

Apêndice A

Quadro 1. Análise descritiva dos artigos originais (pesquisa em humanos) cujos estudos avaliaram os efeitos probiótico no diabetes (2015-2020).

Autor/ano, título e tipo de pesquisa	Público-alvo, N/sexo e local	Principais procedimentos e conclusões
<p>Simon et al., 2015¹⁷</p> <p>- Título: "Intake of <i>Lactobacillus reuteri</i> Improves Incretin and Insulin Secretion in Glucose-Tolerant Humans: A Proof of Concept".</p> <p>- Tipo de estudo: estudo duplo-cego, 1:1, randomizado, prospectivo, piloto longitudinal; por 8 semanas.</p>	<p>- N: 39 no início e 21 ao final do estudo.</p> <p>- Idade e sexo: adultos tolerantes à glicose (11 magros com idade de 49-67 anos e 10 obesos com idade de 51-67 anos. Magro (IMC 19-25 kg/m²) e obeso (30-45 kg/m²)</p> <p>- Local: Alemanha.</p>	<p>- Procedimentos: 5 magros receberam placebo e 6 magros receberam probiótico; 5 indivíduos com obesidade receberam placebo e os outros 5 indivíduos com obesidade receberam o mesmo probiótico. Os participantes ingeriram 10¹⁰ UFC de <i>L. reuteri</i> SD5865 ou placebo durante 8 semanas.</p> <p>- Conclusões: 1- efeito na modulação a secreção de insulina, peptídeo C e peptídeos intestinais derivados de pró-glucagon. A sensibilidade à insulina, massa corporal e conteúdo de gordura ectópica, inflamação sistêmica, estresse oxidativo permaneceram inalterados. Logo, aumentou a secreção de insulina, porém não afetou diretamente a sensibilidade à insulina ou a distribuição de gordura corporal. 2- Concluíram que administração de uma cepa específica pode servir como uma nova abordagem terapêutica para melhorar a liberação de insulina dependente de glicose.</p>
<p>Feizollahzadeh et al., 2016¹⁸</p> <p>- Título: "Effect of Probiotic Soy Milk on Serum Levels of Adiponectin, Inflammatory Mediators, Lipid Profile, and Fasting Blood Glucose Among Patients with Type II Diabetes Mellitus".</p> <p>- Tipo de estudo: ensaio clínico duplo-cego randomizado, paralelo e controlado; por 8 semanas.</p>	<p>- N: 48 no início e 40 no final do estudo.</p> <p>- Idade e sexo: pacientes com DM2 com idades entre 35–68 anos.</p> <p>- Local: Isfahan, Irã.</p>	<p>- Procedimentos: Os participantes foram divididos no grupo que consumiu leite de soja contendo probiótico (n= 20, 10 homens e 10 mulheres) e o grupo controle (n= 20, 10 homens e 10 mulheres) que tomaram leite de soja sem probiótico. Durante 8 semanas os participantes tomaram 200 ml de leite de soja/dia e o grupo probiótico o leite foi suplementado com 10⁷ UFC de <i>L. plantarum</i> A7.</p> <p>- Conclusões: 1- Não teve efeito sobre a adiponectina sérica, mediadores inflamatórios e FBS, porém houve redução do LDL e aumento o HDL. 2- Os autores afirmam que o estudo teve suas limitações como a curta duração de tratamento, a ausência de grupo controle que não tomou leite de soja e a falta de dosagem de probióticos antes e após o tratamento nas fezes.</p>
<p>Mobini et al., 2016¹⁹</p> <p>- Título: "Metabolic effects of <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial".</p> <p>- Tipo de pesquisa: ensaio clínico randomizado e controlado por placebo; por 12 semanas</p>	<p>- N: 46</p> <p>- Idade e sexo: homens e mulheres adultos com DM2 com 50-75 anos de idade.</p> <p>- Local: Gotemburgo, Suécia.</p>	<p>- Procedimentos: 35 homens e 11 mulheres com DM2 foram recrutados para o estudo durante 12 semanas, com três grupos paralelos que receberam placebo, ou 10⁸ ou 10¹⁰ UFC de <i>L. reuteri</i> DSM 17938.</p> <p>- Conclusões: 1- Não afetou a HbA1c em pacientes com DM2 em terapia com insulina, mas melhorou a sensibilidade à insulina em um subconjunto de pacientes. 2- Não afetou a esteatose hepática e a adiposidade. Os pacientes que receberam a maior dose de <i>L. reuteri</i> mostraram aumento no ISI e DCA em comparação com a linha de base, mas essas diferenças não foram significativas entre os grupos.</p>
<p>Tonucci et al., 2016²⁰</p> <p>- Título: "Clinical Application of Probiotics in Type 2 Diabetes Mellitus: a Randomized, DoubleBlind, Placebo-Controlled Study".</p> <p>- Tipo de estudo: ensaio duplo-cego, randomizado e controlado por placebo; por 6 semanas.</p>	<p>- N: 50 no início e 45 ao final do estudo.</p> <p>- Idade e sexo: adultos de idade 35-60 anos, IMC inferior a 35 kg/m² e diabetes tipo 2 diagnosticado há pelo menos um ano.</p> <p>- Local: Ceará, Brasil.</p>	<p>- Procedimentos: 50 indivíduos participaram e foram divididos no grupo probiótico que consumiu leite fermentado contendo <i>Lactobacillus acidophilus</i> La-5 e <i>Bifidobacterium animalis subsp lactis</i> BB-12 (10⁹ UFC/dia) e o grupo controle que consumiu leite fermentado convencional.</p> <p>- Conclusões: 1- Houve melhora no controle glicêmico em pacientes com DM2 e sugere-se que a ingestão de probióticos está associado a redução dos níveis de frutamina, HbA1c e que os probióticos podem evitar o aumento de CT e LDL-C e uma redução de citocinas anti-inflamatórias. 3- Necessário se faz realizar um ensaio em prazo mais longo, a fim de confirmar resultados alcançados.</p>
<p>Firouzi et al., 2017²¹</p> <p>- Título: "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".</p> <p>- Tipo de estudo: ensaio clínico randomizado, duplo-</p>	<p>- N: 136</p> <p>- Sexo e idade: adultos com diabetes tipo 2 de 30-70 anos.</p> <p>- Local: Kuala Lumpur, Malásia.</p>	<p>- Procedimentos: 136 indivíduos participaram do estudo por 12 semanas, sendo dividido em 2 grupos, o grupo que recebeu probiótico (n=68) e o grupo placebo (n=68). Foi fornecido uma dose de 3 × 10¹⁰ de seis preparações de células microbianas viáveis: três cepas do gênero <i>Lactobacillus</i>, Firmicutes phyla (<i>Lactobacillus acidophilus</i>, <i>Lactobacillus casei</i>, <i>Lactobacillus lactis</i>) e três cepas do gênero Filos Bifidobacterium e Actinobacteria (<i>Bifidobacterium bifidum</i>, <i>Bifidobacterium longum</i> e <i>Bifidobacterium infantis</i>). A dose diária de cada cepa foi de 10¹⁰ UFC.</p>

cego, de grupo paralelo e controlado; por 12 semanas.		Conclusões: 1- Os probióticos melhoraram a HbA1c e insulina de jejum em pessoas com DM2. 2- Os autores sugerem um tempo maior de intervenção para analisar melhor os resultados.
Sabico et al., 2017 ²² - Título: “Effects of a multi-strain probiotic supplement for 12 weeks in circulating endotoxin levels and cardiometabolic profiles of medication naïve T2DM patients: a randomized clinical trial”. - Tipo de pesquisa: estudo duplo cego randomizado e controlado por placebo; por 12 semanas.	- N: 78 - Idade e sexo: (adultos) pacientes sauditas com DM2 com idades entre 30 e 60 anos. - Local: Riade, Arábia Saudita.	- Procedimentos: 39 participantes receberam placebo e o restante (N: 39) receberam probiótico (2,5 × 10 ⁹ UFC) (<i>Bifidobacterium bifidum</i> W23, <i>Bifidobacterium lactis</i> W52, <i>Lactobacillus acidophilus</i> W37, <i>Lactobacillus brevis</i> W63, <i>Lactobacillus casei</i> W56, <i>Lactobacillus salivarius</i> W24, <i>Lactococcus lactis</i> W19 e <i>Lactococcus lactis</i> W58 (Ecológico@Barreira)). - Conclusões: 1- A suplementação de multi-cepas em indivíduos com DM2 (sem uso de medicação) resultou em nenhuma mudança significativa nos níveis de endotoxina circulante, porém, houve melhora do HOMA-IR e uma redução modesta da adiposidade abdominal. 2- Uma coorte maior e um tempo maior de tratamento é necessário para investigar se a suplementação de probióticos pode ser protetora contra complicações no DM.
Soleimani et al., 2017 ²³ - Título: “Probiotic supplementation in diabetic hemodialysis patients has beneficial metabolic effects”. - Tipo de estudo: estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, com placebo ensaio clínico controlado; por 12 semanas.	- N: 60 no início do estudo e 55 ao final do estudo. - Idade e sexo: adultos diabéticos em hemodiálise com idade entre 18 e 80 anos. - Local: Kashan, Irã.	- Procedimentos: 55 indivíduos (probiótico [n=28] e placebo [n=27]) participaram até o final do estudo, sendo dividido no grupo probiótico com <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> e <i>Bifidobacterium bifidum</i> (10 ⁹ UFC/g cada) ou placebo. - Conclusões: A suplementação com probióticos em diabéticos em hemodiálise tiveram efeitos benéficos nos parâmetros da homeostase da glicose e alguns biomarcadores de inflamação e estresse oxidativo (FPG, insulina, HOMA-IR, HOMA-B, QUICKI, HbA1c, hs-CRP, os níveis de MDA, SGA, TIBC e TAC).
Kassaian et al., 2018 ²⁴ - Título: “The effects of probiotics and synbiotic supplementation on glucose and insulin metabolism in adults with prediabetes: a double-blind randomized clinical trial”. - Tipo de estudo: ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado por placebo de grupo paralelo; por 24 semanas.	- N: 120 no início e 85 ao final do estudo. - Sexo e idade: adultos pré-diabéticos; homens e mulheres de 35–75 anos. - Local: Isfahan, Irã.	- Procedimentos: 85 indivíduos participaram até no final da intervenção, sendo 27 indivíduos em uso de probiótico, 30 em uso de simbióticos e 28 com placebo. Os participantes receberam 6 g/dia de dos probióticos contendo (<i>Lactobacillus acidophilus</i> liofilizado, <i>Bifidobacterium lactis</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> e <i>Bifidobacterium longum</i> (1 × 10 ⁹ cada)) com maltodextrina, ou simbiótico (probióticos e prebiótico) à base de inulina ou placebo com maltodextrina. - Conclusões: 1- Houve uma melhora glicêmica feita pelo uso de probióticos, principalmente dos simbióticos, em indivíduos pré-diabéticos e que, portanto, a sua ingestão atua no controle glicêmico em indivíduos com diabetes. 2- Necessário mais estudos para definir recomendações ideais para o tratamento de pacientes com tal patologia.
Mafi et al., 2018 ²⁵ - Título: “Metabolic and genetic response to probiotics supplementation in patients with diabetic nephropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial”. - Tipo de estudo: ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo; por 12 semanas.	- N: 60 no início e 54 ao final do estudo. - Sexo e idade: adultos com ND (diabético renal, doença com proteinúria, com ou sem a elevação de níveis de creatinina sérica) de 45 a 85 anos. - Local: Kashan, Irã.	- Procedimentos: Participaram 60 indivíduos divididos em dois grupos para tomar probióticos (n=30) ou placebo (n=30) por 12 semanas. O grupo de probióticos recebeu 8 × 10 ⁹ UFC dia contendo <i>Lactobacillus acidophilus</i> cepa ZT-L1, <i>Bifidobacterium bifidum</i> cepa ZT-B1, <i>Lactobacillus reuteri</i> ZT-Lre e <i>Lactobacillus fermentum</i> ZT-L3 (cada 2 × 10 ⁹). - Conclusões: 1- A suplementação de probióticos para pacientes com ND teve efeitos no controle glicêmico, marcadores de risco cardiometabólico e sobre a expressão gênica sugerindo que a suplementação de probióticos pode conferir um potencial terapêutico vantajoso para pacientes com ND. 2- Mais pesquisas são necessárias em outros participantes e por mais tempo para determinar os efeitos benéficos dos probióticos.
Razmpoosh et al., 2018 ²⁶ - Título: “The effect of probiotic supplementation on glycemic control and lipid profile in patients with type 2 diabetes: A randomized placebo controlled trial”. - Tipo de pesquisa: estudo randomizado duplo-cego controlado; por 6 semanas.	- N: 68 no início e 60 ao final do estudo. - Sexo e idade: adultos (homens e mulheres) elegíveis de idade entre 30 a 75 anos. - Local: Teerã.	- Resultados: 32 homens e 36 mulheres com DM2 participaram e foram divididos no grupo probiótico (multiespécies) (n = 34, com 14 homens e 18 mulheres) com <i>Lactobacillus acidophilus</i> [2 × 10 ⁹ UFC], <i>Lactobacillus casei</i> (7 × 10 ⁹ UFC), <i>Lactobacillus rhamnosus</i> (1,5 × 10 ⁹ UFC), <i>Lactobacillus bulgaricus</i> (2 × 10 ⁸ UFC), <i>Bifidobacterium breve</i> (3 × 10 ¹⁰ UFC), <i>Bifidobacterium longum</i> (7 × 10 ⁹ UFC), <i>Streptococcus thermophilus</i> (1,5 × 10 ⁹ UFC) ou placebo (n = 34, com 16 homens e 16 mulheres). - Conclusões: houve redução no nível de FPG e de HDL-C mediante o uso de probióticos. Outros parâmetros foram analisados, mas não houve alterações, portanto, mais estudos são necessários para confirmar os resultados apresentados.

Legenda 1: UFC - unidades formadoras de colônia; DM2 – diabetes mellitus tipo 2; FBS – Glicose no sangue em jejum; HDL-C - lipoproteína de alta densidade; LDL-C – lipoproteína de baixa densidade; IMC – índice de massa corporal; HbA1c - hemoglobina glicada; DCA -níveis séricos do ácido biliar secundário (ácido desoxicólico); HOMA-IR - modelo de homeostase de avaliação da resistência à insulina estimada; HOMA-B - modelo de avaliação de homeostase-função estimada da célula b; QUICKI, índice quantitativo de verificação de sensibilidade à insulina; TNF- α - fator de necrose tumoral alfa; CT – colesterol total; ISI – sensibilidade à insulina; FPG - glicose em jejum no plasma; ND – nefropatia diabética; hs-CRP - proteína C reativa de alta sensibilidade; MDA – malonaldeído; SGA - avaliação subjetiva global; TAC - capacidade antioxidante total; TIBC - capacidade total de ligação do ferro.

Apêndice B

Quadro 2. Sumário dos resultados levantados na revisão sistemática sobre estudo do diabetes e uso de probióticos como terapia nutricional (2015-2018).

Crítérios	Resultados analisados	Referências
População estudada: Total= 620 adultos de ambos os sexos.	(Ano: n/faixa etária) 2015: 21/49-67 anos 2016: 40/35-68 anos 2016: 46/50-75 anos 2016: 45/35-60 anos 2017: 136/30-70 anos 2017: 78/30-60 anos 2017: 55/18-80 anos 2018: 85/35-75 anos 2018: 54/45-85 anos 2018: 60/30-75 anos	Simon et al., 2015. (Alemanha) Feizollahzadeh et al., 2016. (Isfahan, Irã) Mobini et al., 2016. (Gotemburgo, Suécia) Tonucci et al., 2016. (Ceará, Brasil) Firouzi et al., 2017. (Kuala Lumpur, Malásia) Sabico et al., 2017. (Riade, Arábia Saudita) Soleimani et al., 2017. (Kashan, Irã) Kassaian et al., 2018. (Isfahan, Irã) Mafi et al., 2018. (Kashan, Irã) Razmpoosh et al., 2018. (Teerã)
Análise do estado nutricional (IMC)	(Ano: resultado) 2015: O grupo com obesidade teve IMC mais alto em relação aos magros ao longo do estudo. No restante dos estudos foi detectado nenhuma diferença significativa no IMC em ambos os grupos.	Simon et al., 2015. (Alemanha). Feizollahzadeh et al., 2016. (Isfahan, Irã); Mobini et al., 2016. (Gotemburgo, Suécia); Tonucci et al., 2016. (Ceará, Brasil); Firouzi et al., 2017. (Kuala Lumpur, Malásia) Sabico et al., 2017. (Riade, Arábia Saudita) Soleimani et al., 2017. (Kashan, Irã); Kassaian et al., 2018. (Isfahan, Irã); Mafi et al., 2018. (Kashan, Irã); Razmpoosh et al., 2018 (Teerã).
Efeitos encontrados com uso de probióticos	(Ano: tipo de cepa/quantidade/efeitos) 2015: <i>L. reuteri</i> SD5865 / 10 ¹⁰ UFC/dia / Modulação da secreção de insulina, peptídeo C e peptídeos intestinais derivados de proglucagon. A sensibilidade à insulina, estresse oxidativo, massa corporal, conteúdo de gordura ectópica, inflamação sistêmica permaneceram inalterados. 2016: <i>L. plantarum</i> A7 / 29 x 10 ⁷ UFC/dia no leite / Alteração do perfil lipídico com redução do LDL e aumento do HDL. Sem efeito sobre adiponectina sérica, mediadores inflamatórios e glicemia de jejum. 2016: <i>L. reuteri</i> DSM17938 / 10 ⁸ ou 10 ¹⁰ UFC/dia / Melhora na sensibilidade à insulina e dos níveis séricos de DCA. Sem efeito sobre a HbA1c, sem efeito sobre a esteatose hepática, adiposidade e a composição da microbiota. 2016: <i>Lactobacillus acidophilus</i> La-5 e <i>Bifidobacterium animalis subsp lactis</i> BB-12 / 10 ⁹ UFC/dia / Melhora no controle glicêmico, redução dos níveis de frutamina e HbA1c, redução do LDL, colesterol total e citocinas antiinflamatórias. A glicose plasmática em jejum, concentrações de insulina, resistência à insulina não teve efeito significativo. 2017: <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus lactis</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> e <i>Bifidobacterium infantis</i> / 10 ¹⁰ UFC/dia de cada cepa / Melhora na HbA1c, a insulina de jejum e o HOMA-IR. Sem efeito nos parâmetros antropométricos (IMC), proteína c reativa, perfil lipídico, pressão arterial e controle glicêmico. 2017: <i>Bifidobacterium bifidum</i> W23, <i>Bifidobacterium lactis</i> W52, <i>Lactobacillus acidophilus</i> W37, <i>Lactobacillus brevis</i> W63, <i>Lactobacillus casei</i> W56, <i>Lactobacillus salivarius</i>	Simon et al., 2015. (Alemanha) Feizollahzadeh et al., 2016. (Isfahan, Irã) Mobini et al., 2016. (Gotemburgo, Suécia) Tonucci et al., 2016. (Ceará, Brasil) Firouzi et al., 2017. (Malásia) Sabico et al., 2017. (Arábia Saudita)

	<p>W24, <i>Lactococcus lactis</i> W19 e <i>Lactococcus lactis</i> W5 / 2 vezes ao dia - $2,5 \times 10^9$ UFC/g / Melhora no HOMA-IR e redução da adiposidade abdominal. Sem efeito significativo sobre os níveis de endotoxina circulante.</p> <p>2017: <i>Lactobacillus acidophilus</i>, <i>Lactobacillus casei</i> e <i>Bifidobacterium bifidum</i> / 2×10^9 UFC/g de cada / Melhora na homeostase da glicose e biomarcadores de inflamação e estresse oxidativo (glicose plasmática em jejum, insulina, HOMA-IR, HOMA-B, QUICKI, HbA1c, hs-CRP, os níveis de MDA, SGA, TIBC e TAC).</p> <p>2018: <i>Lactobacillus acidophilus</i> liofilizado, <i>Bifidobacterium lactis</i>, <i>Bifidobacterium bifidum</i> e <i>Bifidobacterium longum</i> / 1×10^9 UFC para cada / Melhora do controle glicêmico com redução da glicose plasmática em jejum, dos níveis de insulina de jejum, HOMA-IR, HbA1c e melhora na sensibilidade insulínica. Sem efeito significativo sobre HOMA-B.</p> <p>2018: <i>Lactobacillus acidophilus</i> cepa ZT-L1, <i>Bifidobacterium bifidum</i> cepa ZT-B1, <i>Lactobacillus cepa reuteri</i> ZT-Lre e cepa <i>Lactobacillus fermentum</i> ZT-L3 / 8×10^9 UFC dia (cada 2×10^9) / Melhora do controle glicêmico e alguns marcadores de risco cardiometabólico. Não afetou a expressão gênica.</p> <p>2018: <i>Lactobacillus acidophilus</i> - 2×10^9 UFC, <i>Lactobacillus casei</i> - 7×10^9 UFC, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> - $1,5 \times 10^9$ UFC, <i>Lactobacillus bulgaricus</i> - 2×10^8 UFC, <i>Bifidobacterium breve</i> - 3×10^{10} UFC <i>Bifidobacterium longum</i> - 7×10^9 UFC, <i>Streptococcus thermophilus</i> - $1,5 \times 10^9$ UFC / Redução da glicose plasmática em jejum e no HDL. Sem alteração significativa nos níveis de insulina, triglicérides, colesterol total, resistência insulínica, peso, circunferência da cintura e IMC.</p>	<p>Soleimani et al., 2017. (Kashan, Irã)</p> <p>Kassaian et al., 2018. (Isfahan, Irã)</p> <p>Mafi et al., 2018. (Kashan, Irã)</p> <p>Razmpoosh et al., 2018. (Teerã)</p>
--	--	--

Legenda 2: UFC - unidades formadoras de colônia; HDL-C - lipoproteína de alta densidade; LDL-C – lipoproteína de baixa densidade; IMC – índice de massa corporal; HbA1c - hemoglobina glicada; DCA -níveis séricos do ácido biliar secundário (ácido desoxicólico); HOMA-IR - modelo de homeostase de avaliação da resistência à insulina estimada; HOMA-B - modelo de avaliação de homeostase-função estimada da célula b; QUICKI, índice quantitativo de verificação de sensibilidade à insulina; hs-CRP - proteína C reativa de alta sensibilidade; MDA – malonaldeído; SGA - avaliação subjetiva global; TAC - capacidade antioxidante total; TIBC - capacidade total de ligação do ferro.