

## O uso de Probióticos na gestação – quando indicar?: uma revisão integrativa

### The use of Probiotics in pregnancy - when indicated?: an integrative review

DOI:10.34119/bjhrv5n4-041

Recebimento dos originais: 14/04/2022

Aceitação para publicação: 30/06/2022

#### **Magda Helena da Silva Rocha Castellano**

Pós-graduada em Nutrição Materno Infantil

Instituição: Centro Universitário (UNIFAMINAS - Muriaé)

Endereço: Av. Cristiano Ferreira Varella, 655, Universitário, CEP: 36888-233, Muriaé - MG

E-mail: magdacastellanonutri@gmail.com

#### **Mayla Cardoso Fernandes Toffolo**

Doutora em Saúde

Instituição: Universidade Federal de Ouro Preto

Endereço: 649, R. Dois, 607, Ouro Preto - MG, CEP: 35400-000

E-mail: mayla.toffolo@ufop.edu.br

#### **RESUMO**

**Introdução:** Durante a gestação, a microbiota intestinal materna sofre alterações onde observa-se um aumento das Actinobactérias e das Proteobactérias que estão relacionadas com condições inflamatórias do intestino. Diante disso, a suplementação probiótica na gestação vem sendo estudada, assim como seus efeitos positivos nas gestantes suplementadas. **Objetivo:** Analisar as evidências publicadas do uso de probióticos na gestação e delinear as indicações para suplementação. **Fonte dos dados:** A revisão de literatura foi baseada nas recomendações PRISMA. A base eletrônica usada para seleção dos estudos foi o Pubmed, Scielo, Medline e Lilacs via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram incluídos apenas estudos dos últimos dez anos, utilizando os descritores em Português e Inglês, segundo os DeCs e MESH “pregnancy and/or probiotics” “probiotics and/or nutritional supplements” “nutritional supplements and/or pregnancy”. Não foram selecionados os artigos que não especificaram a cepa estudada e a dosagem sugerida, artigos de revisão, artigos que não apresentavam resultados positivos com a suplementação probiótica, estudos pré-clínicos realizados em animais, estudos que não ofereciam o texto completo de forma gratuita para leitura, estudos repetidos e que tenham sido publicados antes de 2011. **Síntese dos dados:** Foram encontrados 715 artigos nos bancos de dados sendo selecionados 7 artigos para fazerem parte dessa revisão. As cepas probióticas que apresentaram efeitos positivos na suplementação foram *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus delbrueckii bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium BB-12*, *Streptococcus Thermophilus STY-31*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium breve M-16V*, *Lactobacillus salivarius PS2* e *Lactiplantibacillus plantarum 299v* com combinações, dosagens e tempo de intervenção específico para cada patologia. **Conclusão:** Todos os estudos mostraram segurança e efeitos positivos, sendo indicado o uso de cepas específicas com dosagens sugeridas no Diabetes Mellitus Gestacional para a melhora do metabolismo da glicose, para diminuição da glicemia em jejum, da glicemia pós prandial e nos níveis de TNF e PCR; na Anemia Ferropriva para a prevenção da

diminuição da ferritina sérica no último trimestre de gestação e na prevenção e tratamento da Mastite. A formulação com as cepas *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus delbrueckii bulgaricus* e *Streptococcus thermophilus*, apesar de apresentar efeitos positivos na pesquisa, para ser indicado o uso, necessita de estudos posteriores que possam analisar os benefícios desse microambiente pró-inflamatório junto com a suplementação probiótica no final da gestação.

**Palavras-chave:** probióticos, gravidez, cepas probióticas, suplementação.

## ABSTRACT

**Introduction:** During pregnancy, the maternal intestinal microbiota undergoes changes where there is an increase in Actinobacteria and Proteobacteria that are related to inflammatory conditions of the intestine. Therefore, probiotic supplementation during pregnancy has been studied, as well as its positive effects on supplemented pregnant women. **Objective:** To analyze published evidence on the use of probiotics during pregnancy and outline the indications for supplementation. **Data source:** The literature review was based on the PRISMA recommendations. The electronic database used to select the studies was Pubmed, Scielo, Medline and Lilacs via the Virtual Health Library (VHL). Only studies from the last ten years were included, using the descriptors in Portuguese and English, according to the DeCs and MESH “pregnancy and/or probiotics” “probiotics and/or nutritional supplements” “nutritional supplements and/or pregnancy” ∴. Articles that did not specify the studied strain and suggested dosage, review articles, articles that did not show positive results with probiotic supplementation, preclinical studies carried out in animals, studies that did not offer the full text free of charge were not selected. reading, repeated studies and that have been published before 2011. **Data synthesis:** 715 articles were found in the databases and 7 articles were selected to be part of this review. The probiotic strains that showed positive effects on supplementation were *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus delbrueckii bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium BB-12*, *Streptococcus Thermophilus STY-31*, *Bifidobacterium longum Lactiplantibacillus plantarum 299v* with combinations, dosages and specific intervention time for each pathology. **Conclusion:** All studies showed safety and positive effects, and the use of specific strains with dosages suggested in Gestational Diabetes Mellitus was indicated to improve glucose metabolism, to decrease fasting blood glucose, postprandial blood glucose and levels of TNF and PCR; in Iron Deficiency Anemia for the prevention of a decrease in serum ferritin in the last trimester of pregnancy and in the prevention and treatment of Mastitis. The formulation with the strains *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus delbrueckii bulgaricus* and *Streptococcus thermophilus*, despite showing positive effects in research, to be indicated for use, it needs further studies that can analyze the benefits of this pro-inflammatory microenvironment together with probiotic supplementation at the end of pregnancy.

**Keywords:** probiotics, pregnancy, probiotic strains, supplementation.

## 1 INTRODUÇÃO

O intestino possui um ecossistema microbiano variado, o microbioma intestinal, que possui mais de 1.000 espécies bacterianas. Esse microbioma é responsável por manter várias

funções importantes do nosso organismo, dentre elas funções metabólicas e imunológicas, atuando como barreira para entrada de microrganismos patogênicos e oportunistas (PAIXÃO; CASTRO, 2016).

Estudos sobre a modificação da flora intestinal, hoje chamada de microbiota intestinal, com o uso de probióticos, tiveram início há mais de um século e nessa época já se acreditava nos benefícios que bactérias ácido lácticas poderiam trazer para a saúde humana (WGO, 2017).

Segundo as Diretrizes Mundiais da Organização Mundial de Gastroenterologia (2019), os probióticos são definidos como “microrganismos vivos que administrados em quantidades adequadas, trazem benefícios à saúde do hospedeiro”. Estes interagem com o ecossistema intestinal estimulando respostas do sistema imune presente na mucosa, através de microorganismos comensais ou possivelmente patogênicos que geram metabólitos como ácidos graxos de cadeia curta, como também por via celular do hospedeiro por meio de sinais químicos (WGO, 2017).

Durante a gestação, a microbiota intestinal sofre grandes modificações, principalmente no último trimestre, apresentando uma diminuição da diversidade alfa (diversidade de cada amostra) e aumento na predominância de Actinobactérias e Proteobactérias, sendo a última muito associada a condições inflamatórias do intestino. Modificações na riqueza de espécies do microbioma estão relacionadas com partos prematuros e doenças inflamatórias na gravidez (FOX; EICHELBERGER, 2015).

Visando minimizar os efeitos epigenéticos, a suplementação de micronutrientes, muitas vezes se faz necessária na gestação devido ao aumento da demanda de micro e macronutrientes. Muitas linhas de pesquisa buscam diretrizes para a suplementação de nutrientes, incluindo ainda os pré e os probióticos, principalmente em relação ao sistema imune da mãe e do bebê (ABRAN, 2019).

Considerando que manter a diversidade microbiana é fator importante para preservar a integridade do intestino, além de suas importantes funções, e que a gestação é um período delicado em relação ao uso de medicamentos e suplementos, torna-se relevante o estudo sobre a suplementação com cepas probióticas e os efeitos positivos do uso em gestantes. Portanto, o objetivo deste trabalho foi realizar revisão integrativa sobre evidências publicadas do uso de probióticos na gestação e delinear as indicações para suplementação.

## 2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa sobre estudos que avaliaram a indicação do uso de suplementação de probióticos em mulheres gestantes.

A busca das publicações foi realizada por uma pesquisadora de forma independente e criteriosa, no qual foi utilizada a metodologia de acordo com Mendes et al. (2008), sendo utilizado seis passos: identificação do tema e seleção da questão norteadora para a elaboração da revisão integrativa; estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão dos estudos encontrados na literatura; definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados e categorização dos estudos; avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa; interpretação dos resultados e apresentação da revisão.

A questão norteadora da pesquisa foi “Quando a suplementação de probióticos deve ser indicada na gestação, quais cepas probióticas e dosagens recomendadas?”. Para tanto, realizou-se a busca eletrônica de artigos indexados na base de dados Pubmed, Scielo, Medline e Lilacs via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), publicados no período de janeiro de 2011 a setembro de 2021, a partir da conjugação de descritores (DECS) nos idiomas português e em inglês (MESH): “pregnancy and/or probiotics” “probiotics and/or nutritional supplements” “nutritional supplements and/or pregnancy”.

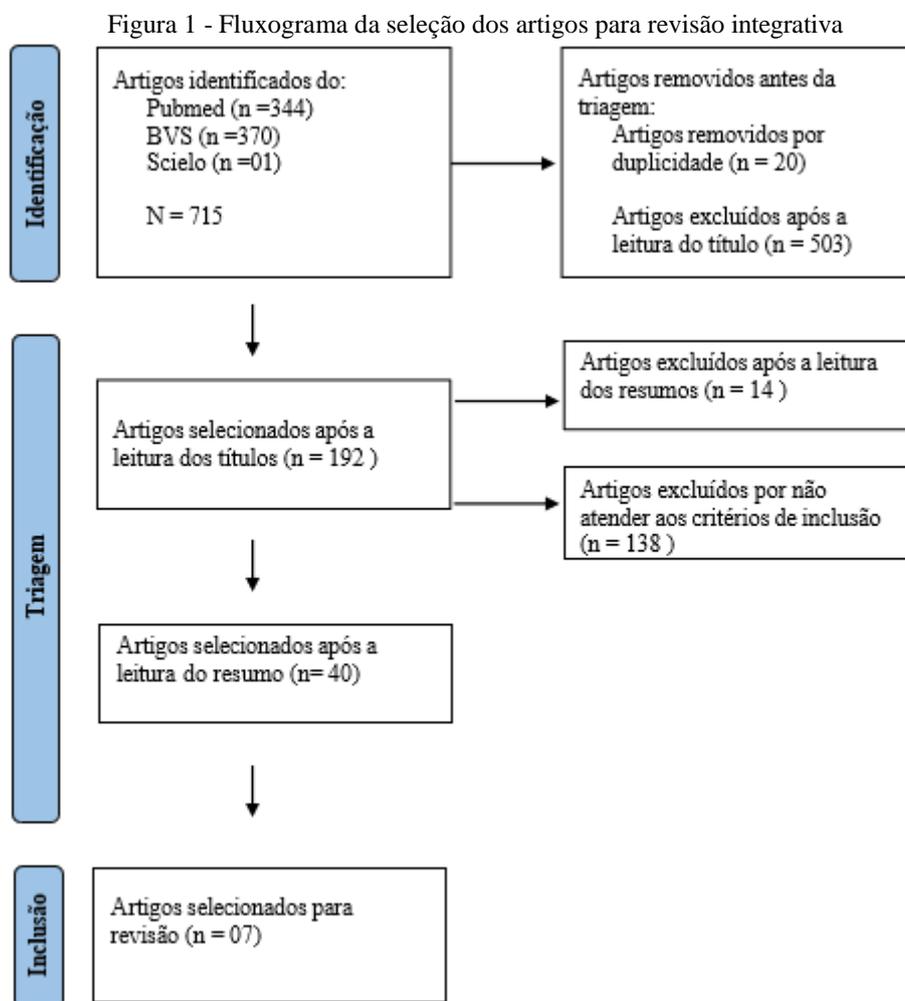
Os critérios de inclusão utilizados encontram-se organizados pelo acrônimo PICO, sendo: População - mulheres gestantes; Intervenção – suplementação com probióticos; Comparação – grupo placebo ou controle; Desfecho (Outcome) – indicação de uso para a prevenção ou tratamento de doenças acometidas na gestação ou como prevenção para o pós-parto.

Foram utilizados como critérios de exclusão: artigos que não especificaram a cepa estudada e a dosagem sugerida, artigos de revisão, artigos que não apresentavam resultados positivos com a suplementação probiótica, estudos pré-clínicos realizados em animais, estudos que não ofereciam o texto completo de forma gratuita para leitura, estudos repetidos e que tenham sido publicados antes de 2011. Na seleção dos artigos foi utilizada a plataforma Mendeley onde foi verificada a duplicidade dos artigos selecionados e o fluxograma PRISMA 2020 para apresentar o processo de seleção.

Os dados coletados foram organizados em planilha do Microsoft® Excel com as seguintes informações extraídas dos artigos selecionados: informações sobre os autores, ano e país, design de estudo, título do artigo, número de participantes, duração da intervenção (semanas)/comparação, cepas probióticas/dosagens, detalhes dos participantes e resultados obtidos a partir da suplementação dos probióticos.

### 3 RESULTADOS

Foram encontrados um total de 715 artigos nas bases de dados; sendo selecionados 7 artigos para a revisão integrativa: 5 artigos da PUBMED e 2 da BVS. O fluxograma de seleção dos artigos está apresentado na Figura 1.



A tabela 1 apresenta a descrição dos artigos selecionados para a revisão integrativa. A maioria dos artigos, 71,4% (n =5) adotaram como estratégia metodológica o estudo randomizado, duplo-cego e placebo controlado. Quanto ao ano de publicação, 85,7% (n = 6) foram publicados no período de 2018 a 2021, com amostras variando de 30 a 328 participantes e a faixa etária variando de 18 a 45 anos. O tempo de duração dos estudos foi de 4 ou 8 semanas (57,1%, n = 4), sendo também inclusos outros com durabilidade de 30 semanas (14,3%, n = 1), 17 semanas (14,3%, n = 1) e 10 semanas (14,3%, n = 1). A saúde das participantes variou entre gestantes saudáveis (42,85%; n = 3), gestantes saudáveis com histórico de Mastite em gravidez anterior (14,3%, n = 1), e gestantes com Diabetes Mellitus Gestacional (42,85%; n = 3).

As formas, dosagens, duração da intervenção em que o suplemento foi ofertado e os resultados obtidos, estão apresentadas na Tabela 2. Verificou-se que 57,1% (n = 4) utilizaram probiótico em cápsulas, 14,3% (n = 1) utilizaram probiótico em pó, 14,3% (n = 1) utilizou probiótico em comprimido, 14,3% (n = 1) utilizou iogurte enriquecido com probiótico. Em relação ao gênero das bactérias, os *Lactobacillus* foram utilizados em 100% dos estudos (n = 7). A combinação probiótica utilizando múltiplas cepas foi verificada em 57,1% (n = 4) e a combinação de cepa probiótica acrescida de minerais e vitaminas foi identificada em 14,3% (n = 1) dos estudos.

Tabela 1 – Caracterização dos estudos selecionados sobre o uso de probióticos na gestação.

Autor, País	Ano, Design de Estudo	Objetivo do Estudo	Número de Participantes	Detalhe das Participantes
Kijmanavat <i>et al.</i> , Tailândia	2018, Ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	Avaliar os efeitos dos suplementos probióticos sobre parâmetros metabólicos, incluindo a glicemia de jejum e a resistência à insulina, em gestantes com GDM na Tailândia.	57 participantes, sendo 28 pacientes do grupo probiótico e 29 do grupo placebo.	Mulheres tailandesas recém – diagnosticadas com Diabetes Mellitus Gestacional entre 24 e 28 semanas de gestação com idade entre 18 a 45 anos.
Chen <i>et al.</i> , 2019, China	Ensaio clínico controlado por placebo.	Avaliar o efeito dos probióticos na microbiota intestinal e citocinas inflamatórias, que representam uma mudança nas funções imunológicas após a administração probiótica. Observar o efeito, se houver, da administração probiótica durante a gravidez.	30 gestantes - 14 do grupo probiótico e 16 do grupo placebo.	Gestantes normais sem histórico de outras doenças, especialmente periodontite, diabetes tipo 2 e vaginose bacteriana, foram recrutadas antes das 32 semanas de gestação.
Hajifaraji <i>et al.</i> (2018), Tailândia	Ensaio controlado randomizado.	Medir o efeito de uma cápsula de suplemento probiótico na inflamação e estresse oxidativo em biomarcadores em mulheres com GDM recém-diagnosticado.	64 gestantes com Diabetes Mellitus Gestacional aleatoriamente distribuídas em 2 grupos.	Mulheres nulíparas com Diabetes Mellitus Gestacional examinado durante 24-28 semanas de gestação usando um teste de tolerância à glicose oral de duas horas e 75 g.
Sahhaf <i>et al.</i> , 2019, Irã	Estudo clínico, duplo-cego, controlado por placebo.	Avaliar o efeito do iogurte probiótico em comparação com o iogurte comum em mulheres com GDM.	84 gestantes com GDM aleatoriamente atribuídas em dois grupos de 42 receptores.	Mulheres com diagnóstico de GDM no segundo trimestre de gravidez e pacientes diagnosticadas pelo Teste de Tolerância à Glicemia Oral (OGTT) entre as 24ª e 28ª semanas de gestação.

Jiménez <i>et al.</i> , 2021, Espanha, Polônia, Alemanha e Austria.	Ensaio multicampeão, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	Investigar o efeito preventivo da cepa probiótica <i>Ligilactobacillus salivarius</i> PS2 sobre a ocorrência de mastite em mulheres lactantes.	28 mulheres designadas para o grupo probiótico ou placebo.	Gestantes saudáveis $\geq 18$ anos de idade entre a 33 <sup>a</sup> e a 35 <sup>a</sup> semana de gestação e com a intenção de amamentar.
Axling <i>et al.</i> , 2021, Suécia	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	Avaliar o efeito de <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> 299v (Lp299v, $10^{10}$ unidades formadoras de colônias), 4,2 mg de ferro, 12 mg de ácido ascórbico e 30 $\mu$ g de ácido fólico (Lp) sobre o estado do ferro em mulheres suecas saudáveis, não anêmicas e grávidas.	326 mulheres randomizadas para receber o probiótico ou placebo.	Gestantes saudáveis, não anêmicas (hemoglobina $\geq 110$ g/L), de 18 a 42 anos, com gestação de singleton, foram elegíveis para o estudo. As mulheres tinham que ser repletas de ferro (ferritina sérica $\geq 20$ $\mu$ g/L) e ter um índice de massa corporal entre 18 e 30 kg/m <sup>2</sup> .
Fernández <i>et al.</i> , 2015, Espanha	Ensaio randomizado duplo-cego controlado por placebo.	Avaliar o potencial do <i>Lactobacillus salivarius</i> PS2 para prevenir essa condição quando administrado oralmente durante a gravidez tardia para mulheres que haviam experimentado mastite infecciosa após gestações anteriores.	108 gestantes randomizadas em 2 grupos: probiótico ou placebo.	Mulheres com idade entre 24 e 35 anos e 27 a 32 semanas de gestação enquadradas nos seguintes critérios: gravidez normal, estado saudável e histórico de mastite pelo menos em uma gravidez anterior.

GDM – Gestational Diabetes Mellitus

Tabela 2 – Caracterização da apresentação, tipos e quantidades de bactérias utilizadas, duração da intervenção e resultados obtidos nos estudos selecionados:

Autor, Ano	Forma de oferta do suplemento / tomadas / duração da intervenção	Espécies e quantidades das bactérias	Resultados Obtidos
Kijmanawat <i>et al.</i> (2018)	Probiótico em cápsula; 1 cápsula ao dia; 4 semanas.	<i>Lactobacillus acidophilus</i> ( $1 \times 10^6$ UFC/g), <i>Bifidobacterium bifidum</i> ( $1 \times 10^6$ UFC/g).	Melhora significativa no metabolismo da glicose em comparação com o grupo placebo, incluindo a glicemia plasmática de jejum, insulina plasmática em jejum e avaliação do modelo homeostático para resistência à insulina. Não houve diferença no ganho de peso durante a randomização em relação aos dois grupos.

Chen <i>et al.</i> (2019)	Probiótico em comprimido; 2 comprimidos 2 vezes ao dia (2g/d); 32ª semana de gestação até o parto.	<i>Bifidobacterium longum</i> ( $5 \times 10^6$ UFC/g), <i>Lactobacillus delbrueckii bulgaricus</i> ( $5 \times 10^6$ UFC/g), e <i>Streptococcus thermophilus</i> ( $5 \times 10^6$ UFC/g).	Mudança nas bactérias centrais que representavam as características da microbiota intestinal. Efeitos de imunomodulação, visto que os níveis de IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-12 e IFN- $\gamma$ aumentaram significativamente alterando o microambiente para pró-inflamatório no terceiro trimestre da gestação.
Hajifaraji <i>et al.</i> (2018)	Probiótico em cápsula; 1 cápsula ao dia; 8 semanas.	<i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-5, <i>Bifidobacterium</i> BB-12, <i>Streptococcus Thermophilus</i> STY-31 e <i>Lactobacillus delbrueckii bulgaricus</i> LBY-27 (4 biocap >4 x 10 <sup>8</sup> UFC).	Melhora na proteína C-reativa de alta sensibilidade sérica e os níveis de fator de necrose tumoral $\alpha$ em um nível estatisticamente significativo sobre o grupo placebo. Os níveis de malondialdeído, glutathione reductase e eritrócito glutathione peroxidase melhoraram significativamente com o uso de probióticos quando comparados com o placebo.
Sahhaf <i>et al.</i> (2019)	Iogurte; 300g/dia; 8 semanas.	<i>Lactobacillus acidophilus</i> e <i>Bifidobacterium lactis</i> (10 <sup>8</sup> UFC).	Diminuição tanto do jejum quanto da glicemia pós-prandial, bem como o nível de HbA1c no grupo probiótico com diferenças entre os grupos de forma significativa após a intervenção de 2 meses. Os recém-nascidos de mães do grupo probiótico tiveram peso significativamente menor e diminuição na incidência de macrossomia em comparação com o grupo controle.
Jiménez <i>et al.</i> (2021)	Probiótico em pó congelado; 1 sachê ao dia; 35ª semana de gestação até a semana 12 pós-parto.	<i>Lactobacillus salivarius</i> PS2 (1 x 10 <sup>9</sup> UFC/g – cepa isolada de uma mulher saudável).	Efeito preventivo da suplementação durante a gravidez tardia e lactação precoce sobre a ocorrência de mastite em mulheres saudáveis amamentando.
Axling <i>et al.</i> (2021)	Probiótico em cápsula; 1 cápsula 2 vezes ao dia; 10 - 12ª semana gestacional até o final da gravidez ou até o início potencial da terapia de ferro.	<i>Lactiplantibacillus plantarum</i> 299v (Lp299v, 10 <sup>10</sup> UFC) <i>acrescido de 4,2 mg de ferro, 12 mg de ácido ascórbico e 30 <math>\mu</math>g de ácido fólico.</i>	Atenuou a diminuição da ferritina sérica da linha de base para a semana 28 e semana 35 e resultou em redução da prevalência de deficiência de ferro e anemia ferropriva na semana 35. Efeitos benéficos no receptor de transferrina solúvel e no ferro corporal total na semana 35.

<p>Fernández <i>et al.</i>(2015)</p>	<p>Probiótico congelados em cápsula; 1 cápsula de 50 mg por dia; 30ª semana de gestação até o nascimento.</p>	<p><i>Lactobacillus salivarius</i> PS2 9 <math>\log_{10}</math> UFC.</p>	<p>O percentual de mulheres que desenvolveu mastite no grupo probiótico foi significativamente menor do que no grupo controle e quando ocorreu a mastite, a contagem bacteriana do leite no grupo probiótico foi significativamente menor do que as obtidas no grupo placebo.</p>
--------------------------------------	---	--	---

#### 4 DISCUSSÃO

A suplementação de probióticos no período gestacional, assim como nos períodos pré e pós parto, vem sendo objeto de estudo de várias pesquisas nos últimos anos. É comum as gestantes e lactantes terem receio de fazer o uso, no entanto, estudos têm

comprovado que algumas cepas probióticas em conjunto com uma alimentação saudável e adequada são capazes de realizar a modulação da microbiota da mãe, conferir benefícios a dupla mãe e bebê e ser alternativa como tratamento de doenças que podem estar presentes durante a gravidez e pós parto. Uma das patologias que mais vem sendo estudada em relação ao uso de probióticos é o Diabetes Mellitus Gestacional (DALLANORA *et al.*, 2018; AZIZ *et al.*, 2020; PAN *et al.*, 2021).

Sendo assim, essa revisão integrativa se faz importante e através dela foram constatados resultados positivos para a probioticoterapia no Diabetes Mellitus Gestacional, na Anemia Ferropriva Gestacional, na melhora da imunidade da gestante e na prevenção e tratamento da Mastite.

De acordo com Lee *et al.* (2008), mulheres que tiveram Diabetes Gestacional e seus descendentes têm mais chances de desenvolver síndrome metabólica ou diabetes mellitus tipo 2 (DM2) no futuro.

Segundo Taylor *et al.* (2017), sobre os efeitos dos probióticos nos resultados metabólicos de gestantes com Diabetes Gestacional, pode-se observar uma redução significativa no HOMA-IR após a suplementação de probióticos e por um período de 6 a 8 semanas de suplementação.

Hasain *et al.* (2021) destaca no resultado de sua revisão sistemática e metanálise que o estilo de vida e o período de “washout” pré-intervenção podem vir a influenciar os efeitos dos probióticos no Diabetes Mellitus Gestacional.

Kijmanawat *et al.* (2018) realizaram um estudo com mulheres tailandesas que apresentavam o GDM e que não realizavam o consumo de produtos alimentares probióticos, como iogurte, alimentos fermentados e pasta de feijão durante as 2 semanas anteriores ao

processo de seleção, assim como a exposição a antibióticos durante as 4 semanas anteriores. A dosagem dos probióticos e o parâmetro para o índice de HOMA- IR foi baseado nos estudos de Dolatkah (2015) e Karamali (2016). Os resultados indicaram efeitos positivos em relação a diminuição da glicemia plasmática, insulina plasmática e resistência à insulina nas gestantes que participaram do grupo que recebeu a suplementação.

Sahhaf *et al.* (2019) observou a diminuição nos níveis de glicemia pós-prandial e HbA1c no grupo que fez o uso do iogurte probiótico com as cepas *Lactobacillus acidophilus* e *Bifidobacterium lactis*, principalmente após 2 meses de intervenção com o uso, porém os mecanismos de ação dos probióticos que alteram a homeostase da glicose ainda não foram completamente compreendidos. É importante citar que Halawa (2019)

observou em seu estudo sobre o impacto do *Lactobacillus acidophilus* em pacientes de Diabetes Mellitus tipo 2 uma menor contagem dessa bactéria quando comparado a indivíduos saudáveis e sugere estudos futuros sobre essa relação.

Durante a gestação, a microbiota intestinal da gestante sofre modificações em relação a um aumento geral de Proteobactérias e Actinobactérias e redução da variedade de espécies benéficas ao organismo. Um exemplo seria a espécie *Faecalibacterium*, que é responsável pela produção de butirato que possui efeitos antiinflamatórios e se apresenta esgotada na doença inflamatória intestinal, e em menor quantidade no último trimestre de gestação (KOREN, 2012). Essas alterações da microbiota da gestante estão relacionadas a resistência à insulina, aumento de glicemia, de citocinas pró-inflamatórias e massa magra.

Apesar da resistência à insulina ser um estado fisiológico na gestação para fins de nutrir o bebê, quando esta está associada com a incapacidade de manter a homeostase da glicose, pode posteriormente resultar no Diabetes Mellitus Gestacional (SEKIROV *et al.*, 2010)

Hajifaraji *et al.* (2018), analisou os eventos da suplementação sob o estresse oxidativo que a GDM provoca no organismo, assim como os biomarcadores inflamatórios com o aumento nos níveis da PCR e TNF. Segundo os autores, os probióticos inibem a via NF- $\kappa$ B diminuindo o estresse oxidativo. O mecanismo de ação das bactérias do ácido láctico e bifidobactérias em relação a função antioxidante ainda não é totalmente compreendido. Porém, os mecanismos considerados prováveis seriam: a prevenção da oxidação espontânea de ascorbato, quelação dos íons metálicos, redução da atividade eliminando os radicais livres de ânion superóxido e peróxido de hidrogênio e espécies reativas de oxigênio que são continuamente produzidas na comida e no corpo humano, como também a ação de prevenir a peroxidação de lipídios plasmáticos.

De acordo com Morais; Jacob (2006), os probióticos promovem a alteração do pH intraluminal ao produzir compostos orgânicos originados da fermentação, o que aumenta a acidez do intestino e inibe a multiplicação de bactérias patogênicas. Esses, produzem substâncias antimicrobianas, as bacteriocinas. Eles também competem por nutrientes, o que diminui o crescimento bacteriano, assim como competem por receptores de adesão, sendo essa uma característica especial dos lactobacilos. Outro importante papel desses microorganismos é a restauração da barreira da mucosa intestinal através do estímulo a produção de mucina.

Chen *et al.* (2019) avaliou a suplementação probiótica e seus efeitos na imunidade com gestantes saudáveis revelando que as bactérias centrais que representavam as características da microbiota intestinal mudaram após a intervenção e que os níveis de IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-12 e IFN- $\gamma$  e de IL5 e IL6 aumentaram tornando o microambiente pró- inflamatório no final da gestação o que revela poder imunomodulador dos probióticos. No entanto, não se sabe seus mecanismos de ação e efeitos e se esse ambiente pró- inflamatório junto com a suplementação probiótica traz benefícios para a gravidez.

No estudo de Axling *et al.* (2021) foi utilizada uma suplementação combinada de *Lactiplantibacillus plantarum* 299v com uma dose baixa de ferro, ácido ascórbico e ácido fólico que teve como resultado a atenuação da diminuição de ferritina sérica e a redução da prevalência de deficiência de ferro e anemia ferropriva no terceiro trimestre de gravidez, assim como efeitos positivos no receptor de transferrina solúvel e no ferro corporal total. Essa combinação foi proposta pois estudos anteriores com essa cepa mostraram um aumento significativo da absorção de ferro de várias matrizes alimentares. No período gestacional, é comum ocorrer a deficiência de ferro visto que as necessidades de ferro aumentam de cerca de 0,8 mg/dia para aproximadamente 7,5 mg/dia no terceiro trimestre e normalmente as mulheres não mudam seus hábitos alimentares na

gestação (MILMAN, 2006).

Korcok *et al.* (2018) em seu estudo sobre o desenvolvimento de uma formulação para tratamento de anemia ferropriva mostrou melhor absorção de ferro em participantes que receberam a suplementação da cepa *Lactiplantibacillus plantarum* 299v com ferro e vitamina C. Segundo Sandberg *et al.* (2018), o metabolismo do ferro é modificado pelo

*L. plantarum* 299v visto que a borda intestinal ferric reductase DCTYB aumenta na presença da cepa.

Em uma revisão de escopo (BARBER *et al.*, 2020) concluem que os probióticos podem ter utilidade para prevenção e tratamento de Mastite lactacional, porém sugere que estudos bem planejados e conduzidos são necessários para que a recomendação seja baseada em evidências.

Fernandez *et al.* (2015) concluiu em seu estudo que o grupo suplementado com *Lactobacillus Salivarius PS2* relatou menos dor e a contagem bacteriana do leite foi menor quando comparada ao grupo placebo. Segundo os autores, os mecanismos de ação dessa cepa foram recentemente revisados e indicam que o uso das mesmas durante o final da gravidez e/ou amamentação aumenta a imunoglobulina A e transforma o fator de crescimento –  $\beta 2$  níveis no leite, controlando o crescimento local de bactérias patogênicas que causam a mastite, limitando sua capacidade de acesso ou danificando o epitélio mamário.

Os agentes etiológicos *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidise* são responsáveis pela doença e ambos apresentam resistência a antibióticos e a formação de biofilmes, o que torna uma agravante ao tratamento. Porém, o uso do *Lactobacillus salivarius* CECT 5713 e *Lactobacillus fermentum* CECT5716 mostraram-se uma alternativa eficaz aos antibióticos para o tratamento da mastite, apesar dos mecanismos de ação ainda não terem sido esclarecidos (ARROYO *et al.*, 2010).

Jiménez *et al.* (2021) apresentou em seu estudo que apenas 9,7% das mulheres participantes desenvolveram mastite, ficando dentro da incidência de 10% a 33% publicada pela OMS. A suplementação probiótica mostrou efeitos preventivos e a diferença em relação a Fernandez *et al.* (2015) é que foi dada continuidade no uso do probiótico até 12 semanas após o parto mostrando efeitos profiláticos e terapêuticos.

É importante frisar que muitos fatores podem influenciar os efeitos relacionados a suplementação dos probióticos e devem ser observados, como dieta, uso de suplementos alimentares, medicamentos, histórico de doenças familiares, índice de massa corporal.

Os resultados encontrados mostraram-se relevantes visto que, melhorar a qualidade e a variedade da microbiota intestinal é a base para o tratamento de várias doenças.

## 5 CONCLUSÃO

Todos os estudos apresentados mostraram segurança e efeitos positivos na suplementação. O uso de probióticos na gestação foi indicado em casos de: Diabetes Mellitus Gestacional com as cepas *Lactobacillus acidophilus* ( $1 \times 10^6$  UFC/g) e *Bifidobacterium bifidum* ( $1 \times 10^6$  UFC/g.) para a melhora do metabolismo da glicose, *Lactobacillus acidophilus* e *Bifidobacterium lactis* ( $10^6$  UFC) para diminuição da glicemia em jejum e pós prandial como também do nível de HbA1c.

*Lactobacillus acidophilus* LA-5, *Bifidobacterium* BB-12, *Streptococcus Thermophilus* STY-31 e *Lactobacillus delbrueckii bulgaricus* LBY-27 (4 biocap  $>4 \times 10^9$  UFC) foram indicados para melhora dos níveis de fator de necrose tumoral e proteína C reativa.

Na Anemia Ferropriva, a cepa *Lactiplantibacillus plantarum* 299v (*Lp299v*,  $10^{10}$  UFC) acrescida de 4,2 mg de ferro, 12 mg de ácido ascórbico e 30 µg de ácido fólico teve efeito na prevenção, diminuição de ferritina sérica no último trimestre de gestação;

O uso de *Lactobacillus salivarius* PS2  $9 \log_{10}$  UFC ou *Lactobacillus salivarius* PS2 ( $1 \times 10^9$  UFC/g – cepa isolada de uma mulher saudável), mostraram-se eficazes na prevenção e tratamento de Mastite, entretanto, o último apresentou formulação menos viável para ser prescrição na prática clínica.

A formulação com a combinação das cepas *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus delbrueckii bulgaricus* e *Streptococcus thermophilus*, apesar de apresentar efeitos positivos na pesquisa, para ser indicado o uso, necessita de estudos posteriores que possam analisar os benefícios desse microambiente pró-inflamatório junto com a suplementação probiótica no final da gestação.

## REFERÊNCIAS

- ABRAN - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NUTROLOGIA. Além da Nutrição: O impacto da nutrição materna na saúde das futuras gerações. Brasil, 2019. Disponível em:[http://abran.org.br/new/wp-content/uploads/2019/08/ALEM\\_DA\\_NUTRICA0.pdf](http://abran.org.br/new/wp-content/uploads/2019/08/ALEM_DA_NUTRICA0.pdf). Acesso em: 10 ago. 2021.
- ARROYO, R. et al. Treatment of Infectious Mastitis during Lactation: Antibiotics versus Oral Administration of Lactobacilli Isolated from Breast Milk. *Clinical Infectious Diseases*. v. 50, n. 12, jun. 2010.
- AZIZ, H. et al. Prevention of Gestational Diabetes Mellitus (GDM) and Probiotics: Mechanism of Action: A Review. *Current Diabetes Reviews*. v. 16, n. 6, p. 538-545, 2020.
- AXLING, U. et al. The effect of Lactiplantibacillus plantarum 299v together with a low dose of iron on iron status in healthy pregnant women: A randomized clinical trial. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. v.100, n. 9, p. 1602–1610, abr.2021.
- BARKER, M. et al. Probiotics and human lactational mastitis: A scoping review. *Women and birth*, v. 33, n. 6, p. 483-491, nov. 2020.
- CHEN, Y. et al. Probiotic Supplementation During Human Pregnancy Affects the Gut Microbiota and Immune Status. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. v.9, n. 254, jul. 2019.
- DALLANORA, S. et al. Do probiotics effectively ameliorate glycemic control during gestational diabetes? A systematic review. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. v. 298, n. 3, p.477-485, jun. 2018.
- 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*. vol.33, n. 25, nov.2015.
- FERNÁNDEZ, L. et al. Prevention of Infectious Mastitis by Oral Administration of Lactobacillus salivarius PS2 During Late Pregnancy. *Clinical Infectious Diseases*. v. 62, n. 5, p. 568-573, mar. 2015.
- FOX, C.; EICHELBERGER, K. Maternal microbiome and pregnancy outcomes. *Fertility and Sterility*. v. 104, n. 6, dez. 2015.
- 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 Pacific Journal Clinical Nutrition*. v. 27, n.3, p. 581-591, 2018.
- HALAWA, M. R. et al. The Gut Microbiome, Lactobacillus acidophilus; Relation with Type 2 Diabetes Mellitus. *Current Diabetes Reviews*. v. 15, en. 6, p. 480-485, fev. 2019.
- HASAIN, Z. et al. 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*. v.13, ed.9, n. 3045, ago. 2021.

JIMÉNEZ, E. et al. Ligilactobacillus salivarius PS2 Supplementation during Pregnancy and Lactation Prevents Mastitis: A Randomised Controlled Trial. *Microorganisms*. v. 9, ed. 9, n. 1933, set. 2021.

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.

KIJMANAWAT, A. et al. Effects of probiotic supplements on insulin resistance in gestational diabetes mellitus: A double-blind randomized controlled trial. *Journal of Diabetes Investigation*. v. 10, ed.1, p.163–170, jan. 2019.

KORCOK, D.J. et al. Development of Probiotic Formulation for the Treatment of Iron Deficiency Anemia. *Chemical and Pharmaceutical. Bulletin*. v.66, p. 347-352, abr. 2018

KOREN, O. et al. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell*. v. 150, p. 470-480, ago. 2012.

LEE, H. et al. Prevalence of type 2 diabetes among women with a previous history of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Research Clinical Practice*. v. 81, n.1, p.124- 129, fev. 2018.

MENDES, K. D. S. ; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem integrative literature. *Texto & Contexto Enfermagem*. Florianópolis, v. 17, n. 4, p. 758- 764, out/dez. 2008.  
MILMAN, N. Iron and pregnancy: a delicate balance. *Annals of Hematology*. v. 85, n.9, p. 559-65, fev. 2006.

MORAIS, M.B; JACOB, C.M. The role of probiotics and prebiotics in pediatric practice. *Jornal de Pediatria*. v.82, n.5 (Supl), S189-97, 2006.

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

PAN, YQ. et al. 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. *Evidence-based Complementary Alternative Medicine*. v. 2021, n. 9830200, set. 2021.

SANDBERG, AS et al. Iron Supplements Containing *Lactobacillus plantarum* 299v Increase Ferric Iron and Up-regulate the Ferric Reductase DCYTB in Human Caco- 2/HT29 MTX Co-Cultures. *Nutrients*. v. 10, ed. 12, n. 1949, dez. 2018.

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

SEKIROV, I. et al. Gut microbiota in Health and disease. *Physiological Reviews*. v. 90, n.3, p. 859-904, jul. 2010.

TAYLOR, B. L. 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*. v. 9, ed. 5, n. 461, mai. 2017.

WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION PRACTICE GUIDELINES.

Probióticos e Prebióticos, fev. 2017. Disponível em:  
<http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-portuguese-2017.pdf>. Acesso em: 8 ago. 2021