
IMPACTOS DE SUPLEMENTAÇÃO DE PROBIÓTICOS NA PREVENÇÃO DE COMPLICAÇÕES MATERNAS DURANTE A GESTAÇÃO

Bruna Salvador¹

Karina Rocha¹

Guilherme Henrique Dantas Palma²

Adriana Bragantine³

RESUMO

As complicações da gravidez estão associadas a desfechos adversos para mãe e bebê a curto e longo prazo. O microbioma intestinal tem sido identificado como fator-chave para a manutenção da saúde fora da gravidez e pode contribuir para complicações da gravidez. Além disso, o microbioma placentário vaginal e o recém-revelado são alterados na gravidez e podem desempenhar um papel nas complicações da gravidez. Probióticos podem ajudar a regular a composição de microflora desequilibrada observada na obesidade e diabetes. Aqui, o impacto da suplementação probiótica durante a gravidez e a infância é revisto. Há indicações para um papel protetor na pré-eclâmpsia, diabetes mellitus gestacional, infecções vaginais, ganho de peso materno-infantil e doenças alérgicas. Grandes e bem desenhados ensaios clínicos controlados randomizados, juntamente com a análise metagenômica, são necessários para estabelecer o papel dos probióticos em desfechos adversos da gravidez e da infância. O objetivo desse estudo foi revisar a literatura científica sobre os impactos de suplementação de probióticos na prevenção de complicações da gestação. A base de dados MedLine foi utilizada para fonte de pesquisa. Para tanto, a seguinte estratégia de busca foi elaborada de acordo com: Gravidez, Probiótico, Prébióticos, Doenças Gestacional, Diabetes Gestacional, Suplementação Gestacional. A busca foi iniciada em fevereiro de 2020 e finalizada no dia 18 de setembro de 2020.

Palavras-chaves: Gravidez. Probiótico. Doenças gestacional. Diabetes gestacional. Suplementação gestacional.

ABSTRACT

Complications of pregnancy are associated with adverse outcomes for mother and baby in the short and long term. The gut microbiome has been identified as a key factor for maintaining health outside of pregnancy and could contribute to pregnancy complications. In addition, the vaginal and the recently revealed placental microbiome are altered in pregnancy and may play a role in pregnancy complications. Probiotic supplementation could help to regulate the unbalanced microflora composition observed in obesity and diabetes. Here, the impact of

¹ Discentes do curso de Nutrição do Centro Universitário Filadélfia

² Docente do curso de Nutrição e Enfermagem do Centro Universitário Filadélfia

³ Docente do curso de Enfermagem do Centro Universitário Filadélfia

probiotic supplementation during pregnancy and infancy is reviewed. There are indications for a protective role in preeclampsia, gestational diabetes mellitus, vaginal infections, maternal and infant weight gain and allergic diseases. Large, well-designed randomised controlled clinical trials along with metagenomic analysis are needed to establish the role of probiotics in adverse pregnancy and infancy outcomes. The aim of this study was to review the scientific literature on the impacts of probiotic supplementation on preventing pregnancy complications. The MedLine database was used as a research source. For this, the following search strategy was developed according to: Pregnancy, Probiotics, Prebiotics, Gestational Diseases, Gestational Diabetes, Gestational Supplementation. The search began in February 2020 and ended on September 18, 2020.

Keywords: Pregnancy probiotics. Prebiotics. Gestational diseases. Gestational diabetes. Gestational supplementation.

1 INTRODUÇÃO

O período gestacional é um marco para a fisiologia reprodutiva feminina e envolve diversas alterações ou adaptações biológicas, sociais e psicológicas. Atualmente, com o avançar das doenças crônicas não transmissíveis, tem sido descrito aumento importante da prevalência de complicações da gestação como a diabetes mellitus gestacional (DMG), obesidade ou ganho de peso excessivo, síndromes hipertensivas específicas da gestação (SHEG), infecções e alergias. Essas condições podem gerar complicações tanto para a mãe quanto para o feto, englobando a gestação, o parto e o período puerperal (CASTRO *et al.*, 2015; ARANGO *et al.*, 2015; RAIZEL *et al.*, 2011).

Com o intuito de reduzir a prevalência e amenizar os desfechos negativos, várias intervenções (medicamentosas, comportamentais e dietéticas) têm sido estudadas. Dentre essas intervenções, o uso de probióticos tem sido objeto importante de estudo, com a premissa de contribuir positivamente para os desfechos da gestação (GERRITSEN *et al.*, 2011; THOMAS; GREER, 2010; TAIBI; COMELLI, 2014).

São diversos os benefícios dos probióticos para a vida humana, como a estabilização da microbiota intestinal, redução a intolerância à lactose, auxílio no sistema imune, proteção e prevenção de doenças dermatológicas e respiratórias (GERRITSEN *et al.*, 2011; THOMAS; GREER, 2010; TAIBI; COMELLI, 2014).

A gravidez é um período que envolve uma orquestra notável de mudanças fisiológicas (CHEUNG; LAFAYETTE, 2013). Neste período, a mulher está sujeita a alterações anatómicas e fisiológicas bastante significativas que irão sustentar o desenvolvimento saudável do feto e preparar a mãe para o momento do parto. Estas alterações iniciam-se após a concepção e afetam cada sistema do organismo (SOMA-PILLAY *et al.*, 2016). Assim, é possível observar alterações hematológicas, cardíacas, respiratórias endócrinas, metabólicas e imunes (CHEUNG e LAFAYETTE, 2013; KING, 2000; PARIENTE *et al.*, 2016; SOMA-PILLAY *et al.*, 2016). A gravidez é uma condição específica em que existe uma tolerância imunitária transitória ao feto, que se trata, para todos os efeitos, de um corpo estranho. Fatores, maternos e fetais, influenciam a imunidade da mucosa local, para que não haja rejeição do feto (CHEN *et al.*, 2017). Atualmente, tem sido demonstrado um interesse crescente na influência da microbiota na gravidez. Embora algumas das mudanças hormonais e metabólicas estejam descritas há várias décadas, só recentemente se começou a prestar atenção às mudanças na composição da microbiota durante a gestação (NURIEL-OHAYON; NEUMAN; KOREN, 2016). Dados recentes podem vir quebrar o dogma de que o ambiente intrauterino, o feto e a placenta são estéreis até ao momento do parto, podendo alguns micro-organismos ter efeitos benéficos na evolução da gravidez e, posteriormente, no desenvolvimento da criança (BORRE *et al.*, 2014; NURIEL-OHAYON; NEUMAN; KOREN, 2016).

315

Sendo assim, considerando o papel dos probióticos para a saúde humana, o crescente número de pesquisas sobre o tema e os efeitos ainda inconclusivos da ingestão de probióticos sobre as principais complicações da gestação, torna-se necessária a realização de uma revisão integrativa da literatura, como base para a decisão clínica e para subsidiar novas discussões sobre o tema. Portanto, o objetivo desse estudo foi revisar a literatura científica sobre os impactos de suplementação de probióticos na prevenção de complicações da gestação.

2 MÉTODOS

2.1 Bases de dados e estratégia de busca

A base de dados MedLine foi utilizada para fonte de pesquisa, por configurar-se como principal base de dados para as ciências da saúde. Para tanto, a seguinte estratégia de busca foi elaborada de acordo com: Gravidez, Probiótico, Prébióticos, Doenças Gestacional, Diabetes Gestacional, Suplementação Gestacional.

Dados que foram compilados dos artigos que foram selecionados: autor, ano, fator de impacto da revista, tipo, dose e tempo de suplementação de probióticos e seus efeitos no desfecho da gestação.

A busca foi iniciada em fevereiro de 2020 e finalizada no dia 18 de setembro de 2020.

2.2 Critérios de elegibilidade

Foram inclusos os estudos: publicados na íntegra em inglês, realizado com seres humanos, estudos com mulheres grávidas, com suplementação/ingestão de probióticos (com a presença da fonte/tipo de probiótico, tempo de uso e dose), referências publicadas até 2020.

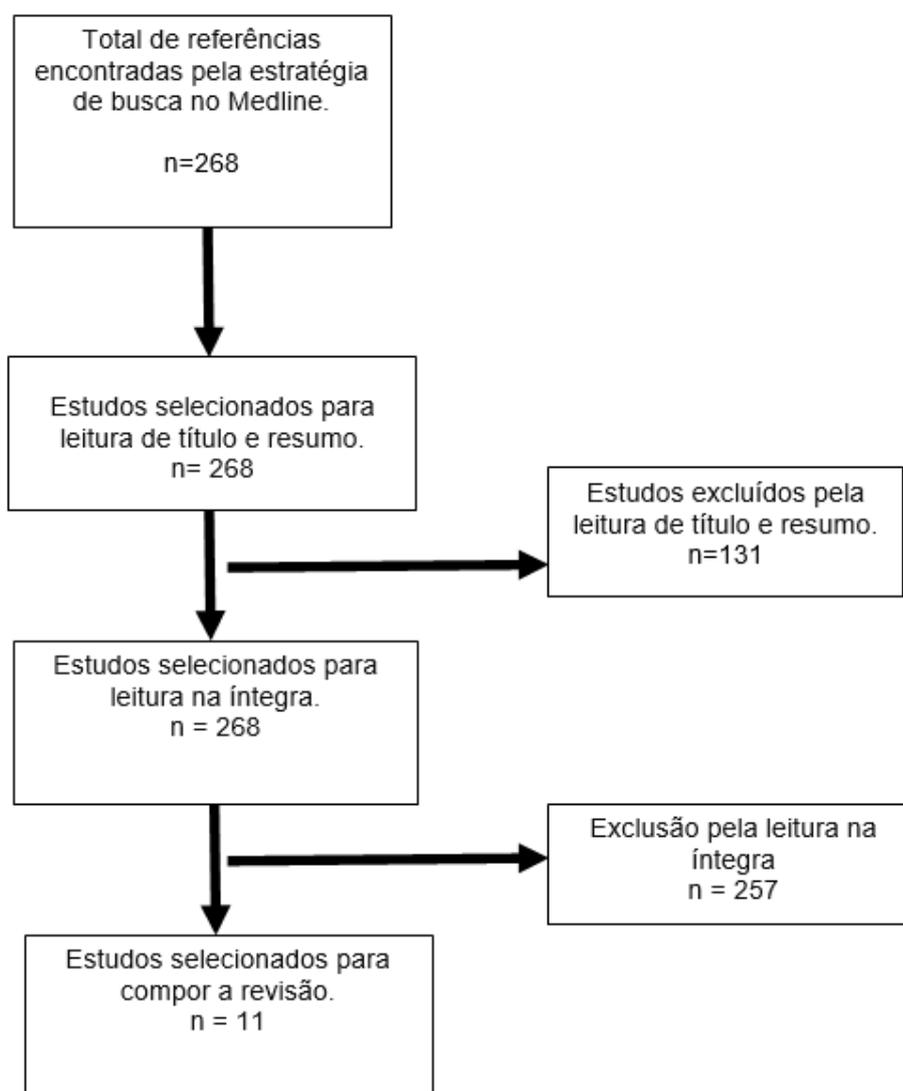
2.3 Etapas de seleção e extração dos dados

Após a busca, os estudos encontrados pela base de dados foram compilados em planilha própria. Os estudos passaram por 3 etapas: 1) seleção por meio da leitura de título e resumo; 2) seleção por meio da leitura na íntegra dos métodos de cada estudo; 3) extração dos dados dos estudos que passaram pelos critérios de elegibilidade (autor, ano, fator de impacto da revista, tipo, dose e tempo de suplementação de probióticos e seus efeitos no desfecho da gestação).

3 RESULTADOS

Onze estudos preencheram todos os critérios de inclusão adotados na presente revisão sistemática. A Figura 1 descreve o fluxograma de seleção dos estudos. Informações sobre autor e ano, fator de impacto, amostra procedimento e resultados principais, estão apresentadas na Tabela 1.

Figura 1 – Fluxograma de seleção



Fonte: Elaborado pelos autores (2020)

3.1 Características dos estudos e publicação

Os 11 estudos inclusos, são datados entre 2010 a 2020. O fator de impacto dos estudos selecionados variou de 1.166 à 8.127, os estudos contaram com dois grupos, sendo um placebo e outro experimental. Um total de 6 estudos possuíam o grupo placebo e experimental, e 5 estudos não apresentou grupo placebo, apenas grupo experimental.

3.2 Características dos sujeitos

A idade mínima presente nos estudos foi de crianças menores de 1 ano de idade no estudo de Moura e Filho (2013) e a máxima foi mulheres de 40 anos no estudo de Taylor *et al.* (2017). Nos demais estudos não foi relatado a idade cronológica da mulher, somente a idade gestacional. Ao todo foram 395 participantes.

Todos os estudos analisados trabalharam com mulheres eutróficas, porem Zhang *et al.* (2020), trabalhou com mulheres com DMG, macrossomia, idade gestacional, recém-nascidos hiperbilirrubinemia e recém-nascidos hipoglicemia, glicose no sangue e indicadores relacionados - glicemia de jejum (FBG), insulina sérica em jejum (FSI), avaliação do modelo de homeostase da resistência à insulina (HOMA-IR), índice de verificação quantitativa da sensibilidade à insulina (QUICKI) e níveis de colesterol HDL e LDL.

3.3 Características da intervenção

O tempo de intervenção dos estudos variou de 8 a 10 semanas. A quantidade de suplementação mínima de probióticos utilizada nas intervenções foi de 6 bilhões de UFC, e a dose máxima de 20 bilhões de UFC, administrada 1 vez ao dia, preferencialmente a noite, ingerido com água.

As cepas mais utilizadas foram *L. acidophilus*, *B. lactis*, *L. casei* estirpe *Shirota*, *Lactobacillus Fermentum*, *Bifidobacterium infantis*, *Streptococcus*

thermophillos, *B. animalis*, *L. rhamnosus* e *L. salivarius*. Dentre estes o que mais se destacaram foram os *L. acidophilus* e as *Bifidobacterium*.

3.4 Probióticos e desfechos da gestação

Do total de 11 estudos inclusos, sendo 5 que demonstraram resultados positivos, como por exemplo a redução na resistência à insulina, diminuição da glicemia em mulheres diagnosticadas com diabetes gestacional, diminuição da dermatite atópica em bebês e redução do desenvolvimento de enterocolite necrosante e sepse. Também foi observada a redução da incidência de recém-nascidos com hiperbilirrubinemia e de infecções que requerem antibioticoterapia em neonatos.

Em contrapartida, alguns estudos demonstraram resultados conflitantes, especialmente com relação ao uso de probióticos e desenvolvimento de asma em crianças e redução de peso, gordura corporal e colesterol LDL em gestantes com diabetes gestacional.

A suplementação de probióticos ou prebióticos não resultou em melhora de desfechos negativos da gestação como parto prematuro ou outros resultados adversos na gravidez, para mães e bebês como, hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia, acompanhada ou não de proteinúria. Não foi possível observar resultados positivos quanto à redução de peso, gordura corporal e colesterol LDL em gestantes com DMG. A suplementação de probióticos ou prebióticos não obteve resultados significantes em desfechos maternos e bebês, totalizando 6 estudos. Porém não obteve resultados negativos para a saúde materna e do bebê.

Tabela 1 – Descrição dos estudos incluídos

Autor (ano)	Fator de Impacto	Amostra	Procedimento	Resultados principais
Jarde et al. (2018)	2.414	Mulheres de gravidez única	Foram inclusos estudos clínicos aleatorizados que, obrigatoriamente, realizaram intervenção com probiótico, prebiótico ou simbiótico.	A suplementação com prebióticos, probióticos ou simbióticos não apresentou efeito significativo em desfechos negativos da gestação.
Taylor et al. (2017)	4.171	288 mulheres grávidas (3 a 12 semanas) diagnosticadas com DMG.	Estudo aleatorizado. Uso de <i>Lactobacillus</i> spp. e forneceu <i>Bi fi dobacterium</i> spp (10bi) durante 6 a 8 semanas.	Não se observou resultados significativos quanto ao peso, gordura corporal e colesterol LDL.
Grev et al. (2018)	8.127	Incluiu 49 mães com risco de parto prematuro e 58 bebês prematuro.	Foi administrado probióticos às mães após o nascimento de seus bebês prematuros por via oral.	Observou-se que não houve redução da incidência de parto prematuro <37 semanas.
Dermyshe et al. (2017)	2.554	Bebês prematuros, crianças com MBPP.	Foi administrado probióticos por via enteral em bebês prematuros e em crianças com MBPP	Foram levantadas umas hipóteses de que os probióticos potencialmente previnem a ECN grave e a sepse tardia e reduzem a mortalidade em prematuros.
Zhang et al. (2020)	3.040	Mulheres grávidas com DMG	Foi suplementado probióticos em mulheres grávidas com DMG, sendo 10UFC, sendo duas vezes ao dia.	Observou-se que suplementação com probióticos reduziu a incidência de um recém-nascido ter hiperbilirrubinemia em 74% e os níveis glicêmicos em gestantes com DMG.
Amalia et al. (2019)	1.720	Mães e / ou crianças grávidas e / ou lactantes (0 - 18 anos de idade) e Mulheres adulta (> 18 anos).	A intervenção foi suplementação probiótica para mães que amamentam, gestantes ou diretamente para os bebês.	Foi observado, que a suplementação de probioticos em mães e bebês, amamentando reduzem risco de desenvolver DA em crianças. Verificou-se também que a suplementação com probioticos era mais eficaz no grupo de alto risco.
Baucells et al. (2016)	1.166	Bebês <1500 g ou <34 semanas	Foi realizado comparações de misturas de probióticos (<i>Lactobacillus acidophilus</i> com	Provou ser estatisticamente significativa na redução da mortalidade por todas as causas quando

			<i>Bifidobacterium do bacterium</i>) para determinar seus benefícios.	comparado a outras.
Azad et al. (2013)	-	Mulheres grávidas e bebês até o primeiro ano de vida	Foi administrado probióticos para as mães durante a gravidez ou a bebês durante o primeiro ano de vida.	Não foi encontrado evidências para apoiar uma associação protetora entre o uso perinatal de probióticos e asma diagnosticada pelo médico ou sibilância na infância.
Lohner et al. (2014)	5.779	Todos os participantes eram bebês e crianças com menos de 2 anos de idade no início da intervenção.	Foi realizado uma intervenção com prebióticos (prebióticos adicionados aos alimentos no processo de fabricação ou como um complemento separado) em comparação com o controle (placebo ou sem suplementação).	Foi observado que as evidências atualmente disponíveis sugerem que o uso preventivo de prebióticos diminui a taxa de infecções que requerem antibioticoterapia em bebês e crianças de 0 a 24 meses.
Moura e Filho, (2013)	2.280	Crianças com 1 ano de idade ou menos.	Foi realizado ensaios clínicos controlados randomizados, abertos ou cegos; tratamento constituído por prebióticos para prevenção e / ou tratamento de atopia; crianças com 1 ano de idade ou menos. Foram selecionados artigos publicados até setembro de 2012.	Observou-se que a grande maioria dos estudos relata o papel dos probióticos na prevenção de doenças alérgicas, mas não em seu tratamento.
Tang, Lahtinen, e Boyle, (2010)	2.390	Todos os participantes eram bebês e crianças	Neste artigo, são revisados os efeitos clínicos de probióticos, prebióticos e simbióticos na prevenção e tratamento de doenças alérgicas em bebês e crianças.	Foi possível observar que estudos iniciais em pequeno número de bebês e crianças relataram melhora no eczema [dermatite atópica de pontuação (SCORAD) ou sintomas] após o tratamento com <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG, (LGG), <i>Bifidobacterium lactis</i> Bb-12, ou B.

4 DISCUSSÃO

O presente estudo observou os efeitos da suplementação de probióticos na saúde da mulher grávida e da criança. Foi possível observar que a suplementação sendo mais eficaz no controle da diabetes gestacional, redução da incidência de dermatite atópica em crianças. Adicionalmente, não foi possível determinar se o uso de probióticos poderia fazer parte do tratamento dietético para gestantes enquanto protocolo.

Os estudos que envolvem a relação entre probióticos e asma, redução da gordura corporal, do colesterol e reincidência de parto prematuro, não obtiveram resultados significativos, especialmente ao considerar o baixo volume de publicações até o momento. O estudo de Amalia *et al.* (2019) observou que a suplementação materna de probióticos em 10 semanas foi capaz de reduzir o risco de desenvolver dermatite atópica em crianças. A sub-análise do método de suplementação de probióticos mostrou que a administração de probióticos a uma combinação de mãe grávida, amamentando e bebê teve mais eficácia na redução do risco de desenvolver DA em crianças.

Em contrapartida, outro estudo realizado também com crianças de Azad *et al.* (2013), diagnosticadas com asma, identificou que a suplementação em 8 semanas apresentou desfechos negativos, não possuindo nenhuma eficácia, não tendo evidências suficientes para apoiar esta associação, não apresentando nenhum efeito colateral.

De acordo com os resultados da presente revisão, parece haver consenso do tempo de suplementação de probióticos. De certo modo, a suplementação de, no mínimo, 8 semanas deve ser considerada quando o objetivo for melhorar os desfechos da gestação e promover o estado de saúde geral do binômio mãe-bebê.

Em seu estudo Zhang *et al.* (2020) trabalhou com as seguintes cepas *acidophilus*, *B. lactis*, *L. casei* estirpe Shirota, *Lactobacillus Fermentum*, *Bifidobacterium infantis*, *Streptococcus thermophilos*, e obteve maior eficácia na utilização das cepas *L. acidophilus* e as *Bifidobacterium* na redução dos níveis glicêmicos de gestantes diagnosticadas com DMG, com a dose mínima de 6 bilhões de UFC. Amalia *et al.* (2019) e Moura e Filho (2013) também utilizaram as cepas

citadas a cima porem acrescentou as *B. animalis*, *L. rhamnosus* e *L. salivarius*, em uma mistura de probióticos obtiveram maior eficácia, obtendo maiores resultados na dermatite atópica em crianças em acompanhamento de 2 a 6 anos de idade, levando em consideração que a suplementação iniciou na gestação e manteve após o nascimento.

De acordo com os resultados encontrados, a melhor recomendação de probióticos, seria a junção de *L. acidophilus*, *Bifidobacterium* e as *L. rhamnosus*, pois a junção destes probióticos tiveram melhores resultados, do que isolados. Não houve um consenso em relação a quantidades de cepas prescritas, porem a média foi de 6 a 20 bilhões de UFC. Os efeitos colaterais notados foram flatulência, dores abdominais e diarreia, porem são efeitos esperados com a iniciação da suplementação

Os estudos de Amalia *et al.* (2019) e Moura e Filho (2013) tiveram a conclusão que uma mistura de cepas probióticas suplementadas com uma combinação de gestantes, lactantes e bebês, reduz o risco de desenvolver DA em crianças, porem esta suplementação foi mais eficaz na população de alto risco. Mas há uma necessidade de mais estudos de acompanhamento de alta qualidade e longo prazo para apoiar as evidências atuais.

Baucells *et al.* (2016) concluiu que está comprovada a utilização de probióticos como método de prevenção de enterocolite necrosante grave em recém-nascidos pré-termo, com a combinação de *L. acidophilus* e *B. bifidum* emergindo como o melhor na redução da mortalidade geral. Portanto, os probióticos devem ser administrados rotineiramente a todos os neonatos de alto risco.

Moura e Filho (2013), por sua vez, também chegaram à conclusão que o uso de prebióticos durante o terceiro trimestre da gravidez leva a um aumento das bactérias bi-dogênicas no trato gastrointestinal das mães, embora esse efeito não tenha sido encontrado na flora das crianças ou tenha causado alterações na níveis de marcadores imunológicos. Os autores Tang, Lahtinen, e Boyle (2010), sugerem ainda que um componente pré-natal do tratamento é importante para efeitos benéficos. Pode ser importante continuar o tratamento durante o período pós-natal para obter o efeito máximo, e a administração indireta às mães durante a amamentação pode ser especialmente benéfica.

Por outro lado, a administração de probióticos apenas no período pós-natal não se mostrou benéfica nos efeitos clínicos de doenças alérgicas. Azad *et al.* (2013) não encontrou nenhuma evidência para apoiar uma associação protetora entre a administração perinatal de probióticos e asma diagnosticada pelo médico. Analisando as diferentes cepas, o uso de uma combinação de 2 probióticos (*L. acidophilus* com *B. infantis*) provou ser estatisticamente significativa na redução da NEC e mortalidade quando comparada às outras combinações de probióticos.

O presente estudo demonstrou que a suplementação de probióticos é segura e pode trazer alguns benefícios para o binômio mãe-bebê, respeitando a conduta clínica baseada em evidências. Contudo, algumas limitações merecem ser destacadas como o baixo volume de publicação, por se tratar de tema recente de análise por parte dos estudos e diversidade metodológica, especialmente no que diz respeito a dose e cepas utilizadas, dificultando comparações e a interpretação dos dados.

Os estudos selecionados para compor esta presente revisão que avaliaram a suplementação de probióticos em gestantes ou bebês são um pouco diferentes desta, pois tinham como foco avaliar a suplementação em patologias específicas e esta é uma junção das patologias que acomete as gestantes com maior incidência, com o intuito de fazer uma revisão mais completa onde abordasse o binômio mãe-bebê.

A maior semelhança encontrada com o estudo de Zhang *et al.* (2020), que trabalhou com gestantes com DMG e obteve resultados positivos, pois o DMG é uma complicação com bastante incidência durante a gestação. Os demais estudos não apresentaram muita semelhança, mas também não foram totalmente opostos aos desfechos maternos já esperados. A diferença encontrada foi o fato dos estudos tratarem de uma patologia isolada como em Baucells *et al.* (2016) e Moura e Filho (2013) que trabalharam apenas de bebês com DA e o objetivo desta presente revisão é fazer algo mais amplo para abordar os desfechos do binômio mãe – bebê.

CONCLUSÃO

Deste modo até o presente momento observou-se que a suplementação de probióticos durante 8 semanas, no mínimo, parece promover resultados benéficos para a gestante e criança em alguns desfechos avaliados, embora não tenha sido possível determinar dose e cepas mais eficazes e os resultados tenham sido diversos de acordo com o desfecho. Sugerimos que futuros estudos sejam conduzidos de modo similar, com padronização de cepas, doses e desfechos.

REFERÊNCIAS

AMALIA, N. *et al.* Revisão sistemática e meta-análise sobre o uso de suplementação de probióticos em mães grávidas, mães que amamentam e bebês para a prevenção de dermatite atópica em crianças. **Australasian Journal of Dermatology**. [S.l.], 2019.

ARANGO, et al. Probiotics and pregnancy. **Current diabetes reports**, [S.l.], v. 15, n. 1, p. 1-9, 2015. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/268336496_Probiotics_and_Pregnancy. Acesso em: 26 out. 2020.

AZAD, M. *et al.* Probiotic supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. **AACI Alergia, asma e imunologia clínica**, [S.l.], v. 10, dez. 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24304677/>. Acesso em: 28 out. 2020.

BAUCELLS, B.J. *et al.* Associações de probióticos na prevenção da enterocolite necrosante e na redução da sepse tardia e mortalidade neonatal em prematuros com menos de 1.500 g. Uma revisão sistemática. **An Pediatr**, Barcelona, 2015.

BORRE, Y. *et al.* Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. **Trends Mol. Med.** [S.l.], 20, 509–518. 2014.

CASTRO, A. *et al.* Papel de los probióticos en obstetricia y ginecología. **BVS Nutr Hosp.** 2015. Disponível em <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-133212>. Acesso em: 28 out. 2020.

CHEUNG, K.; LAFAYETTE, R. Renal physiology of pregnancy. **Adv. Chronic. Kidney Dis**, v. 20. 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4089195/>. Acesso em: 15 set. 2020.

DERMYSHI, E. *et al.* The "Golden Age" of Probiotics: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized and Observational Studies in Preterm Infants. **Neonatology**. [S.l.], v. 112, n. 1, p. 9-23, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28196365/>. Acesso em: 25 out. 2020.

GERRITSEN, J. *et al.* Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. **Genes Nutr**, [S.l.], v. 6. 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3145058/>. Acesso em: 15 set. 2020.

GREV, J.; BERG, M.; SOLL, R. Suplementação de probióticos maternos para prevenção de morbidade e mortalidade em bebês prematuros (revisão). **AACI Alergia, asma e imunologia clínica**, v 12. 2018. Disponível em: https://www.cochrane.org/CD012519/NEONATAL_maternal-probiotic-supplementation-prevention-morbidity-and-mortality-preterm-infants. Acesso em: 15 set. 2020.

JARDE, A. *et al.* Resultados da gravidez em mulheres que tomam probióticos ou prebióticos: uma revisão sistemática e meta-análise. **BMC Pregnancy and Childbirth**, [S.l.], 2018.

KING, J.C. Physiology of pregnancy and nutrient metabolism. **Am J Clin Nutr**, [S.l.], n. 71. 2000. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10799394/>. Acesso em: 28 out. 2020.

326

LOHNER, S. *et al.* Prebióticos em bebês e crianças saudáveis para a prevenção de doenças infecciosas agudas: uma revisão sistemática e meta-análise. **Nutrition Reviews**, [S.l.], v. 72, 2014.

MOURA, P., FILHO, N. The use of prebiotics during the first year of life for atopy prevention and treatment. **Immun Inflamm Dis**. [S.l.], v. 1, n. 1, p. 63-69.out. 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4217543/>. Acesso em: 24 set. 2020.

NURIEL-OHAYON, M.; NEUMAN, H.; KOREN, O. Microbial Changes during Pregnancy, Birth, and Infancy. **Front Microbiol**, [S.l.], v. 7, jul. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4943946/>. Acesso em: 14 set. 2020.

PARIENTE, A. *et al.* The benzodiazepine–dementia disorders. Current state of knowledge. **CNS drugs**, [S.l.], v. 30, n. 1. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26715389/>. Acesso em: 18 out. 2020.

RAIZEL, R. *et al.* Efeitos do consumo de probióticos, prebióticos e simbióticos para o organismo humano. **Revista Ciência & Saúde**, Porto Alegre, v. 4, n. 2. 2011. Disponível em: <https://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/faenfi/article/view/8352>. Acesso em 18 out. 2020.

SOMA-PILLAY, P. *et al.* Physiological changes in pregnancy. **Cardiovascular Journal of Africa**, África, v. 27, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27213856/>. Acesso em: 10 nov. 2020.

TAIBI, A.; COMELLI, E.M. Practical approaches to probiotics use. **Appl Physiol Nutr Metab**, [S.l.], v. 39, n. 8, p. 980-986, ago. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24797031/>. Acesso em: 10 nov. 2020.

TANG, A.; LAHTINEN, J.; BOYLE, J. Probióticos e prebióticos: efeitos clínicos em doenças alérgicas. **Opinião Atual em Pediatria**, [S.l.], 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19135234/>. Acesso em: 18 out. 2020.

TAYLOR, B. Efeito dos probióticos nos resultados metabólicos em mulheres grávidas com diabetes gestacional: uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados. **Nutrientes**, Suíça, 2017. Disponível em: www.mdpi.com/journal/nutrients. Acesso em: 18 out. 2020.

THOMAS, D.; GREER, F. Probiotics and prebiotics in pediatrics. **Pediatrics**, [S.l.], v. 126, n. 6, p. 1216-1232, 2010.

ZHANG, J. *et al.* Efeitos do suplemento probiótico em mulheres grávidas com diabetes mellitus gestacional: uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos Randomizados. **Journal of Diabetes Research**, [S.l.], 2019.