

Gestational diabetes: the role of gut microbiota and the use of probiotics

Diabetes gestacional: o papel do microbiota intestinal e o uso de probióticos

Joana Barata¹, Iolanda Ferreira^{1,2}, Ana Luísa Areia^{1,2}
Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Abstract

Gut dysbiosis may contribute to the pathogenesis of gestational diabetes, encouraging the emergence of new prevention and treatment approaches based on the use of probiotics. This review aims to elucidate the changes in the gut microbiota associated with gestational diabetes, how they contribute to its pathophysiology, the mechanisms of action of probiotics, and their role in the prevention and treatment of the disease. The literature review showed that gestational diabetes is associated with an increase of gram-negative bacteria and a decrease of gram-positive bacteria producing short-chain fatty acids. This gut dysbiosis can provide changes in glucose homeostasis through mechanisms involving decreased secretion of incretins and increased inflammation. Although probiotic supplementation improves this dysregulation, their use during pregnancy does not appear to have a significant effect on the prevention and treatment of gestational diabetes.

Keywords: Gestational diabetes; Gut microbiota; Dysbiosis; Probiotics.

Resumo

A disbiose intestinal pode contribuir para a patogénese da diabetes gestacional, encorajando o surgimento de novas abordagens de prevenção e tratamento baseadas no uso de probióticos. Esta revisão tem como objetivo elucidar as alterações do microbiota intestinal associadas à diabetes gestacional, a forma como estas contribuem para a sua fisiopatologia, os mecanismos de ação dos probióticos, e o seu papel na prevenção e tratamento da doença. A revisão da literatura mostrou que a diabetes gestacional está associada a um aumento de bactérias gram-negativas e a uma diminuição de bactérias gram-positivas produtoras de ácidos gordos de cadeia curta. Esta disbiose intestinal pode proporcionar alterações na homeostase da glicose através de mecanismos que envolvem a diminuição da secreção de incretinas e o aumento da inflamação. Embora a suplementação com probióticos melhore esta desregulação, a sua utilização durante a gravidez não parece ter um efeito significativo na prevenção e tratamento da diabetes gestacional.

Palavras-chave: Diabetes gestacional; Microbiota intestinal; Disbiose; Probióticos.

INTRODUÇÃO

A diabetes gestacional (DG) é um subtipo de intolerância aos hidratos de carbono diagnosticado pela primeira vez no decurso da gravidez.¹ Trata-se de uma complicação obstétrica comum, afetando, a nível global, cerca de 13,4% das gestações.² Em Portugal, o

número total de casos tem aumentado nos últimos anos, estimando-se uma prevalência de 8,8% em 2018.³ A DG está associada a múltiplos desfechos maternos e

1. Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal.

2. Departamento de Obstetrícia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal.

neonatais indesejáveis e a um risco aumentado de complicações a longo prazo.^{1,2}

Evidências recentes sugerem que o microbiota intestinal, que corresponde aos microrganismos que colonizam o trato gastrointestinal, possa desempenhar um papel na fisiopatologia da DG.⁴ Mulheres que desenvolvem DG apresentam um desequilíbrio do padrão microbiano (disbiose intestinal) capaz de induzir alterações em vias de secreção e sinalização de insulina e contribuir para a patogênese da doença.^{5,6} Nesse sentido, a manipulação do microbiota intestinal através do uso de probióticos poderá revelar-se uma abordagem promissora na prevenção e tratamento da DG.

Os probióticos são definidos como microrganismos vivos que, em doses adequadas, conferem benefícios à saúde.⁷ Apesar de terem sido relatados efeitos benéficos dos probióticos no metabolismo da glicose durante a gravidez, ensaios clínicos e meta-análises apresentaram resultados inconsistentes, não estando, atualmente, esclarecido qual o papel dos probióticos na DG.⁸⁻¹⁴

O objetivo desta revisão é elucidar as alterações do microbiota intestinal associadas à DG, a forma como estas contribuem para a patogênese da doença, os mecanismos de ação dos probióticos e o seu papel na prevenção e tratamento da DG.

METODOLOGIA

A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados Pubmed, Scielo e Tripdatabase em novembro de 2020, através das seguintes equações de pesquisa: “(“Diabetes, Gestational”[Mesh]) AND (“Microbiota”[Mesh] OR “Probiotics”[Mesh] OR “Dysbiosis” [Mesh])”; “(“gestational diabetes” OR “pregnancy-induced diabetes”) AND (probiotics OR microbiota OR microbiome OR microflora OR flora OR microbial OR dysbiosis OR dysbacteriosis)”. Num total de 462 resultados, obtiveram-se 333 artigos após a remoção dos duplicados.

Definiram-se como critérios de inclusão artigos publicados entre 2010 e 2021, em inglês, português ou espanhol e que relacionassem o microbiota intestinal materna com a DG ou o uso de probióticos com a sua prevenção e tratamento. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, meta-análises, revisões sistemáticas, revisões narrativas, estudos coorte, estudos caso-contro-

lo, estudos transversais e estudos com animais, sendo que nestes últimos apenas foram selecionados os que abordavam mecanismos fisiopatológicos do microbiota intestinal ou mecanismos de ação dos probióticos na DG. Foram excluídos artigos redundantes, protocolos de estudos, *guidelines*, comentários e artigos sem versão completa disponível.

O processo de seleção foi realizado por duas fases: inicialmente foram excluídos 220 artigos pela avaliação do título e resumo e posteriormente 56 através da análise do texto completo. A verificação das referências bibliográficas dos artigos selecionados permitiu adicionar 7 artigos de interesse. Em dezembro de 2021 foi realizada uma atualização da pesquisa bibliográfica, tendo sido incluídos 4 novos artigos, sendo que no total foram incluídos 68 artigos nesta revisão (Figura 1).

Adicionalmente, foram ainda considerados 2 artigos relativos à epidemiologia da DG e 1 artigo referente ao último consenso nacional de DG.

DISCUSSÃO

1. Microbiota intestinal

1.1. Disbiose intestinal associada à DG

A gravidez está associada a inúmeras alterações fisiológicas essenciais à adaptação do organismo materno, que parecem abranger também o microbiota intestinal.¹⁵⁻¹⁸ Na gravidez complicada com DG, esta evolução fisiológica ocorre de forma distinta, verificando-se um microbiota intestinal mais estática, sujeita a menor número de alterações.^{16,17,19} Deste modo, mulheres que desenvolvem DG evidenciam diferenças taxonómicas, funcionais e na diversidade do microbiota intestinal no primeiro,^{16,20,21} segundo^{6,16,22-24} e terceiro^{19,25-30} trimestres de gravidez.

Na avaliação da diversidade do microbiota intestinal, a maioria dos resultados associam o desenvolvimento de DG a uma menor diversidade α (número de espécies diferentes dentro da amostra).^{6,15,21-23,30,31} e a uma diversidade β aumentada (número de espécies diferentes entre amostras).^{21,22,28} Esta menor riqueza microbiana (diversidade α) e maior individualidade da flora do intestino (diversidade β) podem ter consequências metabólicas, uma vez que foram relacionadas com valores mais elevados de glicose plasmática durante a gravidez.^{22,30}

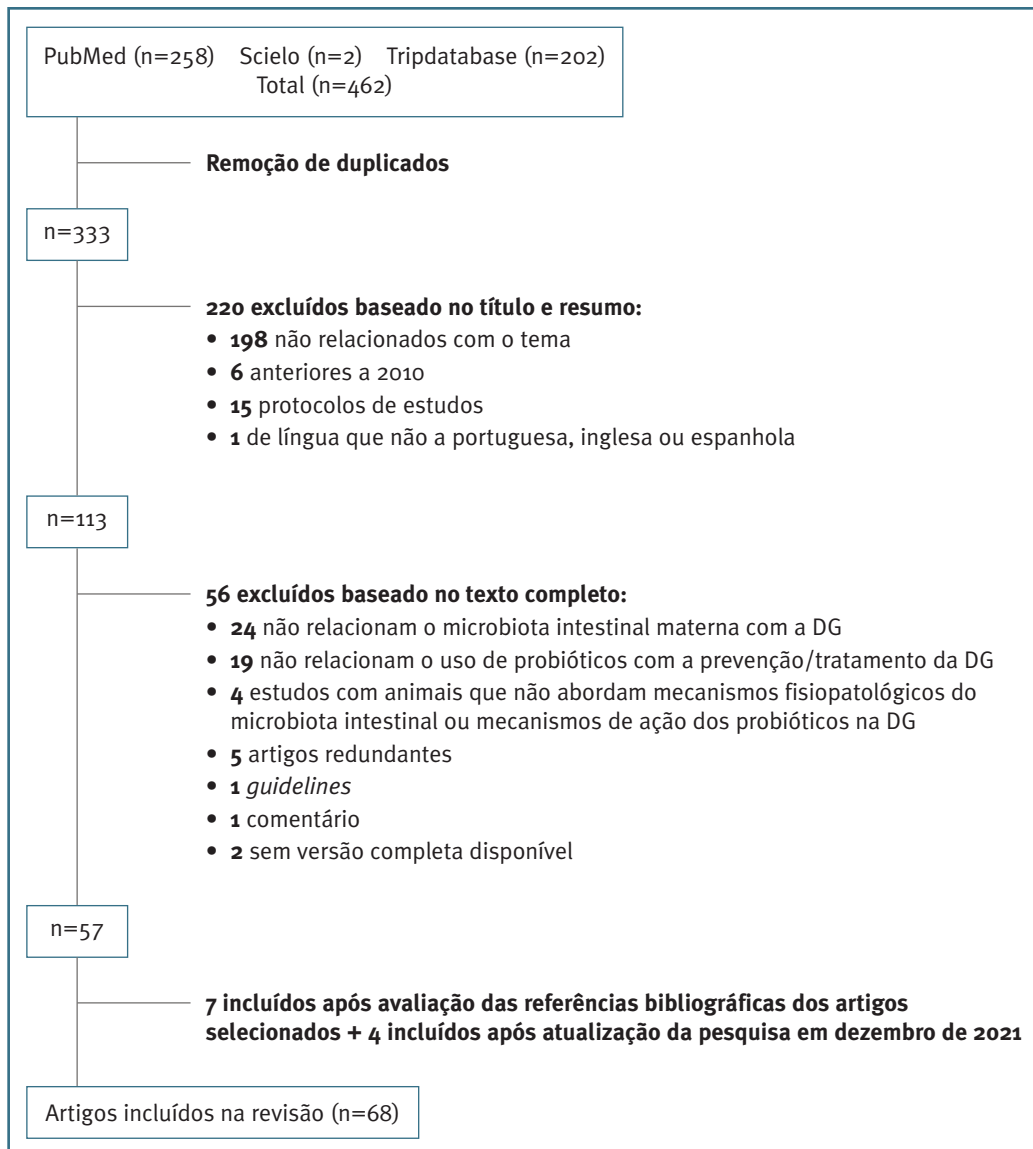


FIGURA 1. Fluxograma do processo de seleção bibliográfica.

A nível taxonómico, no segundo e terceiro trimestres de gravidez, foi descrita uma maior abundância do filo *Firmicutes* e uma menor abundância do filo *Bacteroidetes* em mulheres com DG.^{6,19,26,30} Em níveis taxonómicos mais baixos, apesar das alterações na composição do microbiota intestinal na DG serem múltiplas e variáveis, revelou-se de forma mais consistente uma maior abundância de patobiontes gram-negativos, como espécies dos géneros *Parabacteroides*, *Prevotella*, *Haemophilus*, *Desulfovibrio*, *Escherichia*, *Sutterella*, *Tyzzerella* e gram-positivos, como espécies dos géneros

Blautia, *Collinsella*. Por outro lado, evidencia-se uma menor quantidade de bactérias benéficas gram-positivas produtoras de ácidos gordos de cadeia curta (AGCC), como espécies dos géneros *Faecalibacterium*, *Roseburia*, *Eubacterium*, *Alistipes*, *Coprococcus*, *Akkermansia*; assim como bactérias produtoras de lactato, como espécies dos géneros *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*^{6,16,19-31} (Figura 2).

1.2. Disbiose intestinal na fisiopatologia da DG

A disbiose intestinal descrita na DG caracteriza-se pelo

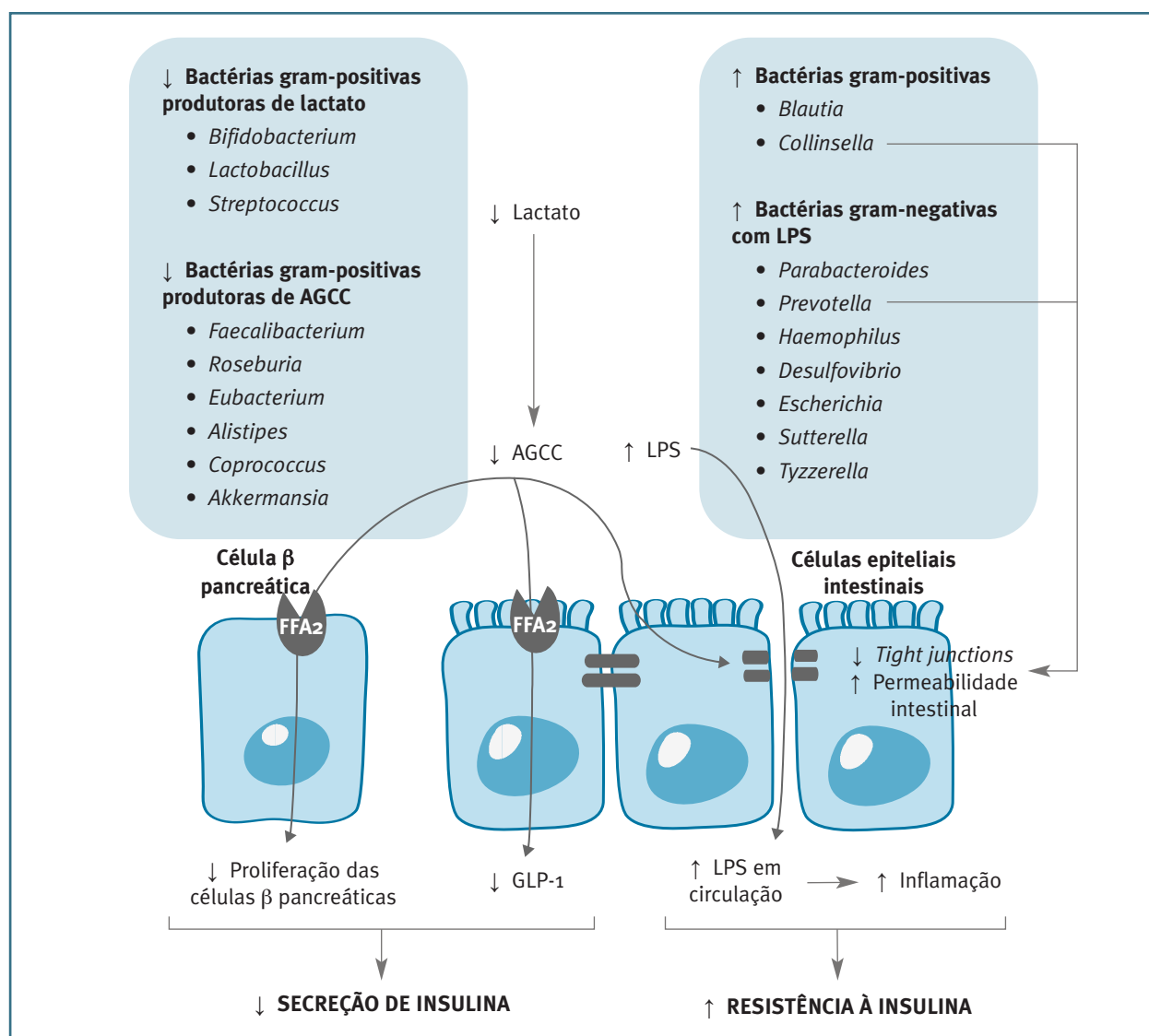


FIGURA 2. Papel da disbiose intestinal na fisiopatologia da diabetes gestacional^{5,6,16,19-31,33,36}.

↑ aumenta; ↓ diminui; LPS lipopolissacarídeos; AGCC ácidos gordos de cadeia curta; GLP-1 peptídeo semelhante ao glucagon 1.

aumento da abundância de bactérias gram-negativas que contém lipopolissacarídeos (LPS) na sua parede celular, associada à diminuição da abundância de bactérias produtoras de AGCC.^{16,21,23} A menor produção de AGCC e o aumento dos níveis de LPS, pode contribuir para o desenvolvimento de DG através de mecanismos que promovem a desregulação da permeabilidade intestinal, a secreção de hormonas intestinais e insulina, e a indução de um estado inflamatório de baixo grau.^{5,32} (Figura 2).

1.2.1. Papel dos AGCC na secreção de insulina

Os principais AGCC são o acetato, propionato e butirato, que resultam da fermentação pelo microbiota intestinal de hidratos de carbono não digeríveis, como a fibra alimentar.^{4,5} Estes interferem no metabolismo da glicose através da sua atuação em receptores FFA2 (receptores acoplados à proteína G, Gpr43) expressos nas células β pancreáticas e nas células L intestinais. Nas células β pancreáticas, a ligação dos AGCC aos receptores FFA2 proporciona a proliferação destas células e o

aumento da secreção de insulina durante a gestação.³³ Por outro lado, a sinalização de FFA2 nas células L intestinais, leva à estimulação da secreção de hormonas intestinais, nomeadamente de peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1), que promove a secreção de insulina.³⁴

A menor abundância de bactérias produtoras de AGCC em mulheres com DG vai condicionar estes mecanismos, comprometendo a adaptação das células β pancreáticas e a secreção de insulina durante a gravidez.

1.2.2. Papel dos AGCC e LPS na regulação da permeabilidade intestinal e inflamação de baixo grau

O epitélio intestinal é constituído por células epiteliais adjacentes unidas por *tight junctions*, que formam a barreira intestinal.³⁵ O microbiota intestinal regula a permeabilidade intestinal através da produção de AGCC, aumentando a integridade das junções intercelulares ao regular positivamente genes de proteínas de *tight junctions*, como a ocludina e *zonula occludens-1*.⁵ Além disso, nas células epiteliais do cólon, o butirato é a principal fonte de energia. Quando há uma redução dos seus níveis, o ciclo de Krebs é inibido, provocando défices na respiração mitocondrial e, conseqüentemente, a autofagia dos componentes de *tight junctions* nas células epiteliais do cólon.³⁷ Desta forma, em mulheres com DG, a menor abundância de bactérias produtoras de AGCC vai favorecer o aumento da permeabilidade do intestino.

Outras bactérias não produtoras de AGCC também podem condicionar a barreira intestinal. Espécies dos géneros *Prevotella* e *Collinsella* encontram-se em quantidade aumentada no microbiota intestinal de mulheres com DG,^{19,25,30,31} contribuindo para o aumento da permeabilidade do intestino através da sua capacidade de degradar mucina^{5,30,38} e reduzir a expressão de genes que codificam proteínas de *tight junctions*,³⁶ respetivamente.

Este aumento da permeabilidade intestinal associado à maior abundância de bactérias gram-negativas na flora intestinal de mulheres com DG vai facilitar a translocação para a circulação de LPS, proporcionando um aumento da sua concentração a nível sistémico.^{5,23,35,39,40} Os LPS são endotoxinas capazes de provocar uma endotoxemia metabólica e induzir inflamação de baixo grau, através de mecanismos mediados pelos recetores *Toll-like 4* (TLR4).^{5,40} A inflamação crónica de baixo grau desempenha um papel importante na fisiopatologia da

DG, uma vez que citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral α (TNF- α), interleucina 6 (IL-6) e interleucina 1 β (IL-1 β), aumentam a fosforilação da serina do substrato do recetor de insulina 1 (IRS-1), reduzindo assim a sinalização de insulina.^{5,38}

2. Probióticos

2.1. Mecanismos de ação dos probióticos na DG

A suplementação com probióticos pode ajudar na regulação da disbiose intestinal associada à DG, favorecendo a produção de AGCC e reduzindo os níveis de LPS. Deste modo, os probióticos podem contribuir para a prevenção e tratamento da DG através de mecanismos que envolvem o aumento da secreção de GLP-1, a diminuição da inflamação e do stress oxidativo e a alteração da expressão de genes envolvidos no metabolismo da glicose.^{5,7}

2.1.1. Papel dos probióticos na secreção de GLP-1

A maior produção de AGCC induzida pelos probióticos, nomeadamente de butirato, promove o aumento da secreção de GLP-1 a nível das células L intestinais.⁴¹ Como já referido, o GLP-1 é uma incretina que estimula a secreção de insulina pelas células β pancreáticas, contribuindo para a homeostase do metabolismo da glicose.^{5,7}

2.1.2. Papel dos probióticos na inflamação

Os probióticos, mediante a maior produção de AGCC, contribuem para a integridade da camada mucosa do intestino, aumentando a expressão de genes que codificam proteínas que constituem as *tight junctions* (ocludina e *zonula occludens-1*)^{5,7} e promovendo a secreção de muco.⁵ Assim, vão provocar uma diminuição da permeabilidade intestinal capaz de reduzir a translocação de LPS e patobiontes para a circulação sistémica e prevenir a endotoxemia metabólica que está na origem da inflamação de baixo grau e da resistência à insulina induzida pela disbiose intestinal.^{5,7,40} Adicionalmente, a suplementação com probióticos parece também diminuir o número de bactérias gram-negativas, reduzindo a concentração de LPS e a inflamação a nível intestinal.^{5,7,40}

Os AGCC desempenham ainda um efeito direto na supressão da resposta inflamatória, reduzindo a produção de TNF- α , IL-6 e IL-1 β .⁴² Deste modo, níveis mais elevados de butirato, propionato e acetato vão

inibir a fosforilação do IRS-1, aumentando a sensibilidade à insulina.^{5,38}

Gestantes com DG suplementadas com probióticos apresentam níveis significativamente mais baixos de marcadores inflamatórios, como proteína C reativa (PCR),⁴³⁻⁵⁰ TNF- α ,^{44,45,48,49} e IL-6,^{45,48,49} corroborando o efeito anti-inflamatório dos probióticos.

2.1.3. Papel dos probióticos no stress oxidativo

O excesso de espécies reativas de oxigénio, como radicais livres, contribuem para a resistência à insulina por inibição da captação de glicose estimulada pela insulina nos tecidos periféricos, ao interferirem com o IRS-1 e com o transportador de glicose 4 (GLUT-4).³⁸

O potencial papel hipoglicemiante dos probióticos pode ser conseguido pela diminuição do stress oxidativo, mediante o aumento dos níveis de antioxidantes capazes de eliminar espécies reativas de oxigénio e a inibição da peroxidação.⁷ Este efeito benéfico resulta, possivelmente, da maior produção de AGCC, nomeadamente de butirato, pelo microbiota intestinal.^{46,47,51}

Ensaio clínico e meta-análises confirmam os efeitos antioxidantes dos probióticos, demonstrando uma redução significativa de marcadores de stress oxidativo, como o malondialdeído^{14,43,44,46-50,52} e um aumento da capacidade antioxidante total^{14,43,50,52} e de peptídeos antioxidantes, como a glutathione,^{14,48,50} em mulheres com DG.

2.1.4. Papel dos probióticos na expressão génica

Os probióticos podem influenciar a expressão génica de proteínas importantes no metabolismo da glicose, melhorando a sinalização de insulina e a captação de glicose. Isto ocorre, por um lado, pelo aumento de proteínas envolvidas em vias de sinalização de insulina, como o IRS-1, o recetor de insulina β (IR- β) e a proteína quinase B (Akt), e, por outro, pelo aumento da expressão de GLUT-4, responsável pela captação intracelular de glicose.⁷ Além disso, os probióticos podem melhorar a sensibilidade à insulina através do aumento da expressão de PPAR- γ ,^{7,52} um regulador da sinalização de insulina com expressão reduzida na DG.³⁸

Os probióticos podem também aumentar a expressão génica de recetores de vitamina D nas células intestinais, proporcionando níveis significativamente mais elevados de 25-hidroxivitamina D, tal como demonstrado num ensaio clínico em grávidas com DG.⁴⁶

A maior disponibilidade de vitamina D pode contribuir para a homeostasia da glicose durante a gestação, uma vez que estimula a secreção de insulina ao ligar-se a recetores presentes nas células β pancreáticas e melhora a sensibilidade à insulina promovendo a expressão de recetores de insulina.^{46,53}

2.2. Probióticos na prevenção da DG

A evidência de que mulheres que desenvolvem DG apresentam uma disbiose intestinal desde o primeiro trimestre de gravidez, ainda antes do diagnóstico da doença, fundamenta a hipótese de que a modulação do microbiota intestinal pode ser um potencial mecanismo de prevenção da DG.^{16,20,21}

Ensaio clínico realizado em grávidas sem DG mostraram que a suplementação com probióticos parece melhorar a resistência à insulina no segundo e terceiro trimestres de gravidez.^{51,54} No entanto, em grávidas com excesso de peso ou obesidade este impacto positivo nos níveis séricos de insulina e marcadores de resistência à insulina não foi significativo.^{9,55} Por outro lado, dos nove ensaios clínicos que avaliaram a glicémia em jejum em grávidas sem DG, apenas dois relataram uma redução dos níveis de glicose plasmática,^{8,56} assim como apenas dois dos oito ensaios clínicos que avaliaram a incidência da DG, demonstraram uma redução significativa do risco de desenvolver DG em grávidas que utilizaram probióticos^{8,57} (Quadro I).

De notar que os dois ensaios clínicos que detetaram uma menor incidência de DG em mulheres suplementadas com probióticos, Wichens *et al.* e Luoto *et al.*, foram realizados em populações de grávidas com IMC mais baixo, comparativamente aos estudos que evidenciaram uma falta de eficácia dos probióticos na prevenção da DG.^{8,9,55-59} Assim, é possível que a suplementação com probióticos seja apenas potencialmente útil na redução do risco de DG em mulheres magras, com uma desregulação metabólica mais ligeira, sendo clara a ausência de eficácia em gestantes com excesso de peso ou obesidade. Por outro lado, foram aplicados critérios diagnósticos distintos dos utilizados por outros estudos e dos recomendados em Portugal, proporcionando uma prevalência de DG na população em estudo muito diferente dos 13,4% descritos, atualmente, a nível global, o que torna os seus resultados não representativos e generalizáveis.^{1,2,8,57}

QUADRO I. ESTUDOS COM PROBIÓTICOS EM GRÁVIDAS SEM DIABETES GESTACIONAL.			
Referência	Tipo de estudo	Características do estudo	Resultados
Luoto <i>et al.</i> , 2010 ⁵⁷	RCT	Participantes (Probióticos/Controlo): N 85/86; IMC 22,9±3,2/24,3±4,4 Início/duração: 1.º e 2.º trimestre Espécie/dose: <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG, <i>Bifidobacterium lactis</i> BB12 / 1x10 ¹⁰ UFC	↓ Incidência DG
Asemi <i>et al.</i> , 2013 ⁵⁴	RCT	Participantes (Probióticos/Controlo): N 37/33; IMC homólogo Início/duração: 3.º trimestre / 9 semanas Espécie/dose: <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA5, <i>Bifidobacterium animalis</i> BB12 / 1x10 ⁷ UFC	↓ Insulina ↓ HOMA-IR ↔ GPJ
Lindsay <i>et al.</i> , 2014 ⁵⁵	RCT	Participantes (Probióticos/Controlo): N 63/75; IMC: 32,9±2,4/34,1±2,7 Início/duração: 24 semanas / 4 semanas Espécie/dose: <i>Lactobacillus salivarius</i> UCC118 / 1x10 ⁹ UFC	↔ Insulina ↔ HOMA-IR ↔ GPJ ↔ Incidência DG
Jamilian <i>et al.</i> , 2016 ⁵¹	RCT	Participantes (Probióticos/Controlo): N 30/30; IMC 25,6±4,2/25,5±4,1 Início/duração: 9 semanas / 12 semanas Espécie/dose: <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA5, <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> / 2x10 ⁹ UFC	↓ Insulina ↓ HOMA-IR ↔ GPJ
Wickens <i>et al.</i> , 2017 ⁸	RCT	Participantes (Probióticos/Controlo): N 195/202; IMC 25/26 Início/duração: 14-16 semanas / 12-14 semanas Espécie/dose: <i>Lactobacillus rhamnosus</i> HN001 / 6x10 ⁹ UFC	↓ GPJ ↓ Incidência DG
Callaway <i>et al.</i> , 2019 ⁵⁸	RCT	Participantes (Probióticos/Controlo): N 207/204; IMC 31,9±7,5/31,6±7,2 Início/duração: 16 semanas / 12 semanas Espécie/dose: <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG, <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> BB12 / >1x10 ⁹ UFC	↑ GPJ ↔ Incidência DG
Pellonperä <i>et al.</i> , 2019 ⁹	RCT	Participantes (Probióticos/Controlo): N 110/110; IMC 29,9±4,7/29,7±4,2 Início/duração: 13,9±2,1 semanas / 12,6±2,9 semanas Espécie/dose: <i>Lactobacillus rhamnosus</i> HN001, <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> 420 / 1x10 ¹⁰ UFC	↔ Insulina ↔ HOMA-IR ↔ GPJ ↔ Incidência DG
Asgharian <i>et al.</i> , 2020 ⁵⁶	RCT	Participantes (Probióticos/Controlo): N 64/64; IMC 29,2±3,3/30,3±4,1 Início/duração: 24 semanas / 4 semanas Espécie/dose: <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA5, <i>Bifidobacterium lactis</i> BB12 / 5x10 ¹⁰ UFC	↓ GPJ ↔ Incidência DG
Halkjaer <i>et al.</i> , 2020 ⁵⁹	RCT	Participantes (Probióticos/Controlo): N 25/24; IMC 31,7±1,8/32,1±1,3 Início/duração: 15 semanas / 12-15 semanas Espécie/dose: <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus paracasei</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> / 4,5x10 ¹¹ UFC	↔ GPJ ↔ Incidência DG
Shahriari <i>et al.</i> , 2021 ⁷⁰	RCT	Participantes (Probióticos/Controlo): N 241/266; IMC 30,27±6,10/30,21±5,77 Início/duração: 14 semanas / 10 semanas Espécie/dose: <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA1, <i>Bifidobacterium longum</i> sp54 cs, <i>Bifidobacterium bifidum</i> sp9 cs / >10 ⁹ UFC	↔ GPJ ↔ Incidência DG
Peng <i>et al.</i> , 2018 ⁶⁰	Meta-análise	6 RCT incluídos	↓ HOMA-IR ↓ GPJ

(continua)

QUADRO I. ESTUDOS COM PROBIÓTICOS EM GRÁVIDAS SEM DIABETES GESTACIONAL. (continuação)

Referência	Tipo de estudo	Características do estudo	Resultados
Zheng <i>et al.</i> , 2018 ⁶¹	Meta-análise	4 RCT incluídos	↓ Insulina ↓ HOMA-IR ↔ GPJ
Chatzakis <i>et al.</i> , 2019 ⁷¹	Meta-análise	5 RCT incluídos	↔ Incidência DG
Han <i>et al.</i> , 2019 ¹⁰	Meta-análise	5 RCT incluídos	↓ Insulina ↓ HOMA-IR ↓ GPJ ↓ Incidência DG
Masulli <i>et al.</i> , 2020 ¹¹	Meta-análise	9 RCT incluídos	↓ Insulina ↔ HOMA-IR ↔ GPJ ↔ Incidência DG
Łagowska <i>et al.</i> , 2020 ⁶³	Meta-análise	4 RCT incluídos	↔ Insulina ↔ HOMA-IR ↔ GPJ
Davidson <i>et al.</i> , 2021 ⁶²	Meta-análise	7 RCT incluídos	↓ Insulina ↔ GPJ ↔ Incidência DG
Pan <i>et al.</i> , 2021 ⁶⁴	Meta-análise	10 RCT incluídos	IMC ≤ 25 ↓ Insulina ↓ HOMA-IR ↓ GPJ IMC > 25 ↔ Insulina ↔ HOMA-IR ↔ GPJ ↔ Incidência DG

DG diabetes gestacional; ↑ significativamente maior no grupo com intervenção probiótica; ↓ significativamente menor no grupo com intervenção probiótica; ↔ sem diferenças estatisticamente significativas entre grupos; N número de participantes; IMC índice de massa corporal; RCT ensaio clínico randomizado; UFC unidades formadoras de colônias; HOMA-IR *homeostasis model assessment for insulin resistance*: "glicemia em jejum × insulina em jejum/405"; GPJ glicose plasmática em jejum.

Meta-análises confirmam o papel dos probióticos na diminuição da resistência à insulina em grávidas normoglicêmicas.^{10,11,60-62} No entanto, este efeito benéfico dos probióticos não será clinicamente significativo, uma vez que a maioria destes estudos não detetou uma diminuição significativa dos níveis de glicose plasmática.^{11,61-63} De referir que o IMC pode condicionar o impacto dos probióticos no metabolismo da glicose em mulheres sem DG, verificando-se numa meta-análise uma discriminação de resultados de acordo com o peso

materno.⁶⁴ Apesar disso, carece evidência sobre o impacto dos probióticos na redução da incidência da DG, com apenas uma das cinco meta-análises a demonstrar uma diminuição significativa do número de casos da doença no grupo de mulheres submetidas à intervenção probiótica¹⁰ (Quadro I).

2.3. Probióticos no tratamento da DG

No tratamento da DG, os probióticos surgem como uma potencial abordagem complementar à alteração do

QUADRO II. ESTUDOS COM PROBIÓTICOS EM GRÁVIDAS COM DIABETES GESTACIONAL.

Referência	Tipo de estudo	Características do estudo	Resultados
Dolatkah et al., 2015 ⁶⁶	RCT	Participantes (Probióticos/Placebo): N 27/29; IMC 31,41±3,92/29,86±3,39 Início/duração: 24-28 semanas / 8 semanas Espécie/dose: <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA5, <i>Bifidobacterium</i> BB12, <i>Streptococcus thermophilus</i> STY31, <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> LBY27 / > 4x10 ⁹ UFC	↔ Insulina ↓ HOMA-IR ↓ GPJ
Lindsay et al., 2015 ¹²	RCT	Participantes (Probióticos/Placebo): N 74/75; IMC 29,06±6,70/28,94±5,79 Início/duração: ±31,6 semanas / ±8 semanas Espécie/dose: <i>Lactobacillus salivarius</i> UCC118 / 1x10 ⁹ UFC	↔ Insulina ↔ HOMA-IR ↔ GPJ ↔ Pré-eclâmpsia ↔ Cesariana ↔ Macrosomia
Jafarnejad et al., 2016 ⁴⁵	RCT	Participantes (Probióticos/Placebo): N 37/35; IMC 26,8±2,7/27,4±3,1 Início/duração: ±26,4 semanas / 8 semanas Espécie/dose: <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus paracasei</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> / 112,5x10 ⁹ UFC	↓ Insulina ↓ HOMA-IR ↔ GPJ
Karamali et al., 2016 ⁶⁷	RCT	Participantes (Probióticos/Placebo): N 30/30; IMC 28,6±4,2/28,5±3,4 Início/duração: 24-28 semanas / 6 semanas Espécie/dose: <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> / 2x10 ⁹ UFC	↓ Insulina ↓ HOMA-IR ↓ GPJ ↔ Cesariana ↔ Macrosomia
Badehnoosh et al., 2018 ⁴³	RCT	Participantes (Probióticos/Placebo): N 30/30; IMC 28,3±3,9/28,4±3,6 Início/duração: ±25,7 semanas / 6 semanas Espécie/dose: <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> / 2x10 ⁹ UFC	↓ GPJ ↔ Pré-eclâmpsia ↔ Parto pré-termo ↔ Cesariana ↔ Polidrâmnios ↔ Macrosomia ↔ Hipoglicemia neonatal ↔ Hiperbilirrubinemia neonatal
Babadi et al., 2019 ⁵²	RCT	Participantes (Probióticos/Placebo): N 24/24; IMC 26,1±2,2/26,5±2,7 Início/duração: 24-28 semanas / 6 semanas Espécie/dose: <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Lactobacillus fermentum</i> / 2x10 ⁹ UFC	↓ Insulina ↓ HOMA-IR ↓ GPJ

(continua)

estilo de vida, com o intuito de auxiliar no controlo glicémico e reduzir a necessidade de medidas farmacológicas.^{48,65}

A maioria dos ensaios clínicos com probióticos, realizados em gestantes com DG apenas sujeitas a

terapêutica nutricional e atividade física, mostrou uma diminuição significativa dos níveis séricos de insulina, marcadores de resistência à insulina^{45,46,52,65-67} e da glicose plasmática em jejum,^{13,43,46,52,65-67} tanto em mulheres com peso normal, como com excesso de peso ou

QUADRO II. ESTUDOS COM PROBIÓTICOS EM GRÁVIDAS COM DIABETES GESTACIONAL. (continuação)			
Referência	Tipo de estudo	Características do estudo	Resultados
Jamilian et al., 2019 ⁴⁶	RCT	Participantes (Probióticos/Placebo): N 29/28; IMC 26,4±4,2/27,5±3,3 Início/duração: 24-28 semanas / 6 semanas Espécie/dose: <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Lactobacillus reuteri</i> , <i>Lactobacillus fermentum</i> / 8x10 ⁹ UFC	↓ Insulina ↓ HOMA-IR ↓ GPJ ↔ Pré-eclâmpsia ↔ Parto pré-termo ↔ Cesariana ↔ Polidrâmnios ↔ Hipoglicemia neonatal ↓ Hiperbilirrubinemia neonatal
Kijmanawat et al., 2019 ⁶⁵	RCT	Participantes (Probióticos/Placebo): N 28/29; IMC 22,74±3,73/22,04±3,12 Início/duração: ±27,29 semanas / 4 semanas Espécie/dose: <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> / 1x10 ⁹ UFC	↓ Insulina ↓ HOMA-IR ↓ GPJ ↔ Hipoglicemia neonatal
Sahhaf et al., 2019 ¹³	RCT	Participantes (Probióticos/Placebo): N 42/42; IMC 31,67±5,44/29,67±3,03 Início/duração: 24-28 semanas / 8 semanas Espécie/dose: <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i> / 1x10 ⁶ UFC	↓ GPJ ↓ Macrosomia
Taylor et al., 2017 ⁶⁸	Meta-análise	4 RCT incluídos	↓ HOMA-IR ↔ GPJ
Peng et al., 2018 ⁶⁰	Meta-análise	6 RCT incluídos	↓ HOMA-IR ↔ GPJ
Zheng et al., 2018 ⁶¹	Meta-análise	4 RCT incluídos	↓ Insulina ↓ HOMA-IR ↔ GPJ
Han et al., 2019 ¹⁰	Meta-análise	5 RCT incluídos	↓ Insulina ↓ HOMA-IR ↔ GPJ ↔ Parto pré-termo ↔ Cesariana ↔ Macrosomia
Pan et al., 2019 ⁶⁹	Meta-análise	6 RCT incluídos	↓ Insulina ↓ HOMA-IR ↔ GPJ
Zhang et al., 2019 ¹⁴	Meta-análise	11 RCT incluídos	↓ Insulina ↓ HOMA-IR ↓ GPJ ↔ Parto pré-termo ↔ Macrosomia ↔ Hipoglicemia neonatal ↓ Hiperbilirrubinemia neonatal

(continua)

QUADRO II. ESTUDOS COM PROBIÓTICOS EM GRÁVIDAS COM DIABETES GESTACIONAL. (continuação)

Referência	Tipo de estudo	Características do estudo	Resultados
Chen <i>et al.</i> , 2020 ⁴⁷	Meta-análise	7 RCT incluídos	↓ GPJ
Jin <i>et al.</i> , 2020 ⁵³	Meta-análise	4 RCT incluídos	↓ Insulina ↓ HOMA-IR ↓ GPJ
Masulli <i>et al.</i> , 2020 ¹¹	Meta-análise	6 RCT incluídos	↓ Insulina ↔ HOMA-IR ↔ GPJ ↔ Pré-eclâmpsia ↔ Parto pré-termo ↔ Cesariana ↔ Macrosomia ↔ Hipoglicemia neonatal ↔ Hiperbilirrubinemia neonatal
Okesene-Gafa <i>et al.</i> , 2020 ⁴⁸	Meta-análise	9 RCT incluídos	↓ Insulina ↓ HOMA-IR ↔ GPJ ↔ Pré-eclâmpsia ↔ Parto pré-termo ↔ Cesariana ↔ Macrosomia ↔ Hipoglicemia neonatal ↓ Hiperbilirrubinemia neonatal
Łągowska <i>et al.</i> , 2020 ⁶³	Meta-análise	11 RCT incluídos	↓ Insulina ↓ HOMA-IR ↓ GPJ
Hasain <i>et al.</i> , 2021 ⁴⁹	Meta-análise	10 RCT incluídos	↓ Insulina ↓ HOMA-IR ↓ GPJ ↔ Pré-eclâmpsia ↔ Parto pré-termo ↔ Cesariana ↓ Macrosomia ↔ Hipoglicemia neonatal
Pan <i>et al.</i> , 2021 ⁶⁴	Meta-análise	10 RCT incluídos	↓ Insulina ↓ HOMA-IR ↓ GPJ

(continua)

QUADRO II. ESTUDOS COM PROBIÓTICOS EM GRÁVIDAS COM DIABETES GESTACIONAL. (continuação)

Referência	Tipo de estudo	Características do estudo	Resultados
Zhou <i>et al.</i> , 2021 ⁵⁰	Meta-análise	12 RCT incluídos	↓ Insulina ↓ HOMA-IR ↓ GPJ ↔ Pré-eclâmpsia ↔ Parto pré-termo ↔ Cesariana ↔ Polidrâmnios ↓ Macrossomia ↔ Hipoglicemia neonatal ↓ Hiperbilirrubinemia neonatal

DG diabetes gestacional; ↑ significativamente maior no grupo com intervenção probiótica; ↓ significativamente menor no grupo com intervenção probiótica; ↔ sem diferenças estatisticamente significativas entre grupos; N número de participantes; IMC índice de massa corporal; RCT ensaio clínico randomizado; UFC unidades formadoras de colônias; HOMA-IR *homeostasis model assessment for insulin resistance*: “glicemia em jejum × insulina em jejum/405”; GPJ glicose plasmática em jejum.

obesidade. No entanto, apesar do aparente efeito benéfico dos probióticos no metabolismo da glicose durante a gravidez, o seu uso não teve impacto na redução da necessidade de antidiabéticos orais ou insulina,^{12,43} nem afetou a idade gestacional média de início desta terapêutica.¹²

Para além disso, na generalidade dos ensaios clínicos, a suplementação com probióticos não afetou os desfechos materno-fetais e neonatais associados à DG, como taxa de cesariana,^{12,43,46,67} parto pré-termo,^{43,46} pré-eclâmpsia,^{12,43,46} polidrâmnios^{43,46} e hipoglicemia neonatal.^{43,46,65} Apesar disso, e de forma não consensual,^{12,43,67} em dois ensaios clínicos, o uso de probióticos foi associado à diminuição significativa do risco de macrossomia¹³ e de hiperbilirrubinemia neonatal⁴⁶ (Quadro II).

Em meta-análises foi unânime o efeito benéfico dos probióticos no metabolismo da insulina.^{10,11,14,48,50,53,60,61,63,64,68,69} Contudo, o seu efeito hipoglicemiante em mulheres com DG é inconsistente, verificando-se uma divisão de resultados em relação ao papel dos probióticos na redução da glicemia plasmática em jejum.^{10,11,14,47-50,53,60,61,63,64,68,69} Tal como demonstrado nos ensaios clínicos, as meta-análises reforçam a inexistência de efeitos significativos dos probióticos na re-

dução da taxa de cesariana,^{10,11,48-50} parto pré-termo,^{10,11,14,48-50} pré-eclâmpsia,^{11,48-50} polidrâmnios⁵⁰ e hipoglicemia neonatal.^{11,14,48-50} No entanto, três das quatro meta-análises que avaliaram o risco de hiperbilirrubinemia neonatal evidenciaram um efeito protetor dos probióticos na ocorrência desta complicação,^{14,48,50} assim como duas das seis meta-análises que avaliaram o risco de macrossomia mostram uma redução deste desfecho com utilização de probióticos^{49,50} (Quadro II).

2.4. Segurança dos probióticos na gravidez

Ensaio clínicos com mulheres grávidas não relataram efeitos adversos associados ao uso de probióticos ao longo da gestação, sugerindo que a suplementação com probióticos é uma abordagem segura e bem tolerada durante a gravidez.^{8,9,12,13,43,45,46,51,52,54-59,65-67,70} Contudo, uma revisão sistemática e meta-análise, que inclui 7 ensaios clínicos, detetou um risco aumentado de pré-eclâmpsia com administração de probióticos em grávidas sem DG.⁶²

CONCLUSÃO

Mulheres que desenvolvem DG apresentam diferenças

taxonômicas, funcionais e na diversidade do microbiota intestinal desde o primeiro trimestre de gravidez, ainda antes do diagnóstico da doença. Esta disbiose intestinal caracteriza-se por uma menor diversidade α e maior diversidade β , evidenciando-se, a nível taxonômico, um aumento da razão *Firmicutes/Bacteroidetes*, com um aumento da abundância de bactérias gram-negativas e uma diminuição de bactérias gram-positivas produtoras de AGCC.

Este desequilíbrio do microbiota intestinal pode desempenhar um papel importante na fisiopatologia da DG, através de mecanismos que envolvem os AGCC e os LPS bacterianos na secreção de incretinas e indução de um estado inflamatório de baixo grau. A suplementação com probióticos pode ajudar na regulação da disbiose intestinal inerente à DG e proporcionar alterações potencialmente benéficas na homeostase da glicose, como o aumento de GLP-1, a alteração da expressão de genes envolvidos no metabolismo da glicose e a diminuição da inflamação e do stress oxidativo.

Durante a gestação, os probióticos parecem reduzir a resistência à insulina, no entanto, o seu impacto na diminuição dos níveis de glicose plasmática é limitado. Em grávidas saudáveis, os probióticos não reduzem de forma significativa a incidência de DG. Em grávidas com DG, a suplementação com probióticos não tem impacto na redução da necessidade de medidas farmacológicas, não afeta a idade gestacional média de início desta terapêutica e não reduz a ocorrência da maioria dos desfechos adversos associados à doença, sendo apenas evidente a diminuição do risco de hiperbilirrubinemia neonatal.

Dada esta falta de evidência de efeitos benéficos clinicamente significativos e o potencial risco de pré-eclâmpsia associado à sua utilização, o uso de probióticos na prevenção e tratamento da DG não é apoiado pela evidência científica atual.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Almeida MC, Dores J, Vicente L, Paiva S, Ruas L. Consenso "Diabetes Gestacional": Atualização 2017. *Rev Port Diabetes*. 2017;12(1):24-38.
- International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2021.
- Sociedade Portuguesa de Diabetologia. *Diabetes: Fatos e Números – O Ano de 2016, 2017 e 2018*. 2019 ed. Lisboa: Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes; 2019.
- Ponzo V, Fedele D, Goitre I, Leone F, Lezo A, Monzeglio C, et al. Diet-Gut Microbiota Interactions and Gestational Diabetes Mellitus (GDM). *Nutrients*. 2019;11(2).
- Hasain Z, Mokhtar NM, Kamaruddin NA, Mohamed Ismail NA, Razalli NH, Gnanou JV, et al. Gut Microbiota and Gestational Diabetes Mellitus: A Review of Host-Gut Microbiota Interactions and Their Therapeutic Potential. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:188.
- Liu Y, Qin S, Feng Y, Song Y, Lv N, Liu F, et al. Perturbations of gut microbiota in gestational diabetes mellitus patients induce hyperglycemia in germ-free mice. *J Dev Orig Health Dis*. 2020;11(6):580-8.
- Miraghajani M, Dehsoukhteh SS, Rafie N, Hamedani SG, Sabihi S, Ghiasvand R. Potential mechanisms linking probiotics to diabetes: a narrative review of the literature. *Sao Paulo Med J*. 2017;135(2):169-78.
- Wickens KL, Barthow CA, Murphy R, Abels PR, Maude RM, Stone PR, et al. Early pregnancy probiotic supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* HN001 may reduce the prevalence of gestational diabetes mellitus: a randomised controlled trial. *Br J Nutr*. 2017;117(6):804-13.
- Pellonperä O, Morkkala K, Houttu N, Vahlberg T, Koivuniemi E, Terti K, et al. Efficacy of Fish Oil and/or Probiotic Intervention on the Incidence of Gestational Diabetes Mellitus in an At-Risk Group of Overweight and Obese Women: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Trial. *Diabetes Care*. 2019;42(6):1009-17.
- Han MM, Sun JF, Su XH, Peng YF, Goyal H, Wu CH, et al. Probiotics improve glucose and lipid metabolism in pregnant women: a meta-analysis. *Ann Transl Med*. 2019;7(5):99.
- Masulli M, Vitacolonna E, Fraticelli F, Della Pepa G, Mannucci E, Monami M. Effects of probiotic supplementation during pregnancy on metabolic outcomes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;162:108111.
- Lindsay KL, Brennan L, Kennelly MA, Maguire OC, Smith T, Curran S, et al. Impact of probiotics in women with gestational diabetes mellitus on metabolic health: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(4):496.e1-11.
- Sahhaf Ebrahimi F, Homayouni Rad A, Mosen M, Abbasalizadeh F, Tabrizi A, Khalili L. Effect of *L. acidophilus* and *B. lactis* on blood glucose in women with gestational diabetes mellitus: a randomized placebo-controlled trial. *Diabetol Metab Syndr*. 2019;11:75.
- Zhang J, Ma S, Wu S, Guo C, Long S, Tan H. Effects of Probiotic Supplement in Pregnant Women with Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Diabetes Res*. 2019;2019:5364730.
- Koren O, Goodrich JK, Cullender TC, Spor A, Laitinen K, Bäckhed HK, et al. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell*. 2012;150(3):470-80.
- Zheng W, Xu Q, Huang W, Yan Q, Chen Y, Zhang L, et al. Ges-

- tational Diabetes Mellitus Is Associated with Reduced Dynamics of Gut Microbiota during the First Half of Pregnancy. *mSystems*. 2020;5(2).
17. Mokkala K, Paulin N, Houttu N, Koivuniemi E, Pellonperä O, Khan S, et al. Metagenomics analysis of gut microbiota in response to diet intervention and gestational diabetes in overweight and obese women: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Gut*. 2021;70(2):309-18.
18. Ferrocino I, Ponzo V, Gambino R, Zarovska A, Leone F, Monzeglio C, et al. Changes in the gut microbiota composition during pregnancy in patients with gestational diabetes mellitus (GDM). *Sci Rep*. 2018;8(1):12216.
19. Cortez RV, Taddei CR, Sparvoli LG, Ângelo AGS, Padilha M, Mattar R, et al. Microbiome and its relation to gestational diabetes. *Endocrine*. 2019;64(2):254-64.
20. Mokkala K, Houttu N, Vahlberg T, Munukka E, Rönnemaa T, Laitinen K. Gut microbiota aberrations precede diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 2017;54(12):1147-9.
21. Ma S, You Y, Huang L, Long S, Zhang J, Guo C, et al. Alterations in Gut Microbiota of Gestational Diabetes Patients During the First Trimester of Pregnancy. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:58.
22. Chen T, Zhang Y, Shan C, Fang K, Xia Y, Shi Z. Relationships between gut microbiota, plasma glucose and gestational diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*. 2021;12(4):641-50.
23. Kuang YS, Lu JH, Li SH, Li JH, Yuan MY, He JR, et al. Connections between the human gut microbiome and gestational diabetes mellitus. *Gigascience*. 2017;6(8):1-12.
24. Ye G, Zhang L, Wang M, Chen Y, Gu S, Wang K, et al. The Gut Microbiota in Women Suffering from Gestational Diabetes Mellitus with the Failure of Glycemic Control by Lifestyle Modification. *J Diabetes Res*. 2019;2019:6081248.
25. Crusell MKW, Hansen TH, Nielsen T, Allin KH, Rühlemann MC, Damm P, et al. Gestational diabetes is associated with change in the gut microbiota composition in third trimester of pregnancy and postpartum. *Microbiome*. 2018;6(1):89.
26. Festa C, Drago L, Martorelli M, Di Marino VP, Bitterman O, Corleto CC, et al. Flash on gut microbiome in gestational diabetes: a pilot study. *New Microbiol*. 2020;43(4).
27. Wang J, Zheng J, Shi W, Du N, Xu X, Zhang Y, et al. Dysbiosis of maternal and neonatal microbiota associated with gestational diabetes mellitus. *Gut*. 2018;67(9):1614-25.
28. Wu Y, Bible PW, Long S, Ming WK, Ding W, Long Y, et al. Metagenomic analysis reveals gestational diabetes mellitus-related microbial regulators of glucose tolerance. *Acta Diabetol*. 2020;57(5):569-81.
29. Xu Y, Zhang M, Zhang J, Sun Z, Ran L, Ban Y, et al. Differential intestinal and oral microbiota features associated with gestational diabetes and maternal inflammation. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020;319(2):E247-e53.
30. Liu H, Pan LL, Lv S, Yang Q, Zhang H, Chen W, et al. Alterations of Gut Microbiota and Blood Lipidome in Gestational Diabetes Mellitus With Hyperlipidemia. *Front Physiol*. 2019;10:1015.
31. Wang X, Liu H, Li Y, Huang S, Zhang L, Cao C, et al. Altered gut bacterial and metabolic signatures and their interaction in gestational diabetes mellitus. *Gut Microbes*. 2020;12(1):1-13.
32. Singh S, Karagas MR, Mueller NT. Charting the Maternal and Infant Microbiome: What Is the Role of Diabetes and Obesity in Pregnancy? *Curr Diab Rep*. 2017;17(2):11.
33. Fuller M, Priyadarshini M, Gibbons SM, Angueira AR, Brodsky M, Hayes MG, et al. The short-chain fatty acid receptor, FFA2, contributes to gestational glucose homeostasis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2015;309(10):E840-51.
34. Tolhurst G, Heffron H, Lam YS, Parker HE, Habib AM, Diakogiannaki E, et al. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. *Diabetes*. 2012;61(2):364-71.
35. Mokkala K, Röytiö H, Munukka E, Pietilä S, Ekblad U, Rönnemaa T, et al. Gut Microbiota Richness and Composition and Dietary Intake of Overweight Pregnant Women Are Related to Serum Zonulin Concentration, a Marker for Intestinal Permeability. *J Nutr*. 2016;146(9):1694-700.
36. Gomez-Arango LF, Barrett HL, Wilkinson SA, Callaway LK, McIntyre HD, Morrison M, et al. Low dietary fiber intake increases *Collinsella* abundance in the gut microbiota of overweight and obese pregnant women. *Gut Microbes*. 2018;9(3):189-201.
37. Donohoe DR, Garge N, Zhang X, Sun W, O'Connell TM, Bunker MK, et al. The microbiome and butyrate regulate energy metabolism and autophagy in the mammalian colon. *Cell Metab*. 2011;13(5):517-26.
38. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2018;19(11).
39. Cui M, Qi C, Yang L, Zhang M, Wang H, She G, et al. A pregnancy complication-dependent change in SigA-targeted microbiota during third trimester. *Food Funct*. 2020;11(2):1513-24.
40. Mokkala K, Röytiö H, Ekblad U, Laitinen K. Opportunities for probiotics and polyunsaturated fatty acids to improve metabolic health of overweight pregnant women. *Benef Microbes*. 2017;8(1):3-15.
41. Yadav H, Lee JH, Lloyd J, Walter P, Rane SG. Beneficial metabolic effects of a probiotic via butyrate-induced GLP-1 hormone secretion. *J Biol Chem*. 2013;288(35):25088-97.
42. Liu T, Li J, Liu Y, Xiao N, Suo H, Xie K, et al. Short-chain fatty acids suppress lipopolysaccharide-induced production of nitric oxide and proinflammatory cytokines through inhibition of NF- κ B pathway in RAW264.7 cells. *Inflammation*. 2012;35(5):1676-84.
43. Badehnoosh B, Karamali M, Zarrati M, Jamilian M, Bahmani F, Tajabadi-Ebrahimi M, et al. The effects of probiotic supplementation on biomarkers of inflammation, oxidative stress and pregnancy outcomes in gestational diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(9):1128-36.
44. Hajifaraji M, Jahanjou F, Abbasalizadeh F, Aghamohammadzadeh N, Abbasi MM, Dolatkah N. 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.* 2018;27(3):581-91.

45. Jafarnejad S, Saremi S, Jafarnejad F, Arab A. Effects of a Multispecies Probiotic Mixture on Glycemic Control and Inflammatory Status in Women with Gestational Diabetes: A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Nutr Metab.* 2016;2016:5190846.

46. Jamilian M, Amirani E, Asemi Z. 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. *Clin Nutr.* 2019;38(5):2098-105.

47. Chen Y, Yue R, Zhang B, Li Z, Shui J, Huang X. Effects of probiotics on blood glucose, biomarkers of inflammation and oxidative stress in pregnant women with gestational diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Med Clin (Barc).* 2020;154(6):199-206.

48. Okesene-Gafa KA, Moore AE, Jordan V, McCowan L, Crowther CA. Probiotic treatment for women with gestational diabetes to improve maternal and infant health and well-being. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;6(6):Cd012970.

49. Hasain Z, Che Roos NA, Rahmat F, Mustapa M, Raja Ali RA, Mokhtar NM. Diet and Pre-Intervention Washout Modifies the Effects of Probiotics on Gestational Diabetes Mellitus: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients.* 2021;13(9).

50. Zhou L, Ding C, Wu J, Chen X, Ng DM, Wang H, et al. Probiotics and synbiotics show clinical efficacy in treating gestational diabetes mellitus: A meta-analysis. *Prim Care Diabetes.* 2021;15(6):937-47.

51. Jamilian M, Bahmani F, Vahedpoor Z, Salmani A, Tajabadi-Ebrahimi M, Jafari P, et al. Effects of Probiotic Supplementation on Metabolic Status in Pregnant Women: a Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Trial. *Arch Iran Med.* 2016;19(10):687-2.

52. Babadi M, Khorshidi A, Aghadavood E, Samimi M, Kavosian E, Bahmani F, 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 Antimicrob Proteins.* 2019;11(4):1227-35.

53. Jin S, Sha L, Dong J, Yi J, Liu Y, Guo Z, et al. Effects of Nutritional Strategies on Glucose Homeostasis in Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Diabetes Res.* 2020;2020:6062478.

54. Asemi Z, Samimi M, Tabassi Z, Naghibi Rad M, Rahimi F, Froushani A, Khorammian H, et al. Effect of daily consumption of probiotic yoghurt on insulin resistance in pregnant women: a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 2013;67(1):71-4.

55. Lindsay KL, Kennelly M, Culliton M, Smith T, Maguire OC, Shanahan F, et al. Probiotics in obese pregnancy do not reduce maternal fasting glucose: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial (Probiotics in Pregnancy Study). *Am J Clin Nutr.* 2014;99(6):1432-9.

56. Asgharian H, Homayouni-Rad A, Mirghafourvand M, Mohammad-Alizadeh-Charandabi S. Effect of probiotic yoghurt on plasma glucose in overweight and obese pregnant women: a randomized controlled clinical trial. *Eur J Nutr.* 2020;59(1):205-15.

57. Luoto R, Laitinen K, Nermes M, Isolauri E. Impact of maternal probiotic-supplemented dietary counselling on pregnancy outcome and prenatal and postnatal growth: a double-blind, placebo-controlled study. *Br J Nutr.* 2010;103(12):1792-9.

58. Callaway LK, McIntyre HD, Barrett HL, Foxcroft K, Tremellen A, Lingwood BE, et al. Probiotics for the Prevention of Gestational Diabetes Mellitus in Overweight and Obese Women: Findings From the SPRING Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care.* 2019;42(3):364-71.

59. Halkjær SI, de Knecht VE, Lo B, Nilas L, Cortes D, Pedersen AE, et al. Multistrain Probiotic Increases the Gut Microbiota Diversity in Obese Pregnant Women: Results from a Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Curr Dev Nutr.* 2020;4(7):nzaa095.

60. Peng TR, Wu TW, Chao YC. Effect of Probiotics on the Glucose Levels of Pregnant Women: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicina (Kaunas).* 2018;54(5).

61. Zheng J, Feng Q, Zheng S, Xiao X. The effects of probiotics supplementation on metabolic health in pregnant women: An evidence based meta-analysis. *PLoS One.* 2018;13(5):e0197771.

62. Davidson SJ, Barrett HL, Price SA, Callaway LK, Dekker Nitert M. Probiotics for preventing gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;4(4):Cd009951.

63. Łągowska K, Malinowska AM, Zawieja B, Zawieja E. Improvement of glucose metabolism in pregnant women through probiotic supplementation depends on gestational diabetes status: meta-analysis. *Sci Rep.* 2020;10(1):17796.

64. Pan YQ, Zheng QX, Jiang XM, Chen XQ, Zhang XY, Wu JL. Probiotic Supplements Improve Blood Glucose and Insulin Resistance/Sensitivity among Healthy and GDM Pregnant Women: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2021;2021:9830200.

65. Kijmanawat A, Panburana P, Reutrakul S, Tangshewinsirikul C. Effects of probiotic supplements on insulin resistance in gestational diabetes mellitus: A double-blind randomized controlled trial. *J Diabetes Investig.* 2019;10(1):163-70.

66. Dolatkah N, Hajifaraji M, Abbasalizadeh F, Aghamohammadzadeh N, Mehrabi Y, Abbasi MM. Is there a value for probiotic supplements in gestational diabetes mellitus? A randomized clinical trial. *J Health Popul Nutr.* 2015;33:25.

67. Karamali M, Dadkhah F, Sadrkhanlou M, Jamilian M, Ahmadi S, Tajabadi-Ebrahimi M, et al. Effects of probiotic supplementation on glycaemic control and lipid profiles in gestational diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Metab.* 2016;42(4):234-41.

68. Taylor BL, Woodfall GE, Sheedy KE, O'Riley ML, Rainbow KA, Bramwell EL, et al. Effect of Probiotics on Metabolic Outcomes in Pregnant Women with Gestational Diabetes: A Systematic Review

and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2017;9(5).

69. Pan J, Pan Q, Chen Y, Zhang H, Zheng X. Efficacy of probiotic supplement for gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(2): 317-23.

70. Shahriari A, Karimi E, Shahriari M, Aslani N, Khooshideh M, Arab A. The effect of probiotic supplementation on the risk of gestational diabetes mellitus among high-risk pregnant women: A parallel double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Biomed Pharmacother*. 2021;141:111915.

71. Chatzakis C, Goulis DG, Mareti E, Eleftheriades M, Zavlanos A, Dinas K, et al. Prevention of gestational diabetes mellitus in overweight or obese pregnant women: A network meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;158:107924.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Joana Barata – Pesquisa e seleção bibliográfica, redação do artigo.

Iolanda Ferreira – Supervisão e revisão crítica do artigo.

Ana Luisa Areia – Supervisão e revisão crítica do artigo.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores não têm conflitos de interesse a declarar.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Joana Barata

E-mail: joanaflab@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-0246-8881>

RECEBIDO EM: 02/02/2022

ACEITE PARA PUBLICAÇÃO: 30/05/2022