

Universidade de São Paulo  
Faculdade de Saúde Pública

**EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE PROBIÓTICOS NA MICROBIOTA  
INTESTINAL DE PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 2: UMA  
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Adriana Naomi Teruya Rosas

Trabalho apresentado à disciplina Trabalho  
de Conclusão de Curso II - 0060029, como  
requisito parcial para a Graduação no Curso  
de Nutrição da FSP/USP.

Orientador: Prof. Dr. Alisson Diego Machado

São Paulo  
2024

EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE PROBIÓTICOS NA MICROBIOTA INTESTINAL  
DE PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 2: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Adriana Naomi Teruya Rosas

Trabalho apresentado à disciplina Trabalho de Conclusão de Curso II - 0060029, como requisito parcial para a Graduação no Curso de Nutrição da FSP/USP.

Orientador: Prof. Dr. Alisson Diego Machado



São Paulo

2024

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu marido, Gonzalo, dedico não apenas este trabalho, mas também toda a gratidão que sinto por sua presença e apoio incondicional. Durante estes cinco anos de jornada universitária, você esteve ao meu lado, segurando minha mão nos momentos mais desafiadores e me lembrando da força que carrego. Foram tempos de altos e baixos, onde, mesmo quando eu sentia a tentação de desistir, você me manteve firme, incentivando-me a continuar. A vida nos trouxe desafios, perdas profundas e transformações. A partida das minhas avós, amigas tão queridas, durante a pandemia de COVID, marcou minha vida de forma profunda, assim como a experiência de uma gravidez de risco e os turbilhões emocionais da maternidade. A você, Gonzalo, minha eterna gratidão por cada palavra de incentivo, por cada gesto de carinho e por nunca permitir que eu parasse de acreditar.

Agradeço também à minha família, aos amigos e professores, que, cada um a seu modo, fizeram parte deste percurso. Ter vocês ao meu lado tornou esta jornada mais leve e repleta de aprendizado, mesmo nos momentos em que a caminhada parecia difícil demais.

E ao meu orientador, Alisson, expresso um agradecimento especial por sua paciência, compreensão e apoio constantes. Sua orientação cuidadosa me acompanhou não apenas na construção deste trabalho, mas também na adaptação à nova fase que a maternidade me trouxe. Muito obrigada, Alisson, por sua generosidade e por acreditar no meu potencial.

Adriana NTR. Efeitos da suplementação com probióticos na microbiota intestinal em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2: uma revisão sistemática [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2024.

## **RESUMO**

Segundo o World Health Organization, 2024, “o diabetes é uma doença metabólica crônica caracterizada por níveis elevados de glicose no sangue (ou açúcar no sangue), que conduz, ao longo do tempo, a danos graves no coração, vasos sanguíneos, olhos, rins e nervos”. No contexto do diabetes mellitus tipo 2 (DM2), que constitui o 90 - 95% dos casos, sua etiologia é complexa, envolvendo diversos fatores que nem predisposição genética, fatores ambientais e hábitos de vida, como obesidade e sedentarismo (SBD, 2019). O objetivo do presente trabalho foi, identificar os efeitos na suplementação de probióticos em pacientes diagnosticados com diabetes mellitus tipo 2 (DM2), por meio de uma revisão sistemática. A pesquisa de dados foi realizada em fevereiro de 2024 no renomado banco de dados PubMed. A seleção dos artigos considerou um período de publicação a partir de 2012, com foco na língua inglesa. Para garantir a pertinência dos estudos selecionados, foram estabelecidos critérios específicos de inclusão, priorizando pesquisas realizadas em humanos adultos e idosos, enquanto excluindo estudos com animais, crianças e células (*in vitro*). A análise sistémica dos ensaios clínicos revisados demonstrou que a suplementação de probióticos possui potencial para melhorar o equilíbrio da microbiota em pacientes com DM2 e disbiose, embora os resultados sejam heterogêneos e repletos de limitações.

**PALAVRAS-CHAVE:** Type 2 diabetes, Microbiota, probiotics.

## **ABSTRACT**

According to the World Health Organization, 2024, “diabetes is a chronic metabolic disease characterized by high levels of blood glucose (or blood sugar), which leads, over time, to serious damage to the heart, blood vessels, eyes, kidneys, and nerves”. In the context of type 2 diabetes mellitus (T2DM), which constitutes 90 - 95% of cases, its etiology is complex, involving several factors such as genetic predisposition, environmental factors, and lifestyle habits, such as obesity and sedentary lifestyle (SBD, 2019). The objective of the present work was to identify the effects of probiotic supplementation in patients diagnosed with type 2 diabetes mellitus

(T2DM), through a systematic review. Data search was carried out in February 2024 in the renowned PubMed database. The selection of articles was considered a publication period from 2012 onwards, with a focus on the English language. To ensure the relevance of the selected studies, specific inclusion criteria were established, prioritizing research conducted in adult and elderly humans, while excluding studies with animals, children and cells (*in vitro*). The systemic analysis of the reviewed clinical trials demonstrated that probiotic supplementation has the potential to improve the microbiota balance in patients with T2DM and dysbiosis, although the results are heterogeneous and full of limitations.

KEYWORDS: Type 2 diabetes, Microbiota, probiotics.

## **LISTA DE ILUSTRAÇÕES**

Figura 1. Critérios laboratoriais para o diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 e pré-diabetes.....	8
Figura 2. Octeto Sinistro .....	11
Figura 3. Fluxograma da metodologia .....	17

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1. Comparaçao dos resultados de estudos sobre o uso de probioticos no controle glicemico .....	19
Tabela 2. Simbioticos ou probioticos + agentes terapeuticos (Simbioticos ou Metformina).....	23
Tabela 3. Probioticos Isolados .....	24

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	8
1.1 Definição.....	8
1.2 Dados Epidemiológicos .....	9
1.3 Mortalidade.....	10
1.5 Microbiota.....	12
1.6 Problemática .....	13
1.6 Justificativa .....	14
2. OBJETIVOS .....	15
2.1 Objetivo geral .....	15
3. METODOLOGIA.....	16
3.1 Estratégia de Pesquisa.....	16
3.2 Selecção de Estudos.....	16
3.3 Coleção de Dados .....	16
4. RESULTADOS .....	18
4.1 Controle glicêmico:.....	18
4.2 Outros resultados: .....	21
4.3 Uso de probiótico isolado, simbióticos e probiótico misturado com BBR ou metformina.....	22
4.4 Aspectos críticos da metodología .....	25
4.5 Efeitos adversos .....	25
5. DISCUSSÕES .....	27
6. CONCLUSÃO.....	29
7. IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA NO CAMPO DE ATUAÇÃO .....	30
8. REFERÊNCIAS .....	32

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 Definição

Segundo o World Health Organization, 2024, “o diabetes é uma doença metabólica crônica caracterizada por níveis elevados de glicose no sangue (ou açúcar no sangue), que conduz, ao longo do tempo, a danos graves no coração, vasos sanguíneos, olhos, rins e nervos”. Para um indivíduo ser considerado diabético, precisa-se que a glicemia de jejum seja maior ou igual a 126 mg/dL e que a hemoglobina glicada (HbA1c) seja maior ou igual a 6,5%. Se esses dois valores saem altos em um exame, o diagnóstico de diabetes deve ser estabelecido, no caso de só um deles sair alterado, recomenda-se a repetição destes para a confirmação (Cobas, R. et al. 2021). Na figura 1, pode-se observar uma tabela de critérios laboratoriais para diagnóstico de DM2 e pré-diabetes, segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes, publicada em julho de 2021, atualizado em março de 2024.

Figura 1. Critérios laboratoriais para o diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 e pré-diabetes

Critérios	Normal	Pré-DM	DM2
Glicemia de jejum (mg/dl)*	< 100	100 a < 126	≥ 126
Glicemia ao acaso (mg/dl)	-	-	≥ 200
Glicemia duas horas após TOTG (mg/dl)**	< 140	140 a < 200	≥ 200
HbA1c(%)	< 5,7	5,7 a < 6,5	≥ 6,5

A tabela ilustra os valores de glicemia de jejum, ao acaso, glicemia depois do Teste de Tolerância à Glicose para Gestantes (TOTG) e hemoglobina glicada (HbA1c) usados para confirmação do diagnóstico.

**Fonte:** SBD, 2019

De acordo com as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2019), o diabetes pode ser classificado em três principais tipos, diabetes tipo 1, tipo 2 e gestacional. O diabetes tipo 1 caracteriza-se pela destruição autoimune das células beta pancreáticas, resultando em deficiência absoluta de insulina. O diabetes tipo 2 envolve uma combinação de resistência e deficiência relativa à insulina, frequentemente associados a diversos fatores de risco como obesidade e sedentarismo. O diabetes gestacional é diagnosticado durante a gravidez e deve ser monitorado durante e depois desta, pois, pode representar risco para o feto e num futuro um

risco aumentado para o desenvolvimento de diabetes tipo 2 para a mãe (p.19-21). Além dos principais tipos de diabetes, as Diretrizes também mencionam outros tipos de diabetes menos comuns. O diabetes monogênico, que inclui formas como diabetes neonatal e o Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY), decorrentes de mutações genéticas específicas. Outras formas secundárias de diabetes podem ser causadas por condições como pancreatite, hemocromatose, doenças endócrinas (como síndrome de Cushing e acromegalia), e pelo uso de medicamentos que afetam a tolerância à glicose (p.21-23).

Infelizmente, na atualidade, o diabetes, tornou-se de certa forma aceito como parte da vida moderna, à medida que a sociedade se acostumou à presença desta. A compreensão dos riscos associados a essa condição pode ter diminuído e por isso gostaria de destacar as palavras do Professor Andrew Boulton, presidente do IDF durante o período de 2020-2022. Ele enfatizou que o diabetes não deve ser subestimado, não apenas pelos indivíduos que vivem com a doença ou estão em alto risco, mas também pelos profissionais de saúde e tomadores de decisão. O diabetes continua sendo um desafio crescente para a saúde pública e representa um fardo significativo para os afetados e suas famílias. Sendo essencial reconhecer que, embora a percepção pública possa ter evoluído para uma visão mais complacente, a realidade persiste inalterada: o diabetes demanda uma abordagem séria e abrangente em termos de prevenção, diagnóstico e tratamento (IDF, 2021).

## 1.2 Dados Epidemiológicos

Atualmente, no século XXI, embora exista acesso a uma vasta quantidade de informação sobre o diabetes e suas complicações, observa-se um aumento em níveis alarmantes, tornando-se uma emergência de saúde global. (IDF, 2021; p. 5).

Segundo dados do Lancet, em 2021, havia 529 milhões de pessoas de todas as idades vivendo com diabetes em todo o mundo, sendo 485 milhões adultos com idades entre 20-79 anos. Prevê-se que, entre 2021 e 2050, a prevalência global de diabetes total padronizada por idade aumente em 59,7%, resultando em 1,31 bilhão de pessoas vivendo com diabetes em 2050. Deste aumento, 49,6% são impulsionados pelas tendências da obesidade e os restantes 50,4% são impulsionados pelas mudanças demográficas. Prevê-se que todos os países e territórios em três regiões – Oceânia, Norte de África e Médio Oriente, e América Latina Central – tenham uma taxa de prevalência de diabetes superior a 10% até 2050. Não há países e territórios onde se preveja que as taxas de prevalência da diabetes diminuam.

Por outro lado, o Atlas de Diabetes da Federação Internacional de Diabetes (IDF), estimou que aproximadamente 537 milhões de adultos entre 20 e 79 anos, vivem com diabetes em 2021. Projeções para os anos de 2030 e 2045 indicam um aumento significativo, alcançando 643 milhões e 783 milhões de casos, respectivamente, representando um aumento de 46% nos casos e superando o crescimento populacional global nesse mesmo período.

Em consonância com as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), observa-se um aumento substancial na prevalência do diabetes no Brasil. Estudos conduzidos em Ribeirão Preto (SP) indicam uma prevalência de 15% na população adulta, enquanto pesquisas realizadas em seis capitais brasileiras revelaram uma taxa ainda mais elevada, alcançando 20% entre adultos de 35 a 74 anos, com metade dos casos sem diagnóstico prévio. Além disso, a Pesquisa Nacional de Saúde de 2013 estimou que 6,2% da população brasileira com 18 anos ou mais foi diagnosticada com diabetes, com uma incidência ainda mais pronunciada entre aqueles com níveis mais baixos de escolaridade.

### 1.3 Mortalidade

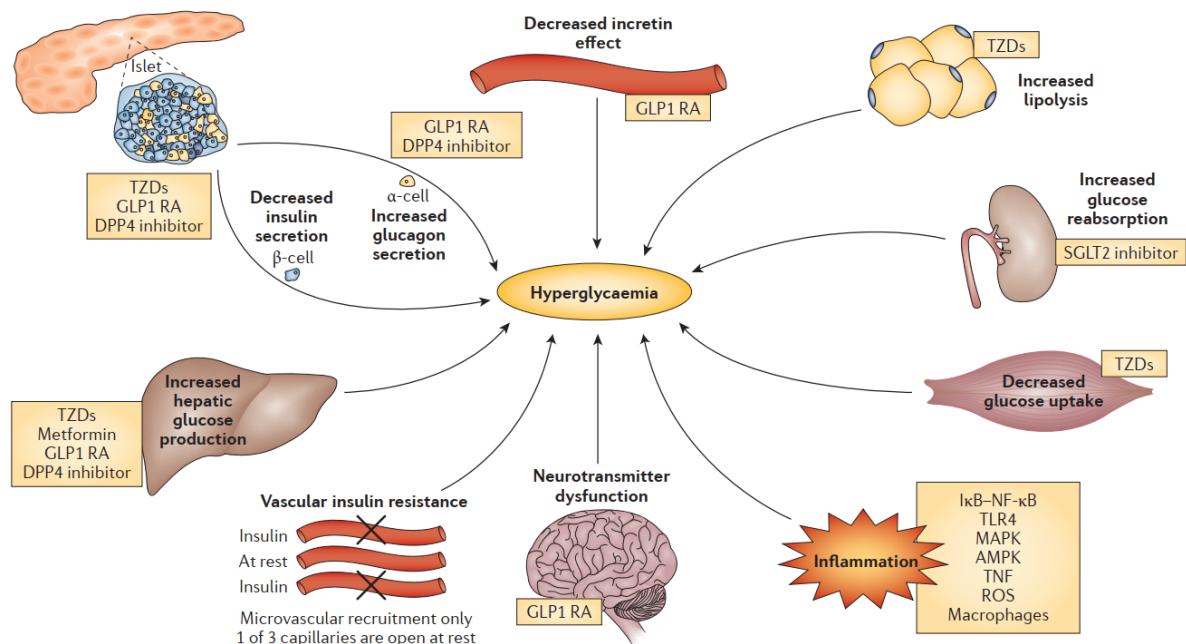
Além disso, o diabetes e suas complicações são responsáveis por uma parcela significativa da mortalidade, com aproximadamente 4 milhões de mortes relacionadas ao diabetes em 2015, de acordo com dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) (SBD, 2019), representando um panorama preocupante. No artigo, “Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories”, é mencionado que a mortalidade por diabetes está projetada para aumentar substancialmente até 2040, especialmente em países de baixa e média renda. Este crescimento é impulsionado por fatores de risco como obesidade e inatividade física (Foreman et al., 2018).

No Brasil, a prevalência de diabetes também segue uma tendência ascendente, ocupando agora o terceiro lugar entre as causas de morte, segundo dados do Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), uma notável mudança em relação ao nono lugar que ocupava em 1990. As Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020 destacam a importância de um controle glicêmico rigoroso e individualizado, incluindo a implementação de estratégias preventivas e de manejo para reduzir a mortalidade associada ao diabetes (IHME, 2015).

### 1.4 Mecanismos:

No contexto do diabetes mellitus tipo 2 (DM2), que constitui o 90 - 95% dos casos, sua etiologia é complexa, envolvendo diversos fatores que nem predisposição genética, fatores ambientais e hábitos de vida, como obesidade e sedentarismo (SBD, 2019). A principal alteração fisiopatológica do DM2, envolve resistência à insulina (IR) dos tecidos periféricos (tecido adiposo e músculo esquelético). O corpo produz insulina, porém, devido a alterações na via de sinalização deste hormônio, os transportadores de glicose, localizados dentro da célula, não conseguem chegar à membrana, evitando a captação de glicose, gerando hiperglicemia (Rossi; Poltronieri, 2019). Por sua vez, sabe-se de outros 7 fatores hormonais e metabólicos que participam no desenvolvimento da hiperglicemia, eles são conhecidos como o “octeto sinistro” (figura 2).

Figura 2. Octeto Sinistro



A imagem destaca os oito principais fatores fisiopatológicos envolvidos na hiperglicemia do diabetes tipo 2. Inclui resistência à insulina, secreção reduzida de insulina, produção hepática aumentada de glicose, entre outros.  
Fonte: DeFronzo et al., 2015.

O octeto sinistro refere-se a um conjunto de 8 fatores relacionados para a contribuição da hiperglicemia, especialmente no contexto do DM2. Este conjunto inclui a resistência à insulina, como mencionado anteriormente, a produção hepática aumentada de glicose, a diminuição da secreção de insulina pelas células beta do pâncreas, o aumento da produção hepática de glicose, a diminuição da secreção de incretinas, o aumento da lipólise, a reabsorção excessiva de glicose nos rins e a diminuição da captação de glicose pelos músculos. Esses fatores inter-relacionados criam um ambiente metabólico propício para a elevação crônica dos

níveis de glicose no sangue, resultando na hiperglicemia característica do diabetes tipo 2 (DeFronzo et al., 2015). A partir dos diferentes fatores que contribuem no desenvolvimento do diabetes, a apresentação clínica e a progressão da doença pode variar consideravelmente entre os indivíduos e, ocasionalmente, a apresentação atípica dos sintomas pode dificultar a classificação clara do DM2. Tornando-o desafiador para um diagnóstico precoce e prevenir complicações graves (SBD, 2019; IDF, 2021 e DeFronzo et al., 2015).

### 1.5 Microbiota

No início do século XXI, a conclusão do primeiro rascunho do sequenciamento do genoma humano (PGH) representou um marco na ciência, destacando a necessidade de compreender não apenas o genoma humano, mas também o papel dos microrganismos que colonizam o corpo humano. Em resposta, o National Institutes of Health lançou o Projeto Microbioma Humano (PMH) em 2007. As tecnologias desenvolvidas para o sequenciamento genético possibilitaram não apenas a identificação das espécies que colonizam o corpo humano, mas também o estudo das comunidades microbianas sem as restrições impostas pelo cultivo bacteriano (Waitzberg; Rocha; Almeida, 2021 p.).

Os resultados do Projeto Microbioma Humano revolucionaram a compreensão médica dos microrganismos, destacando sua importância como componentes integrais da biologia humana, desempenhando um papel crucial na saúde e no bem-estar. Embora os termos "microbioma" e "microbiota" frequentemente sejam usados como sinônimos, é importante destacar suas distinções. O termo "microbioma" refere-se ao conjunto de microrganismos e seus genes e metabólitos que habitam um ambiente ou hospedeiro, enquanto "microbiota" se refere ao subconjunto de microrganismos, como as bactérias, que residem em um local específico do hospedeiro (Waitzberg; Rocha; Almeida, 2021 p.).

Estima-se que a Microbiota Intestinal (MI) representa cerca de 70% das espécies contidas no microbioma de um indivíduo, sendo a mais relevante em termos de processos metabólicos e promoção da saúde ou doença. Estudos recentes, têm permitido definir um grande número de vias de sinalização bacteriana e sua influência sobre a fisiologia do hospedeiro. A MI comunica-se com os tecidos adiposo, hepático e cerebral através de diversos mecanismos envolvendo ácidos biliares, ácidos graxos e polissacarídeos. A alteração na MI pode desempenhar um papel importante na fisiopatologia da obesidade, devido ao aumento na permeabilidade intestinal, que leva a um aumento da inflamação, fibrose e lipogênese (Waitzberg; Rocha; Almeida, 2021 p.).

## 1.6 Problemática

O aumento alarmante da prevalência da diabetes ao redor do mundo está diretamente ligado ao crescente problema da obesidade, impulsionado por diversos fatores. De acordo com dados da Lancet, em 2021, 52,2% dos anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs) globais relacionados ao diabetes tipo 2 foram atribuíveis ao índice de massa corporal (IMC) elevado, evidenciando a estreita relação entre obesidade e diabetes (GBD Diabetes Collaborators, 2023).

No contexto da obesidade, indivíduos frequentemente apresentam-se em um estado inflamatório crônico, no qual as citocinas desempenham um papel preponderante. Essas moléculas bioativas têm o potencial de influenciar a permeabilidade intestinal, promovendo alterações substanciais na composição e diversidade da microbiota intestinal. Tal disbiose intestinal, por sua vez, pode impactar adversamente o metabolismo e a homeostase glicêmica, contribuindo para a patogênese do diabetes (Zhang et al., 2024 e Cox; West; Cripps, 2015).

Na atualidade, existem estudos que identificaram vários tipos de bactérias que se mostraram relevantes para o estudo da disbiose e da obesidade. Entre elas, destacam-se as bactérias dos gêneros Firmicutes e Bacteroidetes. Alterações na proporção desses grupos bacterianos têm sido observadas em indivíduos obesos em comparação com indivíduos magros, sugerindo um possível papel na regulação do peso corporal e do metabolismo. A compreensão dos mecanismos pelos quais a microbiota intestinal influencia o desenvolvimento e a progressão da obesidade é essencial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas e preventivas mais eficazes. Abordagens como a modificação da dieta e o uso de probióticos têm sido investigadas como potenciais intervenções para modular a microbiota intestinal e melhorar a saúde metabólica (Waitzberg; Rocha; Almeida, 2021 p.).

Desse jeito, a compreensão da interconexão entre diabetes, obesidade e microbiota intestinal representa um campo de pesquisa crucial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas inovadoras e eficazes. À medida que avançamos no entendimento dos mecanismos subjacentes a essas interações, surgem novas oportunidades para intervenções que visam não apenas tratar, mas também prevenir essas condições de saúde pública significativas. A pesquisa contínua sobre microbiota intestinal promete abrir novos caminhos na luta contra o diabetes tipo 2 e a obesidade, oferecendo esperança para milhões de pessoas em todo o mundo.

## 1.6 Justificativa

Diante desse contexto, o presente trabalho de conclusão de curso propõe uma revisão sistemática dos ensaios clínicos que investigam a relação entre diabetes mellitus tipo 2, microbiota intestinal e suplementação de probióticos. O objetivo é analisar a viabilidade de estabelecer protocolos de intervenção para indivíduos com DM2, utilizando a estratégia da modulação de microbiota. Esta abordagem visa não só compreender melhor a relação entre obesidade, microbiota intestinal e diabetes, mas também explorar novas possibilidades terapêuticas para melhorar o prognóstico e qualidade de vida dos pacientes com DM2.

Assim, o presente estudo pretende contribuir para a ampliação do conhecimento científico sobre o papel da microbiota intestinal na fisiopatologia do diabetes, bem como para o desenvolvimento de estratégias nutricionais de intervenção inovadoras e eficazes para prevenir e tratar essa doença metabólica crescente e suas complicações associadas. A revisão e análise criteriosa dos ensaios clínicos disponíveis, permitirá uma investigação aprofundada do papel dos probióticos na melhoria do equilíbrio da microbiota intestinal em pacientes com DM2 e disbiose, além de avaliar os impactos dessas intervenções no tratamento da doença.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo geral

Identificar os efeitos na suplementação de probióticos em pacientes diagnosticados com diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

### 2.2 Objetivos específicos

- Avaliar os benefícios potenciais da suplementação de probióticos na melhoria do equilíbrio da microbiota intestinal em pacientes com DM2 e disbiose, considerando marcadores clínicos como HbA1c, níveis de LDL, colesterol total, triglicerídeos e outros parâmetros relevantes como desfechos dos estudos.
- Analisar criticamente as limitações e lacunas existentes na pesquisa atual sobre a modulação da microbiota como estratégia terapêutica para o diabetes mellitus tipo 2.
- Fornecer insights relevantes para a prática clínica e nutricional, visando embasar a elaboração de diretrizes e protocolos de intervenção para indivíduos com diabetes mellitus tipo 2, destacando a importância da modulação da microbiota como uma abordagem complementar no manejo desta condição metabólica. A análise também abordará a eficácia da combinação de probióticos com outros tratamentos, como metformina e berberina, para avaliar os efeitos sinérgicos no controle glicêmico, perfil lipídico e outros parâmetros clínicos relevantes.

### 3. METODOLOGIA

#### 3.1 Estratégia de Pesquisa

Para a condução da pesquisa bibliográfica, foram adotadas estratégias criteriosas visando a seleção dos estudos mais relevantes para o escopo deste trabalho. A pesquisa de dados foi realizada em fevereiro de 2024 no renomado banco de dados PubMed. A seleção dos artigos considerou um período de publicação a partir de 2012, com foco na língua inglesa. Para garantir a pertinência dos estudos selecionados, foram estabelecidos critérios específicos de inclusão, priorizando pesquisas realizadas em humanos adultos e idosos, enquanto excluindo estudos com animais, crianças e células (in vitro). Foram utilizados os descritores ***type 2 diabetes, microbiota e probiotics.***

#### 3.2 Seleção de Estudos

Além disso, os critérios de inclusão foram definidos detalhadamente, abrangendo tipos de estudos, como ensaios clínicos controlados, a população de interesse, composta por pacientes com diabetes tipo 2 e disbiose, a intervenção, que se concentrou na suplementação de probióticos, e os desfechos de interesse, relacionados tanto ao diabetes tipo 2 quanto à microbiota intestinal. Esses critérios foram rigorosamente aplicados para garantir a qualidade e a relevância dos estudos selecionados, fornecendo uma base sólida para a análise e discussão dos resultados neste trabalho.

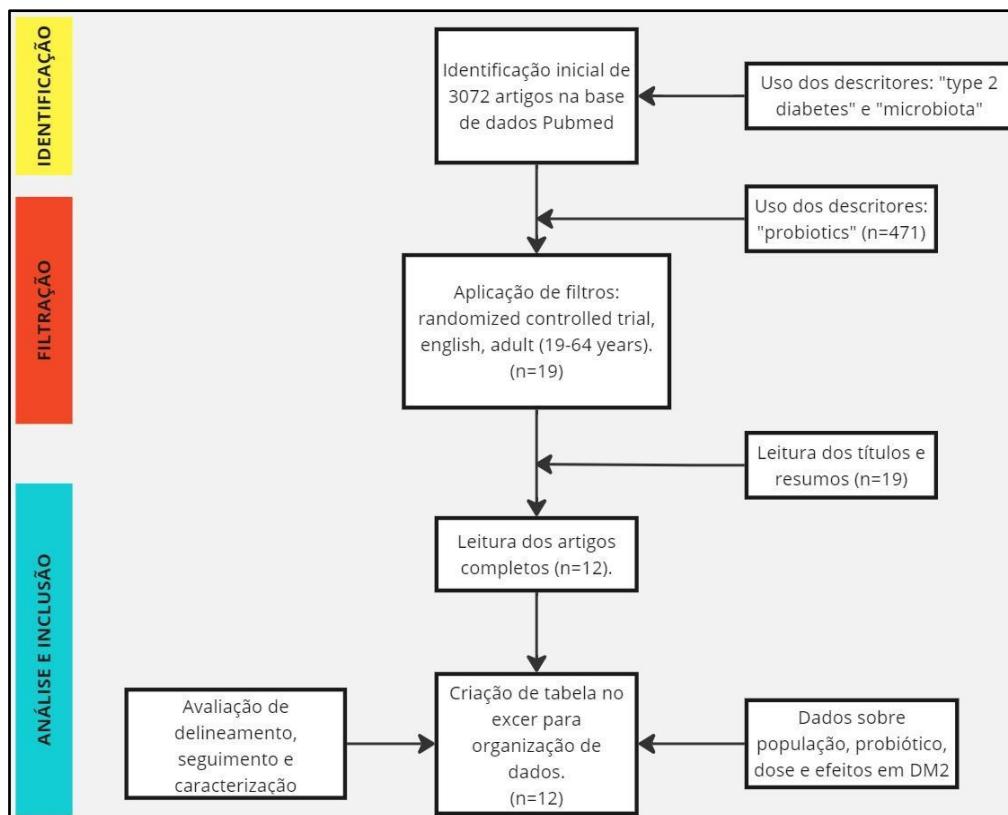
#### 3.3 Coleção de Dados

Para a coleta de dados, inicialmente foram identificados 3072 artigos utilizando os descritores, ***type 2 diabetes*** e ***microbiota*** na base de dados especificada. Ao adicionar o descritor ***probiotic***, esse número foi reduzido para 471 artigos. Posteriormente, aplicaram-se os filtros, ***randomized controlled trial, english e adults (19-64 years)***, resultando em 19 artigos relevantes para revisão. Em seguida, os resumos desses artigos foram examinados para avaliar se atendiam aos critérios de inclusão, incluindo delineamento apropriado, seguimento e caracterização adequada do estudo.

Para organizar os dados, foi elaborada uma tabela no excel, contendo informações como título, autores, duração do estudo, tamanho da amostra, população de estudo, probiótico utilizado, dose, efeito observado em pessoas com DM2, além de resumos dos resultados e

avaliação do desfecho de cada estudo. Essa abordagem sistemática permitiu uma seleção criteriosa dos estudos a serem incluídos na revisão, garantindo a qualidade e a relevância dos dados analisados.

Figura 3. Fluxograma da metodologia



Fluxograma elaborado pelo autor demonstrando a estratégia de pesquisa e a seleção de estudos incluídos na revisão sistemática. Apresenta os passos desde a busca inicial até a inclusão final de artigos.

## 4. RESULTADOS

### 4.1 Controle glicêmico:

A análise dos estudos sobre o controle glicêmico em pacientes com diabetes tipo 2 tratados com probióticos e simbióticos revela uma gama de efeitos na modulação da glicemia, com tendências e limitações que merecem atenção.

No estudo de Zhang et al. (2020), a berberina (BBR) demonstrou promover efeitos positivos no controle glicêmico, possivelmente devido à sua influência sobre o microbioma intestinal. Observou-se que, enquanto os probióticos isolados não apresentaram resultados expressivos, a combinação de BBR com probióticos foi associada a melhorias na glicemia de jejum e na resistência à insulina em comparação ao placebo, especialmente em participantes mais idosos, sugerindo um potencial sinérgico. Neste estudo, os participantes receberam  $10^{10}$  UFC/dia de *Lactobacillus acidophilus* e *Bifidobacterium bifidum*, combinados com 500 mg de berberina, durante 12 semanas.

De maneira similar, Palacios et al. (2020) destacaram o efeito de probióticos em combinação com metformina, medicamento amplamente utilizado no tratamento do diabetes tipo 2. Esse estudo identificou uma redução significativa na glicemia de jejum e na resistência à insulina em um subgrupo específico de participantes, enquanto o grupo placebo não apresentou tais alterações. O grupo intervenção recebeu *Lactobacillus casei* ( $10^9$  UFC/dia) juntamente com metformina (1500 mg/dia) durante 16 semanas. Este achado destaca a possibilidade de uma interação benéfica entre metformina e probióticos no controle glicêmico.

Em contrapartida, Razmipoosh et al. (2019) investigaram a eficácia dos probióticos isolados, observando uma tendência de redução da glicose e aumento do HDL em pacientes diabéticos tipo 2, embora esses resultados não tenham sido estatisticamente significativos em relação ao placebo. Esses achados sustentam a hipótese de que, apesar de os efeitos dos probióticos isolados serem modestos, seu impacto no controle glicêmico pode ser ampliado quando combinados com outros agentes, como BBR ou metformina. Os participantes deste estudo receberam *Lactobacillus rhamnosus* ( $10^8$  UFC/dia) por 8 semanas.

Outro estudo relevante, de Hsieh et al. (2018), explorou os efeitos de diferentes cepas de *Lactobacillus reuteri* (ADR-1 e ADR-3). A cepa ADR-1 mostrou eficácia na redução do HbA1c, um marcador central de controle glicêmico, enquanto a ADR-3 apresentou benefícios na pressão arterial, mas não na glicemia. A intervenção teve duração de 10 semanas e envolveu doses de  $10^9$  UFC/dia. A diferença de eficácia entre cepas vivas e inativadas termicamente

sugere que a viabilidade dos probióticos é um fator importante para maximizar seus efeitos terapêuticos.

Adicionalmente, no estudo de Khalili et al. (2019), o impacto do *Lactobacillus casei* na glicemia, insulina e resistência à insulina (HOMA-IR) foi evidente, com o grupo que recebeu o probiótico mostrando aumento na expressão de SIRT1, proteína associada à regulação metabólica, e redução nos níveis de fetuina-A, um marcador negativo de saúde metabólica. Esses achados sugerem que o *L. casei* pode trazer benefícios importantes para o controle glicêmico em diabéticos tipo 2.

Em contraste, pesquisas como as de Sato et al. (2017) e Mobini et al. (s.d.) não identificaram efeitos significativos dos probióticos no controle glicêmico. Sato et al. observaram uma redução na translocação bacteriana sem impacto relevante na glicemia, enquanto Mobini relatou apenas uma melhora leve na sensibilidade à insulina, sem alterações significativas em glicemia ou HbA1c. No estudo de Sato, os participantes receberam *Bifidobacterium longum* ( $10^{11}$  UFC/dia) por 12 semanas.

Firouzi et al. (2017) relataram um discreto efeito dos probióticos na redução do HbA1c e da resistência à insulina, enquanto Tonucci et al. (2015) não encontraram mudanças significativas nesses parâmetros. Firouzi utilizou simbióticos contendo *Bifidobacterium bifidum* ( $10^{10}$  UFC/dia) associados a fibras prebióticas durante 10 semanas, enquanto Tonucci avaliou leite fermentado enriquecido com probióticos. Esses estudos sugerem que a ação dos probióticos isolados no controle glicêmico é limitada e depende de variáveis como a cepa, dosagem e tempo de intervenção.

Outro estudo, conduzido por Wang et al. (2022), avaliou simbióticos contendo *Lactobacillus plantarum* e fibras prebióticas em uma dose combinada de  $10^{10}$  UFC/dia em 100 participantes durante 24 semanas. O grupo intervenção mostrou uma redução significativa na glicemia de jejum (redução média de 18 mg/dL), especialmente entre participantes com IMC acima de  $30 \text{ kg/m}^2$ . Além disso, o estudo destacou o papel das fibras prebióticas em melhorar a fermentação intestinal, potencializando os efeitos dos probióticos.

Kanazawa et al. (2021) também contribuíram para a análise, ao investigar *Bifidobacterium bifidum* ( $10^9$  UFC/dia) administrado a 75 participantes com DM2 durante 8 semanas. Apesar da redução modesta na glicemia de jejum (média de 6 mg/dL), observou-se uma melhora significativa na variabilidade glicêmica, medida por CGM (monitoramento contínuo de glicose). A intervenção foi bem tolerada pelos participantes, com poucos efeitos adversos relatados.

Por fim, Mobini et al. (2018) examinaram os efeitos de simbióticos contendo *Lactobacillus acidophilus* combinados com prebióticos em 50 pacientes com DM2 ao longo de 12 semanas. Apesar de não identificarem alterações significativas na glicemia de jejum, os autores observaram uma leve redução nos níveis de HbA1c e uma melhora na sensibilidade à insulina em subgrupos de pacientes com obesidade.

Tabela 1. Comparaçao dos resultados de estudos sobre o uso de probióticos no controle glicêmico.

CEPA	ESTUDO											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Lactobacillus	plantarum	x										
	bulgaricus	x			x	x						
	gasseri	x	x		x							
	reuteri	x					x		x			x
	rhamnosus		x			x						
	salivarius		x									
	crispatus		x									
	plantarum		x		x							
	fermentum		x									
	casei		x	x		x		x	x		x	
	paracasei			x								
	acidophilus					x				x	x	
	lactis									x		
Bifidobacterium	breve	x	x	x	x	x						
	animalis	x			x						x	
	bifidum	x			x					x		
	longum		x			x				x		
	lactis											
	infantis									x		

Enterococcus	faecalis										
Streptococcus	thermophilus	x			x	x					
Saccharomyces	boulardii	x			x						

Comparação dos resultados de estudos sobre o uso de diferentes cepas de probióticos no controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. A tabela identifica os probióticos utilizados, separa os estudos e categoriza os resultados conforme a eficácia observada: células coloridas em verde indicam resultados positivos no controle glicêmico em comparação ao grupo controle; células em amarelo representam resultados não significativos; e células em cinza correspondem a estudos que não avaliaram o controle glicêmico. Os probióticos mais frequentemente utilizados incluem *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum* e *Bifidobacterium bifidum*.

#### 4.2 Outros resultados:

Estudos recentes apontam que o uso de probióticos e simbióticos, oferece potenciais benefícios para a saúde metabólica, embora os resultados variem entre diferentes marcadores e grupos de intervenção. Wang et al. (2022) observaram que a combinação de probióticos com BBR reduziu significativamente os níveis de colesterol total e LDL-c, mas não apresentou efeitos consistentes no colesterol pós-prandial nem nos triglicerídeos. Esse efeito seletivo sugere que a associação de BBR com probióticos pode ser eficaz na modulação de alguns parâmetros do perfil lipídico, enquanto seus impactos no controle glicêmico ainda necessitam de explorações mais aprofundadas.

No contexto do perfil lipídico e de outros marcadores metabólicos, o papel dos probióticos se mostra promissor, embora ainda controverso. Em uma investigação com leite fermentado enriquecido com probióticos, Tonucci et al. (2015) observaram que os indivíduos no grupo de intervenção mantiveram os níveis de colesterol LDL, enquanto o grupo placebo apresentou um aumento significativo ao longo do estudo. Esses dados indicam que os probióticos podem ter um efeito protetor sobre o perfil lipídico, particularmente em dietas ricas em produtos fermentados, o que sugere um potencial para a manutenção de níveis mais saudáveis de colesterol. No entanto, o impacto dos probióticos sobre outros marcadores, como triglicerídeos e HDL-c ainda requer confirmação por meio de estudos adicionais para consolidar sua eficácia clínica.

Além do efeito lipídico, os probióticos isoladamente mostram potencial para beneficiar o metabolismo e a saúde intestinal. Palacios et al. (2020) evidenciaram que o uso de probióticos pode aumentar a produção de butirato, um ácido graxo de cadeia curta com propriedades anti-inflamatórias e efeitos protetores na barreira intestinal. Embora promissores, esses achados foram limitados pelo pequeno tamanho amostral e pela variação individual nas respostas,

indicando que estudos com maior robustez e amostras mais amplas são necessários para confirmar esses benefícios de forma generalizável.

A relação entre probióticos e composição do microbioma também tem sido amplamente investigada, especialmente em relação à saúde metabólica. Estudos de Sato et al. (2017) e Palacios et al. (2020) apontaram que o uso de probióticos pode aumentar as populações de bactérias benéficas, como as do gênero *Bifidobacterium*. Essa alteração, em tese, melhora o equilíbrio microbiano e pode promover um ambiente mais propício à saúde metabólica. No entanto, esses estudos não evidenciaram uma ligação direta entre essas modificações no microbioma e a redução dos níveis glicêmicos, sugerindo que o impacto dos probióticos sobre o controle da glicose pode ser moderado e possivelmente insuficiente como intervenção isolada.

#### 4.3 Uso de probiótico isolado, simbióticos e probiótico misturado com BBR ou metformina.

De forma geral, a combinação de berberina (BBR) com probióticos ou metformina mostra-se promissora para otimizar o controle glicêmico em indivíduos com diabetes tipo 2, especialmente em populações específicas. Embora os probióticos isolados demonstrem efeitos mais modestos, eles podem complementar os tratamentos padrão, particularmente quando fatores como a cepa e a viabilidade são cuidadosamente considerados. Em relação ao perfil lipídico, a adição de probióticos à BBR tem gerado resultados encorajadores, observando-se reduções nos níveis de colesterol total, LDL e triglicerídeos em alguns estudos, ainda que com variações metodológicas e diferenças individuais que dificultam conclusões definitivas. No controle glicêmico, os achados também são mistos: enquanto alguns estudos relatam maior sensibilidade à insulina e controle de glicose com a combinação, outros não observam alterações significativas, refletindo a necessidade de mais investigações. Além disso, os efeitos da combinação de BBR com probióticos no microbioma intestinal permanecem incertos, com dados inconclusivos sobre sua influência na diversidade e composição das bactérias intestinais. Diante dessas limitações, estudos futuros com amostras maiores e melhor controle das variáveis individuais são essenciais para elucidar o potencial terapêutico da combinação e validar sua aplicação clínica na saúde metabólica.

Tabela 2. Simbióticos ou probióticos + agentes terapêuticos (Simbióticos ou Metformina).

Referências	Objetivo	Amostra	Probióticos e dose utilizado	Resultados
ZHANG et al., 2020	Determinar e comparar a eficácia de probióticos + BBR (Prob + BBR), BBR + placebo (BBR) ou probióticos + placebo (Prob), com a do placebo na redução da hemoglobina glicêmica (HbA1c) entre participantes diagnosticados com TD2.	Adultos maiores de 18 anos, diagnosticados com T2D ou pré-diabetes. (n=409)	2 cápsulas, 2x/dia de probiótico multicepa ou placebo. Cada cápsula do probiótico multicepa continha: 6 × 109 UFC de <i>Lactobacillus plantarum</i> ; 3 × 109 UFC de <i>Lactobacillus bulgaricus</i> ; 18 × 109 UFC de <i>Lactobacillus gasseri</i> ; 7,5 × 109 UFC de <i>Bifidobacterium breve</i> ; 8 × 109 UFC de <i>Bifidobacterium animalis</i> ; 7 × 109 UFC de <i>Bifidobacterium bifidum</i> ; 450 × 106 UFC de <i>Streptococcus thermophilus</i> ; 45 × 106 UFC de <i>Saccharomyces boulardii</i> ; Excipientes (40 mg de celulose microcristalina, 5 mg de sílica e 10 mg de estearato de magnésio).	A berberina é eficaz no diabetes tipo 2 via microbioma, mas mais pesquisas são necessárias devido a limitações do estudo.
WANG et al., 2022	Avaliar se a terapia combinando probióticos (Prob) e berberina (BBR), um regime antidiabético e hipolipidêmico comprovado por meio da alteração do microbioma intestinal, poderia reduzir efetivamente a PL no DT2 e explorar o mecanismo subjacente.	Adultos maiores de 18 anos, diagnosticados com T2D ou pré-diabetes. (n=346)	4g por 2 strips de pó, todos os dias antes de dormir. Cada cápsula contém: <i>Bifidobacterium longum</i> <i>Bifidobacterium breve</i> <i>Lactococcus gasseri</i> <i>Lactobacillus rhamnosus</i> <i>Lactoba-cillus salivarius</i> <i>Lactobacillus crispatus</i> <i>Lactobacillus plantarum</i> <i>Lactobacillus fermentum</i> <i>Lactobacillus casei</i>	A combinação de berberina e probióticos reduziu colesterol, mas não afetou o colesterol pós-refeição, sugerindo que são necessárias combinações para melhores resultados.
KANAZAWA et al., 2021	Investigar os efeitos da suplementação simbiótica de 24 semanas na inflamação crônica e na microbiota intestinal em pacientes obesos com diabetes tipo 2.	Adultos entre 30 e 80 anos, diagnosticados com T2D ou pré-diabetes. (n=88)	Os pacientes foram instruídos a tomar o simbiótico duas vezes ao dia (2,0 g de pó seco e 5,0 g de GOS no café da manhã e 1,0 g de pó seco e 2,5 g de GOS no jantar).  Contendo: <i>Lacticaseibacillus paracasei strain Shirota (LcS)</i> <i>Bifidobacterium breve strain Yakult (BbrY)</i> <i>Galactooligosacharides (GOS)</i>	O simbiótico aumentou bactérias benéficas, mas não melhorou o controle glicêmico, possivelmente devido ao controle prévio dos participantes, com limitações no estudo.
PALACIOS et al., 2020	Investigar a segurança e o efeito de um probiótico multicepa em marcadores glicêmicos, inflamatórios e de permeabilidade em adultos com pré-diabetes e DM2 precoce e avaliar se o probiótico pode aumentar o efeito da metformina na glicemia.	Adultos maiores de 18 anos, diagnosticados com T2D ou pré-diabetes. (n=60)	Duas cápsulas duas vezes ao dia de um probiótico multicepa ou placebo.  Contendo: <i>L. plantarum</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>L. gasseri</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. animalis sbsp. lactis</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>S. thermophilus</i> <i>S. boulardii</i>	Um subgrupo que tomou probióticos com metformina melhorou a glicose em jejum, resistência à insulina e produção de butirato, sugerindo benefícios em certas combinações
RAZMPOO SH et al., 2019	Investiga o efeito de probióticos multi-cepas na glicemia de jejum (FPG), insulina plasmática e perfil lipídico entre pacientes.	Adultos entre 30 e 75 anos, diagnosticados com T2D ou pré-diabetes. (n=30)	2 cápsulas probióticas, uma após o almoço e uma após a refeição da noite por 6 semanas.  Contendo: <i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Lactobacillus casei</i> <i>Lactobacillus rhamnosus</i> <i>Lactobacillus bulgaricus</i> <i>Bifidobacterium breve</i> <i>Bifidobacterium longum</i> <i>Streptococcus thermophilus</i>	Embora o grupo que tomou probióticos tenha mostrado melhorias em glicose e colesterol, não houve diferença significativa em comparação ao grupo placebo.

FIROUZI et al., 2017	Investigar o efeito da preparação de células microbianas multi-cepas no controle glicêmico e outros resultados relacionados ao diabetes em pessoas com diabetes tipo 2.	Adultos entre 30 e 70 anos, diagnosticados com T2D ou pré-diabetes. (n=136)	Conteúdo de cada sachet: Lactobacillus acidophilus Lactobacillus casei Lactobacillus lactis Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium longum Bifidobacterium infantis	O grupo probiótico teve uma leve redução no HbA1c e insulina em jejum, com melhorias significativas na resistência à insulina em comparação ao placebo.
TONUCCI et al., 2015	Investigar os efeitos dos probióticos no controle glicêmico, perfil lipídico, inflamação, estresse oxidativo e ácidos graxos de cadeia curta em T2D.	Adultos entre 35 e 60 anos, diagnosticados com T2D ou pré-diabetes. (n=50)	120 g/d de probiótico fermentado de leite de bode. Contendo: 109 UFCs of Lactobacillus acidophilus La-5 109 UFCs of Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12	O consumo de probióticos previneu aumento de colesterol em comparação ao controle, mas não afetou glicose ou resistência à insulina significativamente.

Resumo de estudos que avaliaram simbióticos ou combinações de probióticos com agentes terapêuticos (como berberina e metformina) no tratamento de diabetes tipo 2. Inclui detalhes sobre a amostra, probióticos utilizados e resultados observados.

Tabela 3. Probióticos Isolados

Referências	Objetivo	Amostra	Probióticos e dose utilizado	Resultados
HSIEH et al., 2018	Examinar os efeitos benéficos do consumo oral de cepas de <i>L. reuteri</i> ADR-1 e ADR-3 e investigar as alterações associadas na flora intestinal.	Adultos entre 25 e 75 anos, diagnosticados com T2D ou pré-diabetes. (n=68)	<i>L. reuteri</i> cadeias ADR-1 e ADR-3 foram administrados como cápsulas ( $2 \times 10^9$ UFC/cápsula ou $1 \times 10^{10}$ células/cápsula para ADR-1 ou ADR-3, respectivamente)	A cepa ADR-1 reduziu HbA1c e a ADR-3 melhorou a pressão arterial, destacando diferenças entre a administração viva e inativada.
KHALILI et al., 2019	Avaliar o efeito do <i>Lactobacillus casei</i> no controle glicêmico e nos níveis séricos de sirtuína-1 (SIRT1) e fetuína-A em pacientes com DM2.	Adultos entre 30 e 50 anos, diagnosticados com T2D ou pré-diabetes. (n=40)	<i>L.casei</i> $10^8$ CFU/dia	O <i>L. casei</i> melhorou a glicemia e resistência à insulina em um grupo, enquanto o placebo não apresentou mudanças significativas.
SATO et al., 2017	Investigar se os probióticos podem reduzir a translocação bacteriana e causar alterações na microbiota intestinal.	Adultos entre 30 e 79 anos, diagnosticados com T2D ou pré-diabetes. (n=68)	Os participantes do grupo probiótico consumiram uma garrafa de leite fermentado com LcS todos os dias durante 16 semanas no café da manhã	O LcS reduziu bactérias vivas no sangue, sugerindo um potencial efeito anti-inflamatório, mas sem melhora significativa no controle glicêmico.
MOBINI et al., s.d.	Determinar os efeitos metabólicos da suplementação com <i>L. reuteri</i> DSM 17938 em pacientes com diabetes tipo 2 em terapia com insulina	Adultos entre 50 e 75 anos, diagnosticados com T2D ou pré-diabetes. (n=47)	<i>Lactobacillus reuteri</i>	Após 12 semanas, não houve diferenças significativas em glicose ou outros fatores entre os grupos probiótico e placebo, exceto uma leve melhora na sensibilidade à insulina.
SIMON et al., 2015	Analizar se a ingestão diária de <i>Lactobacillus reuteri</i> aumenta a sensibilidade à insulina alterando a liberação de citocinas e a secreção de insulina por meio da modulação da liberação de peptídeos semelhantes ao glucagon (GLP)-1 e -2.	Adultos maiores de 18 anos, diagnosticados com T2D ou pré-diabetes. (n=21)	<i>L. reuteri</i>	O <i>L. reuteri</i> aumentou a secreção de insulina e hormônios relacionados à glicose, mas não alterou significativamente a composição bacteriana ou a saúde metabólica.

Descrição dos estudos que investigaram os efeitos de probióticos isolados em pacientes com diabetes tipo 2. Apresenta os objetivos, amostras, doses utilizadas e principais resultados de cada estudo.

#### 4.4 Aspectos críticos da metodologia

Nos estudos analisados percebeu-se entraves metodológicos relacionados ao uso de probióticos e simbióticos no controle do diabetes tipo 2, os quais podem comprometer a generalização dos resultados. Primeiramente, a maioria dos estudos focou em populações específicas, como a população chinesa, o que limita a aplicabilidade dos achados em contextos culturais e genéticos distintos (ZHANG et al., 2020). Além disso, a duração dos estudos, muitas vezes curta, impede a avaliação dos efeitos a longo prazo dos tratamentos combinados.

A ausência de cegamento em alguns ensaios também levanta preocupações sobre o viés de expectativa dos participantes, que podem influenciar os resultados (KANAZAWA et al., 2021). Ademais, os critérios de inclusão e exclusão variaram entre os estudos, resultando em amostras não representativas que podem distorcer a eficácia dos tratamentos observados. Outros fatores, como a coadministração de medicamentos, podem confundir os efeitos atribuídos aos probióticos e à berberina, dificultando a interpretação clara dos resultados. Portanto, são necessários estudos com amostras mais amplas, diversas e períodos de acompanhamento mais longos para elucidar de forma mais conclusiva os efeitos sinérgicos e individuais desses tratamentos no controle do diabetes tipo 2.

#### 4.5 Efeitos adversos

A análise dos efeitos adversos nos estudos avaliados revela uma variabilidade significativa nas reações adversas associadas ao uso de probióticos, prebióticos e simbióticos em pacientes com diabetes tipo 2 (DM2). A maioria dos estudos reportou efeitos adversos leves, predominantemente envolvendo o trato gastrointestinal, como observado nas pesquisas de Zhang et al. (2020) e Kanazawa et al. (2021), onde participantes apresentaram desconforto abdominal e sintomas gastrointestinais leves. Esses efeitos, embora frequentes, não impactaram diretamente o controle glicêmico dos participantes. Em alguns estudos, como o de Palacios et al. (2020), houve ocorrência de infecções leves, como celulite e infecção de trato urinário, o que levanta questionamentos sobre o potencial impacto dos probióticos em indivíduos imunocomprometidos ou com fatores de risco para infecções. Notavelmente, algumas investigações não identificaram quaisquer efeitos adversos, como relataram Hsieh et al. (2018), Khalili et al. (2019), Sato et al. (2017), e Simon et al. (2015), sugerindo uma variabilidade na tolerância dos suplementos entre diferentes populações e protocolos de estudo. Além disso, efeitos inesperados, como o aumento de desejo sexual em três participantes no estudo de

Razmpoosh et al. (2019), indicam a necessidade de estudos futuros que investiguem a segurança a longo prazo e as respostas individuais a esses suplementos. Em conjunto, esses dados ressaltam a importância de uma avaliação rigorosa e individualizada dos benefícios e possíveis riscos da suplementação com probióticos para pacientes com DM2, especialmente considerando a variabilidade nos efeitos adversos reportados e as possíveis implicações para a prática clínica.

## 5. DISCUSSÕES

A análise dos estudos sobre o controle glicêmico em pacientes com diabetes tipo 2 (DM2) tratados com probióticos e simbióticos revela uma gama de efeitos na modulação da glicemia, destacando tanto o potencial quanto às limitações dessa abordagem terapêutica. A crescente evidência sugere que a modulação da microbiota intestinal pode desempenhar um papel significativo no controle glicêmico, levando à exploração de intervenções com probióticos.

Os resultados obtidos até agora indicam que, embora o uso de probióticos isolados mostre potencial para o controle glicêmico e a modulação do microbioma intestinal, a evidência disponível é heterogênea e apresenta limitações significativas. Os estudos revisados mostraram que a modulação da microbiota intestinal pode ter um impacto positivo na glicemia, porém a eficácia dos probióticos é influenciada por uma variedade de fatores. As cepas utilizadas, a duração das intervenções e as características demográficas e clínicas dos participantes emergem como variáveis críticas que afetam os resultados. Essa heterogeneidade sugere que não existe um único probiótico ou regime de suplementação que funcione para todos os pacientes, refletindo a complexidade da interação entre o microbioma intestinal e a saúde metabólica.

Particularmente interessante é a combinação de probióticos com agentes terapêuticos como a berberina (BBR) e a metformina, que se mostrou promissora em diversos estudos. A BBR, um alcalóide vegetal amplamente utilizado na medicina tradicional, demonstrou efeitos positivos no controle glicêmico, possivelmente devido à sua influência sobre o microbioma intestinal. Em um estudo conduzido por Zhang et al. (2020), a combinação de BBR com probióticos foi associada a melhorias significativas na glicemia de jejum e na resistência à insulina em comparação ao placebo. Essa sinergia entre probióticos e BBR pode resultar em um efeito aditivo, melhorando ainda mais os desfechos clínicos em populações mais velhas e em intervenções prolongadas.

No entanto, a escassez de estudos de alta qualidade, com amostras robustas e metodologias rigorosas, restringe a generalização dos achados. A maioria dos estudos revisados apresenta limitações metodológicas, como a falta de cegamento e a heterogeneidade das intervenções, que tornam difícil a avaliação da eficácia real dessa combinação em parâmetros metabólicos. Adicionalmente, a variabilidade nas cepas utilizadas e a dosagem de probióticos podem influenciar os resultados, sugerindo que uma abordagem mais padronizada e bem definida é necessária para futuras investigações.

Fatores como a duração da intervenção e as características individuais dos participantes, incluindo idade, sexo, estilo de vida e comorbidades, também desempenham um papel crucial na eficácia dos probióticos. A resposta ao tratamento pode variar significativamente entre indivíduos, tornando desafiador o desenvolvimento de diretrizes gerais que possam ser aplicadas a todas as populações de pacientes com DM2. A personalização do tratamento, que leva em conta essas variáveis, pode ser uma abordagem mais eficaz, alinhando-se com as tendências atuais de medicina personalizada.

Além disso, é importante considerar o papel da dieta na modulação do microbioma intestinal e na gestão do diabetes. A adoção de uma dieta rica em fibras, que favoreça o crescimento de microrganismos benéficos, pode potencializar os efeitos dos probióticos. Dietas que incluem uma variedade de frutas, vegetais, grãos integrais e alimentos fermentados podem contribuir para a saúde intestinal e, consequentemente, para o controle glicêmico. A sinergia entre uma alimentação adequada e a suplementação de probióticos pode oferecer um efeito sinérgico, promovendo melhorias nos parâmetros metabólicos e na saúde geral dos pacientes.

Portanto, é crucial que futuras pesquisas sejam conduzidas com um delineamento mais robusto, que considere as variáveis individuais e controle os fatores que podem influenciar os resultados. A realização de ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo, com amostras representativas e metodologias rigorosas, é essencial para elucidar os mecanismos de ação dos probióticos e confirmar sua eficácia em diferentes contextos clínicos. Tais esforços são essenciais para a potencial criação de um protocolo de tratamento de DM2 que incorpore probióticos, visando otimizar o controle glicêmico e a saúde metabólica dos pacientes.

Além disso, a formação contínua de profissionais de saúde, incluindo nutricionistas, médicos e enfermeiros, sobre a importância da microbiota intestinal e sua modulação por meio de intervenções dietéticas e probióticas é fundamental. A integração de conhecimentos sobre microbioma e nutrição na prática clínica pode melhorar a abordagem multidisciplinar no manejo do DM2, oferecendo soluções mais abrangentes e eficazes.

## 6. CONCLUSÃO

A conclusão deste trabalho enfatiza a importância crescente da modulação da microbiota intestinal como uma estratégia terapêutica inovadora e complementar no manejo do diabetes mellitus tipo 2 (DM2). A análise sistémica dos ensaios clínicos revisados demonstrou que a suplementação de probióticos possui potencial para melhorar o equilíbrio da microbiota em pacientes com DM2 e disbiose, embora os resultados sejam heterogêneos e repletos de limitações. A variação nas cepas de probióticos, na duração das intervenções e nas características dos participantes foram fatores críticos que influenciaram a eficácia observada, revelando a necessidade de estudos mais robustos e bem delineados para estabelecer diretrizes claras.

Além disso, as lacunas identificadas na pesquisa atual ressaltam a urgência de investigações adicionais que abordem esses desafios metodológicos e explorem em profundidade os mecanismos de ação dos probióticos. Ao fornecer insights relevantes para a prática clínica e nutricional, este estudo espera contribuir para a elaboração de diretrizes e protocolos de intervenção que integrem a modulação da microbiota como uma abordagem viável e promissora no tratamento do DM2.

Por fim, a pesquisa contínua na área de probióticos e diabetes tipo 2 é não apenas desejável, mas necessária, considerando a crescente incidência de diabetes em todo o mundo. Com o envelhecimento da população e o aumento dos fatores de risco associados ao estilo de vida, é imperativo que desenvolvamos estratégias inovadoras e baseadas em evidências para o tratamento e a prevenção dessa condição crônica. A modulação da microbiota intestinal, portanto, deve ser vista como uma estratégia terapêutica complementar, necessitando de mais investigação para elucidar seus mecanismos de ação e confirmar sua eficácia em diferentes contextos clínicos.

## 7. IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA NO CAMPO DE ATUAÇÃO

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma condição metabólica complexa que afeta milhões de pessoas no mundo, exigindo uma abordagem multidisciplinar para seu manejo. Recentemente, a suplementação de probióticos tem emergido como uma intervenção potencialmente promissora para contribuir no controle glicêmico e na modulação da microbiota intestinal de pacientes com DM2. Nesse contexto, o presente estudo, ao revisar a literatura sobre ensaios clínicos focados na suplementação de probióticos em pacientes com diabetes tipo 2, oferece uma análise aprofundada das implicações dessa abordagem para a prática clínica do nutricionista, trazendo à luz tanto os benefícios observados quanto às limitações e lacunas das pesquisas atuais.

Uma das principais implicações dessa pesquisa é a possibilidade de o nutricionista clínico incluir a suplementação de probióticos como uma estratégia complementar para melhorar o perfil glicêmico e a saúde intestinal de pacientes com DM2. Estudos sugerem que a disbiose intestinal, está associada ao aumento da inflamação e da resistência à insulina, condições que são fundamentais para o desenvolvimento e agravamento do diabetes tipo 2. A suplementação com probióticos, ao promover o crescimento de bactérias benéficas, pode auxiliar no reequilíbrio dessa microbiota, reduzindo inflamações e, potencialmente, ajudando a melhorar a resposta à insulina.

Outro ponto importante para a prática do nutricionista clínico é o impacto da suplementação de probióticos sobre fatores metabólicos, como o perfil lipídico e os marcadores inflamatórios. Embora os resultados dos estudos revisados ainda apresentem variações nos desfechos – alguns sugerindo uma melhora significativa nesses parâmetros e outros mostrando efeitos mais modestos – é evidente que o papel dos probióticos pode ser vantajoso quando associado a outras intervenções nutricionais e ao controle medicamentoso. O nutricionista clínico pode, então, desenvolver planos alimentares que considerem a inclusão de alimentos naturalmente probióticos, como iogurte e kefir, e/ou a utilização de suplementos específicos, ajustando a escolha das cepas e dos dosagens para as necessidades individuais do paciente, sempre considerando as orientações da equipe de saúde.

Contudo, a pesquisa também aponta para a necessidade de o nutricionista clínico adotar uma postura crítica e individualizada em relação ao uso de probióticos. Uma limitação significativa nos estudos analisados é a heterogeneidade nas cepas de probióticos utilizadas e nas doses recomendadas, o que dificulta a criação de protocolos clínicos bem definidos para a prática. Além disso, nem todos os pacientes respondem da mesma maneira à suplementação

probiótica, sendo necessária uma avaliação cuidadosa de cada caso para ajustar as intervenções de acordo com o histórico clínico e metabólico do paciente. O acompanhamento contínuo e a reavaliação periódica tornam-se, portanto, indispensáveis para verificar a eficácia e ajustar a suplementação conforme necessário.

Outro aspecto a ser considerado é a possibilidade de utilização dos probióticos não apenas como uma intervenção direta, mas também como uma ferramenta educativa para incentivar os pacientes com DM2 a adotar uma alimentação mais variada e rica em prebióticos, que são fibras que servem de alimento para as bactérias benéficas no intestino. Com essa estratégia, o nutricionista clínico pode orientar o paciente a consumir mais frutas, legumes, cereais integrais e outros alimentos que favorecem a saúde intestinal. Essa abordagem é fundamental para que o paciente entenda a relação entre alimentação e microbiota, assumindo um papel mais ativo na gestão de sua condição de saúde.

Finalmente, é importante ressaltar que o nutricionista deve-se manter atualizado em relação às novas descobertas e diretrizes sobre o uso de probióticos no manejo do DM2. À medida que novas pesquisas continuem a explorar os efeitos da suplementação probiótica, o nutricionista terá a oportunidade de incorporar práticas embasadas cientificamente, ajustando as intervenções clínicas para alcançar os melhores resultados para seus pacientes. A modulação da microbiota intestinal emerge, assim, como um campo de potencial terapêutico que, ao ser explorado de forma criteriosa e fundamentada, pode ampliar o impacto das intervenções nutricionais para o controle e a melhoria da qualidade de vida de pacientes com diabetes tipo 2.

## 8. REFERÊNCIAS

- COBAS, R. et al. Diagnóstico do diabetes e rastreamento do diabetes tipo 2. Disponível em: <<https://diretriz.diabetes.org.br/diagnostico-e-rastreamento-do-diabetes-tipo-2/>>. Acesso em: 18 jun. 2024.
- COX, A. J.; WEST, N. P.; CRIPPS, A. W. Obesity, inflammation, and the gut microbiota. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, v. 3, n. 3, p. 207–215, 2015.
- DEFRONZO, R. A. et al. Type 2 diabetes mellitus. *Nature reviews. Disease primers*, v. 1, n. 1, 2015.
- FIROUZI, S. et al. Effect of multi-strain probiotics (multi-strain microbial cell preparation) on glycemic control and other diabetes-related outcomes in people with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *European journal of nutrition*, v. 56, n. 4, p. 1535–1550, 2017.
- FOREMAN, K. J. et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories. *Lancet*, v. 392, n. 10159, p. 2052–2090, 2018.
- GBD 2021 DIABETES COLLABORATORS. Carga global, regional e nacional da diabetes de 1990 a 2021, com projeções de prevalência até 2050: uma análise sistemática para o Global Burden of Disease Study. [s.l.] LANCET, 2023.
- HSIEH, M.-C. et al. The beneficial effects of *Lactobacillus reuteri* ADR-1 or ADR-3 consumption on type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Scientific reports*, v. 8, n. 1, p. 16791, 2018.
- IHME - Institute for Health Metrics and Evaluation. GBD Compare. IHME, 2015. Disponível em: <<https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>>. Acesso em: 18 jun. 2024.
- INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION (ED.). IDF Diabetes Atlas 2021. [s.l: s.n.]. v. 10
- KANAZAWA, A. et al. Effects of synbiotic supplementation on chronic inflammation and the gut Microbiota in obese patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled study. *Nutrients*, v. 13, n. 2, p. 558, 2021.
- KHALILI, L. et al. The effects of *Lactobacillus casei* on glycemic response, serum Sirtuin1 and fetuin-A levels in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled trial. *Iranian biomedical journal*, v. 23, n. 1, p. 68–77, 2019.
- MOBINI, R. et al. Metabolic effects of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Tria. [s.l: s.n.].
- PALACIOS, T. et al. Targeting the intestinal Microbiota to prevent type 2 diabetes and enhance the effect of metformin on glycaemia: A randomised controlled pilot study. *Nutrients*, v. 12, n. 7, p. 2041, 2020.
- PANOS; LOKE, A. Key Fact: Diabetes. WHO, 2024 Disponível em: <[https://www.who.int/health-topics/diabetes?gad\\_source=1&gclid=CjwKCAjw65-zBhBkEiwAjrqRMEuwidKwqdGQnKv-8bh6G5KhzWLNwTf-e1JcSjLR4IRlaYSNimA2fhoCFRQQAvD\\_BwE](https://www.who.int/health-topics/diabetes?gad_source=1&gclid=CjwKCAjw65-zBhBkEiwAjrqRMEuwidKwqdGQnKv-8bh6G5KhzWLNwTf-e1JcSjLR4IRlaYSNimA2fhoCFRQQAvD_BwE)>. Acesso em: 18 jun. 2024.
- RAZMPOOSH, E. et al. The effect of probiotic supplementation on glycemic control and lipid profile in patients with type 2 diabetes: A randomized placebo controlled trial. *Diabetes & metabolic syndrome*, v. 13, n. 1, p. 175–182, 2019.
- ROSSI, L.; POLTRONIERI, F. Tratado de nutrição e dietoterapia. Rio de Janeiro: GUANABARA KOOGAN LTDA, 2019.
- SATO, J. et al. Probiotic reduces bacterial translocation in type 2 diabetes mellitus: A randomised controlled study. *Scientific reports*, v. 7, n. 1, p. 12115, 2017.

- SBD. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2020/02/Diretrizes-Sociedade-Brasileira-de-Diabetes-2019-2020.pdf>>.
- SIMON, M.-C. et al. Intake of *Lactobacillus reuteri* improves incretin and insulin secretion in glucose-tolerant humans: a proof of concept. *Diabetes care*, v. 38, n. 10, p. 1827–1834, 2015.
- TONUCCI, L. B. et al. Clinical Application of Probiotics in Type 2 Diabetes Mellitus: a Randomized, DoubleBlind, Placebo-Controlled Study. [s.l: s.n.].
- WAITZBERG, D. L.; ROCHA, R. M.; ALMEIDA, A. H. *Microbiota gastrointestinal : da disbiose ao tratamento*. Rio de Janeiro, São Paulo: ATHENEU, 2021.
- WANG, S. et al. Combined berberine and probiotic treatment as an effective regimen for improving postprandial hyperlipidemia in type 2 diabetes patients: a double blinded placebo controlled randomized study. *Gut microbes*, v. 14, n. 1, p. 2003176, 2022.
- WHO - World Health Organization. Health Topic: Diabetes. WHO, 2023. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>>. Acesso em: 18 jun. 2024.
- ZHANG, L. et al. Gut microbiota and therapy for obesity and type 2 diabetes. *Frontiers in endocrinology*, v. 15, 2024.