANG *et al.*, 2021).

Apesar da microbiota ser dinâmica, o desenvolvimento da disbiose pode estar atribuído a múltiplos fatores, como a baixa ingestão de fibras, consumo alimentar monótono, uso de antibióticos e situações de estresse, além disso, no período da concepção ocorre outro fator de risco como as trocas entre a microbiota do progenitor e da progenitora, que podem influenciar a composição intestinal do feto, da mesma maneira no período gestacional, em que se é exposto a bactérias e metabólitos maternos intestinais, podendo perpassar a fase adulta do indivíduo. Mediante a isso, são inúmeras as condições de risco que têm contribuído para a disbiose, esse desequilíbrio pode então ocasionar a resistência insulínica, hiperglicemia e inflamação resultando ao DMG (CARDING *et al.*, 2015; ALMEIDA *et al.*, 2009).

Modulação da microbiota intestinal

Tendo em consideração que a disbiose tem sido identificada como fator de risco para DMG, tornou-se necessário a busca por estratégias capazes de promover eubiose, através da modulação da microbiota intestinal, a exemplo da utilização de probióticos, prebióticos e simbióticos (SOUZA *et al.*, 2021)

Probióticos e DMG

Os probióticos são microrganismos vivos, que conferem benefícios à saúde do hospedeiro, pois são capazes de melhorar o equilíbrio intestinal. (HILL *et al.*, 2014). Sua atuação na microbiota intestinal, apresenta efeitos imunomoduladores, capazes de traduzir sinais em respostas fisiológicas eficazes, por meio da atenuação da multiplicação das bactérias que causam danos. (QUIGLEY *et al.*, 2019). Com isso, estudos apontam atuação dos probióticos expressivamente na estabilização da mucosa intestinal, garantindo integridade nesses tecidos e nas junções de oclusão, a partir disso vias como a NF- κ B, se inibem, diminuindo o estresse oxidativo, que é bem relatado durante o DMG, e aumentando a atuação dos antioxidantes, através da expressão de enzimas como: CAT (catalase), SOD (superóxido dismutase) e GPx (glutathione peroxidase). (KIJMANAWAT *et al.*, 2018).

Seus benefícios dão-se através de mecanismo complexos, a exemplo do aumento de AGCC e peptídeos presentes no intestino como o GLP-1 e GLP-2, hormônio dependente de glicose, capaz de promover uma melhor sensibilidade insulínica e tolerância a glicose, com sua atividade semelhante ao glucagon, isso melhora a secreção insulínica, e glicose plasmática, atuando sobre o DMG (GOMES *et al.*, 2014).

Além da contribuição em atividades metabólicas, a microbiota intestinal tem um grande papel na imunidade do indivíduo, pois uma grande extensão de tecido linfático é presente nesta área, e ele que por sua vez apresenta a responsabilidade de comunicação e ativação do sistema imune, frente a microrganismos potencialmente patogênicos. E quando saudável, é capaz de estimular o aumento de secreção de citocinas anti-inflamatórias, a exemplo da interleucina 10 (IL-10), e o fator transformador de crescimento- β (TGF- β), reduzindo prejuízos oriundos de processos inflamatórios (FLESCH *et al.*, 2014).

O avanço do DMG despertou a investigação ao que se refere à via de tratamento complementar alternativo, seguro, por meio da suplementação alimentar. A combinação de cepas como *Lactobacillus* (*Acidophilus*, *Rhamnosus*) e *Bifidobacterium* (*Animalis*, *Lactis*), com 10^9 a 10^{10} UFC diariamente aproximadamente, foram capazes de atenuar

quadros inflamatórios e seus marcadores (proteína C reativa), metabolismo de glicose e da RI, atenuando ainda na composição corporal materna (ganho ou perda de peso), peso fetal e menor frequência de partos prematuros (HAJIFARAJI *et al.*, 2018; KARAMALI *et al.*, 2016).

Outro ponto muito discutido em relação aos probióticos é a possível capacidade de favorecer as junções moleculares. Vale ressaltar que, as proteínas de junção e adesão precisam estar íntegras, para favorecer um ambiente mais seguro, pois minimiza a possibilidade de patógenos ultrapassar tal barreira protetiva, e causar danos na microbiota do hospedeiro, e estudos demonstram que a suplementação de probióticos favorecem a síntese de tais proteínas no epitélio intestinal (KIJMANAWAT *et al.*, 2018).

O estudo de Wickens *et al.*, (2017), relata que em nível de prevenção do DMG, os probióticos reduziram a incidência e a taxa de recorrência da patologia. A suplementação foi feita com a bactéria *L. rhamnosus*, em cápsulas, em quantidades diárias de 6×10^9 UFC, e o grupo placebo com cápsulas de maltodextrina, as participantes precisavam estar entre 14-16 semanas de gestação. Já em nível de tratamento para o DMG, o estudo de Kijmanawat *et al.*, (2019), com 57 gestantes, a partir do 2º trimestre de gestação, sugere que a ingestão de probióticos contendo as bactérias *Bifidobacteria* e *Lactobacillus* aumenta a sensibilidade à insulina e reduz a glicose plasmática materna. Ademais, Babadi *et al.*, (2019), avaliou que o grupo com 24 gestantes, suplementadas com cepas, como: *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus fermentum* (2×10^9 UFC/g cada), por 6 semanas, diminuiu a expressão gênica do TNF- α e elevando a capacidade antioxidante total, comparado ao grupo controle.

Prebióticos e DMG

Outra fonte alternativa bastante auspiciosa na manutenção do equilíbrio da microbiota intestinal são os prebióticos, hidratos de carbono não digeríveis, como os oligossacarídeos e álcoois de açúcares, que tem por finalidade auxiliar no crescimento e retificação da atividade das bactérias benéficas no intestino grosso, auxiliando na saúde do intestino, onde a seletividade cometida para proliferação e atividade bacteriana, chegam a contender com as fibras pelo seu potencial em não somente em produzir, como também auxiliar na generalização de bactérias, como as cepas de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* (BERNAUD *et al.*, 2013).

Além do mais, possuem ações de fermentação, liberação de substâncias como os AGCC, e ativa mecanismos de controle de síntese e as atividades hormonais por meio

dos hormônios, como o GLP 1 (hormônio dependente de glicose), atenuando a redução do pH do epitélio intestinal, o que é desfavorável na proliferação do metabolismo bacteriano, em especial aos microrganismos patogênicos, melhorando, portanto, o perfil de microrganismos benéficos do intestino, como os *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, auxiliando em uma melhor na resposta glicêmica, otimizando o DMG (NATH *et al.*, 2018).

Dentre os mecanismos envolvidos na atuação dos prebióticos, um deles é o equilíbrio de atividade hormonal intestinal, em que promove a homeostase da microbiota e assim melhorando disbiose, mediante a síntese de alguns hormônios como o peptídeo-YY plasmático, hormônio dependente de glicose com semelhança ao glucagon. Ele impede o fígado de realizar gliconeogênese, atenuando a resposta insulínica (NATH *et al.*, 2018).

Os prebióticos são todos aqueles componentes alimentares não digeríveis pelas enzimas humanas, e sim pelas bactérias que compõem o TGI (BERNAUD *et al.*, 2013). Podendo ser ofertado como fibra alimentar. As fibras são divididas em grupamentos de acordo com a sua solubilidade, e estudos indicam que, as solúveis, como a inulina, pectinas e algumas hemiceluloses, tem maior potencial de chegar no cólon e ser fermentadas, para assim reduzir a resposta glicêmica, em especial a pós-prandial, podendo, também, ser justificado pela propriedade geleificante que retarda o esvaziamento gástrico. E de forma natural, está presente em frutas e vegetais, que segundo a FAO/OMS (2014), sugere 25g/dia ou por meio por meio de suplementos (psyllium, inulina, gomas), com evidências positivas com a suplementação entre o 2º e 3º trimestre gestacional (ALEXIOU *et al.*, 2008)

Simbióticos e DMG

Os simbióticos são produtos resultantes da junção entre os prebióticos e probióticos, conferindo benefícios à saúde quando combinados adequadamente, promovendo a ampliação dos microrganismos benéficos no intestino (QUIGLEY *et al.*, 2018). Sua atuação é majoritariamente dada pela “exclusão competitiva”, em que por meio de baixo pH intestinal, por produção de ácidos orgânicos, atenuam a proliferação dos microrganismos nocivos no corpo humano. Então garante as condições para eubiose, na qual os microrganismos benéficos terão maior probabilidade de consumir os substratos e se manter, conferindo então melhora na disbiose (FLESCH *et al.*, 2014).

A utilização desses produtos simbióticos, demonstraram capacidade de atuação em importantes marcadores de inflamação como a Proteína C Reativa (PCR), o que

explica o seu possível efeito anti-inflamatório, atenuando assim o estresse oxidativo, e a redução de citocinas pró-inflamatórias (IL-18) produzidas então pela liberação de AGCC, favorecendo o metabolismo de insulina e a homeostase de glicose por meio da integridade da microbiota intestinal, o que o torna importante na prevenção/tratamento do DMG (AHMADI *et al*, 2016; KARAMALI *et al*, 2018).

A literatura aponta que mulheres com DMG, com intervenção de 6 semanas, apresenta diferenças quando a suplementação ocorre apenas com um prebiótico – frutooligossacarídeos–FOS, e um probiótico –*Lactobacillus*–, em 10^9 e 10^{10} /UFC/g em comparação ao grupo placebo, em que se avaliou o índice de resistência e sensibilidade à insulina, nessa situação não mostrou alterações significativas, àquelas que suplementaram. Entretanto os benefícios se apresentam no metabolismo da insulina, quando o simbiótico apresenta múltiplas cepas, a exemplo de *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, e *Bifidobacterium bifidum*, em 10^9 /UFC/g, e sendo a inulina em 800mg (WAN *et al.*, 2022).

Mediante o contexto apresentado acima, necessita-se de mais investigações quanto ao que se refere a permeabilidade da microbiota intestinal materna e a utilização de prebióticos, probióticos e simbióticos, culminando na instalação do DMG e seus agravos (hiperglicemia, RI, estresse oxidativo e inflamação), o que torna necessário uma maior investigação e detalhamento dos estudos já disponíveis, de modo a contribuir para um maior conhecimento sobre a patologia e as possíveis terapêuticas complementares que proporcionem uma melhor qualidade de vida.

3. MÉTODOS

Foi realizada uma revisão sistemática, a qual considerou para a elaboração os princípios do instrumento Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), com diagrama de fluxo de seleção de artigos de quatro fases (**ANEXO 1**) (PAGE *et al.*, 2020). A estratégia de pesquisa foi organizada com base no modelo Population, Intervention, Comparison, Outcome (PICO) (SANTOS; PIMENTA; NOBRE, 2007). Esta revisão está cadastrada no PROSPERO (ID: 497162).

3.1 Estratégia de busca

Foi realizada uma busca em três bases de dados eletrônicas (Pubmed Central - PMC, Web of Science e Embase), de artigos publicados até outubro de 2023. Não foi utilizado filtros de busca, a exemplo, tipo de tipo artigos, data de publicação, tampouco o idioma. A estratégia de busca utilizou a base de dados PMC como referência. Os termos MESH utilizados foram: (Gestational Diabetes OR Gestational Diabetes Mellitus OR Pregnancy-Induced Diabetes OR Gestational hyperglycemia OR Pregnancy in diabetics OR Glucose intolerance in pregnancy OR Insulin Resistance in Pregnancy) AND (Probiotic OR Prebiotic OR Dietary Fiber OR Symbiotic OR Dietary Carbohydrates OR Resistant Starsh OR Lactobacillus rhamnosus OR Bifidobacterium OR Lactobacillus acidophilus OR Streptococcus thermophilus) AND (Inflammation OR Inflammation Mediators OR Tumor Necrosis Factor-alpha OR TNF-alpha OR interleukin 1 OR interleukin 6 OR IL-1B OR IL-6 OR NF-KB OR Insulin Resistance OR hyperglycemia OR Oxidative Stress OR Reactive Oxygen Species OR singlet oxygen OR superoxides OR peroxides OR hydroxyl radical OR hypochlorous acid OR Glycation End Products, Advanced OR Advanced Glycation End Product).

3.2 Critérios de elegibilidade

Foram considerados elegíveis os estudos que atenderam os seguintes critérios de inclusão: ensaios clínicos randomizados, cuja amostra fosse composta por gestantes com diagnóstico de DMG; suplementadas com prebióticos, probióticos ou simbióticos; independentemente da idade e classificação antropométrica, país, etnia e nível socioeconômico. Também, vale ressaltar que os desfechos de interesse dos estudos deveriam incluir dados sobre glicemia (glicemia em jejum – GJ; Hemoglobina glicada -

HbA1c; Insulina em jejum - IJ), ou resistência à insulina (Índice quantitativo de verificação de sensibilidade à insulina - QUICK; avaliação do modelo de homeostase para resistência à insulina - HOMA-IR), ou estresse oxidativo (Malonaldeído – MDA; Capacidade antioxidante total – CAT; Glutathiona - GSH) ou inflamação (IL-6; IL-10, PCR, Cathepsin D - CatD).

É conhecido que o diagnóstico de DMG depende da referência utilizada para definir sua identificação, atualmente, a mais aceita tem sido a de *International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups* (IADPSG, 2010), contudo, para a inclusão no presente estudo, considerou-se o diagnóstico de DMG com base nas definições adotadas pelos autores para os respectivos grupos de intervenção, delimitando-se de forma geral, alterações glicídicas idênticas aos critérios de diabetes mellitus franco, reconhecido entre a 24ª e 28ª semana gestacional.

Quanto aos critérios de exclusão, foram aplicados: Estudos com delineamento transversal ou longitudinal sem intervenção, mulheres diagnosticadas com DM (tipo 1, 2 ou outros tipos) antes da gestação, amostragem populacional de puérperas com histórico de DMG, e aqueles direcionados a gestantes sem a patologia.

Dois revisores independentes realizaram todas as etapas da revisão. Foram excluídos do estudo artigos duplicados ou que não atendiam aos critérios de inclusão. Os artigos cujo título e resumo sugeriam provável inclusão foram submetidos à etapa seguinte de avaliação, que consistiu na leitura do texto completo e na verificação de sua qualidade metodológica. Sempre que houve divergência entre os revisores sobre a elegibilidade do estudo, um terceiro revisor realizou a avaliação. Os dados extraídos dos artigos foram armazenados e sistematizados em planilha Excel® (Microsoft, Redmond, EUA).

3.3 Avaliação de qualidade do artigo

Para avaliação da qualidade dos artigos incluídos, foi utilizada a ferramenta de risco de viés da Cochrane Collaboration (**ANEXO 2**) apresentando 7 domínios, a serem avaliados: geração da sequência de randomização, sigilo da alocação, cegamento de participantes e equipe, cegamento na avaliação de desfecho, dados incompletos de desfechos, relato seletivo de desfechos e outras fontes de vieses, no qual classifica os

estudos como alto risco, risco indefinido e baixo risco (CARVALHO; SILVA; GRANDE, 2013).

4. RESULTADOS

Inicialmente, foram identificados 8.230 artigos elegíveis por meio de estratégia de busca utilizada nas bases de dados eletrônicas. Após triagem por dupla de revisores independentes, 8.179 artigos foram excluídos por título/resumo ou duplicação. Desta forma, 51 artigos foram considerados adequados para revisão de texto completo, dos quais 34 foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade, incluindo amostragem populacional de puérperas com histórico de DMG, estudos experimentais com animais, resultados pós-parto para mulheres grávidas que tiveram DMG, estudos que não utilizaram prebióticos como intervenção e estudos direcionados a mulheres sem a patologia. Assim, foram incluídas nessa revisão sistemática 17 ensaios clínicos randomizados (ECRs) (**Fluxograma 1**). Sobre a qualidade metodológica desses ECRs, houve predomínio de estudos com baixo risco (88,2%; (15/17)), entretanto, também foi possível identificar ECRs como de risco indefinido (5,8%; 1/17), assim como, com alto risco (11,7%; 2/17) (**Tabela 1**).

4.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS ESTUDOS

Com base na análise dos estudos incluídos, geograficamente, 82,3% (14/17) dos artigos foram realizados no oriente médio e 11,7% (2/17) no ocidente, entretanto 11,7% (2/17) não disponibilizou o dado para categorização. Com relação a idade cronológica materna, majoritariamente, a amostra populacional dos artigos foi composta por gestantes com idade entre 19 – 34 anos (88,2%; 15/17), entretanto, cerca de 11,7% (2/17) recrutou gestantes com idade ≥ 35 anos (KARAMALI *et al.*, 2017).

A respeito da idade gestacional, predominantemente, os estudos (58,8%, 10/17) incluíram gestantes entre 24 e 28 semanas. Em relação às intervenções, 11,7% (2/17) dos ECRs investigaram os efeitos de simbióticos nos desfechos do DMG; 23,5% (4/17) de prebióticos e 70,5% (12/17) de probióticos (**Tabela 1**).

4.2 SIMBIÓTICOS

Unanimemente, os ECRs associaram o uso de formulações probióticas (compostas por 4-5 cepas) às fibras solúveis (inulina e frutooligossacarídeos) por um período de 6 semanas, impactando positivamente na redução de marcadores de estresse oxidativo (MDA) e inflamatório (PCR), assim como, no aumento das enzimas antioxidantes (CAT) (KARAMALI *et al.*, 2017; NABHANI *et al.*, 2018). Entretanto, não foi possível observar atenuação nos parâmetros glicídicos (GJ e IJ) (NABHANI *et al.*, 2018).

4.3 PROBIÓTICOS

Todos os 11 estudos realizaram combinações probióticas, isto é, combinações de 2-6 cepas de bactérias. Destas 18,1% (2/11) associada a suplementação com micronutrientes (Vitamina D e Selênio), e/ou ácido graxo de cadeia média - AGCM. O período de intervenção transcorreu entre 2-8 semanas, sendo a oitava semana o tempo de exposição menos comum entre os estudos avaliados. Ademais, em relação ao gênero das bactérias, os *Lactobacillus* foram utilizados em 100% (11/11) dos ECRs. Cerca de 18,1% (2/11) utilizaram uma quantidade inferior a 10^9 UFC.

A suplementação probiótica apresentou efeitos positivos na redução da glicemia em jejum (GJ) em 63,6% (7/11) dos ECR, de forma significativa (KIJIMANAW *et al.*, 2019; BADEHNOOSH *et al.*, 2018; KARAMALI *et al.*, 2016; BABADI *et al.*, 2019; AMIRANI *et al.*, 2022; JAMILIAN *et al.*, 2019; KIJIMANAW *et al.*, 2018).

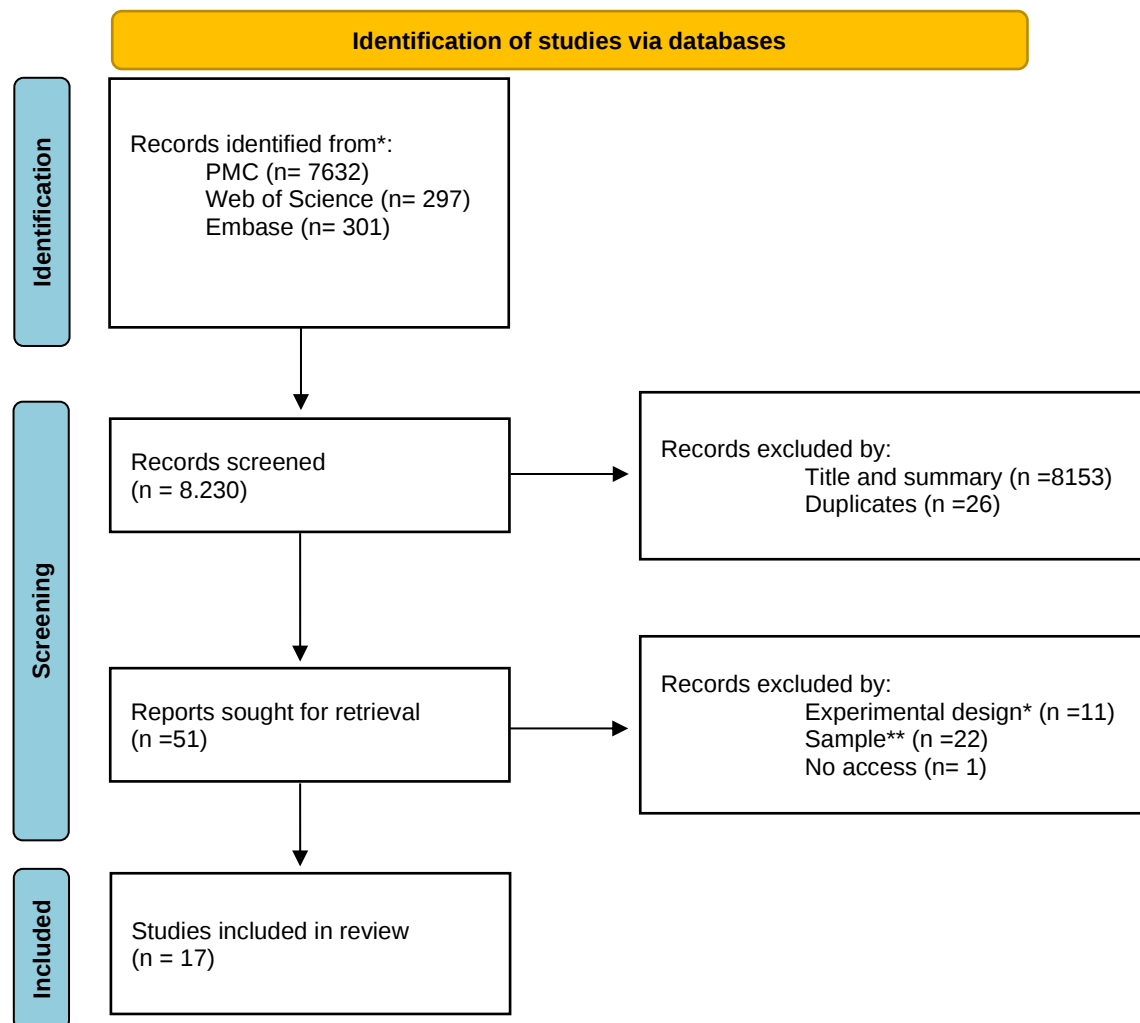
Ademais, a inflamação e estresse oxidativo também foram reduzidos significativamente, sendo constatado a redução na concentração plasmática de PCR (JAFANERJAD *et al.*, 2016; BADEHNOOSH *et al.*, 2018); MDA, relação MDA/CAT (BADEHNOOSH *et al.*, 2018); TNF- α (HAJIFARAJI *et al.*, 2018; JAFANERJAD *et al.*, 2016); e IL-6 (JAFANERJAD *et al.*, 2016).

4.4 PREBIÓTICOS

Dentre os 4 ECRs que avaliaram os efeitos dos prebióticos, 25% (1/4) avaliou a suplementação do alto teor de carboidratos complexos (ATCC - 29,3g/dia); 25% (1/4) de Xilooligossacarídeo (XOS - 4g/dia) e 50% (2/4) de fibra alimentar (9,5g/dia). Todos os estudos mantiveram a intervenção por um período que variou de 6-12 semanas.

Foi possível constatar efeito positivos quanto a redução de marcadores inflamatórios (PCR e IL-6); e aumento da CAT (JAWORSKY *et al.*, 2023; LI *et al.*, 2023). Houve também atenuação de parâmetros glicídicos e insulinêmicos (GJ e HbA1c) (HERNANDEZ *et al.*, 2015), entretanto um único estudo não demonstrou alterações significativas sobre a glicemia em comparação ao placebo (ZHANG *et al.*, 2021).

Fluxograma 1. Utilizado para sistematização de qualificações do PRISMA (2020).



*They are grouped into experimental and prebiotics;

**They are grouped into patients who did not have gestational diabetes mellitus and with a post-gestational sample

Tabela 1. Síntese qualitativa dos resultados obtidos em estudos sobre a suplementação de simbióticos, probióticos e prebióticos, na modulação da microbiota intestinal em gestantes com DMG.

30

Fonte	Risco de viés global	População, delineamento	Amostra (n)	Tratamento	Dose/duração	Idade gestacional (média±DP)	Peso Gestacional (média±DP)	Idade gestante (média±DP)	Desfecho	Principais resultados
Simbióticos										
Karamali, <i>et al.</i> , 2017	Baixo risco de viés	Irã, ECR duplo cego	I: 30 DMG C: 30 DMG	I: L. Acidophilus cepa T16 + L. casei cepa T2 + B. Bifidum cepa T1 + Inulina C: Celulose	I: 2×10 ⁹ UFC/ (cada) + 800mg de inulina / 6 semanas C: 1 cápsula / 6 semanas	I: 39,4 ± 1,5 semanas C: 39,0 ± 1,1semanas	I: 74,7 ± 10,5kg C: 73,1 ± 5,8kg	I: 39,4 ± 1,5 anos C: 39,0 ± 1,1 anos	Estresse oxidativo, Inflamação.	A I ↓ PCR (− 1.9±4.2 vs. + 1.1±3.5 mg/L; <i>p</i> =0.004); e MDA (− 0.1± .6 vs. 0.3 ± 0.7 μmol/L; <i>p</i> = 0.02), enquanto ↑ CAT (70.1±130.9 vs. −19.7±124.6 mmol/L; <i>p</i> = 0.009), GSH (28.7±61.5 vs. −14.9±85.3 μmol/L; <i>p</i> = 0.02), comparado ao C.
Nabhani, <i>et al.</i> , 2018	Baixo risco de viés	Irã, ECR duplo cego	I: 45 DMG C:45 DMG	I: L. Acidophilus + L. Plantarum + L. Fermentum + L. Gasseri + FOS C: Placebo (lactofem)	I: 5×10 ¹⁰ UFC +1,5×10 ¹⁰ UFC +7×10 ⁹ UFC +2×10 ¹⁰ UFC + 38,5mg / 6 semanas C: 1 cápsula / 6 semanas	I: 24 e 28 semanas C: 24 e 28 semanas	I:69±12,8kg C: 72,1±10,7kg	I: 29,4±5,8 anos C: 30,3±5,6 Anos	Glicemia e Estresse oxidativo	A I não apresentou diferença em GJ e IJ (<i>p</i> >0,05), em comparação ao C. Entretanto, no perfil lipídico o I teve ↑ HDL-c (47±11 vs. 44.8±12.3; <i>p</i> <0.05) e CAT (1.3±0.2 vs. 1.3±0.2; <i>p</i> <0.05), comparado ao C.
Probióticos										
Kijmanaw, <i>et al.</i> , 2019	Baixo risco de viés	Tailandia, ECR duplo cego	I: 28 DMG C: 29 DMG	I: L. Acidophilus + B. Bifidum C: Gelatina	I: 1x10 ⁶ UFC (cada) / 4 semanas C: 1 cápsula / 4 semanas	I: 27,29±2,42 semanas C:27,97±2,54 semanas	I: 63,49±10,75 kg C: 62,88±9,33 kg	I: 32,50±5,02 anos C: 30,72±5,05 anos	Glicemia	A I ↓ GJ (0,68±5,88 vs. 4,620±7,78 mg/dL; <i>p</i> =0,034); IJ (1,11±1,71 vs. 3,77±1,70 mUI/L; <i>p</i> =0,001) e HOMA-IR (0,25±0,37 vs. 0,89±0,46; <i>p</i> =0,001) comparado ao C.
Badehnoosh, <i>et al.</i> , 2018	Baixo risco de viés	Irã, ECR duplo cego	I:30 DMG C: 30 DMG	I:L. Acidophilus + L. Casei + B. Bifidum C: Amido	I: 2×10 ⁹ UFC (cada) / 6 semanas C: 1 cápsula de placebo / 6 semanas	I: 24 e 28 semanas C: 24 e 28 semanas	-	I: 18-40 anos C: 18-40 anos	Glicemia, inflamação e Estresse oxidativo.	A I ↓ GJ (-5,3±6,7 vs. 0,03±9,0 mg/dL; <i>p</i> =0,01); PCR (−2,2±2,7 vs. 0,5±2,4 μg/mL; <i>p</i> <0,001); MDA (−0,1±0,8 vs. 0,5±1,5μmol/L; <i>p</i> =0,03); e relação MDA/CAT (−0,0003±0,0008 vs. 0,0009±0,002; <i>p</i> =0,004), enquanto ↑ CAT (65,4±103,3 vs. −37,2±143,7 mmol/L; <i>p</i> =0,002), comparado ao C.

Karamali, <i>et al.</i> , 2016	Baixo risco de viés	Irã, ECR duplo cego	I: 30 DMG C: 30 DMG	I: <i>L. Acidophilus</i> + <i>L. Casei</i> + <i>B.</i> <i>Bifidum</i> C: Celulose	I: 2×10 ⁹ UFC (cada) / 6 Semanas C: 1 cápsula/ 6 semanas	I: 24 e 28 semanas C: 24 e 28 semanas	I: 76,5 ±11,2kg C: 73,0 ± 8,9kg	I: 31,8 ± 6,0 anos C: 29,7 ± 4,0 anos	Glicemia e Perfis lipídicos	A I, ↓ GJ (−9.2±9.2 vs. 1.1±12.2 mg/dL; $p < 0.001$), insulina (−0.8±3.1 vs. 4.5±10.6 μIU/mL; $p=0.01$), HOMA-IR (−0.4±0.9 vs. 1.1±2.5; $p=0.003$), TG (−1.6 ± 59.4 vs. 27.1 ± 37.9; $p=0.03$) e de VLDL-c (−0.3±11.9 vs. 5.4±7.6 mg/dL; $p=0.03$), comparado ao C.
Hajifaraji, <i>et al.</i> , 2018	Baixo risco de viés	Irã, ECR duplo cego	I: 29 DMG C: 27 DMG	I: <i>L. Acidophilus</i> LA-5 + <i>B. BB-12</i> + <i>S. Thermophilus</i> + <i>L. Delbrueckii</i> <i>Bulgaricus</i> C: Placebo	I: 4×10 ⁹ UFC (cada) / 4 semanas C: 1 cápsula de placebo / 4 semanas	I: 24 e 28 semanas (+6 dias) C: 24 e 28 semanas (+6 dias)	I: 83,3±12,1 kg C: 78,7±11,1 kg	I: 28,1±6,25 anos C: 26,5±5,24 anos	Inflamação e Estresse oxidativo	O I ↓ PCR (−0,704±0,6 vs. 0,823±0,9 μg/mL; $p=0.364$); enquanto ↓ TNF-α (− 0,04±0,10 vs. 0,38±0,12 pg/mL; $p=0,009$); IL-6 (−0,42±0,62 vs. −0,53±0,73; $p=0,915$ pg/mL), comparado ao C.
Babadi, <i>et al.</i> , 2019	Baixo risco de viés	Irã, ECR duplo cego	I: 24 DMG C: 24 DMG	I: <i>L. Acidophilus</i> + <i>L. casei</i> + <i>B.</i> <i>Bifidum</i> + <i>L.</i> <i>Fermentum</i> C: Amido de milho (LactoCare)	I: 2×10 ⁹ UFC (cada) / 6 semanas C: 1 cápsula / 6 semanas	I: 24 e 28 semanas C: 24 e 28 semanas	I:70,1±5,2kg C:70,8±7,3kg	I: 28,8±4,3 anos C: 29,0±4,2 anos	Glicemia e Estresse oxidativo e Inflamação	A I ↓ GJ (−3,43 mg/dL; IC95% −6,48, 0,38; $p=0,02$); insulina (−2,29 IU/mL; IC95% −3,60, −0,99; $p= 0,001$) e HOMA-IR (−0,67; IC95% −1,05, −0,29; $p=0,001$), enquanto ↑ QUICK (0,009; IC95% 0,004, 0,01; $p= 0,001$) comparado ao C.
Yefet, <i>et al.</i> , 2022	Risco indefinido	Israel, ECR duplo cego	I: 41 DMG C: 44 DMG	I: <i>B. Bifidum</i> + <i>B.</i> <i>Lactis</i> + <i>L.</i> <i>Acidophilus</i> + <i>L.</i> <i>Paracasei</i> + <i>L.</i> <i>Rhamnosus</i> + <i>S.</i> <i>Thermophilus</i> C: Placebo	I: 2 cápsulas com 6×10 ⁹ UFC / 2 semanas C: 2 cápsulas de placebo / 2 semanas	-	-	I: 33,8 ± 4,4 anos C: 32,7±5,1 anos	Glicemia	A I não foi capaz de afetar a glicemia, não havendo diferença na glicemia quando comparado ao C.

Jafarnejad <i>et al.</i> , 2016	Baixo risco de viés	Irã, ECR duplo cego	I: 41 DMG C: 41 DMG	I: VSL#3 probiótico C: Celulose microcristalina	I: $112,5 \times 10^9$ UFC / 8 semanas C: 1 cápsula 40 mg / 8 semanas	I: 26,4 semanas C: 26,6 semanas	I: 72,9±6,6kg C: 73,3±8,6kg	I: 32,4±3,1 anos C: 31,9±4,0 anos	Glicemia e Inflamação	A I ↓ Insulina (−2.5±5.1 vs. 3.6±5.5 μIU/mL; $p=0,04$); HOMA-IR (−0.6±1.4 vs. 0.5±1.2; $p=0,03$); HbA1c (−0.1±0.2 vs. 0.08±0.2 %; $p=0,44$); IL-6 (−0.44±0.5 vs. 0.33±0.42 pg/mL; $p=0,04$); TNF-α (−0.62±1.0 vs. 0.45±0.8 pg/mL.; $p=0,04$); PCR (−796.0±1087.2 vs. 975,3±1121,2 ng/mL; $p=0,03$), comparado ao C.
Neda, <i>et al.</i> , 2015	Baixo risco de viés	Irã, ECR duplo cego	I: 32 DMG C: 32 DMG	I: L. Acidophilus LA-5 + B. BB-12 + S thermophilus STY-31 +L. Delbrueckii , Bulgaricus LBY 27 C: Dextrose	I: 4×10^9 UFC (cada) / 8 semanas C: 1 cápsula / 8 semanas	I: 24 e 28 semanas C: 24 e 28 semanas	I: 83,27±12,06kg C: 78,67±11,09kg	I: 28,14±6,24 anos C: 26,48±5,23 anos	Glicemia	A I ↓ IJ (−0.80±0.56 vs. 0.52±0.49 μIU/ml; $p=0,08$); HOMA-IR (−0.40±0.13 vs. 0.01±0.12; $p=0,03$); enquanto ↑ QUICK (0.008±0.003 vs. 0.002±0.002; $p=0,16$); GJ (−15.27±1.83 vs. −7.30±3.04 mg/dL; $p=$ 0.02), comparado ao C.
Amirani, <i>et al.</i> , 2022	Baixo risco de viés	Irã, ECR duplo cego	I: 30 DMG C: 30 DMG	I: Selênio +L. Acidophilus +B. Bifidum +B. Lactis +B. Longum C: Amido	I: 200 μg/dia de selenio + 2×10^9 UFC / 6 semanas C: 1 cápsula de amido / 6 semanas	-	I: 74,5 ± 12.7kg C: 72.1 ± 10.9kg	I: 27,1±5,8 anos C: 28,6±3,8 anos	Glicemia	A I ↓ a GJ (−4,5±5,8 vs. −1,2±4,3 mg/dL; $p=0,004$); insulina (−1,4±1,7 vs. −0,2±1,1 μUI/mL; $p= 0,002$); HOMA-IR (−1,4±1,7 vs. −0,2±1,1 μUI/mL; $p= 0,002$), TG (−16,6±44,4 vs. 14,9±26,4 mg/dL; $p=0,005$), o CT (−24,2±29,2 vs. 4,5±18,7 mg/dL; $p=0,001$) e o LDL-c (−20,8±30,8 vs. −0,2±16,8 mg/dL; $p= 0,006$), comparado ao C.
Jamilian, <i>et al.</i> , 2019	Baixo risco de viés	Irã, ECR duplo cego	I1: 30 DMG I2: 29 DMG C: 28 DMG	I1: Vitamina D I2: L. Acidophilus + B. Bifidum +L. Ruteri +L. Fermentum C:Parafina e Amido	I1: 50.000 UI D3 /6 semanas I2: 8×10^9 UFC (cada) / 6 semanas C: 1 cápsula / 6 semanas	I1: 24 e 28 semanas I2: 24 e 28 semanas C: 24 e 28 semanas	I1: 71,9±12,1kg I2: 70,0 ± 12,1kg C: 72,0 ±7,7kg	I1: 28,9±6,1 anos I2: 31,2 ±5,9 anos C: 29,9± 3,7 anos	Glicemia e Estresse oxidativo e Inflamação	A I1 ↓ GJ (−10,99 mg/dL; IC95% −14,26, −7,73; $p<0,001$), insulina (−1,95 μIU/mL; IC95%, −3,05, −0,84; $p=0,001$) e HOMA-IR (−0,76; IC95%, −1,06, −0,45; $p<0,001$), enquanto ↑ o QUICK (0,01; IC95% 0,008, 0,03; $p=0,001$), comparado ao I2 e C.

Mokkala, <i>et al.</i> , 2022	Baixo risco de viés	Finlândia, ECR duplo cego	I1: 110 DMG I2: 109 DMG I3: 110 DMG C: 110 DMG	I1: AG w-3 (DHA EPA+ DPA) + C: AGCM (AC. Cáprico + AC. Caprílico) I2: Probióticos (L. Rhamnosus HN001 e Bifidobacterium Animalis) + C: Celulose microcristalina I3: I1+ I2 C: AGCM (AC. cáprico + AC. caprílico) + Celulose microcristalina.	I1: Cápsula 2,4g (1,9 g DHA + e 0,22g EPA + 0,28g DPA) + C: Cápsula de 2,4g AGCM (54,6% e 40,3%) / 8 semanas I2: 2x10 ¹⁰ UFC (cada) + C: 1 cápsula /8 semanas I3: I1 + I2 / 8 semanas C: 1 Cápsula / 8 semanas	24 e 28 semanas	-	I1: 30,4±4,8 anos I2: 30,8±4,8 anos I3: 30,8±4,6 anos C: 30,4±4,1 anos	Inflamação	As concentrações de CatD ↓ I1 (37,8±121,5; <i>p</i> =0,004) e I2 (-41,5±105,6; <i>p</i> < 0,001), mas não no I3 (-13,4±161,9; <i>p</i> = 0,434) e nem no C (-1,4 ± 125,9; <i>p</i> = 0,901).
Prebióticos										
Jaworsky, <i>et al.</i> , 2023	Baixo risco de viés	Nevada, ECR duplo cego	I: 20 DMG C: 18 DMG	I: Fibra alimentar C: Aconselhamento nutricional	I: 1 xícara de frutas/12 semanas C: 12 semanas	I: 24 e 28 semanas C: 24 e 28 semanas	I: 93,8±15kg C: 92,9±19,9kg	I: 34 ± 4 anos C: 32 ± 6 anos	Estresse oxidativo e inflamação	A I ↓ IL-6 (26±13,8 vs. 34,6±12,2 pg/mL; <i>p</i> =0,03); PCR (3,8±0,7 vs. 4,2±1,2 mg/L; <i>p</i> =0,24), enquanto CAT ↑ (6,3±3,8 vs. 3,8±3,5 μmol/L; <i>p</i> =0,001).
Hernandez, <i>et al.</i> , 2015	Alto risco de viés	ECR	I1: 6 DMG I2: 6 DMG	I1: Dieta BTCC I2: Dieta ATCC	I1: Dieta BTCC / 6-7 semanas I2: Dieta ATCC / 6-7 semanas	I1: 30-37 semanas I2: 30-37 semanas	I1: 91,2±5,8kg I2: 86,5±5,1 kg	I1: 30 ± 1 anos I2: 28±2 anos	Glicemia e inflamação	A I2 ↓ Glicose (75±2 vs. 86±3 mg/dL; <i>p</i> =0,03); Insulina (21±4 vs. 29±5); HOMA-IR (4,0±0,8 vs. 6,1±1,0); IL-6 (1,12±0,12 vs. 0,76±0,12), comparado a I1.

Zhang, <i>et al.</i> , 2021	Baixo risco de viés	Zhejiang, ECR	I: 56 DMG C: 56 DMG	I: Fibra alimentar C: Dieta convencional	I: 9,5g de aveia soja, milho e trigo / 8 semanas C: Dieta convencional / 8 semanas	I: 26,3±1,9 semanas C: 26,3±1,9 semanas	-	I: 33,4±4,4 anos C: 33,9±4,1 anos	Glicemia	A I não foi capaz de afetar a GJ, não havendo diferença na glicemia quando comparado ao C. (5,18±0,56 vs. 5,0±0,48; $p>0,05$)
Li, <i>et al.</i> , 2023	Alto risco de viés	ECR duplo cego	I: 8 DMG C: 8 DMG	I: XOS C: Placebo	I: XOS 4 g/d / 8 semanas C: 1 cápsula de placebo / 8 semanas	-	-	-	Glicemia	A I ↓, ($p < 0,05$) IJ, HbA1c e HOMA-IR, e ↑ Bifidobacterium, ($p < 0,05$) os níveis séricos de IL-15, LPS e ligantes NKG2D

DMG: Diabetes Mellitus Gestacional; ECR: Ensaio clínico randomizado; I: Intervenção; C: Controle; UFC: Unidade formadores de colônia; PCR: Proteína C Reativa; MDA: Malonaldeído; CAT: Capacidade de antioxidante total; GSH: Glutathione; QUICK: Índice quantitativo de verificação de sensibilidade à insulina; HOMA-IR: A avaliação do modelo de homeostase para resistência à insulina; TNF- α : fator de necrose tumoral alfa; HDL-c: colesterol lipoproteína de alta densidade; VLDL-c: Colesterol lipoproteína de muita baixa densidade; GJ: Glicemia de jejum; L: Lactobacilos; IJ: Insulina plasmática em jejum; CT: Colesterol total; DHA: ácido docosahexaenóico; EPA: Ácido eicosapentaenóico; DPA: ácido docosapentaenóico; AG: Ácidos graxos; XOS: Xilooligossacarídeo; ATCC: Alto teor de carboidratos complexos; BTCC: Baixo teor de carboidratos complexos; IC: intervalo de confiança; S: Streptococcus; AC: Ácido; Vs: Versus; D3: colecalciferol; HbA1c: Hemoglobina glicada; IL-15: Interleucina 15; IL-6: Interleucina 6; LPS: Lipopolissacarídeo; NKG2D: intestinal barrier and natural killer receptor G2; FOS: Fruto-oligossacarídeos; CatD: CatepsinaD

5. DISCUSSÃO

Nesta RS, a suplementação com probióticos, mostraram-se eficazes na modulação da composição da microbiota intestinal e na redução dos efeitos metabólicos negativos associados à redução de espécies patogênicas. Estudos revelaram que a combinação de múltiplas cepas (com ênfase no gênero *Lactobacillus*, o mais utilizado), foi uma importante estratégia no DMG, impactando na redução da glicemia, marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo. Sobre os prebióticos, os estudos incluídos nesta RV, em suma maioria, utilizaram fibras solúveis como intervenção, onde mostraram-se eficientes na redução da inflamação, glicemia e insulina materna. Quanto aos simbióticos, unanimemente, os artigos utilizaram fibras solúveis associadas aos probióticos. Ainda que pouco compreendida, tal combinação mostrou-se capaz de potencializar o tempo de sobrevivência e proliferação de bactérias benéficas no trato gastrointestinal de gestantes.

Diante disso, os resultados desta presente RS identificou que, a suplementação com prebióticos, probióticos e simbióticos otimizou a modulação da microbiota intestinal em gestações com DMG, de forma segura, para o binômio materno-fetal, com impacto positivo na atenuação de parâmetros glicídicos, nos biomarcadores inflamatórios e de estresse oxidativo.

Corroborando tal achado, a respeito da suplementação de probiótico, Firouzi et al. (2017), observaram que a suplementação com múltiplas cepas, foi mais efetiva na redução da HbA1c e IPJ, quando comparada com a cepa isolada, sendo os gêneros *Lactobacillus Acidophilus*, *Bifidobacterium Bifidum* e *Lactobacillus Casei* os mais utilizados, com dose de 10^{10} /UFC. Enquanto isto, Jafanjerad et al. (2016), constataram mudanças significativas nos níveis de HbA1c e HOMA-IR, na dose 10^9 /UFC.

Estudos evidenciam que a utilização de probiótico podem aumentar os níveis de AGCC (substrato energético para colonócitos) a exemplo do butirato, podendo diminuir a RI, e aumentar alguns peptídeos intestinais, como o GLP-1 (importante regulador dos níveis de glicose), otimizando a sensibilidade à insulina e tolerância a glicose, além de uma melhor resposta glicêmica, sendo fundamental no equilíbrio da microbiota e integridade de seus tecidos, a partir da atenuação/supressão da via de expressão NF- κ B (SHYANGDAN et al., 2011; KIJMANAWAT et al., 2019; PAUL et al., 2022).

Adicionalmente a isto, estudos sugerem que para melhores resultados, deve-se existir uma ampla variedade de cepas (≥ 4), pois dessa forma, poderá haver melhor promoção de benefícios ao hospedeiro, na qual as bactérias poderão atuar em diferentes

segmentos, e que suas dosagens estejam na casa dos bilhões de UFC (LI *et al.*, 2021). Dessa forma, os resultados dos ensaios clínicos podem depender da concentração utilizada para garantir a biodisponibilidade/ação da cepa, visto que se a intervenção tiver uma baixa variabilidade e concentração das cepas, as chances delas se fixarem no intestino são reduzidas, visto que durante o processo de digestão ocorre uma grande perda (FAO/OMS, 2006).

Em relação aos prebióticos, Megur *et al.* (2022), constataram que a administração de 15g por dia de FOS durante 1 semana de intervenção, apresentava eficiência não apenas na modulação e estabilização da microbiota do hospedeiro, mas também na modulação de muitos mecanismos relacionados ao desenvolvimento e suas consequências metabólicas do diabetes e da obesidade. Através de suas propriedades bifidogênicas, foi possível avaliar que ele é melhor aproveitado pelas Bifidobactérias, diminuindo assim os *Bacteróides*, *Fusobacterium* e *Clostridium*. Devido a essa e outras características, os prebióticos são considerados, também, um ingrediente alimentar funcional, capaz de melhorar as condições de saúde, incluindo a redução dos níveis glicêmicos. Em contrapartida, a inulina (10g/8 semanas) utilizada como prebiótico, não mostrou quaisquer efeitos significativos sobre a glicemia, no entanto, foi observada uma diminuição nas concentrações plasmáticas de triglicerídeos (MEGUR *et al.*, 2022).

Desta forma, observar que os prebióticos apresentam capacidade de promover o crescimento de microrganismos intestinais e manutenção da homeostase da glicose, considerados componentes alimentares não digeríveis, na qual conferem benefícios à saúde do hospedeiro, por estimularem seletivamente a proliferação ou atividade de populações de bactérias desejáveis, sendo dividido como fibras solúveis e insolúveis (MATTILA-SANDHOLM *et al.*, 2002).

Ademais, no processo de fermentação, as fibras são metabolizadas por bactérias para produzir AGCC, como acetato, propionato e butirato (WANG *et al.*, 2023). Tais AGCC não só fortalecem a barreira intestinal e contribuem para a integridade de seu revestimento, como também exercem efeitos anti-inflamatórios capazes de modular o sistema imunológico local, estando associados ainda a uma maior sensibilidade à insulina e melhor absorção de glicose pelos tecidos, através de múltiplos mecanismos, sendo um deles a inibição do fator de transcrição NF- κ B (PADRO *et al.*, 2019). Além do mais, as fibras solúveis quando entram em contato com a água, no processo de digestão, formam um gel viscoso capaz de retardar o esvaziamento gástrico, o que significa que os alimentos são digeridos mais lentamente. Isso resulta em uma liberação mais gradual de glicose na

corrente sanguínea, evitando picos rápidos e excessivos nos níveis de glicose (WANG *et al.*, 2023). Bem como as insolúveis, na qual retardam a digestão, de modo que dificultam a hidrólise dos carboidratos, visto que elas, principalmente, dificultam o reconhecimento da enzima com o substrato (MELLO *et al.*, 2009).

Além disso, fibras solúveis podem alterar a produção do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1), que é um hormônio intestinal envolvido no metabolismo da glicose, assim como, inibir a ação das enzimas Dipeptidil peptidase-4 (DPP-4), e alfa-amilase, no qual diminui a digestão de carboidratos, e consequentemente os níveis séricos de glicose (GOMES *et al.*, 2014). De forma a ratificar a utilização de pre e probióticos, agora de forma associada (simbióticos), Saad (2006), corroborando os nossos achados, relatou que a utilização de simbióticos, pode ser potencializada, pois resulta em uma vantagem competitiva para os probióticos, visto que ao se fixar no trato gastrointestinal, terá também o substrato.

Sobre a caracterização amostral dos ECR, majoritariamente, as gestantes recrutadas apresentaram baixo risco quanto a idade cronológica (>19 anos e ≤ 35 anos), somente dois estudos incluíram gestantes adolescentes e acima de 35 anos, consideradas como de alto risco gestacional (BADEHNOOSH *et al.*, 2018; KARAMALI *et al.*, 2017). A literatura indica que a gestação na adolescência (≤ 19 anos) ou de forma tardia (≥ 35 anos), estão associados com o aumento dos riscos gestacionais (incluindo o diagnóstico de DMG) e fetais (FLORES *et al.*, 2023).

Mulheres com idade avançada enfrentam naturalmente mudanças fisiológicas que podem influenciar o metabolismo e a resposta à insulina, tornando-as mais propensas ao desenvolvimento do DMG. Além disso, a probabilidade de mulheres mais velhas já apresentarem fatores de risco pré-existentes, como obesidade e resistência à insulina, pode aumentar ainda mais o risco de DMG durante a gravidez. Tal associação está relacionada a complicações obstétricas, como a pré-eclâmpsia, e ao aumento do risco de cesariana devido a complicações como macrossomia fetal, além do risco aumentado de desenvolver diabetes tipo 2 pós gestação (ALVES *et al.*, 2018). Portanto, é necessário o manejo adequado, a fim de garantir a integralidade do cuidado, visto que a mulher com DMG, carece de uma atenção pré-natal especializada, fundamental para minimização de maiores prejuízos (BARROS *et al.*, 2019).

Finalmente, diante dos riscos que o DMG pode gerar ao binômio mãe e filho, estimula-se que sejam adotados os critérios da IADPSG para rastreamento e diagnóstico deste agravo, visto que foram desenvolvidos com base em uma análise aprofundada da

pesquisa científica existente, sendo considerado o método de classificação mais indicado na detecção do DMG (METZGER, 2010). Isso é importante para garantir a padronização no diagnóstico durante o pré-natal para identificação do risco de DMG. Além de ajudar a garantir uma abordagem consistente em todo o mundo, independentemente do local em que uma gestante seja atendida, e que durante o pré-natal, a triagem seja realizada para a averiguação se a respectiva gestante não apresentava DM2 pré-existente, no qual foi subnotificada (SWEETING *et al.*, 2010; METZGER, 2010).

A RS com metanálise, na qual avaliou a suplementação probiótica em mulheres com DMG, realizada por PAN *et al.*, (2017), teve sua predominância das cepas *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, com dose de 10^9 UFC, no qual observou uma redução significativa na IJ e em HOMA-IR, entretanto, esta não exerceu influência considerável na GJ. Ademais, na literatura, diversas RS tratam a respeito do benefício da suplementação prebiótica no DMG. Segundo MOTA *et al.*, (2020) a inulina mostrou ser a melhor indicação de suplementação prebiótica, seja na forma isolada, ou em combinação com outros prebióticos, reduzindo significativamente HbA1c e GJ. Quanto as intervenções simbióticas, ZHOU *et al.*, (2021) observou que esta melhora o metabolismo da glicose, a capacidade anti-inflamatória e estresse oxidativo em pacientes com DMG, controlados por dieta.

Quanto às limitações da presente RV, não é possível concluir quais ou qual das suplementações são as melhores perante os desfechos adversos maternos no DMG, uma vez que não foi realizada uma metanálise. Além disso, também vale ressaltar que, devido os ECR incluídos, majoritariamente avaliarem a suplementação isolada de probióticos, em detrimento a prebióticos e simbióticos, a comparação entre eles é restrita. Também, foi possível observar que, particularmente, os ECR que avaliaram a suplementação de prebióticos tinham uma baixa amostragem, com grupos de gestantes entre 6-8 participantes, comparado aos demais, o que pode refletir na significância estatística. Outro ponto, está relacionado à dose e o tempo de intervenção, que devido a heterogeneidade, também pode comprometer a comparação entre os resultados identificados. Por fim, apesar de majoritariamente os ECR adotarem critérios diagnósticos para DMG semelhante, ainda assim não foram unânimes, o que reforça o apelo para a padronização a nível mundial, dos parâmetros classificatórios de DMG.

6. CONCLUSÃO

Desta forma, os resultados sugerem que a utilização de prebióticos, probióticos e simbióticos além de seguros para gestações, mostraram-se capazes de atenuar o estresse oxidativo, a inflamação e os parâmetros glicídicos no DMG, assim como podem elevar os níveis séricos de enzimas antioxidantes.

Portanto, por considerar o público materno, de alto risco, torna-se necessário melhorar cada vez mais os desenhos clínicos, aumentar a representatividade amostral e padronizar, quanto ao critério de rastreio e diagnóstico do DMG, a fim de otimizar os resultados de forma fidedigna dos desfechos maternos e perinatais adversos, visando um maior nível de evidência.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

- AHMADI, S.; *et al.* Os efeitos da suplementação de simbióticos nos marcadores do metabolismo da insulina e perfis lipídicos no diabetes gestacional: um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. **British Journal of Nutrition**, 116 (8), (2016). 1394-1401. doi:10.1017/S0007114516003457
- ALEXIOU, A.; *et al.* Prebiotic inulin-type fructans: nutritional benefits beyond dietary fibre source. **Nutr Bull.** 2008;33(1):227-33. doi.org/10.1111/j.1467-3010.2008.00710.x
- ALMEIDA, L.; *et al.* Disbiose Intestinal. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**. 2009, v. 24, n. 1, p. 58-65.
- ALVES, N. *et al.* Complicações na gestação em mulheres com idade maior ou igual a 35 anos. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v. 38, n. 4, 21 maio 2018.
- AMIRANI, E.; *et al.* The effects of selenium plus probiotics supplementation on glycemic status and serum lipoproteins in patients with gestational diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Clinical Nutrition ESPEN**, fev. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2022.02.010>
- ASEMI, Z.; *et al.* Effect of daily consumption of probiotic yoghurt on lipid profiles in pregnant women: a randomized controlled clinical trial. **J Matern Fetal Neonatal Med**, 25 (2012), pp. 1552-1556.
- BABADI, M.; *et al.* The Effects of Probiotic Supplementation on Genetic and Metabolic Profiles in Patients with Gestational Diabetes Mellitus: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. **Probiotics and Antimicrobial Proteins**, v. 11, n. 4, p. 1227–1235, 8 dez. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12602-018-9490-z>
- BADEHNOOSH, B.; *et al.* The effects of probiotic supplementation on biomarkers of inflammation, oxidative stress and pregnancy outcomes in gestational diabetes. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 31, n. 9, p. 1128–1136, 10 abr. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1310193>
- BERNAUD, F.; RODRIGUES, T. Fibra alimentar: ingestão adequada e efeitos sobre a saúde do metabolismo. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**. 2013, v. 57, n. 6 [Acessado 8 Novembro 2022] , pp. 397-405. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0004-27302013000600001>>. Epub 09 Set 2013. ISSN 1677-9487. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302013000600001>.
- BESERRA, B. Avaliação da microbiota intestinal e sua relação com parâmetros metabólicos em mulheres com obesidade mórbida. Florianópolis, SC, 2014, 109 p.
- BOLOGNANI, C.; *et al.* Diabetes mellitus gestacional - enfoque nos novos critérios diagnósticos. 2011. São Paulo. Disponível em: https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/artigos/diabetes_mellitus_gestacional.pdf
- BOMBA-OPON, D.; *et al.* Effects of free fatty acids on the course of gestational diabetes mellitus. **Neuro Endocrinol Lett.** 2006;27(1-2):277-280

BRASIL. Ministério da Saúde. Gravidez na adolescência. Brasília, DF: MS 2009. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/gravidez-na-adolescencia-10/>

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Ações Programáticas. Manual de gestação de alto risco [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Ações Programáticas. – Brasília : Ministério da Saúde, 2022. 692 p. : il.

CAESAR, R.; *et al.* Crosstalk between Gut Microbiota and Dietary Lipids Aggravates WAT Inflammation through TLR Signaling. *Cell Metab.* 22 658–668. 10.1016/j.cmet.2015.07.026. (2015)

CALDEYRO-BARCIA, R.; *et al.* Frecuencia cardíaca y equilibrio ácido base del feto. Montevideo: Centro Latinoamericano de Perinatología y Desarrollo Humano, 1973. (Publicación científica **del CLAP**, n. 519)

CANI, P. D.; *et al.* Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes* 57 1470–1481. 10.2337/db07-1403. (2008).

CARDING, S.; *et al.* Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microb Ecol Health Dis.* 2015;26:26191. Published 2015 Feb 2. doi:10.3402/mehd.v26.26191

CAROLAN, M. Maternal age ≥ 45 years and maternal and perinatal outcomes: a review of the evidence. *Midwifery.* 2013 May;29(5):479-89. doi: 10.1016/j.midw.2012.04.001. Epub 2012 Nov 16. PMID: 23159159.

CARVALHO, A.; *et al.* Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. 2013. **Medicina baseada em evidências**. São Paulo. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-670595>

CATALANO, P. Trying to understand gestational diabetes. *Diabet Med.* 2014;31(3):273–281

CHIEFARI, E.; *et al.* Gestational diabetes mellitus: an updated overview. *J Endocrinol Invest.* 2017;40(9):899-909. doi:10.1007/s40618-016-0607-5

Consulta de Expertos FAO/OMS sobre Evaluación de las Propiedades Saludables y Nutricionales de los Probióticos en los Alimentos, **incluida la Leche en Polvo con Bacterias Vivas del Ácido Láctico**, 2006.

CONRADO, B. *et al.* Disbiose Intestinal em idosos e aplicabilidade dos probióticos e prebióticos. Cadernos UniFOA, v. 13, n. 36, p. 71–78, 8 maio 2018.

DAMM, P.; *et al.* Gestational diabetes mellitus and long-term consequences for mother and offspring: A view from Denmark. *Diabetologia.* 2016;59:1396–1399. doi: 10.1007/s00125-016-3985-5.

DOLATKHAH, N.; *et al.* Is there a value for probiotic supplements in gestational diabetes mellitus? A randomized clinical trial. **Journal of Health, Population and Nutrition**, v. 33, n. 1, 25 nov. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1186/s41043-015-0034-9>

Especialistas falam sobre Chances e Riscos da gravidez tardia. Fundação Oswaldo Cruz, 2022. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/especialistas-falam-sobre-chances-e-riscos-da-gravidez-tardia>

FIROUZI, S.; *et al.* Effect of multi-strain probiotics (multi-strain microbial cell preparation) on glycemic control and other diabetes-related outcomes in people with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. **Eur J Nutr**, 2017. 56:1535– 1550. p.1536-1550.

FLESCH, A.; *et al.* The therapeutic use of symbiotics. **Arquivos brasileiros de cirurgia digestiva: ABCD = Brazilian archives of digestive surgery**, v. 27, n. 3, p. 206–209, 1 jul. 2014.

FLORES, J. *et al.* La diabetes mellitus y diabetes gestacional, en adolescente, en el mundo y en el Ecuador, manejo, prevención, tratamiento y mortalidad. **RECIMUNDO**, v. 7, n. 2, p. 33–48, 15 jul. 2023.

FMI [Fundo Monetário Internacional]. World Economic Outlook: Seeking Sustainable Growth: World Economic Outlook: Seeking Sustainable Growth: Short Seeking Sustainable Growth: Short-Term Recovery, Long Term Recovery, Long Term Recovery, Long-Term Challenges. Term Challenges. Washington, DC: Outubro, 2017.

FREITAS, M.; *et al.* Resistência à insulina associado à obesidade: Efeitos anti-inflamatórios do exercício físico. **R. Bras. Ci. e Mov.** 2014; 22(3): 139-147.

GIESTA, S.; *et al.* Doença Hepática e Diabetes Mellitus - Uma Relação Bi-Direcional. **Revista Portuguesa de Diabetes**, Coimbra, v. 15, n. 10, p. 158-166, 2015.

GOMES, A.; *et al.* Microbiota intestinal, probióticos e diabetes. **Nutr J.** 13 , 60 (2014). <https://doi.org/10.1186/1475-2891-13-60>

GOMEZ-LÓPEZ, A. Microbioma, salud y enfermedad: probióticos, prebióticos y simbióticos. **Biomédica**, v. 39, n. 4, p. 617–621, 30 dez. 2019.

HAJIFARAJI, M.; *et al.* Effect of probiotic supplements in women with gestational diabetes mellitus on inflammation and oxidative stress biomarkers: a randomized clinical trial. **Asia Pac J Clin Nutr**, v. 27, n. 3, p. 581–591, 2018. DOI: <https://doi.org/10.6133/apjcn.082017.03>

HERNANDEZ, T.; *et al.* Women With Gestational Diabetes Mellitus Randomized to a Higher–Complex Carbohydrate/Low-Fat Diet Manifest Lower Adipose Tissue Insulin Resistance, Inflammation, Glucose, and Free Fatty Acids: A Pilot Study. **Diabetes Care**, v. 39, n. 1, p. 39–42, 29 jul. 2015. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc15-0515>

HILL, B.; *et al.* Health in Preconception, Pregnancy and Postpartum Global Alliance: International Network Pregnancy Priorities for the Prevention of Maternal Obesity and Related Pregnancy and Long-Term Complications. **J Clin Med.** 2020 Mar 18;9(3):822. doi: 10.3390/jcm9030822. PMID: 32197374; PMCID: PMC7141234.

HILL, C.; *et al.* The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. **Nat Rev Gastroenterol Hepatol**. 2014 Aug;11(8):506-14. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66. Epub 2014 Jun 10. PMID: 24912386.

HOD, M.; *et al.* The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on gestational diabetes mellitus: a pragmatic guide for diagnosis, management, and care. **Int J Gynaecol Obstet**. 2015;131(Suppl 3):S173–S211. doi: 10.1016/S0020-7292(15)30033-3.

HOUTTU, N.; *et al.* The Impacts of Fish Oil and/or Probiotic Intervention on Low-Grade Inflammation, IGFBP-1 and MMP-8 in Pregnancy: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Trial. **Biomolecules**. 2020 Dec 22;11(1):5. doi: 10.3390/biom11010005. PMID: 33375174; PMCID: PMC7822218.

HUANG, L.; *et al.* Impacts of gut microbiota on gestational diabetes mellitus: a comprehensive review. **European Journal of Nutrition**, 60(5), 2343–2360. doi:10.1007/s00394-021-02483-6

JAFARNEJAD, S.; *et al.* 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, p. 1–8, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1155/2016/5190846>

JAMILIAN, M.; *et al.* The effects of vitamin D and probiotic co-supplementation on glucose homeostasis, inflammation, oxidative stress and pregnancy outcomes in gestational diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Clinical Nutrition**, nov. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.10.028>

JANDHYALA, S.; *et al.* Role of the normal gut microbiota. **World J Gastroenterol**. 2015 Aug 7;21(29):8787-803. doi: 10.3748/wjg.v21.i29.8787. PMID: 26269668; PMCID: PMC4528021.

JARDE, A. *et al.* Pregnancy outcomes in women taking probiotics or prebiotics: a systematic review and meta-analysis. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 18, n. 1, 8 jan. 2018.

JAWORSKY, K.; *et al.* Effects of an Eating Pattern Including Colorful Fruits and Vegetables on Management of Gestational Diabetes: A Randomized Controlled Trial. **Nutrients**, v. 15, n. 16, p. 3624, 1 jan. 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu15163624>

KARAMALI, M. *et al.* The Effects of Synbiotic Supplementation on Pregnancy Outcomes in Gestational Diabetes. **Probiotics and Antimicrobial Proteins**, v. 10, n. 3, p. 496–503, 7 ago. 2017.

KARAMALI, M.; *et al.* Effects of probiotic supplementation on glycaemic control and lipid profiles in gestational diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Diabetes & Metabolism**, v. 42, n. 4, p. 234–241, set. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2016.04.009>

KIJMANAWAT, A.; *et al.* Effects of probiotic supplements on insulin resistance in gestational diabetes mellitus: A double-blind randomized controlled trial. *J Diabetes Investig.* 2019 Jan;10(1):163-170. doi: 10.1111/jdi.12863. Epub 2018 Jun 30. Erratum in: **J Diabetes Investig.** 2019 Sep;10(5):1388. PMID: 29781243; PMCID: PMC6319478.

LAITINEN, K.; *et al.* Probiotics and dietary counselling contribute to glucose regulation during and after pregnancy: a randomised controlled trial. **Br J Nutr**, 101 (2009), pp. 1679-1687.

LI, Q.; *et al.* P20-029-23 Xylooligosaccharide Ameliorates Insulin Resistance by Alleviating Gut Microbiota Dybiosis and Modulating NKG2D Signaling in Gestational Diabetes Mellitus Women. **Current Developments in Nutrition**, v. 7, p. 101534, 1 jul. 2023.

MACHADO, F.; *et al.* Transportadores de Glicose na Síndrome Metabólica. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 50, n. 2, p. 177-189, abril, 2006.

MAHDIZADE, M. *et al.* The effect of probiotics on gestational diabetes and its complications in pregnant mother and newborn: A systematic review and meta-analysis during 2010–2020. **Journal of Clinical Laboratory Analysis**, v. 36, n. 4, 3 mar. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcla.24326>

MAGALHÃES, M.; *et al.* Gestação na adolescência precoce e tardia: há diferença nos riscos obstétricos? **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 28, n. 8, ago. 2006.

MCLENNAN, A.; *et al.* The role of maternal age in twin pregnancy outcomes. **Am J Obstet Gynecol.** 2017 Jul;217(1):80.e1-80.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2017.03.002. Epub 2017 Mar 9. PMID: 28286050; PMCID: PMC5571734.

MEGUR, A. *et al.* Prebiotics as a Tool for the Prevention and Treatment of Obesity and Diabetes: Classification and Ability to Modulate the Gut Microbiota. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 11, p. 6097, 29 maio 2022.

MATE, A.; *et al.* Lifestyle, Maternal Nutrition and Healthy Pregnancy. *Curr Vasc Pharmacol.* 2021;19(2):132-140. doi: 10.2174/1570161118666200401112955. PMID: 32234002.

MELLO, V. *et al.* Fibras na dieta: tendências atuais e benefícios à saúde na síndrome metabólica e no diabetes melito tipo 2. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 53, n. 5, p. 509–518, jul. 2009.

METZGER, B. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. **Diabetes Care**, v. 33, n. 3, p. 676–682, 27 fev. 2010.

MENDONÇA, E.; *et al.* Gestational Diabetes Mellitus: The Crosslink among Inflammation, Nitroxidative Stress, **Intestinal Microbiota and Alternative Therapies. Antioxidants (Basel).** 2022 Jan 7;11(1):129.

MATTILA-SANDHOLM, T.; MYLLÄRINEN, P.; CRITTENDEN, R.; MOGENSEN, G., FONDÉN, R.; SAARELA, M. Technological challenges for future probiotic foods. **Int. Dairy J.**, Amsterdam, v.12, p.173-182, 2002.

MOKKALA, K.; *et al.* Serum CathepsinD in pregnancy: Relation with metabolic and inflammatory markers and effects of fish oils and probiotics. **Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD**, v. 32, n. 5, p. 1292–1300, 1 maio 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2022.02.011>

MOTA, M. *et al.* Prebióticos, probióticos e simbióticos reduz hemoglobina glicada, glicemia de jejum e HOMA-IR no Diabetes Mellitus tipo 2: revisão sistemática. **Pucgoias.edu.br**, 2020.

MILANI, C. *et al.* The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, v. 81, n. 4, 8 nov. 2017

NABHANI, Z.; *et al.* 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 Research and Clinical Practice**, v. 138, p. 149–157, abr. 2018.

NATH, A.; *et al.* Biological Activities of Lactose-Based Prebiotics and Symbiosis with Probiotics on Controlling Osteoporosis, Blood-Lipid and Glucose Levels. **Medicina (Kaunas)**. 2018 Dec 3;54(6):98. doi: 10.3390/medicina54060098. PMID: 30513975; PMCID: PMC6306850.

OLIVEIRA, A.; *et al.* Estado nutricional materno e sua associação com o peso ao nascer em gestações de alto risco. **Ciência & Saúde Coletiva [online]**. 2018, v. 23, n. 7 [Acessado 2 Novembro 2022] , pp. 2373-2382. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1413-81232018237.12042016>>. ISSN 1678-4561. <https://doi.org/10.1590/1413-81232018237.12042016>.

OZDAL, T.; *et al.* The Reciprocal Interactions between Polyphenols and Gut Microbiota and Effects on Bioaccessibility. **Nutrients**. 2016 Feb 6;8(2):78. doi: 10.3390/nu8020078. PMID: 26861391; PMCID: PMC4772042

PAGE M.; *et al.* The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**. 2021;372

PAN, J. *et al.* Efficacy of probiotic supplement for gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 32, n. 2, p. 317–323, 19 set. 2017. DOI: 10.1080/14767058.2017.1376318

PAUL, P.; *et al.* The Promising Role of Microbiome Therapy on Biomarkers of Inflammation and Oxidative Stress in Type 2 Diabetes: A Systematic and Narrative Review. **Frontiers in Nutrition**, v. 9, p. 906243, 25 maio 2022.

PLOWS, J.; *et al.* The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. **Int J Mol Sci.** 2018 Oct 26;19(11):3342. doi: 10.3390/ijms19113342. PMID: 30373146; PMCID: PMC6274679.

PONZO, V.; *et al.* Diet-Gut Microbiota Interactions and Gestational Diabetes Mellitus (GDM). **Nutrients.** 2019 Feb 3;11(2):330. doi: 10.3390/nu11020330. PMID: 30717458; PMCID: PMC6413040.

PADRO, Q.; *et al.* Obesity and Inflammatory Adipokines: Practical Implications for Exercise Prescription. **Rev Bras Med Esporte** – Vol. 15, No 5 – Set/Out, 2009

QUIGLEY, E. Prebiotics and Probiotics in Digestive Health. **Clin Gastroenterol Hepatol.** 2019 Jan;17(2):333-344. doi: 10.1016/j.cgh.2018.09.028. Epub 2018 Sep 26. PMID: 30267869.

RACITI, G.; *et al.* UNDERSTANDING TYPE 2 DIABETES: FROM GENETICS TO EPIGENETICS. **ACTA DIABETOL.** 2015 OCT;52(5):821-7. DOI: 10.1007/S00592-015-0741-0. EPUB 2015 APR 5. PMID: 25841587.

REGINATTO, C.; *et al.* Impacto do diabetes mellitus gestacional sobre a massa placentária humana. **ABCS Healt Scienses.** 2016; v. 4, n. 1, p. 20-22. [https://www.portalnepas.org.br/abcs/shs/article/view/840/727#:~:text=Introdu%C3%A7%C3%A3o%3A%20O%20diabetes%20mellitus%20gestacional,horm%C3%B4nio%20actog%C3%AAnio%20placent%C3%A1rio%20\(HPL\).](https://www.portalnepas.org.br/abcs/shs/article/view/840/727#:~:text=Introdu%C3%A7%C3%A3o%3A%20O%20diabetes%20mellitus%20gestacional,horm%C3%B4nio%20actog%C3%AAnio%20placent%C3%A1rio%20(HPL).)

RUDGE, M.; *et al.* Pesquisa translacional em diabetes melito gestacional e hiperglicemia gestacional leve: conhecimento atual e nossa experiência. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia [online].** 2013, v. 57, n. 7, pp. 497-508. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0004-27302013000700001>>. Epub 12 Nov 2013. ISSN 1677-9487. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302013000700001>.

SAAD, S. Probióticos e prebióticos: o estado da arte. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, n. 1, p. 1–16, 2006.

SANTOS, C.; *et al.* A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. **Revista Latino-Americana de Enfermagem.** v. 15, n. 3, p. 2–5, 2007

SCHNEIDER, S.; *et al.* Complicações neonatais e fatores de risco entre mulheres com diabetes mellitus gestacional. **Acta Obstet. Gin. Varredura.** 2011; 90 :231–237. doi: 10.1111/j.1600-0412.2010.01040.x.

SCOTT, K.; *et al.* The influence of diet on the gut microbiota. **Pharmacol. Res.** 2013;69:52–60. doi: 10.1016/j.phrs.2012.10.020.

SINGH, R. K.; *et al.* Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. **J. Transl. Med.** 2017;15:73. doi: 10.1186/s12967-017-1175-y.

SHYANGDAN, D.; *et al.* Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. **Cochrane Database Syst Rev.** 2011;2011(10):CD006423. Published 2011 Oct 5. doi:10.1002/14651858.CD006423.pub2

JUNIOR, J. *et al.* Gestational Diabetes Mellitus: the importance of the production in knowledge. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 16, n. 2, p. 85–87, jun. 2016

Sociedade Brasileira de Diabetes mellitus. Diretriz de tratamento e acompanhamento do diabetes mellitus, 2019-2020.

SOUZA, C.; *et al.* The importance of the intestinal microbiota and its effects on obesity . **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 10, n. 6, p. e52110616086, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i6.16086. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/16086>. Acesso em: 25 nov. 2022.

TORRES, G. *et al.* Comportamiento de la diabetes gestacional en el embarazo en la adolescencia. **Revista Cubana de Medicina General Integral**, v. 23, n. 3, 1 set. 2007.

WAN, J.; *et al.* Efficacy of dietary supplements targeting gut microbiota in the prevention and treatment of gestational diabetes mellitus. **Front Microbiol.** 2022 Jul 14;13:927883. doi: 10.3389/fmicb.2022.927883. PMID: 35910625; PMCID: PMC9330481.

WANG, Y. *et al.* Probiotics and Prebiotics as Dietary Supplements for the Adjunctive Treatment of Type 2 Diabetes. **Polish Journal of Microbiology**, v. 72, n. 1, p. 3–9, 1 mar. 2023. DOI: <https://doi.org/10.33073%2Fpjm-2023-013>

WICKENS, K. L.; *et al.* Early pregnancy probiotic supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* HN001 may reduce the prevalence of gestational diabetes mellitus: a randomised controlled trial. **British Journal of Nutrition**. 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. World health statistics 2021: a visual summary. Geneva: WHO, 2021. Disponível em: <https://www.who.int/data/stories/world-health-statistics-2021-a-visual-summary>. Acesso em: 23 jun. 2021.

XIE, B. G.; *et al.* Expression of toll-like receptor 4 in maternal monocytes of patients with gestational diabetes mellitus. **Exp. Ther. Med.** 7 236–240. 10.3892/etm.2013.1360. (2014)

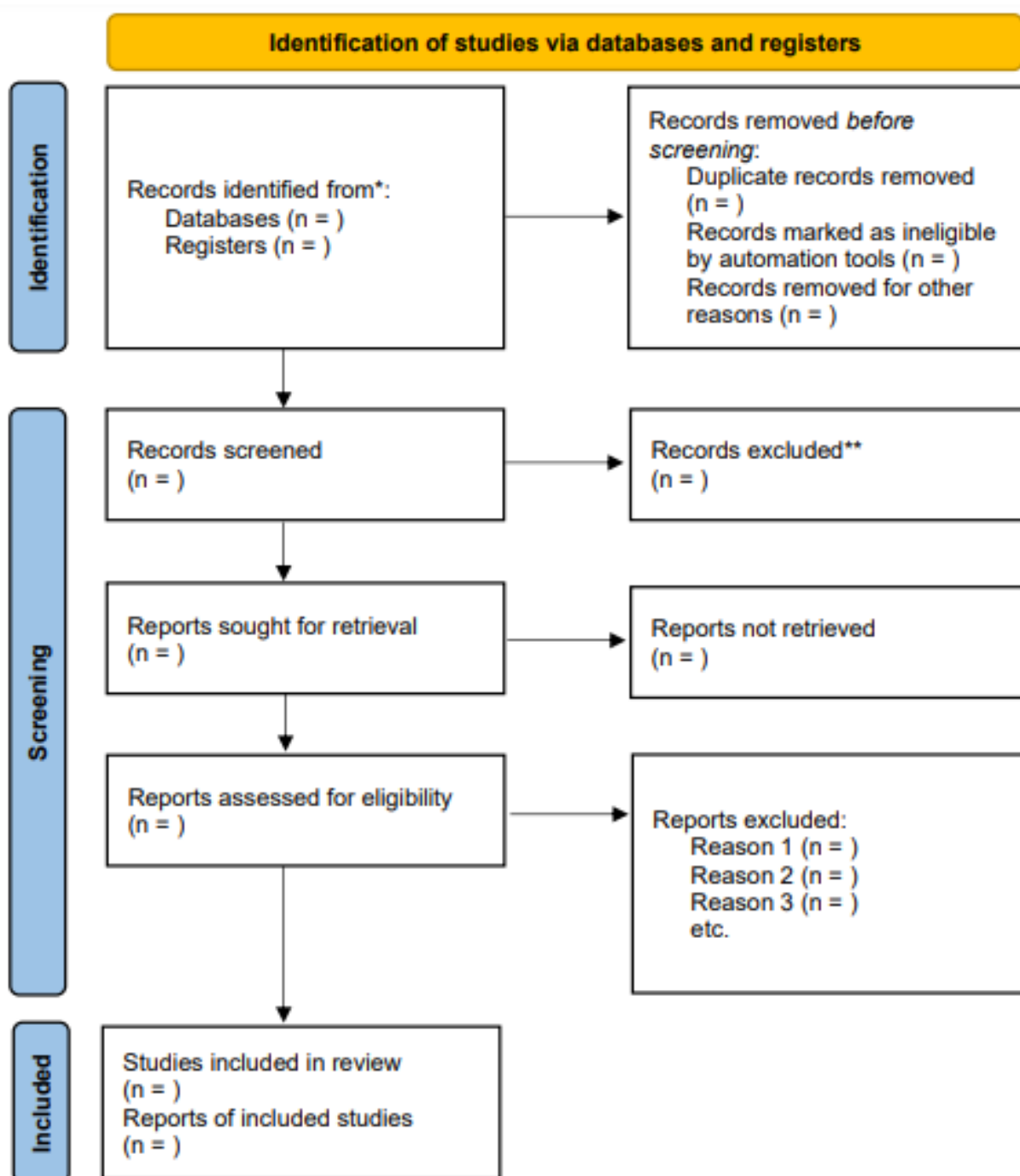
YEFET, E.; *et al.* The effect of probiotics on glycemic control of women with gestational diabetes mellitus-multicenter, randomized, double blind, placebo controlled-trial. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 226, n. 1, p. 258-259, jan. 2022. DOI: <https://doi-org.ez9.periodicos.capes.gov.br/10.1016/j.ajog.2021.11.098>

ZHANG, Z.; *et al.* Interventional effect of dietary fiber on blood glucose and pregnancy outcomes in patients with gestational diabetes mellitus. **Journal of Zhejiang University (Medical Sciences)**, v. 50, n. 3, p. 305–312, 25 abr. 2021.

ZHOU, L. *et al.* Probiotics and synbiotics show clinical efficacy in treating gestational diabetes mellitus: A meta-analysis. **Primary Care Diabetes**, v. 15, n. 6, p. 937–947, dez. 2021.

ZHU, Y.; *et al.* Prevalence of gestational diabetes and risk of progression to type 2 diabetes: A global perspective. **Curr. Diab. Rep.** 2016;16:7. doi: 10.1007/s11892-015-0699-x.

ANEXO 1 – DIAGRAMA DE FLUXO DE SELEÇÃO DE ARTIGOS



ANEXO 2 - FERRAMENTA DE RISCO DE VIÉS DA COCHRANE COLLABORATION

Domínio	Suporte para o julgamento	Julgamento do autor da revisão e critérios para julgamento
Viés de seleção		
1. Geração da sequência aleatória	Descrever em detalhe o método utilizado para gerar a sequência aleatória, para permitir avaliar se foi possível produzir grupos comparáveis.	Baixo risco de viés: Tabela de números randômicos; Geração de números randômicos por computador; Arremesso de moeda; Embaralhamento de cartões ou envelopes; Jogando dados; Sorteio; Minimização. Alto risco de viés: Sequência gerada por data par ou ímpar de nascimento; Sequência gerada por alguma regra com base na data (ou dia) de admissão; Sequência gerada por alguma regra baseada no número do prontuário do hospital ou clínica; Alocação pelo julgamento do profissional; Alocação pela preferência do participante; Alocação baseada em resultados de exames ou testes prévios; Alocação pela disponibilidade da intervenção. Risco de viés incerto: Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento.
Viés de seleção		
2. Ocultação de alocação	Descrever em detalhes o método utilizado para ocultar a sequência aleatória, para determinarmos se a alocação das intervenções pôde ser prevista antes ou durante o recrutamento dos participantes.	Baixo risco de viés: Ocultação de alocação por uma central; Recipientes de drogas numerados de forma sequencial com aparência idêntica; Envelopes sequenciais numerados, opacos e selados. Alto risco de viés: Utilizando um processo aberto de randomização (exemplo: lista randômica de números); Envelopes sem critérios de segurança (exemplo: envelopes não selados, ou que não sejam opacos ou que não sejam numerados sequencialmente); Alternância ou rotação; Data de nascimento; Número de prontuário; Qualquer outro procedimento que não oculte a alocação. Risco de viés incerto: Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento. Este é o caso se estiver descrito que a ocultação foi realizada utilizando envelopes, mas não estiver claro se foram selados, opacos e numerados sequencialmente.

Viés de performance	Descrever todas as medidas utilizadas para cegar participantes e profissionais envolvidos em relação a qual intervenção foi dada ao participante. Fornecer informações se realmente o cegamento foi efetivo.	Baixo risco de viés: Estudo não cego ou cegamento incompleto, mas os autores da revisão julgam que o desfecho não se altera pela falta de cegamento; Cegamento de participantes e profissionais assegurado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado.
		Alto risco de viés: Estudo não cego ou cegamento incompleto, e o desfecho é susceptível de ser influenciado pela falta de cegamento; Tentativa de cegamento dos participantes e profissionais, mas é provável que o cegamento tenha sido quebrado, e o desfecho é influenciado pela falta de cegamento.
3. Cegamento de participantes e profissionais	Avaliação deve ser feita para cada desfecho principal (ou classes de desfechos)	Risco de viés incerto: Informação insuficiente para julgar como alto risco e baixo risco de viés; O estudo não relata esta informação.
Viés de detecção	Descrever todas as medidas utilizadas para cegar os avaliadores de desfecho em relação ao conhecimento da intervenção fornecida a cada participante. Fornecer informações se o cegamento pretendido foi efetivo.	Baixo risco de viés: Não cegamento da avaliação dos desfechos, mas os autores da revisão julgam que o desfecho não pode ser influenciado pela falta de cegamento; Cegamento da avaliação dos desfechos foi realizado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado.
		Alto risco de viés: Não houve avaliação cega dos desfechos, e os desfechos avaliados são influenciáveis pela falta de cegamento; Os avaliadores de desfechos foram cegos, mas é provável que o cegamento tenha sido quebrado, e o desfecho mensurado pode ter sido influenciado pela falta de cegamento.
4. Cegamento de avaliadores de desfecho	Avaliação deve ser feita para cada desfecho principal (ou classes de desfechos)	Risco de viés incerto: Informação insuficiente para julgar como alto risco e baixo risco de viés; O estudo não relata esta informação.
Viés de atrito	Descrever se os dados relacionados aos desfechos estão completos para cada desfecho principal, incluindo perdas e exclusão da análise. Descrever se as perdas e exclusões foram informadas no estudo, assim como suas respectivas razões. Descrever se houve reinclusão de algum participante.	Baixo risco de viés: Não houve perda de dados dos desfechos; Razões para perdas de dados não estão relacionadas ao desfecho de interesse; Perda de dados foi balanceada entre os grupos, com razões semelhantes para perda dos dados entre os grupos; Para dados dicotômicos, a proporção de dados perdidos comparados com o risco observado do evento não é capaz de induzir viés clinicamente relevante na estimativa de efeito; Para desfechos contínuos, estimativa de efeito plausível (diferença média ou diferença média padronizada) nos desfechos perdidos não é capaz de induzir viés clinicamente relevante no tamanho de efeito observado; Dados perdidos foram imputados utilizando-se métodos apropriados.
		Alto risco de viés: Razões para perda de dados pode estar relacionada ao desfecho investigado, com desequilíbrio na quantidade de pacientes ou razões para perdas entre os grupos de intervenção; Para dados dicotômicos, a proporção de dados perdidos comparada com o risco observado do evento é capaz de induzir viés clinicamente relevante na estimativa de efeito; Para desfechos contínuos, estimativa de efeito plausível (diferença média ou diferença média padronizada) nos desfechos perdidos, capaz de induzir viés clinicamente relevante no tamanho de efeito observado. "As-treated" análise, feita com desvio substancial da intervenção recebida em relação à que foi randomizada; Imputação simples dos dados feita de forma inapropriada.
5. Desfechos incompletos	Avaliação deve ser feita para cada desfecho principal (ou classes de desfechos)	Risco de viés incerto: Relato insuficiente das perdas e exclusões para permitir julgamento (exemplo: número randomizado não relatado, as razões para perdas não foram descritas).

Viés de relato	Indicar a possibilidade de os ensaios clínicos randomizados terem selecionado os desfechos ao descrever os resultados do estudo e o que foi identificado.	Baixo risco de viés: O protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados que são de interesse da revisão foram reportados de acordo com o que foi proposto; O protocolo do estudo não está disponível, mas está claro que o estudo publicado incluiu todos os desfechos desejados.
6. Relato de desfecho seletivo		Alto risco de viés: Nem todos os desfechos primários pré-especificados foram reportados; Um ou mais desfechos primários foram reportados utilizando mensuração, método de análise ou subconjunto de dados que não foram pré-especificados; Um ou mais desfechos primários reportados não foram pré-especificados (a não ser que uma justificativa clara seja fornecida para o relato daquele desfecho, como o surgimento de um efeito adverso inesperado); Um ou mais desfechos de interesse da revisão foram reportados incompletos, e não podem entrar na metanálise; O estudo não incluiu resultados de desfechos importantes que seriam esperados neste tipo de estudo.
		Risco de viés incerto: Informação insuficiente para permitir julgamento. É provável que a maioria dos estudos caia nesta categoria.
Outros vieses	Declarar outro viés que não se enquadra em outro domínio prévio da ferramenta.	Baixo risco de viés: O estudo parece estar livre de outras fontes de viés.
7. Outras fontes de viés	Se em protocolos de revisões forem pré-especificadas questões neste domínio, cada questão deve ser respondida.	Alto risco de viés: Alto risco relacionado ao delineamento específico do estudo; ou Foi alegado como fraudulento; Teve algum outro problema.
		Risco de viés incerto: Informação insuficiente para avaliar se um importante risco de viés existe; ou Base lógica insuficiente de que um problema identificado possa introduzir viés.