

# **Uso de probióticos na Gravidez O Estado de Arte**

**Susana Isabel Ribeiro da Silva**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(mestrado integrado)

Orientador: Prof. Doutor José Alberto Fonseca Moutinho

**abril de 2022**



## **Dedicatória**

Aos meus pais e ao meu irmão.



## **Agradecimentos**

Ao meu orientador, Prof. Dr. José Moutinho, pela excelente orientação, pelo seu espírito crítico, e por toda a sua disponibilidade ao longo da realização deste projeto.

À Faculdade de Ciências da Saúde e à Universidade da Beira Interior, por me terem proporcionado as condições para me formar como pessoa e, principalmente, como profissional.

Aos meus pais e ao meu irmão, pilares fundamentais desta caminhada, e que sem eles nada disto seria possível.

À minha família por sempre acreditar em mim e contribuir para a realização deste sonho.

Às amigadas que a Covilhã me proporcionou durante estes seis anos, e especialmente às minhas amigas por me apoiarem e acreditarem em mim nos momentos mais difíceis.

A todas as pessoas cujo seu caminho se cruzou com o meu, e contribuíram para aquilo que sou hoje, enriquecendo o meu percurso académico.

Obrigada!



## Resumo

**INTRODUÇÃO:** Cada indivíduo abriga o seu próprio microbioma intestinal que é influenciado pelo genótipo do próprio, pelos hábitos alimentares e que varia dependendo da região geográfica em que se encontra.

Durante a gravidez saudável, é normal que haja uma diminuição da diversidade alfa, e um aumento da diversidade beta, independentemente do estado de saúde. Neste período também é expectável que ocorram um conjunto de mudanças metabólicas necessárias para sustentar uma gravidez saudável, sendo fundamental para a capacidade de adaptação. É também durante este período que se inicia a colonização do trato gastrointestinal do feto, e por isso é importante que a hemóstase no ecossistema intestinal materno seja mantida. Nesta perspetiva, a manipulação alimentar pode representar uma estratégia para manter um microbioma intestinal saudável e contribuir para o bem-estar do hospedeiro.

Os probióticos são microrganismos vivos que conferem benefício à saúde do hospedeiro quando administrados em quantidades adequadas, e que em alguns casos mostram melhorar o estado saúde da mãe e do feto.

**OBJETIVOS:** Este trabalho pretende explorar as evidências atuais no que concerne aos benefícios descritos na literatura sobre o uso de probióticos nas grávidas em diversas situações patológicas.

**METODOLOGIA:** A pesquisa de artigos selecionados para esta revisão foi feita nas bases de dados PubMed e Google Scholar no período temporal que decorreu entre maio de 2021 e novembro de 2021, com as palavras-chave “pregnancy”, “probiotics”, “intestinal microbiota”, “neonatal” e “therapeutic use”.

**RESULTADOS:** Da pesquisa efetuada resultaram 13 ensaios clínicos randomizados, 2 estudos caso controlo, 16 revisões sistemáticas e meta-análise e 3 artigos de revisão. Relativamente à Diabetes Mellitus Gestacional, os probióticos mostraram ter um efeito positivo na redução da necessidade de recorrer a terapêutica medicamentosa. Relativamente à pré-eclâmpsia, os probióticos mostraram ter um papel bastante benéfico, especialmente nos casos mais severos. O uso de probióticos parece ter um papel na redução da taxa de colonização pelo *Streptococcus agalactiae*, no entanto não foi demonstrado qualquer benefício relativamente à prevenção de nascimentos prematuros. No que diz respeito ao uso de probióticos e o efeito no peso ao nascer, mostraram não afetar o peso do recém-nascido. Quanto à saúde mental no pós-parto, o uso de probióticos demonstrou ter algum papel no controlo dos mecanismos que potenciam o desenvolvimento de doenças mentais, no entanto a evidência ainda é

bastante limitada. Relativamente ao uso de probióticos na prevenção de doenças alérgicas, algumas cepas de probióticos mostraram benefícios no controlo da dermatite atópica bem como na diminuição da sensibilização de antigénios alimentares. Relativamente aos distúrbios funcionais gastrointestinais maternos e do recém-nascido os probióticos consumidos durante a gestação e lactação parecem produzir mudanças favoráveis na composição do microbioma com a conseqüente redução dos sintomas gastrointestinais, no entanto ainda é necessário realizar mais estudos.

**CONCLUSÕES:** O uso de probióticos na gravidez é uma área de interesse emergente, mas a evidência existente ainda não permite elaborar recomendações gerais relativamente às estirpes, à dose e à duração da administração de probióticos.

## **Palavras-chave**

Gravidez; Probióticos; Microbiota intestinal; Neonatal; Uso terapêutico.

## Abstract

**INTRODUCTION:** Each individual harbors their own gut microbiome that is influenced by his or her own genotype, dietary habits, and varies depending on the geographic region.

During a healthy pregnancy, it is normal to have a decrease in alpha diversity, and an increase in beta diversity, regardless of health status. During this period it is also expected that a number of metabolic changes necessary to sustain a healthy pregnancy will occur, and are fundamental to the ability to adapt. It is also during this period that the colonization of the fetal gastrointestinal tract begins, and therefore it is important that hemostasis in the maternal intestinal ecosystem is maintained. From this perspective, food handling may represent a strategy to maintain a healthy gut microbiome and contribute to the well being of the host.

Probiotics are live microorganisms that confer health benefits to the host when administered in adequate amounts, and in some cases have been shown to improve the health status of the mother and the fetal microbiota, and consequently her health.

**OBJECTIVES:** This paper aims to explore the current evidence regarding the benefits described in the literature on the use of probiotics in pregnant women in various situations.

**METHODOLOGY:** The search for articles selected for this review was conducted in PubMed and Google Scholar databases in the time period running from May 2021 to November 2021, with the keywords "pregnancy", "probiotics", "intestinal microbiota", "neonatal" and "therapeutic use".

**RESULTS:** The search yielded 13 randomized clinical trials, 2 case-control studies, 16 systematic reviews and meta-analyses and 3 review articles. In Gestational Diabetes Mellitus, probiotics were shown to have a positive effect in reducing the need for drug therapy. Regarding pre-eclampsia, probiotics have been shown to play a very beneficial role, especially in the more severe cases. Probiotic use seems to play a role in reducing the rate of *Streptococcus agalactiae* colonization, but no benefit has been shown regarding prevention of preterm births. Regarding the use of probiotics and the effect on birth weight, they have been shown not to affect newborn weight. Regarding mental health in the postpartum period, the use of probiotics has been shown to have some role in controlling the mechanisms that potentiate the development of mental illness, however the evidence is still quite limited. Regarding the use of probiotics and the prevention of allergic diseases, some strains of probiotics have shown benefits in the control of atopic dermatitis as well as in reducing food antigen sensitization. Regarding

maternal and newborn gastrointestinal functional disorders, probiotics consumed during pregnancy and lactation appear to produce favorable changes in the composition of the microbiota with a consequent reduction in gastrointestinal symptoms, but further studies are still needed.

**CONCLUSIONS:** The use of probiotics in pregnancy is an emerging area of interest, but the existing evidence does not yet allow general recommendations to be made regarding strains, dose, and duration of probiotic administration.

## **Keywords**

Pregnancy; Probiotics; Intestinal microbiota; Neonatal; Therapeutic use.

# Índice

|   |      |
|---|------|
| <b>Lista de Figuras</b> .....   | xiii |
| <b>Lista de Tabelas</b> .....   | xv   |
| <b>Lista de Acrónimos</b> .....   | xvii |
| <b>1. Introdução</b> .....  | 1    |
| 1.1 Microbioma intestinal humano .....  | 2    |
| 1.2 Probióticos: o que são? Quais os seus benefícios? .....   | 4    |
| 1.3 Alterações do microbioma intestinal ao longo da gravidez .....                                    | 7    |
| 1.4 Microbioma placentário .....  | 8    |
| 1.5 Microbioma vaginal.....   | 9    |
| 1.6 Gênese do microbioma da criança .....   | 9    |
| <b>2. Objetivos</b> .....   | 13   |
| <b>3. Metodologia</b> .....   | 15   |
| <b>4. Resultados e Discussão</b> .....  | 17   |
| 4.1 Administração de probióticos e Diabetes Mellitus Gestacional.....                                 | 17   |
| 4.2 Administração de probióticos e pré-eclâmpsia .....  | 20   |
| 4.3 Administração de probióticos na prevenção de infecções e parto prematuro durante a gravidez ..... | 22   |
| 4.4 Administração de probióticos e efeito no peso ao nascer.....                                      | 24   |
| 4.5 Administração de probióticos e efeitos sob a depressão e ansiedade pós-parto ..                   | 24   |
| 4.6 Administração de probióticos na prevenção de doenças alérgicas do RN e na Infância .....          | 26   |
| 4.7 Probióticos e distúrbios funcionais gastrointestinais .....                                       | 28   |
| <b>5. Conclusões e Perspetivas Futuras</b> .....  | 31   |
| <b>Referências bibliográficas</b> .....   | 35   |



## Lista de Figuras

|   |    |
|---|----|
| Figura 1 - Composição do microbioma contendo a microbiota e o "teatro de atividade" .1                  |    |
| Figura 2 – Composição do microbioma de bactérias, eucariontes e vírus do TGI humano.....                | 3  |
| Figura 3 – Eixo Intestino-Cérebro.....  | 4  |
| Figura 4 - Fatores que moldam o microbioma intestinal.....  | 8  |
| Figura 5 – Possíveis vias de transmissão de probióticos da grávida para o feto.....                     | 10 |
| Figura 6 - Principais bactérias e funções de microrganismos intestinais e a sua associação com DMG..... | 18 |



## **Lista de Tabelas**

Tabela 1– Classificação de algumas das bactérias referidas ao longo do trabalho..... 4

Tabela 2- Principais mecanismos de ação dos probióticos ..... 6



## Lista de Acrónimos

|                                |  |
|--------------------------------|--|
| <b>AGCC</b>                    | Ácidos gordos de cadeia curta                          |
| <b>AGL</b>                     | Ácidos gordos livres                                   |
| <b>DA</b>                      | Dermatite atópica                                      |
| <b>DM2</b>                     | Diabetes mellitus tipo 2                               |
| <b>DMG</b>                     | Diabetes mellitus gestacional                          |
| <b>GALT</b>                    | Tecidos linfoides associados ao intestino              |
| <b>GLP 1</b>                   | Péptido semelhante ao glucagon 1                       |
| <b>GLP 2</b>                   | Péptido semelhante ao glucagon 2                       |
| <b>IgA</b>                     | Imunoglobulina A                                       |
| <b>IgE</b>                     | Imunoglobulina E                                       |
| <b>IL-1<math>\beta</math></b>  | Interleucina 1 beta                                    |
| <b>IL-2</b>                    | Interleucina 2   |
| <b>IL -4</b>                   | Interleucina 4   |
| <b>IL-5</b>                    | Interleucina 5   |
| <b>IL-6</b>                    | Interleucina 6   |
| <b>IL-8</b>                    | Interleucina 8   |
| <b>IL-10</b>                   | Interleucina 10  |
| <b>IL- 13</b>                  | Interleucina 13  |
| <b>LPS</b>                     | Lipopolissacarídeo                                     |
| <b>NEC</b>                     | Enterocolite necrotizante                              |
| <b>PCR</b>                     | Proteína C reativa                                     |
| <b>PPAR gama</b>               | Recetor ativado por proliferadores de peroxissoma gama |
| <b>PTGO</b>                    | Prova de tolerância oral à glicose                     |
| <b>RN</b>                      | Recém-Nascido  |
| <b>SGB</b>                     | Streptococcus agalactiae do grupo B                    |
| <b>TGF- <math>\beta</math></b> | Fator de crescimento transformante beta                |
| <b>TGI</b>                     | Trato gastro intestinal                                |
| <b>Th1</b>                     | Células T auxiliares 1                                 |
| <b>Th2</b>                     | Células T auxiliares 2                                 |
| <b>TNF-<math>\alpha</math></b> | Fator de necrose tumoral alfa                          |
| <b>VB</b>                      | Vaginose bacteriana                                    |
| <b>WAO</b>                     | Organização Mundial de Alergia                         |



## 1. Introdução

O microbioma corresponde ao conjunto de vários microrganismos, desde bactérias, vírus, protozoários e fungos, que no seu conjunto e em associação com o seu genoma habitam o corpo humano. No entanto o microbioma ainda não é uma entidade completamente definida, e alguns autores consideram-no como uma comunidade ecológica de microrganismos comensais, simbióticos e patogénicos que compartilham o espaço e o ambiente do mesmo organismo. Inclui ainda todo o conjunto de moléculas produzidas pelos microrganismos (ácidos nucleicos, proteínas, lípidos, polissacarídeos), metabolitos (moléculas sinalizadoras, toxinas) e moléculas produzidas pelos hospedeiros coexistentes. (1) Nos últimos anos, os avanços técnicos e científicos têm permitido uma melhor compreensão do microbioma do trato gastrointestinal (TGI) sobre o desenvolvimento de algumas patologias decorrentes da sua disbiose.

A microbiota por sua vez corresponde a todos os organismos vivos num ambiente definido e que compõem o microbioma, como é demonstrado na figura 1. Como os bacteriófagos, os vírus, os plasmídeos e os elementos genéticos móveis não são considerados organismos vivos, não fazem parte da microbiota, no entanto fazem parte do microbioma. (1, 2) A composição da microbiota é influenciada por múltiplos fatores e tem uma grande variabilidade alfa (intravariabilidade) e variabilidade beta (intervariabilidade). (2, 3)

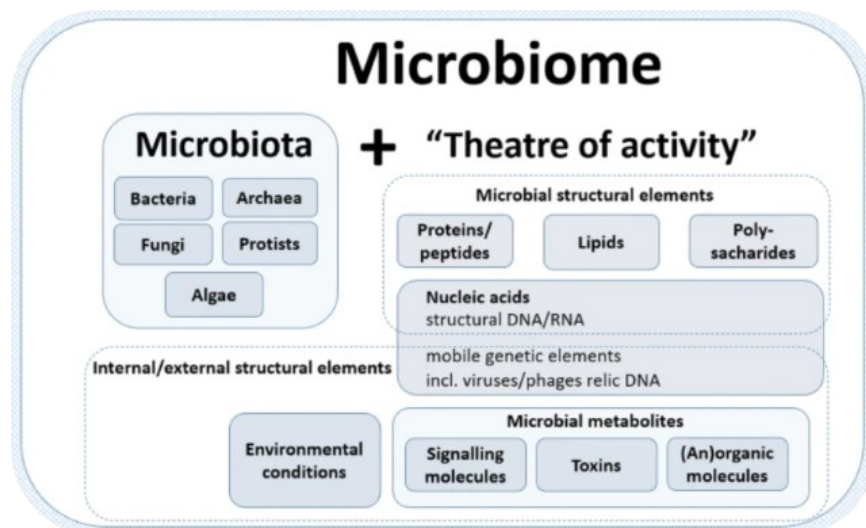


Figura 1 - Composição do microbioma contendo a microbiota e o "teatro de atividade" (retirado de (1)).

O corpo humano não é homogeneamente colonizado pelos microrganismos: cada compartimento do corpo contem a sua própria microbiota, como descrito no capítulo seguinte.

A eubiose corresponde a um conjunto de comunidades microbianas que habitam de forma estável um nicho, num estado de equilíbrio, em que há uma abundância de espécies com uma relação de simbiose com o hospedeiro. (2) Quando este estado de equilíbrio é afetado, designa-se de disbiose, em que há mudanças quantitativas e/ou qualitativas na composição da microbiota, com diminuição da sua diversidade e nas funções do microbioma. (4)

## 1.1 Microbioma intestinal humano

Cada indivíduo abriga o seu próprio microbioma intestinal que é influenciado pelo genótipo do próprio, pelos hábitos alimentares e que varia dependendo da região geográfica em que cada indivíduo se encontra. Estima-se que cerca de 100 triliões de micróbios habitem o TGI humano, sendo que a maioria são bactérias. (5-7)

A interação entre o microbioma intestinal e o hospedeiro é dinâmica e complexa, e embora haja alguns microrganismos com potencial patogénico (supercrescimento bacteriano após um tratamento com antibiótico, a migração para outros locais e causar infeção, por exemplo), a maioria das vezes desenvolve-se uma relação de simbiose em que há benefícios mútuos. O hospedeiro fornece proteção e um ambiente com nutrientes que permite o crescimento do microrganismo e por sua vez o microbioma inibe o crescimento de potenciais patógenos e restaura o equilíbrio do TGI, modulando de forma benéfica a composição da microbiota através da produção de substâncias bioativas que desempenham um papel importante na fisiologia do hospedeiro. O microbioma intestinal também contribui para o desenvolvimento e maturação do sistema imunológico, e regula o armazenamento de gordura no hospedeiro desempenhando um papel no metabolismo energético. (7, 8)

Ao longo do TGI, desde a cavidade oral ao cólon, a microbiota vai sofrendo várias alterações na sua composição, tal como é demonstrado na figura 2. O esófago, o duodeno e o jejuno têm uma predominância de *Streptococcus*, enquanto no estômago há uma predominância de *Streptococcus* e *Prevotella*. O cólon é o local que contém uma maior diversidade e abundância de bactérias, sendo que a maior parte pertencem ao filo *Bacteroidetes*, *Firmicutes* e *Actinobacteria*, em cerca de 95% das pessoas saudáveis. (2, 6, 8, 9)

A microbiota vai sofrendo algumas alterações no decorrer na vida, podendo haver períodos de grande estabilidade e períodos de grandes variações, havendo vários

## Uso de probióticos na Gravidez. O estado de arte

fatores que contribuem para estas mudanças, desde o estilo de vida, a presença de patologias e/ou intervenções terapêuticas, ou mesmo alterações do estado do organismo, como acontece na gravidez, por exemplo.

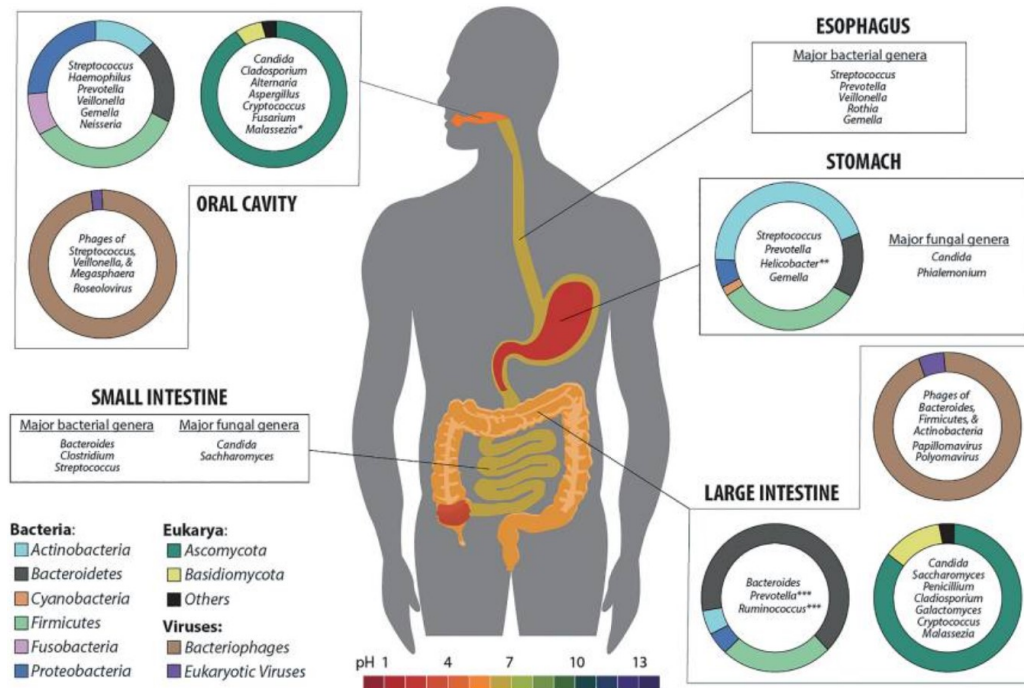


Figura 2 – Composição do microbioma de bactérias, eucariontes e vírus do TGI humano (retirado de (6)). Desde a cavidade oral até ao colon a microbiota sofre várias alterações na sua composição; a composição da microbiota está representada nos gráficos circulares ao longo dos diferentes segmentos do TGI; o TGI está colorido com base na escala de pH presente na parte inferior da figura.

No geral a microbiota intestinal mantém a interação com o hospedeiro através da digestão, do metabolismo, da extração de nutrientes, da síntese de vitaminas, da proteção contra organismos patogênicos e da resposta sistêmica imune. (4)

Nos últimos anos, a investigação revelou evidências da existência de um sistema de sinalização bidirecional entre o intestino e o cérebro, o chamado eixo intestino-cérebro. Neste sistema o intestino influencia a função do cérebro e a síntese de neurotransmissores e neuromodulares, enquanto que o cérebro tem a capacidade de afetar as funções gastrointestinais, tais como, a motilidade, a secreção, o fluxo sanguíneo e a produção de mucina, e é ainda capaz de influenciar a maturação do sistema imunológico e regular o metabolismo energético, tal como está representado na figura 3. (7, 10)

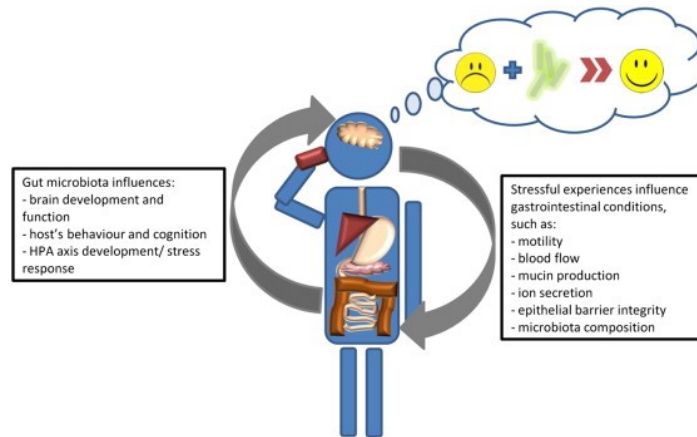


Figura 3 – Eixo Intestino-Cérebro (retirado de (7)); principais influências entre o intestino e o cérebro, representada pelas setas. HPA axis - Hypothalamic-pituitary-adrenal axis.

## 1.2 Probióticos: o que são? Quais os seus benefícios?

Os probióticos são microrganismos vivos que conferem benefício à saúde do hospedeiro quando administrados em quantidades adequadas. As cepas pertencentes ao *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, que são respetivamente, um grupo predominante e subdominante da microbiota gastrointestinal, são as mais amplamente utilizadas. A indústria alimentar tem mostrado um interesse crescente no uso destas bactérias, uma vez que se têm demonstrado bastante seguras e com efeitos benéficos na saúde humana e com um potencial clínico no tratamento de várias doenças. (5, 11, 12) Na tabela 1 estão apresentadas algumas das bactérias agrupadas em filo, classe, ordem, família e género, que vão sendo abordadas ao longo deste trabalho, sendo que a negrito se encontram as principais bactérias com efeito probiótico. As cepas probióticas são identificadas pelo género, espécie, subespécie (se aplicável) e uma designação alfanumérica que identifica uma cepa específica. (5)

Tabela 1– Classificação de algumas das bactérias referidas ao longo do trabalho (tabela adaptada de (5, 13)). A negrito estão assinaladas as principais bactérias com efeito probiótico.

| <b>Filo</b>       | <b>Classe</b> | <b>Ordem</b>    | <b>Família</b>    | <b>Género</b>        |
|-------------------|---------------|-----------------|-------------------|----------------------|
| <i>Firmicutes</i> | Bacilli       | Bacillales      | Staphylococcaceae | Staphylococcus       |
|                   |               | Lactobacillales | Streptococcaceae  | <b>Streptococcus</b> |
|                   |               |                 | Enterococcaceae   | <b>Enterococcus</b>  |
|                   |               |                 | Lactobacillaceae  | <b>Lactobacillus</b> |
|                   | Clostridia    | Clostridiales   | Clostridiaceae    | Clostridium          |
|                   | Negativicutes | Selenomonadales | Veillonellaceae   | Veillonella          |

## Uso de probióticos na Gravidez. O estado de arte

|                       |                  |                     |                                   |  |
|-----------------------|------------------|---------------------|-----------------------------------|--|
| <i>Tenericutes</i>    | Mollicutes       | Mycoplasmatales     | Mycoplasmataceae                  | Ureaplasma<br>Mycoplasma   |
| <i>Proteobacteria</i> | γ-Proteobacteria | Enterobacteriales   | Enterobacteriaceae                | Klebsiella<br><b>Escherichia</b><br>Proteus<br>Serratia<br>Enterobacter<br>Cronobacter |
|                       |                  | Pseudomonadales     | Pseudomonadaceae<br>Moraxellaceae | Pseudomonas<br>Acinetobacter   |
|                       | α-Proteobacteria |                     |                                   |  |
| <i>Bacteroidetes</i>  | Bacteroidetes    | Bacteroidales       | Bacteroidaceae<br>Prevotellaceae  | Bacteroides<br>Prevotella  |
| <i>Actinobacteria</i> | Actinobacteria   | Bifidobacteriales   | Bifidobacteriaceae                | <b>Bifidobacterium</b><br>Gardnerella  |
|                       |                  | Propionibacteriales | Propionibacteriaceae              | <b>Propionibacterium</b>   |
|                       |                  | Coriobacteriales    | Coriobacteriaceae                 | Atopobium  |
|                       |                  | Actinomycetales     |                                   |  |
| <i>Fusobacteria</i>   | Fusobacteria     | Fusobacteriales     | Leptotrichiaceae                  | Leptotrichia<br>Sneathia   |

Há vários benefícios relacionados com o uso dos probióticos sobre microrganismos nocivos para o TGI, alguns estão apresentados na tabela 2, dentro dos quais há a destacar a secreção de substâncias com efeito antimicrobiano, a adesão competitiva à mucosa e ao epitélio, o fortalecimento da barreira epitelial e da modulação do sistema imunológico, promovendo a regulação positiva das moléculas anti-inflamatórias, como a IL-10 e TGF- $\beta$ , e da regulação negativa das moléculas pró-inflamatórias como a IL-8, IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$ . (11)

Esta interação com o sistema imunológico é facilitada através de um grande número de estruturas linfáticas organizadas na mucosa do intestino delgado (placas de Peyer) e no intestino grosso (foliculos linfáticos isolados). O epitélio nestas estruturas é especializado em captar e mostrar antígenos e tem centros germinativos linfáticos que induzem respostas imunes adaptativas. (5)

Tabela 2- Principais mecanismos de ação dos probióticos (tabela adaptada de (5)); destaque entre os benefícios imunológicos e não imunológicos.

| <b>Probióticos</b>                 |   |
|------------------------------------|---|
| <b>Benefícios Imunológicos</b>     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ativar macrófagos locais para aumentar a apresentação de antígenos aos linfócitos B e aumentar a produção de imunoglobulina A secretora (IgA) tanto a nível local como sistémico;</li> <li>• Modular o perfil de citocinas;</li> <li>• Induzir a tolerância para antigénios alimentares.</li> </ul>  |
| <b>Benefícios não-imunológicos</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Digerir alimentos e competir por nutrientes com patógenos;</li> <li>• Alterar o pH local para criar um ambiente local desfavorável para patógenos;</li> <li>• Produzir bacteriocinas para inibir patógenos;</li> <li>• Eliminar radicais superóxidos;</li> <li>• Estimular a produção epitelial de mucina;</li> <li>• Melhora a função de barreira intestinal;</li> <li>• Competir pela adesão com patógenos;</li> <li>• Modificar as toxinas produzidas pelos patógenos.</li> </ul> |

São vários os estudos que mostram que os probióticos têm atividade clínica:

- No controlo da diarreia;
- No controlo das cólicas;
- No alívio da intolerância à lactose;
- Na atividade antimicrobiana e anticancerígena;
- Na redução dos sintomas do intestino irritável;
- Na prevenção da doença inflamatória intestinal.

Apesar destes benefícios, não é possível generalizar a todos os probióticos, porque os efeitos são específicos de cada cepa embora possam ser compartilhados por vários conjuntos de cepas. (5, 11)

A maioria dos probióticos pode ser ingerida sob a forma de iogurtes, alimentos fermentados ou suplementos em cápsulas. (14) A par do desenvolvimento dos probióticos vários produtos estão a ser desenvolvidos como promotores da eubiose intestinal, que incluem prebióticos (alimento para a microbiota intestinal que é fermentado seletivamente), simbióticos (combinação de prebióticos e probióticos com efeito sinérgico) e alguns metabolitos. (5, 8)

As associações de probióticos contendo *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Streptococcus*, mostraram-se benéficas sobre a microbiota

intestinal, aumentando o número de *Firmicutes* e *Actinobacteria*, e diminuindo o de *Bacteroidetes* e *Proteobacteria*. (8)

Os probióticos são seguros e bem tolerados durante a gravidez, sendo que até ao momento na literatura encontrada ainda não está descrito nenhum efeito secundário decorrente da sua utilização. (5, 11, 12)

### 1.3 Alterações do microbioma intestinal ao longo da gravidez

A gravidez saudável é acompanhada por um aumento da carga bacteriana e por alterações profundas ao nível da composição da microbiota intestinal. A composição microbiana intestinal no primeiro trimestre é em muito semelhante à composição da mulher não grávida e saudável, mas no terceiro trimestre, a estrutura e a composição da microbiota assemelha-se a uma disbiose, que pode ou não estar associada a doença. (15)

Durante a gravidez, ocorrem mudanças hormonais e metabólicas que são necessárias para sustentar uma gravidez, o aumento dos níveis de estrogénio e de progesterona provoca alterações sobre o microbioma intestinal através do seu efeito no metabolismo bacteriano e atuação a nível do crescimento e virulência de bactérias patogénicas. (16) Estas alterações incluem aumentos da presença na cavidade oral de *Porphyromonas gingivalis*, *Candida* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, no restante TGI há um aumento de *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* incluindo *Ruminococcaceae*, *Desulfovibrio*, *Enterobacteriaceae*, *P. distasonis*, *Prevotella* e *Collinsella* e uma diminuição de *Bifidobacterium* e *Faecalibacterium* (responsável pela produção de butirato, responsável pelo ambiente anti-inflamatório). (3, 4, 8, 13, 15, 17, 18) Portanto, neste período há uma diminuição da diversidade alfa (intravariabilidade), e um aumento da diversidade beta (intervariabilidade), independentemente do estado de saúde. (3, 19) A figura 4 mostra algumas das condições que podem alterar o microbioma da grávida e por sua vez provocarem a disbiose no feto.

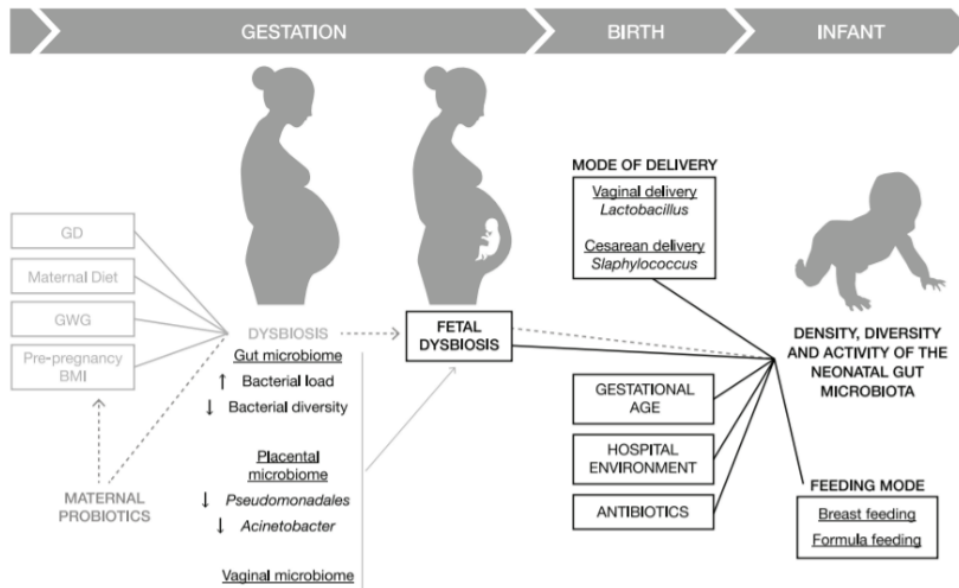


Figura 4 - Fatores que moldam o microbioma intestinal (retirado de (19)); durante a gravidez ocorrem mudanças hormonais e metabólicas, há um aumento nos níveis plasmáticos de insulina e por sua vez um aumento da resistência materna à insulina o que favorece o desenvolvimento de diabetes mellitus gestacional (DMG); o aparecimento de DMG associado à dieta materna, ao ganho de peso durante a gravidez, ao índice de massa corporal da grávida, potencializam a disbiose quer da placenta, quer vaginal, quer do TGI, condicionando a disbiose fetal; o microbioma fetal é influenciado ainda pela idade gestacional, pelo ambiente hospitalar, pelo modo de parto, pelo uso de antibióticos na gravidez; o uso de probióticos pela grávida condiciona melhores resultados, não só para a saúde da própria, mas também para a microbiota fetal, e conseqüente da saúde do feto.

## 1.4 Microbioma placentário

A placenta é um órgão de troca materno-fetal que fica na interface entre o leito materno-fetal, e medeia a troca de nutrientes e resíduos de maneira a permitir a existência *in útero*.

A sua integridade e função são de extrema importância para a sobrevivência e desenvolvimento do feto. Inicialmente pensava-se que era um órgão estéril, no entanto com os desenvolvimentos atuais admite-se que tem o seu próprio microbioma. Um grupo de investigadores classificaram recentemente um perfil de microbioma placentário composto de microbiota comensal não patogénica dos filos Firmicutes, Tenericutes, Proteobacteria, Bacteroidetes e Fusobacteria que, curiosamente, partilham algumas semelhanças com a microbiota oral da placa supragengival e do dorso da língua, sem grande relação com a microbiota das fezes e da vagina. Possivelmente resulta da disseminação em grande parte da cavidade oral através da disseminação hematogénica. (13, 19, 20, 23)

## 1.5 Microbioma vaginal

O microbioma vaginal humano é uma componente chave no que concerne à defesa contra infecções microbianas e virais, conferindo proteção contra doenças. Embora a diversidade da microbiota vaginal não seja tão vasta como a intestinal, é dominado por várias espécies, incluindo *Lactobacillus* e membros de Clostridiales, Bacteriodales e Actinomycetales. Dentro do gênero *Lactobacillus*, as espécies mais frequentemente isoladas são: *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus jensenii* e *Lactobacillus iners*, que promovem em vários aspectos a saúde vaginal. Estas bactérias são produtoras de ácido lático que cria uma barreira impedindo a invasão de patógenos mantendo o pH baixo (<4,5) e estimula a produção de metabolitos que inibem a infecção bacteriana e viral do trato urogenital. (3, 19) No entanto, *Lactobacillus crispatus* é a comunidade de lactobacilos que tende a ser mais prevalente na promoção da estabilidade da comunidade vaginal, estando fortemente relacionada com a ausência de Vaginose Bacteriana (VB). Por outro lado, o *Lactobacillus iners*, é uma subespécie de características extraordinárias, e numa comunidade vaginal em que haja a sua dominância não está totalmente protegida da disbiose vaginal, uma vez que a sua presença está relacionada com níveis mais elevados de fatores pró-inflamatórios, podendo contribuir para o início da disbiose intestinal. (21, 22)

O microbioma vaginal da mulher grávida é diferente da mulher não grávida e saudável, e pode ir variando ao longo da gravidez. Sendo que na gravidez há uma diminuição significativa na diversidade geral promovendo a estabilidade e um enriquecimento com espécies de *Lactobacillus*, especialmente de *Lactobacillus Crispatus*, por ação dos estrogénios, o que baixa o pH e confere proteção para infecções vaginais exceto as fúngicas. (21, 22)

## 1.6 Génese do microbioma da criança

A primeira e mais importante contribuição para a génese do microbioma é a transmissão vertical do microbioma materno. A colonização da mucosa do TGI, respiratório, urogenital e da pele, começa no momento do nascimento ou mesmo antes, no momento em que o recém-nascido (RN) é exposto à microbiota materna, e através da corrente sanguínea e da placenta, tal como está representado na figura 5. Anteriormente pensava-se que o útero era um ambiente estéril, e que a colonização intestinal tinha início apenas durante o nascimento. (7, 20, 23-25)

A colonização do intestino do feto é influenciada por uma ampla gama de fatores: os hábitos nutricionais da grávida; a herança genética; as infecções que ocorrem durante a gravidez; o modo de parto (vaginal ou cesariana); a amamentação; a alimentação com leite artificial; a idade gestacional à data do parto; e o uso de antibióticos e de probióticos. (7, 23, 24) Importante referir também que as mudanças na dieta materna durante a gestação e a amamentação, desempenham um papel importante nas alterações da microbiota intestinal quer da mãe quer do feto, bem como alterações na microbiota do leite materno. (26) Ao longo do desenvolvimento o microbioma do feto tem tendência a ser mais semelhante ao da mãe no primeiro trimestre de gravidez. (15, 19)

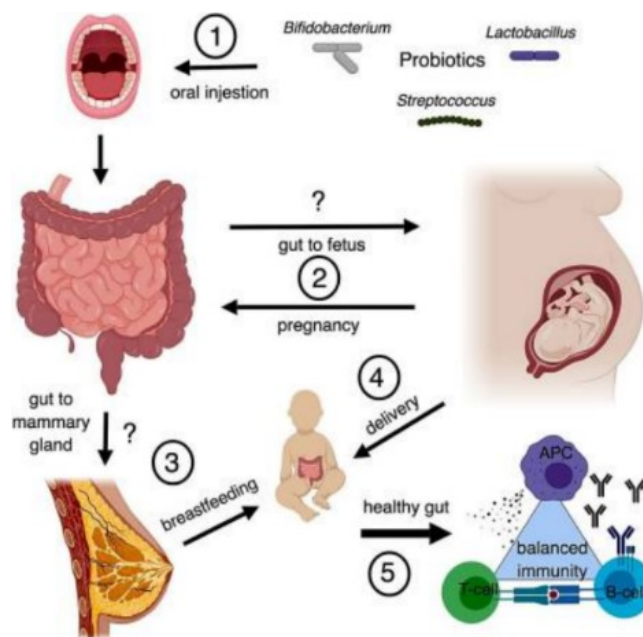


Figura 5 – Possíveis vias de transmissão de probióticos da grávida para o feto (retirado de (8)); 1- dentro do grupo dos probióticos estão incluídos bactérias do género *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, e *Lactobacillus*, quando ingeridos oralmente têm a capacidade de modular a microbiota intestinal; 2 – comunicação bidirecional entre a microbiota materna e fetal; 3 e 4 – influencia quer da amamentação, quer do modo de parto sob a microbiota do RN; 5 – o desenvolvimento da microbiota intestinal do bebé é fundamental para a maturação do sistema imunológico, permitindo respostas imunológicas equilibradas.

Neste processo de colonização intestinal do feto é normal haver uma variabilidade interindividual, no entanto espera-se que inicialmente o TGI seja colonizado por anaeróbios facultativos *Staphylococcus*, *Streptococcus* e *Enterobacteria*, no entanto e à medida que vai ocorrendo a sua expansão o oxigénio é gradualmente consumido e há uma predominância de anaeróbios estritos como *Clostridium*, *Bacteroides* e *Bifidobacterium*. Neste período é expetável que comecem a predominar os *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, protetores neste período. (7, 27) Os RN prematuros apresentam uma menor quantidade destas cepas, e um aumento da colonização bacteriana anaeróbia de *Enterobacteriaceae* e *Enterococcaceae*, e por isto

têm uma menor variabilidade interindividual. (7, 28, 29) Após o primeiro ano de idade a microbiota tende a assemelhar-se à adulta. (24)

A disbiose intestinal da criança desencadeada pelo parto prematuro e pelo tratamento das mães ou dos neonatos com antibióticos, desencadeia um atraso na maturação do sistema imunológico, o que pode promover o desenvolvimento de doenças autoimunes, de doenças atópicas como a asma, a rinite, as alergias, e a sensibilização alimentar e doenças infecciosas como a enterocolite necrotizante (NEC). (23)

A literatura apoia que nos RN por parto normal a sua microbiota intestinal tende a ser mais semelhante à microbiota vaginal da mãe, em comparação com os que nasceram por cesariana em que a microbiota intestinal se assemelha mais à microbiota da pele materna (diminuição da quantidade de *Bifidobacteria*, e aumento de *Clostridium* e *Bacteroides*). (8, 24, 25)



## **2. Objetivos**

O objetivo deste trabalho consiste na exploração das evidências atuais no respeitante aos benefícios descritos na literatura sobre o uso de probióticos nas grávidas, em diversas situações:

- No controlo de Diabetes Mellitus Gestacional (DMG);
- No controlo da pré-eclâmpsia;
- Na prevenção de infeções e do parto prematuro durante a gravidez;
- No efeito do peso ao nascer;
- Na depressão e ansiedade no pós-parto;
- Nas doenças alérgicas do RN e na infância;
- Nos distúrbios funcionais gastrointestinais maternos e do RN.



### **3. Metodologia**

A pesquisa de artigos selecionados para esta revisão foi feita nas bases de dados PubMed e Google Scholar no período temporal que decorreu entre maio de 2021 e novembro de 2021.

As palavras-chave utilizadas foram “pregnancy”, “probiotics”, “intestinal microbiota”, “neonatal” e “therapeutic use”. Para tornar a pesquisa o mais abrangente possível, foram incluídos os operadores booleanos AND e OR. Alguns artigos adicionais foram procurados usando as referências em artigos recuperados de pesquisas.

Foi imposta uma limitação em termos temporais, sendo a pesquisa restringida a artigos entre janeiro de 2010 e novembro de 2021, redigidos em língua portuguesa, inglesa, espanhola e francesa.



## 4. Resultados e Discussão

### 4.1 Administração de probióticos e Diabetes Mellitus Gestacional

No decorrer da pesquisa realizada foram encontrados cinco ensaios clínicos randomizados, duas revisões sistemáticas e meta-análises e um artigo de revisão relacionado com este subtema.

A prevalência de DMG aumentou consideravelmente nos últimos anos, sendo que em 2016 a prevalência em Portugal era de 7,5%, aumentando marcadamente em mulheres com mais de 40 anos, embora diferindo por região do país. (19) Este aumento da prevalência, e as suas consequências para a saúde da mulher, é uma preocupação significativa de saúde pública e um grande desafio para a prática obstétrica.

A DMG é um subtipo de hiperglicemia diagnosticada pela primeira vez durante a gravidez em curso, e difere da Diabetes na Gravidez. Na primeira consulta da gravidez é medida a glicémia em jejum, se este valor for igual ou superior a 92 mg/dl e inferior a 126 mg/dl é diagnosticada com DMG, se o valor for superior a 126 mg/dl a grávida é diagnosticada com Diabetes na Gravidez. Se nesta medição o valor obtido for inferior a 92 mg/dl, a grávida tem indicação para realizar a prova de tolerância oral à glicose (PTGO) entre as 24 a 28 semanas de gestação. (30)

As mulheres que desenvolveram DMG na primeira gravidez têm um risco acrescido de desenvolver DMG numa gestação futura comparando com o risco de uma mulher que nunca tenha tido DMG, e um risco acrescido de desenvolvimento de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) a 5 anos entre os 20 e os 30%. (4, 14) Há uma necessidade clara de terapias seguras e de baixo custo para auxiliar na prevenção e tratamento da DMG, para além das recomendações de controlo dietético e prática regular de exercício físico, uma vez que cerca de 11% das grávidas não conseguem fazer o controlo da sua glicémia apenas com estas medidas. (17, 31)

O controlo glicémico apertado reduz as complicações associadas à DMG: a pré-eclâmpsia; o polidrâmnios; o parto prematuro; o aumento da taxa de parto instrumentado ou cirúrgico; a macrossomia e o conseqüente traumatismo durante o parto; e a hipoglicémia neonatal. (4, 9, 31)

No primeiro trimestre da gravidez a secreção de insulina materna e a captação de glicose pelo tecido adiposo aumentam consideravelmente para armazenar um suprimento de energia que satisfaça as necessidades do feto, por isto é normal que se inicie o ganho de peso, estando numa fase de anabolismo. Com o decorrer da gravidez, as hormonas placentárias, as hormonas metabólicas e as citocinas pró-inflamatórias

(interleucina-1 beta (IL-1 $\beta$ ), interleucina-2 (IL-2), interleucina-5 (IL-5) e interleucina-6 (IL-6)), começam a aumentar, e provocam a redução da sensibilidade materna à insulina durante a segunda metade da gravidez. (4, 31) O terceiro trimestre é uma fase de catabolismo, em que a insensibilidade à insulina promove a gliconeogênese e a lipólise, levando a um aumento dos níveis de glicose sérica materna e aumento dos ácidos gordos livres (AGL) que são transportados através da placenta de modo a permitir um desenvolvimento fetal saudável. (4) Os mecanismos envolvidos na redução da sensibilidade à insulina durante este período ainda não estão completamente esclarecidos.

As alterações na microbiota intestinal durante a gestação são centrais para a gravidez normal, no entanto quando a disbiose intestinal potencia em demasia a inflamação intestinal, há um risco maior de desenvolvimento de doenças metabólicas e de resistência à insulina, semelhante ao que ocorre em doentes com DM2. Embora algumas destas alterações resolvam no pós-parto, em alguns casos são persistentes para além deste período, sugerindo o seu potencial como biomarcador preditivo de DM2. (4, 32)

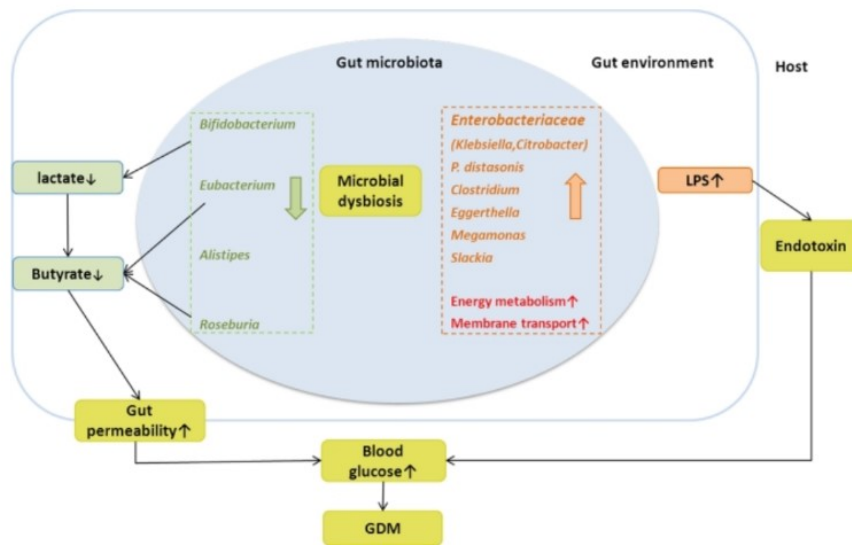


Figura 6 - Principais bactérias e funções de microrganismos intestinais e a sua associação com DMG (retirado de (17)); bactérias e texto a vermelho referenciam o que está em quantidades mais aumentadas; bactérias a verde referenciam o que está diminuído.

Na figura 6, estão representadas as principais alterações que ocorrem no microbioma intestinal durante a gestação, e os efeitos resultantes destas mudanças. Neste período existe uma redução das bactérias produtoras de lactato e de butirato, que são compostos capazes de regular a permeabilidade intestinal e que quando a sua quantidade está reduzida, há um aumento da inflamação intestinal e um consequente

aumento da permeabilidade intestinal e um aumento da probabilidade de desenvolver DMG. Por outro lado, há um aumento das bactérias patogénicas, que vão potenciar um aumento do lipolissacarídeo (LPS) na circulação sistémica por meio do aumento da permeabilidade intestinal, o que promove a inflamação e a disfunção metabólica. (17)

Os probióticos parecem ter um papel importante na disbiose intestinal, regulando a microbiota intestinal e por isso melhorando o metabolismo da glicose na DMG, através da redução do stress oxidativo e da inflamação, do aumento da secreção de incretinas<sup>1</sup>, (em especial o péptido semelhante ao glucagon 1 (GLP-1)), da redução da permeabilidade intestinal<sup>2</sup>, e da supressão da libertação da proteína cinase ativada pela monofosfato adenosina, o que provoca um aumento da captação de glicose e secreção de insulina, redução da aderência por parte dos patobiontes, e uma redução da resistência à insulina. (4, 9, 31)

A utilização de suplementos probióticos pode contribuir para a conservação da diversidade bacteriana e da hemostase da glicose em indivíduos com distúrbios metabólicos.

Um ensaio clínico randomizado controlado, realizado por Kijmanawat et al. (31), com uma duração de 4 semanas, em mulheres asiáticas grávidas entre as 24 e as 28 semanas de gestação, com a toma de cepas de *Lactobacillus acidophilus* e *Bifidobacterium bifidum*, mostrou resultados favoráveis no grupo que tomou os probióticos em relação às mudanças metabólicas na glicose plasmática em jejum e à insulina plasmática em jejum, sugerindo que os probióticos podem ser considerados como um tratamento adjuvante. Estas conclusões são corroboradas por um outro ensaio clínico randomizado, realizado por Dolatkah et al. (9) em que foram usadas 4 cepas de probióticos (*Lactobacillus acidophilus* LA-5, *Bifidobacterium BB-12*, *Streptococcus thermophilus* STY-31 e *Lactobacillus delbrueckii bulgaricus* LBY-27) com uma duração de 8 semanas.

Um outro ensaio clínico controlado, realizado por Karamali et al. (33), composto por 60 mulheres primigestas, diagnosticadas com DMG, alocou 30 mulheres

---

<sup>1</sup> Os ácidos gordos de cadeia curta (AGCC), como o butirato, são uma fonte de energia para as células intestinais e são gerados como um subproduto da fermentação bacteriana de fibras alimentares. Regulam a síntese de hormonas que afetam a ingestão e o gasto de energia, como a leptina e a grelina. O facto dos AGCC se ligarem aos recetores acoplados à proteína G (GPR41 e GPR43) aumenta a expressão intestinal do Péptido YY e do GLP 1, permitindo a redução do apetite, diminuição do tempo de transito intestinal e o aumento a sensibilidade à insulina. (75, 76)

<sup>2</sup> Os AGCC minimizam a permeabilidade intestinal e regulam positivamente a transcrição de proteínas de junção apertada aumentando a secreção do péptido semelhante ao glucagon 2 (GLP 2) que promove a proliferação de células da cripta e reduz a inflamação das células epiteliais do colon aumentando a ativação do recetor ativado por proliferadores de peroxissoma gama (PPAR gama). A manutenção da integridade da barreira intestinal minimiza a concentração de LPS em circulação. O LPS induz uma resposta imunológica após a absorção na corrente sanguínea humana, e estimula a produção de citocinas e a resistência à insulina e consequente hiperglicemia. (12, 75)

no grupo que recebeu o placebo e 30 mulheres no grupo de probióticos, e administraram uma mistura de cepas de probióticos (*L. acidophilus*, *L. casei* e *B. bifidum*) durante 6 semanas. Este ensaio teve resultados semelhantes aos apresentados acima, tal como o artigo de revisão apresentado por Moraes et al. (19).

Num outro estudo realizado por Jafarnejad et al. (34), que incluiu 82 mulheres grávidas com DMG, no final do ensaio havia 37 mulheres tratadas com probióticos e 35 com placebo, concluiu que a suplementação com probióticos não conseguiu afetar a hemoglobina glicada A1c (HbA1c), mas tinha a capacidade de evitar o aumento da concentração sérica de insulina e o aumento da resistência à insulina, conclusão corroborada pelo ensaio clínico randomizado controlado realizado por Jamilian et al. (35) e pela revisão sistemática realizada por He et al. (36).

Uma revisão sistemática e meta-análise realizada por Zhang et al. (14) mostrou que os probióticos parecem ter um potencial benéfico na melhoria do controlo glicémico, no entanto incluiu estudos muito heterogéneos, pelo que não é possível generalizar a conclusão.

## 4.2 Administração de probióticos e pré-eclâmpsia

Relativamente a este tema e com base na pesquisa realizada, encontramos uma revisão sistemática e dois estudos caso controlo.

A pré-eclâmpsia é uma complicação multissistémica da gravidez que afeta cerca de 3 a 5% das mulheres grávidas, e é caracterizada por hipertensão arterial e um excesso de proteína na urina (proteinúria) que surge após a 20<sup>a</sup> semana de gestação. A etiologia da pré-eclâmpsia é multifatorial e inclui tanto fatores maternos como fetais, no entanto ainda não está totalmente compreendida, a desregulação do sistema imunológico materno e as infeções estão associadas ao risco e à gravidade da pré-eclâmpsia. A pré-eclâmpsia pode progredir para eclâmpsia, sendo que nesta última há a ocorrência de convulsões. (37, 38, 50)

Este distúrbio está essencialmente relacionado com um comprometimento da função vascular, a placenta isquémica<sup>3</sup> produz fatores solúveis que, quando libertados na corrente sanguínea da mãe, vão provocar uma disfunção das células endoteliais, a

---

<sup>3</sup> Durante a gravidez normal é de se esperar um aumento do fluxo sanguíneo para permitir a perfusão da placenta e permitir o crescimento fetal. Para que isto seja possível, tem de haver uma transformação fisiológica das artérias espirais do útero, em que há invasão da parede arterial pelos trofoblastos, que destroem a camada média, e transformam um vaso que inicialmente era de pequeno calibre num de maior calibre, permitindo assim a perfusão necessária. Na pré-eclâmpsia o segmento miométrial da artéria espiral não sofre este processo de adaptação, e fica mais propensa à ocorrência de aterosclerose, contribuindo para a isquemia útero-placentária. (37)

inflamação intravascular e a ativação do sistema hemostático, e consequentemente as manifestações clínicas já conhecidas da doença.

A pré-eclâmpsia é uma das principais causas de morbidade e mortalidade materna e perinatal, as complicações incluem acidentes vasculares cerebrais, rutura do fígado, edema pulmonar ou insuficiência renal aguda que podem resultar na morte materna. No feto, as complicações estão especialmente relacionadas com o parto prematuro, que é desencadeado no decorrer das complicações maternas e fetais, a restrição do crescimento intrauterino e a morte fetal. (37)

Pensa-se que o microbioma possa ter algum papel no aumento da predisposição para o desenvolvimento de pré-eclâmpsia.

Vários estudos avaliaram a administração de produtos contendo probióticos a grávidas e o desenvolvimento de pré-eclâmpsia, e os resultados foram promissores no sentido de parecer haver uma redução do risco. Um estudo prospetivo de coorte de mães e filhos realizado por Brantsæter et al. (39) realizado entre 1999 e 2009, e que incluiu 33399 primigestas que estavam a consumir probióticos no início da gravidez, avaliou o impacto do consumo de probióticos na redução do risco de desenvolver pré-eclâmpsia. Neste estudo foi categorizada a ingestão de probióticos em: nenhuma, baixa, moderada e alta. No final do estudo apenas 1755 grávidas (pouco mais de 5%) tinham desenvolvido pré-eclâmpsia, e as mulheres que consumiram probióticos em alta quantidade viram o seu risco de desenvolver pré-eclâmpsia significativamente reduzido. Estes achados foram corroborados por uma revisão sistemática realizada por Lindsay et al. (40).

Um outro estudo realizado por Nordqvist et al. (41) verificou se havia alguma diferença entre o momento de intervenção probiótica. O estudo mostrou que a ingestão de leite probiótico até às 30 semanas de gestação foi associada a um risco reduzido de pré-eclâmpsia enquanto o consumo de leite probiótico tanto durante o período pré concecional, como durante as primeiras semanas de gestação não evidenciou nenhuma associação significativa.

Com estes estudos foi possível verificar uma associação protetora entre a ingestão de probióticos e o risco de vir a desenvolver pré-eclâmpsia, especialmente nas formas mais graves, sugerindo que os probióticos podem ser capazes de modificar o tipo de inflamação subjacente à pré-eclâmpsia severa. (39)

### 4.3 Administração de probióticos na prevenção de infecções e parto prematuro durante a gravidez

Para perceber melhor a influência que os probióticos têm sobre o parto prematuro, foram analisados dois ensaios clínicos randomizados controlados, três revisões sistemáticas e um artigo de revisão.

O parto prematuro é uma causa importante de morbidade e mortalidade perinatal, frequentemente precipitada pela infecção ou inflamação materna. (42, 43) Este facto é potenciado pelas alterações na microbiota vaginal durante a gravidez, promovendo o desenvolvimento de infecções neonatais, sépsis e NEC. (24)

A forma mais comum de disbiose vaginal é a VB e decorre de uma alteração da microbiota vaginal endógena associada a uma redução das espécies de *Lactobacillus*, importantes pela produção de peróxido de hidrogénio, e por um crescimento excessivo de bactérias anaeróbias facultativas, durante a gravidez que está relacionado com a aumentada taxa de prematuridade, pelo facto de haver uma predominância de citocinas pró-inflamatórias em detrimento das citocinas anti-inflamatórias. (20, 44-46)

Especula-se que os probióticos possam ajudar a prevenir o nascimento pré-termo uma vez que têm a capacidade de interferir nos processos que culminam num parto prematuro, deslocando e destruindo os organismos patogénicos, através do aumento de citocinas anti-inflamatórias e reduzindo o pH vaginal de maneira a ser um ambiente mais eubiótico.

Yang et al. (46) realizou um estudo randomizado controlado usando duas cepas de *Lactobacillus rhamnosus GR-1* e *Lactobacillus reuteri RC-14*, onde analisou os resultados de 86 mulheres grávidas com score de nugen  $\geq 4$  (sugestivo de VB), 43 mulheres foram incluídas no grupo de placebo e 43 no grupo de controlo. No final do estudo havia 32 grávidas no grupo da suplementação com probióticos e 34 grávidas no grupo do placebo. A percentagem com valor de nugen normal rondava os 34,4% no grupo de placebo e os 32,3% no grupo de controlo, uma diferença muito pouco significativa, e que portanto não permite chegar a conclusões acerca do benefício dos probióticos no controlo da VB. (46)

Numa revisão sistemática e meta-análise realizada por Jarde et al. (47) não foi encontrada nenhuma evidência de dano ou benefício do uso de probióticos em nascimentos prematuros ou outros desfechos clínicos maternos e infantis adversos, conclusão corroborada por uma revisão sistemática e meta-análise realizada por Pérez-Castillo et al. (48), pelo artigo de revisão de Grev et al. (27), e pelo ensaio clínico randomizado controlado realizado por Vitali et al. (44). Pelo contrário, uma revisão sistemática realizada por He et al. (36) avaliou o efeito dos probióticos em vários

resultados na gravidez e mostrou o seu benefício ao melhorar os desfechos obstétricos, diminuindo os nascimentos prematuros.

O estudo randomizado controlado realizado por Husain et al. (49), estudou a capacidade de duas cepas *Lactobacillus rhamnosus GR-1* e *Lactobacillus reuteri RC-14* em modificar a microbiota vaginal para evitar a VB, no entanto os resultados mostraram que as utilizações de probióticos não afetaram a prevalência de VB.

No que diz respeito ao *Streptococcus agalactiae* (SGB) é um dos microrganismos mais frequentemente envolvidos nos casos de sépsis neonatal precoce, pela morbidade e mortalidade neonatal que lhe está associada, sendo um grande desafio de saúde pública global. A colonização vaginal e/ou intestinal é um fator de risco, para a infecção ascendente durante a gravidez. (50)

Atualmente as estratégias clínicas focam-se principalmente na prevenção da transmissão de SGB quer durante o trabalho de parto quer durante o parto, usando antibióticos. A resistência aos antibióticos tem vindo a aumentar e o seu uso está a começar de ser associado a complicações neonatais que ainda estão a ser alvo de vários estudos. (49) Por isto é importante pensar em alternativas que consigam respeitar a microbiota neonatal, sem que seja comprometida a saúde das gerações futuras, e por isso a importância nos probióticos.

Um ensaio clínico controlado realizado por Martín et al. (50), avaliou a eficácia do *Lactobacillus salivarius CECT 9145* na erradicação de SGB do trato vaginal e do TGI em mulheres grávidas e assim evitar a profilaxia antibiótica usada intraparto, caso a pesquisa de colonização fosse positiva. Neste estudo não houve nenhum efeito adverso decorrente da toma de *Lactobacillus salivarius CECT 9145*. Os probióticos, especialmente os lactobacilos vaginais e intestinais, produzem substâncias antagónicas, como bacteriocinas, peróxido de hidrogénio<sup>4</sup>, ácido láctico, biosurfactantes e compostos de sinalização. No entanto nenhuma das cepas usadas neste estudo mostrou ter atividade antimicrobiana através da produção de bacteriocinas, por isso o mecanismo de defesa acredita-se estar relacionado com a capacidade em acidificarem o meio vaginal e com a produção de outros compostos, como os ácidos orgânicos, e por potenciarem o crescimento de novos lactobacilos. Este estudo conclui que a administração oral de *Lactobacillus salivarius CECT 9145* em mulheres grávidas com pesquisa vaginal e retal de SGB positivo é uma medida segura e bem-sucedida, e pode reduzir significativamente as taxas de colonização de SGB durante a gestação, e por isso reduz a exposição das grávidas e dos RN à exposição de antibióticos intraparto. (50, 51)

---

<sup>4</sup> Composto tóxico para as bactérias catalase positivas, como são os streptococcus.

Um outro ensaio randomizado controlado realizado por Ho et al. (51) usou as cepas de *Lactobacillus rhamnosus GR-1* e *Lactobacillus reuteri RC-14* e avaliou a sua eficácia também na erradicação do SGB e as conclusões foram semelhantes ao estudo anterior.

#### 4.4 Administração de probióticos e efeito no peso ao nascer

Relativamente a este tema foram analisadas duas revisões sistemáticas e meta-análise.

A macrossomia está associada a um risco futuro duas vezes maior de vir a desenvolver obesidade em ambos os sexos e DM2, particularmente em jovens adultos do sexo masculino. (52) Sabe-se também que o IMC pré-gravidez elevado e um ganho de peso excessivo durante a gestação estão associados à composição anormal da microbiota intestinal materna.

Relativamente à utilização dos probióticos no controlo do peso ao nascer importa perceber se os probióticos podem ter algum efeito, e com isto ter algum controlo sobre a obesidade transgeracional. Apesar de os probióticos terem a capacidade de modular a microbiota intestinal, uma meta-análise realizada por Wang et al. (52), sugere que os probióticos não afetam consideravelmente o peso RN em mulheres grávidas com DMG ou com excesso de peso nem provocaram alterações nas taxas de hipoglicémia neonatal, estas conclusões são corroboradas por uma revisão sistemática e meta-análise realizada por Pérez-Castillo et al. (31, 48)

#### 4.5 Administração de probióticos e efeitos sob a depressão e ansiedade pós-parto

Relativamente à pesquisa realizada sobre este subtema, foram encontrados três ensaios clínicos randomizados controlados e uma revisão sistemática.

Os problemas relacionados com saúde mental materna no período perinatal são um desafio na saúde pública. Até uma em cada cinco mulheres desenvolve depressão e/ou ansiedade no período pós-parto, sendo uma das complicações mais comuns da gravidez e do parto. (53, 54)

Os sintomas depressivos e a ansiedade têm uma etiologia multifatorial e complexa devido à influência de vários fatores que contribuem para o desenvolvimento de sintomas. (55) Se não tratados podem ter efeitos devastadores imediatos e a longo

prazo quer sobre as mães, quer sobre os filhos, bem como sobre as famílias e na sociedade em geral.

Cada vez mais se analisa a influência que a microbiota intestinal tem sobre o estado de ansiedade e depressão no pós-parto devido à influência do eixo microbiota-intestino-cérebro. Através deste eixo, as informações do sistema nervoso central podem influenciar funções motoras, secretoras e sensitivas do TGI, e por outro lado os sinais viscerais do intestino conseguem ter efeitos sobre a atividade cerebral, modulando o humor e o comportamento, sendo que os mediadores neuroendócrinos desempenham um papel muito especial neste “diálogo”. (56)

A depressão no pós-parto pode-se acompanhar de uma variedade de sintomas, entre eles a ansiedade geral, insatisfação com a vida, labilidade emocional, insónia, confusão, sentimentos de culpa e até mesmo no suicídio, bem como pode influenciar de forma negativa a interação mãe-bebe, e afetar o desenvolvimento psicológico da criança. (57, 58)

Um estudo piloto realizado por Browne et al. (55) suplementou um grupo de grávidas entre as 26 e as 30 semanas de gestação com uma associação de probióticos multiespécie e outro grupo com placebo, e aplicou um questionário a ambos os grupos 8 semanas após a ingestão dos probióticos, e 4 semanas após o parto. Este estudo não encontrou nenhuma diferença significativa entre o grupo que ingeriu a suplementação de probióticos em comparação com o grupo placebo. Neste estudo, a amostra utilizada era relativamente pequena (apenas de 40 grávidas), e foi usada uma associação de probióticos multiespécies (*Bifidobacterium bifidum* W23, *Bifidobacterium lactis* W51, *Bifidobacterium lactis* W52, *Lactobacillus acidophilus* W37, *Lactobacillus brevis* W63, *Lactobacillus casei* W56, *Lactobacillus salivarius* W24, *Lactococcus lactis* W19 e *Lactococcus lactis* W58).

Por outro lado, um ensaio clínico randomizado controlado realizado Slykerman et al. (59) que numa amostra maior de mulheres grávidas (um total de 423 mulheres) administrando uma cepa específica de probióticos, *Lactobacillus rhamnosus* HN001, entre as 14S+0D e as 16S+7D de gestação e até 6 meses após o parto, concluiu que quando ingeridos durante o período perinatal, reduzem os sintomas depressivos e de ansiedade durante o período pós-natal. No entanto neste estudo, os resultados de saúde mental foram auto-relatados retrospectivamente (as mães foram abordadas 6 e 12 meses após o nascimento do filho para se lembrarem como se tinham sentido quando a crianças tinha entre 1 e 2 meses), e por isso há um potencial erro de medição.

Um outro ensaio clínico randomizado controlado realizado por Dawe et al. (60), mostrou resultados diferentes do ensaio anterior, 164 grávidas com obesidade, 88 alocadas no grupo de suplementação de probióticos (cápsulas com *Lactobacillus*

*rhamnosus GG* e *Bifidobacterium lactis BB12*) e 76 alocadas no grupo de placebo, concluiu que os probióticos não tinham qualquer efeito no controlo da depressão nem da ansiedade da mulher grávida.

Uma revisão sistemática e meta-análise realizada por Desai et al. (58), onde estavam incluídos os ensaios clínicos randomizados de Slykerman et al. (59) e Dawe et al. (60) demonstrou evidências limitadas sobre a eficácia dos probióticos administrados durante a gravidez para reduzir o risco de transtornos mentais maternos.

#### 4.6 Administração de probióticos na prevenção de doenças alérgicas do RN e na Infância

No decorrer da pesquisa realizada foram encontrados dois ensaios clínicos randomizados e sete revisões sistemáticas e meta-análises relacionadas com este subtema.

A prevalência de doenças alérgicas, como a rinite alérgica, o eczema e a asma, nas últimas décadas tem aumentado, e estão agora entre os problemas de saúde pública mais importantes de todo o mundo. Uma explicação para este cenário pode ter a ver com a hipótese da higiene, ao haver uma diminuição da exposição aos microrganismos há uma tendência prolongada para respostas imunes distorcidas, com respostas Th2 potenciando o aumento da prevalência de doenças alérgicas. (61, 62)

Existe uma relação entre os padrões da microbiota intestinal e o papel potencial da modulação da sinalização imune inata na prevenção de doenças alérgicas, por isto a microbiota intestinal desempenha um papel muito importante nesta modulação do sistema imunitário do hospedeiro. (24) A imunidade natural às infeções induz um padrão de resposta Th1 de libertação de citocinas, que suprime potencialmente as respostas imunes Th2 envolvidas nas alergias mediadas por IgE (imunoglobulina E). Este padrão de respostas Th2 aquando do nascimento está inibido, porque o sistema linfático ainda não está totalmente maduro.

O microbioma intestinal, ao interagir com os recetores intestinais, causa a maturação da mucosa e dos tecidos linfoides associados ao intestino (GALT). Estes tecidos linfoides associados ao intestino têm ligação com os gânglios linfáticos mesentéricos e têm a capacidade de identificar microrganismos patogénicos, sendo assim possível que haja um *crosstalk* adequado entre o sistema imunológico e a microbiota intestinal, e estabelecido um equilíbrio entre as respostas Th1 e Th2. (63)

Ao colonizar a mãe no período pré-natal com a suplementação probiótica, estes microrganismos favoráveis são transferidos para o feto durante a gestação, favorecendo desde logo uma imunomodulação na mãe e na composição do leite materno. Qualquer

alteração no início do desenvolvimento do microbioma intestinal do feto compromete esta imunomodulação aumentando o risco de vir a desenvolver doenças alérgicas ou intolerâncias alimentares. (24, 63)

Os probióticos parecem ter um papel importante na prevenção da atopia, porque estabelecem o equilíbrio entre as células Th1 e Th2, em direção a uma resposta mais sustentada das células Th1, e provocam uma redução das citocinas inflamatórias, como a interleucinas 4, 5, e 13, assim como uma redução da IgE, e um aumento da PCR (proteína C reativa) e IgA (imunoglobulina A). (64)

Vários estudos mostram que os probióticos ao provocarem alterações favoráveis na microbiota intestinal, modulando as bactérias intestinais, acabam por diminuir a incidência de dermatite atópica (DA). (65, 66) As diretrizes da Organização Mundial de Alergia (WAO) determinaram que os probióticos podem ter um benefício na prevenção da DA nas crianças quando são usados em mulheres grávidas. No entanto, nos casos de bebés com alto risco de vir a desenvolver alergia<sup>5</sup> e que são amamentados, não se verifica uma diminuição de outras alergias, como a rinite, a asma e a sibilância. (24, 67)

Um estudo controlado randomizado, duplo cego incluído numa meta-análise, realizado por Sun et al. (64) usou duas cepas de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* em mulheres grávidas ou mulheres que amamentavam ou em crianças com idade inferior a 3 anos e avaliaram se esta suplementação ajudava na prevenção do eczema infantil. Os resultados mostraram que o uso destes suplementos pode prevenir o eczema infantil, especialmente quando a suplementação de probióticos ocorre durante a gravidez, lactação e período neonatal, o que é corroborado por uma meta-análise realizada por Zuccotti et al. (68). Na meta-análise de Sun et al. (64) foi possível verificar que a administração de probióticos durante a gravidez tem um efeito mais benéfico no feto do que administrada apenas no período pós-natal.

A revisão sistemática e meta-análise realizada por Tan-Lim et al. (66) avaliou o uso de diferentes cepas de probióticos no controlo da DA, e verificou que as cepas mais eficazes eram o Mix1 (*Bifidobacterium animalis subsp lactis* CECT 8145, *Bifidobacterium longum* CECT 7347 e *Lactobacillus casei* CECT 9104), *Lactobacillus casei* DN-114001 e uma associação de probióticos denominada por Mix6 neste estudo, composta por *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* e *Lactobacillus salivarius*.

Um estudo controlado, duplo cego, realizado por Allen et al. (69) administrou diariamente uma combinação de várias cepas de probióticos a grávidas de 36 semanas

---

<sup>5</sup> São consideradas crianças com alto risco de desenvolver alergias, crianças em que os pais biológicos ou os irmãos tenham história de rinite alérgica, asma, eczema ou alergia alimentar. (67)

de gestação até ao parto e depois ao RN até aos 6 meses de idade e concluíram que com o uso de probióticos se verificava uma redução na sensibilidade a antigénios alimentares e de eczema atópico.

No entanto, uma revisão sistemática realizada por Silva et al. (70) examinou as intervenções para reduzir o risco de alergia alimentar na primeira infância e mostrou que até ao momento a evidência é muito incerta na prevenção da alergia alimentar através do uso de probióticos, estas conclusões são corroboradas pelas diretrizes da Sociedade Europeia de Alergia e Imunologia Clínica. (71)

Um outro ensaio clínico randomizado controlado realizado por Wickens et al. (72), com 211 grávidas no grupo de placebo e 212 grávidas no grupo de probióticos, suplementou (com *Lactobacillus rhamnosus HN001*) apenas grávidas entre as 14-16 semanas, até aos 6 meses pós-parto no caso de amamentarem, mas o probiótico não foi administrado diretamente à criança. Neste ensaio foi possível concluir que a suplementação apenas da mãe, mesmo que seja no início da gravidez não é suficiente para fornecer proteção ao bebé, resultados semelhantes aos do ensaio clínico controlado realizado por Enomoto et al. (61).

Uma revisão sistemática realizada por Navarro-Tappia et al. (23) mostrou alguns benefícios na suplementação com probióticos para o controlo da doença alérgica, no entanto os autores sugeriram que, são necessários estudos adicionais, usando cepas específicas em vez de associações de probióticos.

No respeitante à asma, uma revisão sistemática e meta-análise realizada por Azad et al. (73) verificou que o uso de probióticos durante a gravidez ou no início da infância, não conferia benefícios relativamente ao desenvolvimento subsequente de asma na infância.

#### 4.7 Probióticos e distúrbios funcionais gastrointestinais

De maneira a observar se há algum benefício no uso de probióticos no controlo dos sintomas gastrointestinais quer do RN quer da mãe durante a gestação, foram analisados um ensaio clínico randomizado controlado, um ensaio clínico e um artigo de revisão.

Os probióticos desempenham um papel importante na saúde e na maturação do TGI. A microbiota intestinal está envolvida no desenvolvimento das funções gastrointestinais, em particular no eixo intestino-cérebro, participando na emissão e receção de sinais de e para o cérebro. (10) Esta comunicação pode ocorrer quer pela libertação de citocinas e quimiocinas – via imunológica, quer por vias neuronais e pela

produção de fatores intestinais neuroendócrinos – via endócrina. Na presença da disbiose intestinal, estas relações são afetadas, o que acaba por estar na gênese de distúrbios gastrointestinais funcionais quer da grávida quer do RN. Na tentativa de melhorar os sintomas são usadas várias terapias, quer dietéticas ou comportamentais, quer farmacológicas.

Os distúrbios mais comuns no RN são a cólica infantil, que atinge cerca de 20%. A hipersensibilidade alimentar, a distensão abdominal por gases, o aumento das contrações intestinais dolorosas, a intolerância à lactose ou as alterações no microbioma intestinal, são alguns dos fatores que podem estar na gênese da cólica infantil.

Um artigo de revisão elaborado por Baldassarre et al. (24) demonstrou que a suplementação de probióticos durante a gestação e lactação, mostrou estar associada a mudanças favoráveis na composição do leite materno<sup>6</sup>, resultando em efeitos benéficos para a criança amamentada dado reduzir os sintomas gastrointestinais, nas crianças alimentadas com recurso a leite de fórmula, no entanto devem ser feitos estudos complementares. Esta conclusão é corroborada por um outro ensaio clínico randomizado realizado por Baldassarre et al. (31)

Os sintomas gastrointestinais como, náuseas, vômitos, obstipação, dores de estômago, durante a gravidez afetam em média 85% das mulheres grávidas e têm um impacto negativo na qualidade de vida. Durante a gravidez há um aumento dos estrogénios e da progesterona, com conseqüentes alterações no microbioma intestinal materno, provocando alterações ao nível das funções gastrointestinais das grávidas. Um estudo realizado por Liu et al. (74) verificou se a suplementação com probióticos influencia a disfunção do TGI. Este estudo incluiu 32 grávidas em diferentes idades gestacionais, e teve uma duração de 16 dias. Durante este período, as grávidas ingeriram 2 ciclos de probióticos cada um com uma duração de 6 dias, e com 2 dias de pausa entre cada ciclo. Cada grávida ingeriu 2 cápsulas de probióticos por dia, contendo inulina (200 mg) e 10 probióticos, incluindo *L. plantarum 299v*, *L. bulgaricus Lb-87*, *L. paracasei DSM 13434*, *L. plantarum DSM 15312*, *L. salivarius Ls-33*, *L. brevis Lbr-35*, *L. acidophilus La-14*, *B. lactis Bl-04*, *L. paracasei Lpc-37* e *L. casei Lc-11*. Através da aplicação de um questionário respondido diariamente, foi possível verificar que houve uma redução do tempo de náuseas em 16%, dos tempos de vômito em 33%, e uma redução significativa da obstipação. No entanto este estudo não foi um ensaio clínico randomizado, e não havia grupo de controlo, e também não foi

---

<sup>6</sup> A suplementação materna com probióticos leva a aumento de TGF-B e de IL-10 que desempenham um papel anti-inflamatório, estimula a maturidade intestinal, influencia a produção de IgA e a indução da tolerância oral. (77)

avaliado o seu uso a longo prazo pelo que os benefícios relativos ao uso de probióticos podem estar subestimados.

## 5. Conclusões e Perspetivas Futuras

A manutenção da hemóstase no ecossistema intestinal é essencial para a saúde e, nesta perspetiva a manipulação alimentar pode representar uma estratégia para manter uma comunidade gastrointestinal saudável e contribuir para o bem-estar do hospedeiro. O microbioma intestinal evolui desde o nascimento, começando num estado imaturo e instável durante os primeiros anos de vida, passando para um ecossistema mais complexo, diverso e estável, durante a idade adulta. (7, 17)

O microbioma intestinal pode ser considerado um órgão endócrino e com efeito sobre o metabolismo, e nos casos de perturbação do seu estado homeostático pode ter um impacto negativo na saúde do hospedeiro, levando a distúrbios gastrointestinais, imunológicos e até neurológicos. Durante a gestação, o organismo da mulher sofre uma vasta gama de alterações hormonais, imunológicas e metabólicas profundas, de maneira a permitir um desenvolvimento de uma gravidez, com conseqüente adaptação da sua microbiota. (7, 17)

O uso de probióticos durante a gravidez, com a finalidade de manter um microbioma intestinal favorecedor da eubiose, vai melhorar o estado de saúde da mãe e também da microbiota fetal, e conseqüentemente favorecer o desfecho obstétrico da gravidez. Do que é conhecido até ao momento os probióticos são seguros e bem tolerados durante a gravidez, uma vez que até ao momento na literatura encontrada ainda não está descrito nenhum efeito secundário decorrente da sua utilização, e tem vantagens semelhantes ao uso dos probióticos quando usados pela população em geral. (4, 5, 11-13, 19, 23, 31, 45)

Relativamente à DMG os probióticos parecem ter um efeito positivo na redução da necessidade de recorrer a terapêutica medicamentosa (insulina ou metformina), para o controlo dos níveis de glicémia durante a gravidez, podendo ser usados como tratamento adjuvante em grávidas com diabetes mellitus gestacional, sendo seguros e bem tolerados. No entanto é necessária mais investigação relativamente à seleção padronizada de cepas de probióticos, à dosagem recomendada e a duração da suplementação. (4)

Os probióticos parecem ter um papel muito importante na pré-eclâmpsia, especialmente nos casos de pré-eclâmpsia severa, no entanto também é necessária investigação adicional mais aprofundada. (39)

O uso de probióticos parece ter um papel na redução da taxa de colonização pelo SGB e redução das suas principais complicações, no entanto não foi demonstrada nenhuma evidência de dano ou benefício do seu uso em nascimentos prematuros nem na redução da prevalência de VB. (27, 47, 51)

Os probióticos, apesar de terem um papel de modulação na microbiota intestinal, não afetam o peso do RN nem provocam alterações nas taxas de hipoglicemia neonatal. No entanto este tema ainda há pouca evidência, pelo que são necessários mais estudos. (52)

A saúde mental representa um importante problema de saúde pública devido ao seu efeito negativo nos resultados maternos e infantis. Um problema de saúde mental que as mulheres experienciam no pós-parto é a ansiedade, que muitas das vezes está associada à depressão, e que apesar de ser frequente tem recebido pouca atenção. Para além das medidas medicamentosas para o controlo destas doenças, o uso de probióticos parece ter um efeito positivo na regulação dos mecanismos que estão envolvidos nestas doenças, no entanto esta evidência ainda é bastante limitada pelo que necessita de ensaios clínicos de confirmação. (54)

Foi demonstrada a importância de cepas específicas de probióticos e de preparações mistas de probióticos no controlo da DA, bem como na diminuição da sensibilização de antígenos alimentares, estes benefícios mostraram persistir ao longo do tempo. No entanto e com base nas evidências atuais não é possível elaborar recomendações gerais relativamente à dose e à duração da administração de probióticos. No respeitante à asma o uso de probióticos não demonstrou qualquer tipo de alteração no curso da doença. (24)

A cólica infantil pode ser multifatorial, sendo as alterações no microbioma intestinal apontada como uma das possíveis causas, pelo que foram realizados vários estudos que sugerem que a suplementação de probióticos durante a gestação e a lactação, está associada a mudanças favoráveis na microbiota das crianças. Os distúrbios gastrointestinais funcionais das grávidas também foram alvo de estudo, o uso de probióticos parece ter um papel benéfico no controlo destes sintomas. (24, 31, 74)

O uso dos probióticos e prebióticos durante a gravidez é aparentemente desprovida de riscos quer para a grávida quer para o feto, e parece ser uma área de interesse que justifica a sua investigação. A pouca evidencia científica que constatámos sobre os benefícios da administração de probióticos durante a gravidez, provavelmente ficou-se a dever à falta de uniformidade nas preparações administradas pelos diferentes autores, quer no que respeita às estirpes, dosagem e duração dos tratamentos. Outro fato a considerar é a baixa casuística da maioria dos estudos, o que limita a força das conclusões.

Seria interessante a criação de um grupo de estudos sobre a administração de probióticos na gravidez, que se preocupasse com a uniformização das cepas a administrar, início da administração, dosagem e duração, assim com a sua utilização

Uso de probióticos na Gravidez. O estado de arte

em termos preventivos e curativos das patologias mais frequentes da gravidez. Apenas uma investigação devidamente estruturada irá inferir do valor da administração dos probióticos durante a gravidez. (67)



## Referências bibliográficas

1. Berg G, Rybakova D, Fischer D, Cernava T, Vergès MCC, Charles T, et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome*. 2020;8(1):1–22.
2. Álvarez J, Fernández Real JM, Guarner F, Gueimonde M, Rodríguez JM, Saenz de Pipaon M, et al. Gut microbes and health. *Gastroenterol Hepatol*. 2021;44(7):519–35.
3. Nuriel-Ohayon M, Neuman H, Koren O. Microbial changes during pregnancy, birth, and infancy. *Front Microbiol*. 2016;7
4. 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;10:1–19.
5. Merenstein D, Salminen S, Team WGOR. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines - Probiotics and prebiotics. *World Gastroenterol Organ*. 2017;
6. Hillman ET, Lu H, Yao T, Nakatsu CH. Microbial ecology along the gastrointestinal tract. *Microbes Environ*. 2017;32(4):300–13.
7. Marques TM, Cryan JF, Shanahan F, Fitzgerald GF, Ross RP, Dinan TG, et al. Gut microbiota modulation and implications for host health: Dietary strategies to influence the gut-brain axis. *Innov Food Sci Emerg Technol* 2014;22:239–47.
8. Swartwout B, Luo XM. Implications of probiotics on the maternal-neonatal interface: gut microbiota, immunomodulation, and autoimmunity. *Front Immunol*. 2018;9:1–14.
9. Dolatkhah 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 Heal Popul Nutr*. 2015;33:1–8.
10. Di Mauro A, Neu J, Riezzo G, Raimondi F, Martinelli D, Francavilla R, et al. Gastrointestinal function development and microbiota. *Ital J Pediatr*. 2013;39:1.
11. Bermudez-Brito M, Plaza-Díaz J, Muñoz-Quezada S, Gómez-Llorente C, Gil A. Probiotic mechanisms of action. *Ann Nutr Metab*. 2012;61:160–74.
12. Reid G. The Importance of Guidelines in the Development and Application of Probiotics. *Curr Pharm Des*. 2005;11:11–6.
13. Sohn K, Underwood M. Prenatal and postnatal administration of prebiotics and probiotics. *Physiol Behav*. 2017;176:139–48.
14. 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.
15. 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. *2012;150(3):470–80.*
  16. Edwards SM, Cunningham SA, Dunlop AL, Corwin EJ. The Maternal Gut Microbiome during Pregnancy. *MCN Am J Matern Nurs.* 2017;42(6):310–7.
  17. 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;6:1–12.
  18. 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.
  19. Morais J, Cardoso M, Branco J, Marques C, Teixeira D, Faria A, et al. Gestacional Diabetes and Microbiota: Role Of Probiotic Intervention. *Acta Port Nutr* 2018;13:22–6.
  20. Prince AL, Chu DM, Seferovic MD, Antony KM, Ma J, Aagaard KM. The perinatal microbiome and pregnancy: Moving beyond the vaginal microbiome. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015;5(6):1–23.
  21. Barrientos-Durán A, Fuentes-López A, de Salazar A, Plaza-Díaz J, García F. Reviewing the composition of vaginal microbiota: Inclusion of nutrition and probiotic factors in the maintenance of eubiosis. *Nutrients.* 2020;12(2):1–30.
  22. Zheng N, Guo R, Wang J, Zhou W, Ling Z. Contribution of *Lactobacillus iners* to Vaginal Health and Diseases: A Systematic Review. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11(November).
  23. Navarro-tapia E, Sebastiani G, Sailer S, Toledano LA, Serra-delgado M, García-Algar Ó, et al. Probiotic supplementation during the perinatal and infant period: Effects on gut dysbiosis and disease. *Nutrients.* 2020;12(8):1–42.
  24. Baldassarre ME, Palladino V, Amoruso A, Pindinelli S, Mastromarino P, Fanelli M, et al. Rationale of probiotic supplementation during pregnancy and neonatal period. *Nutrients.* 2018;10(11):1–22.
  25. Borre YE, O’Keeffe GW, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends Mol Med.* 2014;20(9):509–18.
  26. Malhotra N, Malhotra J, Bora NM, Bora R, Malhotra K. Fetal origin of adult disease. *Donald Sch J Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;8(2):164–77.
  27. Grev J, Berg M, Soll R. Maternal probiotic supplementation for prevention of

- morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;(12).
28. Gritz EC, Bhandari V. The Human Neonatal Gut Microbiome: A Brief Review. *Frontiers Pediatrics*. 2015;3:17.
  29. Taft DH, Ambalavanan N, Schibler KR, Yu Z, Newburg DS, Ward D V., et al. Intestinal microbiota of preterm infants differ over time and between hospitals. *Microbiome*. 2014;2(1):1–12.
  30. Direção-Geral da Saúde. Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus. Norma da Direção Geral da Saúde. 2011;1–13.
  31. 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.
  32. Moreno-Indias I, Cardona F, Tinahones FJ, Queipo-Ortuño MI. Impact of the gut microbiota on the development of obesity and type 2 diabetes mellitus. *Front Microbiol*. 2014;5(APR):1–10.
  33. 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.
  34. 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.
  35. 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):687–92.
  36. He A, Chin J, Lomiguen CM. Benefits of Probiotic Yogurt Consumption on Maternal Health and Pregnancy Outcomes: A Systematic Review. *Cureus*. 2020;12(7):6–13.
  37. Tinnakorn Chaiworapongsa, Piya Chaemsaitong, Lami Yeo and RR. Preeclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology. *Physiol Behav*. 2017;176(12):139–48.
  38. Nishijima David L; Wisner, David H; Holmes, James F DKS. Through the Microbial Looking Glass: Premature Labor, Preeclampsia, and Gestational Diabetes: A Scoping Review Alexis. *Physiol Behav*. 2016;176(4):139–48.
  39. Brantsæter AL, Myhre R, Haugen M, Myking S, Sengpiel V, Magnus P, et al.

- Intake of probiotic food and risk of preeclampsia in primiparous women. *Am J Epidemiol.* 2011;174(7):807–15.
40. Lindsay KL, Walsh CA, Brennan L, McAuliffe FM. Probiotics in pregnancy and maternal outcomes: A systematic review. *J Matern Neonatal Med.* 2013;26(8):772–8.
  41. Nordqvist M, Jacobsson B, Brantsæter A, Myhre R, Nilsson S, Sengpiel V. Timing of probiotic milk consumption during pregnancy and effects on the incidence of preeclampsia and preterm delivery: A prospective observational cohort study in Norway. *BMJ Open.* 2018;8(1).
  42. Ardisson AN, De La Cruz DM, Davis-Richardson AG, Rechcigl KT, Li N, Drew JC, et al. Meconium microbiome analysis identifies bacteria correlated with premature birth. *PLoS One.* 2014;9(3):1–8.
  43. Kriss JL, Ramakrishnan U, Beauregard JL, Phadke VK, Stein AD, Rivera JA, et al. Yogurt consumption during pregnancy and preterm delivery in Mexican women: A prospective analysis of interaction with maternal overweight status. *Matern Child Nutr.* 2018;14(2):1–8.
  44. Vitali B, Cruciani F, Baldassarre ME, Capursi T, Spisni E, Valerii MC, et al. Dietary supplementation with probiotics during late pregnancy: Outcome on vaginal microbiota and cytokine secretion. *BMC Microbiol.* 2012;12(1):1.
  45. Barthow C, Wickens K, Stanley T, Mitchell EA, Maude R, Abels P, et al. The Probiotics in Pregnancy Study (PiP Study): Rationale and design of a double-blind randomised controlled trial to improve maternal health during pregnancy and prevent infant eczema and allergy. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016;16(1):1–14.
  46. Yang S, Reid G, Challis JRG, Gloor GB, Asztalos E, Money D, et al. Effect of Oral Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14 on the Vaginal Microbiota, Cytokines and Chemokines in Pregnant Women. *Nutrients.* 2020;12(2):368.
  47. Jarde A, Lewis-Mikhael AM, Moayyedi P, Stearns JC, Collins SM, Beyene J, et al. Pregnancy outcomes in women taking probiotics or prebiotics: A systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018;18(1):1–14.
  48. Pérez-Castillo ÍM, Fernández-Castillo R, Lasserrot-Cuadrado A, Gallo-Vallejo JL, Rojas-Carvajal AM, Aguilar-Cordero MJ. Reporting of Perinatal Outcomes in Probiotic Randomized Controlled Trials. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients;* 2021;13(1):256.
  49. Husain S, Allotey J, Drymoussi Z, Wilks M, Fernandez-Felix BM, Whiley A, et al. Effects of oral probiotic supplements on vaginal microbiota during pregnancy: a

- randomised, double-blind, placebo-controlled trial with microbiome analysis. *BJOG*. 2020;127(2):275–84.
50. Martín V, Cárdenas N, Ocaña S, Marín M, Arroyo R, Beltrán D, et al. Rectal and vaginal eradication of streptococcus agalactiae (GBS) in pregnant women by using *lactobacillus salivarius* CECT 9145, a target-specific probiotic strain. *Nutrients*. 2019;11(4):1–22.
  51. Ho M, Chang YY, Chang WC, Lin HC, Wang MH, Lin WC, et al. Oral *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14 to reduce Group B *Streptococcus* colonization in pregnant women: A randomized controlled trial. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2016;55(4):515–8.
  52. Wang CC, Tung YT, Chang HC, Lin CH, Chen YC. Effect of probiotic supplementation on newborn birth weight for mother with gestational diabetes mellitus or overweight/obesity: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2020;12(11):1–14.
  53. O'Hara M, McCabe J. Postpartum depression: Current status and future directions. *Annu Rev Clin Psychol*. 2013;9:379–407.
  54. Dennis CL, Falah-Hassani K, Shiri R. Prevalence of antenatal and postnatal anxiety: Systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2017;210(5):315–23.
  55. Browne PD, Bolte AC, Besseling-van der Vaart I, Claassen E, Weerth C. Probiotics as a treatment for prenatal maternal anxiety and depression: a double-blind randomized pilot trial. *Sci Rep*. 2021;11(1):1–16.
  56. Baldassarre ME, Bellantuono L, Mastromarino P, Miccheli A, Fanelli M, Laforgia N. Gut and Breast Milk Microbiota and Their Role in the Development of the Immune Function. *Curr Pediatr Rep*. 2014;2(3):218–26.
  57. Dennis C-L, Dowswell T. Psychosocial and psychological interventions for preventing postpartum depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013;(2)
  58. Desai V, Kozyrskyj AL, Lau S, Sanni O, Dennett L, Walter J, et al. Effectiveness of Probiotic, Prebiotic, and Synbiotic Supplementation to Improve Perinatal Mental Health in Mothers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Psychiatry*. 2021;12(April).
  59. Slykerman RF, Hood F, Wickens K, Thompson JMD, Barthow C, Murphy R, et al. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* HN001 in Pregnancy on Postpartum Symptoms of Depression and Anxiety: A Randomised Double-blind Placebo-controlled Trial. *EBioMedicine*. 2017;24:159–65.
  60. Dawe JP, McCowan LME, Wilson J, Okesene-Gafa KAM, Serlachius AS.

- Probiotics and Maternal Mental Health: A Randomised Controlled Trial among Pregnant Women with Obesity. *Sci Rep.* 2020;10(1):1–11.
61. Enomoto T, Sowa M, Nishimori K, Shimazu S, Yoshida A, Yamada K, et al. Effects of bifidobacterial supplementation to pregnant women and infants in the prevention of allergy development in infants and on fecal microbiota. *Allergol Int.* 2014;63(4):575–85.
  62. Björkstén B, Sepp E, Julge K, Voor T, Mikelsaar M. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(4):516–20.
  63. Cahenzli J, Köller Y, Wyss M, Geuking MB, McCoy KD. Intestinal microbial diversity during early-life colonization shapes long-term IgE levels. *Cell Host Microbe.* 2013;14(5):559–70.
  64. Sun M, Luo J, Liu H, Xi Y, Lin Q. Can mixed strains of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* reduce eczema in infants under three years of age? A meta-analysis. *Nutrients.* 2021;13(5).
  65. Zhu TH, Zhu TR, Tran KA, Sivamani RK, Shi VY. Epithelial barrier dysfunctions in atopic dermatitis: a skin–gut–lung model linking microbiome alteration and immune dysregulation. *Br J Dermatol.* 2018;179(3):570–81.
  66. Tan-Lim CSC, Esteban-Ipac NAR, Mantaring JB V., Chan Shih Yen E, Recto MST, Sison OT, et al. Comparative effectiveness of probiotic strains for the treatment of pediatric atopic dermatitis: A systematic review and network meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021;32(1):124–36.
  67. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, Ahn K, Al-Hammadi S, Agarwal A, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ J.* 2015;8(1):1–13.
  68. Zuccotti G, Meneghin F, Aceti A, Barone G, Callegari ML, Di Mauro A, et al. Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: Systematic review and meta-analysis. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2015;70(11):1356–71.
  69. Allen SJ, Jordan S, Storey M, Thornton CA, Gravenor MB, Garaiova I, et al. Probiotics in the prevention of eczema: A randomised controlled trial. *Arch Dis Child.* 2014;99(11):1014–9.
  70. Silva D, Halken S, Singh C, Muraro A, Angier E, Arasi S, et al. Preventing food allergy in infancy and childhood: Systematic review of randomised controlled trials. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31(7):813–26.
  71. Muraro A, Halken S, Arshad SH, Beyer K, Dubois AEJ, Du Toit G, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2014;69(5):590–601.

72. Wickens K, Barthow C, Mitchell EA, Stanley T V., Purdie G, Rowden J, et al. Maternal supplementation alone with *Lactobacillus rhamnosus* HN001 during pregnancy and breastfeeding does not reduce infant eczema. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018;29(3):296–302.
73. Azad MB, Coneys GJ, Kozyrskyj Prof. AL, Field Prof. CJ, Ramsey Prof. CD, Becker AB, et al. Probiotic supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of asthma and wheeze: Systematic review and meta-Analysis. *BMJ.* 2013;347(December):1–15.
74. Liu AT, Chen S, Jena PK, Sheng L, Hu Y, Wan YJY. Probiotics improve gastrointestinal function and life quality in pregnancy. *Nutrients.* 2021;13(11):1–9.
75. 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).
76. 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.
77. Baldassarre ME, Di Mauro A, Mastromarino P, Fanelli M, Martinelli D, Urbano F, et al. Administration of a multi-strain probiotic product to women in the perinatal period differentially affects the breast milk cytokine profile and may have beneficial effects on neonatal gastrointestinal functional symptoms. A randomized clinical trial. *Nutrients.* 2016;8(11):1–13.