

Efeitos dos probióticos nas dislipidemias: a scoping review**Effects of probiotics on dislipidemias: a scoping review**

DOI:10.34117/bjdv5n11-365

Recebimento dos originais: 07/10/2019

Aceitação para publicação: 29/11/2019

Isabel Reis Oliveira dos Santos

Nutricionista graduada pela Universidade Católica do Salvador (UCSAL)

Instituição: UCSAL

Endereço: Avenida Professor Pinto de Aguiar, 2588 – Pituacu, Salvador – BA, Brasil

E-mail: isabeloliveiranut@gmail.com

Carolina Alves Rolim de Albuquerque

Nutricionista clínica e pós-graduada em Nutrição clínica funcional (VP) – UNICSUL

Instituição: Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Endereço: Rua Dr. Antônio Luís Gomes, n 123, nº DF, Vila Nova de Gaia – Porto, Portugal

E-mail: carolina.rolim@gmail.com

Gisele Barreto Lopes de Menezes

Mestre em Patologia Humana pela Universidade Federal da Bahia (UFBA)/Fundação Oswaldo Cruz – Bahia

Instituição: Universidade Católica do Salvador

Endereço: Avenida Professor Pinto de Aguiar, 2588 – Pituacu, Salvador – BA, Brasil

E-mail: giselemenezes@pro.ucsal

Andrêa Jacqueline Fortes Ferreira

Mestre em Alimentos, Nutrição e Saúde (UFBA) e Doutoranda em Saúde Pública no Instituto de Saúde Coletiva (ISC/UFBA)

Instituição: Universidade Federal da Bahia

Endereço: Rua Brasília da Gama, s/n, Canela, Salvador – BA, Brasil

E-mail: andreaferreiracv@gmail.com

RESUMO

Introdução: A dislipidemia é um dos principais fatores de risco para as doenças crônicas não transmissíveis e tem sido associada a alterações na composição da microbiota intestinal e na barreira intestinal, acarretando uma série de transtornos à saúde, a exemplo da disbiose intestinal e endotoxemia. O consumo de probióticos tem sido apontado como uma alternativa terapêutica para o tratamento da dislipidemia. Objetivo: Revisar e sistematizar o efeito dos probióticos no tratamento da dislipidemia e elucidar os mecanismos de ação a ele associados. Metodologia: Trata-se de uma revisão da literatura do tipo scoping review, com busca nas bases de dados Medline (PubMed), Scopus, SciELO, BVS e LILACS. Utilizou-se os DECS probióticos, dislipidemias, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e microbiota intestinal, e seus respectivos correlatos em inglês. Foram incluídos no estudo artigos em humanos, de ambos os sexos, com idade acima de 18 anos e que apresentassem os valores das frações lipídicas antes e após o tratamento com probióticos, administrados pela via oral. Resultados: Foram incluídos 16 estudos entre os períodos de 2009 a 2018. Destes, 81,25% (n=13) apresentaram efeitos positivos, a partir de 3 semanas do uso de probióticos, sendo o colesterol total e a lipoproteína de baixa densidade os parâmetros lipídicos mais sensíveis a ação dos probióticos. As linhagens mais usadas nos estudos são o *Lactobacillus acidophilus* (41,2%)

e *Bifidumbacterium lactis* (31,3%). Conclusão: Os probióticos podem ser um importante coadjuvante no tratamento da dislipidemia, em especial na redução do colesterol total e da lipoproteína de baixa densidade, bem como na recuperação da microbiota intestinal devido a sua capacidade de fixar o colesterol em suas paredes, aumentando sua excreção. Entretanto, devido à escassez de estudos e a heterogeneidade dos resultados, é importante a continuidade das pesquisas na área, no intuito de aprofundar o conhecimento acerca dos mecanismos de ação, tempo de administração e as linhagens mais adequadas para o tratamento da dislipidemia.

Palavras-chave: Dislipidemia, Microbiota Intestinal, Microbioma, Probióticos.

ABSTRACT

Introduction: Dyslipidemia is a major risk factor for chronic noncommunicable diseases and has been associated with changes in the composition of the intestinal microbiota and intestinal barrier, leading to a number of health disorders, such as intestinal dysbiosis and endotoxemia. The consumption of probiotics has been pointed as a therapeutic alternative for the treatment of dyslipidemia. **Objective:** To review and systematize the effect of probiotics in the treatment of dyslipidemia and to elucidate the mechanisms of action associated with it. **Methodology:** This is a review of the scoping review literature, searching the Medline (PubMed), Scopus, SciELO, VHL and LILACS databases. Probiotic DECS, dyslipidemias, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia and intestinal microbiota, and their correlates in English, were used. We included in the study articles in humans of both sexes, over 18 years old and presenting the values of lipid fractions before and after treatment with probiotics, administered orally. **Results:** We included 16 studies from 2009 to 2018. Of these, 81.25% (n = 13) had positive effects after 3 weeks of probiotic use, with total cholesterol and low-density lipoprotein being lipid parameters more sensitive to probiotic action. The most used strains in the studies are *Lactobacillus acidophilus* (41.2%) and *Bifidumbacterium lactis* (31.3%). **Conclusion:** Probiotics can be an important adjunct in the treatment of dyslipidemia, especially in the reduction of total cholesterol and low-density lipoprotein, as well as in the recovery of intestinal microbiota due to their ability to fix cholesterol in their walls, increasing their excretion. However, due to the scarcity of studies and the heterogeneity of the results, it is important to continue research in the area, in order to deepen the knowledge about the mechanisms of action, time of administration and the most appropriate strains for the treatment of dyslipidemia.

Keywords: Dyslipidemia, Intestinal Microbiota, Microbime, Probiotics.

1 INTRODUÇÃO

A dislipidemia é caracterizada por níveis plasmáticos aumentados de lipídios, em especial o colesterol e triglicerídeos, sendo um dos principais fatores de risco para as Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT)^{1,2}. É classificada como primária ou secundária, a depender da sua origem. A primeira possui origem hereditária, enquanto a segunda, a mais prevalente, é resultado do estilo de vida e dos comportamentos inadequados em saúde, entre eles, a alimentação inadequada, caracterizada, principalmente, por uma dieta hiperlipídica, e o sedentarismo, levando a alterações fisiopatológicas^{1,3}.

A instalação do quadro dislipidêmico contribui para o surgimento de diversas complicações à saúde, especialmente, no surgimento das doenças cardiovasculares de origem aterosclerótica¹. Entretanto, novos estudos demonstram que o sistema cardiovascular não é o único afetado pelo

quadro dislipidêmico^{4,5}. Este quadro tem sido associado a alterações na composição da microbiota intestinal (MI) e na sua estrutura, acarretando transtornos à saúde^{6,7}.

A MI é composta por uma ampla gama de microrganismos que vivem em simbiose e sua composição é modulada por fatores intrínsecos, através da genética; e ambientais, como o tipo de parto, alimentação materna, hábitos alimentares, estilo de vida, uso de antibióticos e presença de morbidades^{6,8,9}. Entre os grupos bacterianos que compõem a MI, destacam-se os firmecutes e bacteroidetes, enquanto as proteobactérias e actinobactérias estão em menores proporções¹⁰.

A presença de quadros dislipidêmicos tem sido associada a desequilíbrios na composição da MI, aumentando a proporção de microrganismos do grupo firmicutes e reduzindo os bacteroidetes^{8,10}. Os firmicutes, em sua maioria, são microrganismos do tipo *gram* positivos e estão envolvidos na produção energética, possuindo relação com o desenvolvimento de doenças metabólicas, como diabetes e obesidade, enquanto os bacteroidetes são *gram* negativos e atuam na funcionalidade intestinal e no sistema imunológico^{9,11,12}.

O desequilíbrio na composição da MI compromete a funcionalidade intestinal, com o surgimento da disbiose intestinal (DI), caracterizada pela produção deficiente dos metabólitos essenciais para a manutenção da homeostase intestinal e aumento de metabólitos nocivos à saúde, ocasiona danos à mucosa intestinal e as células epiteliais, e aumenta a permeabilidade intestinal^{7,8}. Esta condição promove maior passagem e expressão de substâncias e de patógenos, promove endotoxemia metabólica, exacerba e/ou cria uma cascata de inflamação crônica, que, associada a redução da funcionalidade das células imunes como linfócitos T e B e células dândriticas, repercute no surgimento ou agravamento de complicações metabólicas como resistência à insulina e obesidade^{6,7,10}.

Assim, algumas estratégias nutricionais têm sido apontadas como auxiliares na melhoria da saúde intestinal, e conseqüentemente no tratamento da dislipidemia^{4,5,14}. Entre elas, destaca-se o uso de probióticos, microrganismos vivos, não patogênicos, seguros e eficazes que tem como função auxiliar na colonização intestinal visando a diminuição da permeabilidade intestinal e complicações metabólicas^{9,15,16}. Além disso, alguns probióticos têm a capacidade de fixar o colesterol na sua parede, além de expressar a enzima hidrolase de sais biliares (HSB), responsável pela desconjugação dos ácidos biliares, com conseqüente redução dos lipídeos pelos enterócitos, aumentando sua excreção fecal^{4,5}.

Assim, este estudo tem como objetivo revisar a literatura acerca do efeito dos probióticos no tratamento da dislipidemia e os mecanismos de ação a eles associados.

2 METODOLOGIA

O presente estudo é uma revisão de literatura do tipo *scoping review*¹. Foi realizada uma busca, no período de maio a novembro de 2018 nas bases de dados do *Medline (PubMed)*, na *Scientific Electronic Library Online (SciELO)*, na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e no *LILACS*. Foram selecionados artigos publicados entre 2009 e 2018, mediante a utilização dos Descritores em Ciência da Saúde (DECS): probióticos, dislipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e microbiota intestinal, e seus respectivos correlatos em inglês. Estes foram combinados entre si, mediante o uso dos operadores booleanos AND e OR. Foram também incluídos estudos presentes nas referências dos artigos selecionados que não foram encontrados na busca.

Adotou-se como critérios de inclusão: estudos em indivíduos acima de 18 anos de ambos os sexos, com diagnóstico de dislipidemia, caracterizados pela alteração de pelo menos dois ou mais marcadores de perfil lipídico e que não fizessem uso de medicamentos hipolipemiantes no momento do estudo. Os estudos selecionados deveriam apresentar os valores das frações lipídicas antes e após o tratamento com probióticos, a especificação da linhagem probiótica, via de administração e tempo de uso, além da manutenção da dieta usual dos participantes. Foram excluídos estudos *in vitro* e em animais, estudos em humanos que utilizassem simbióticos, estudos que não relatassem os efeitos no tratamento da dislipidemia, revisões sistemáticas e metanálises.

Após a busca, as publicações foram pré-selecionadas mediante leitura dos títulos, os quais deveriam conter como primeiro critério o termo completo e/ou referência a dislipidemia, probióticos e microbiota intestinal. Em seguida, os artigos selecionados tiveram seus resumos lidos. As publicações selecionadas foram lidas na íntegra e as informações pertinentes foram extraídas em uma planilha no Microsoft *Word*® de acordo com os seguintes critérios: autor/data, população, linhagem do probiótico, dose administrada (em unidades formadoras de colônia - UFC), duração do tratamento (em semanas) e a presença ou ausência de efeito nos níveis das frações lipídicas do colesterol total (CT), lipoproteína de baixa densidade (LDL-c), lipoproteína de alta densidade (HDL-c) e triglicérides (TG). Os gráficos foram elaborados com a utilização do programa Microsoft *Excel*® de acordo com os efeitos dos probióticos nos parâmetros lipídicos e a frequência das linhagens utilizadas nos estudos.

Para possibilitar a comparação dos resultados dos estudos selecionados, a variação dos valores médios das frações lipídicas antes e após o tratamento com probióticos foi transformada em percentuais, mediante a aplicação da frequência relativa, visando à homogeneidade da escala comparativa. Os estudos foram considerados como positivos quando apresentavam, de acordo com

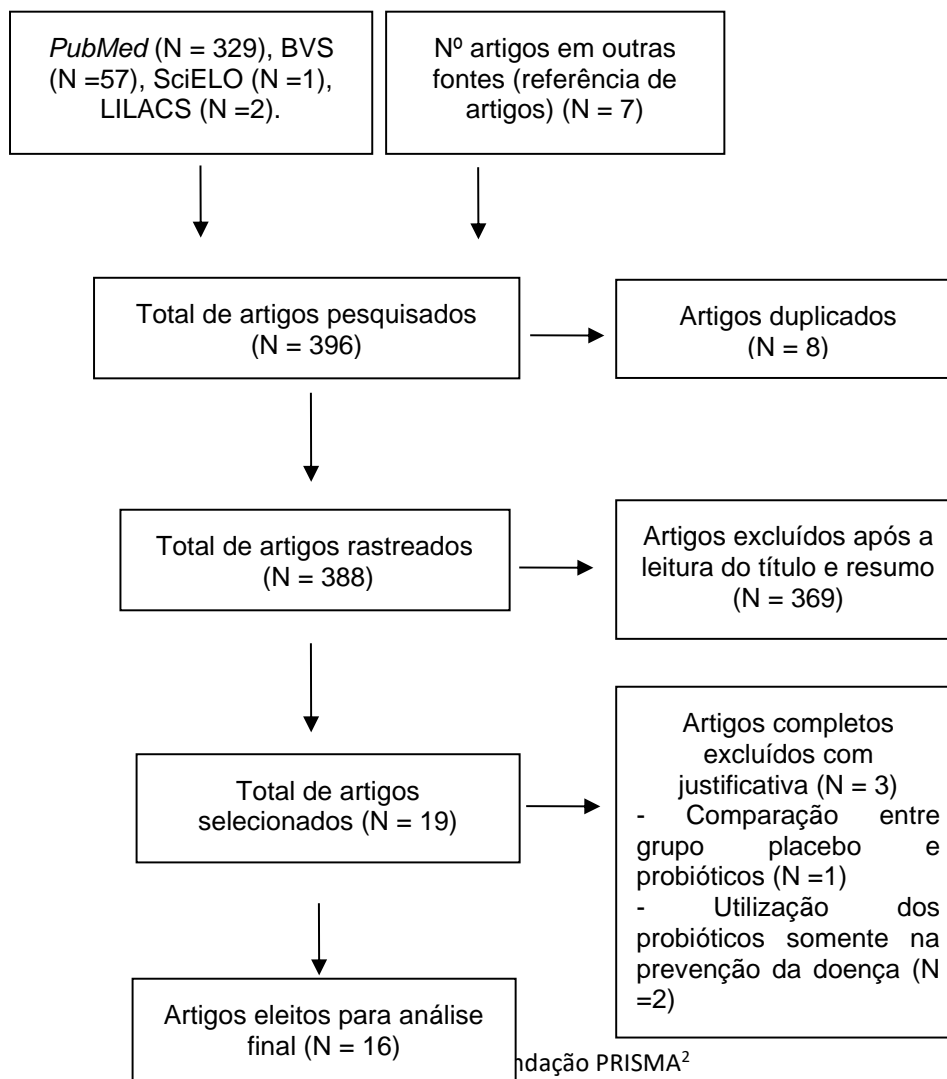
¹ A *scoping review* é um tipo de revisão de literatura, que objetiva sintetizar evidências, identificar e examinar os conceitos-chaves, lacunas na temática, variedade e natureza (características) e fontes de evidências sobre um tópico ou pergunta.

os autores, melhora estatisticamente significativa em, pelo menos, um parâmetro lipídico avaliado. Assim, foi possível avaliar os efeitos dos probióticos na dislipidemia em todos os parâmetros discutidos nos estudos revisados neste trabalho.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente foram identificadas nas bases de dados 396 publicações, sendo 329 na *Medline (PubMed)*, 57 na *BVS*, 1 na *SciELO* e 2 no *LILACS*. Foram adicionados 7 artigos procedentes das referências dos trabalhos selecionados e que não apareceram na busca anterior. Após a exclusão dos artigos duplicados e aplicação dos critérios de inclusão, 19 publicações foram selecionadas para leitura na íntegra e 16 foram eleitas para análise final (Figura 1).

Figura 1: Fluxograma de seleção dos estudos inclusos no *scoping review*. Salvador, Bahia. 2019



² Adaptado de MOHER et al (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Annals of internal medicine*, v. 151, n. 4, p. 264-269, 2009.

Os estudos selecionados estão descritos no Quadro 1. Dos estudos analisados, 81,25% (n=13) apresentaram efeitos positivos em dois ou mais parâmetros lipídicos, sendo estatisticamente significativo em pelo menos um dos parâmetros (CT e LDL-c, em sua maioria). As demais publicações (18,75%, n=3) não mostraram resultados efetivos em nenhum dos parâmetros avaliados^{17,18,28}.

Em relação aos parâmetros lipídicos, 81,25% (n=13) dos estudos apresentaram redução dos níveis plasmáticos de LDL-c^{4,5,14,15,19-27}, 75% (n=12) do CT^{4,5,14,15,19-22,24-27}, 50% (n=8) no aumento do HDL-c^{13,18,19,22-25,27} e 41,7% (n=7) na redução do TG^{14,19,21,22,24,25,27}.

A metanálise feita por Shimizu²⁹ corrobora com os achados presentes no estudo atual. Estudos apontam mecanismos biológicos que explicam o efeito dos probióticos na melhora da dislipidemia, sobretudo para as frações do CT e LDL-c^{1,4}, entretanto, estes ainda não são claros para melhora do HDL-c e TG. Hipotetiza-se que a melhora observada em alguns estudos pode ocorrer devido à ação sinérgica entre as linhagens de probióticos, associada a mudança do estilo de vida³⁰.

Em relação ao tempo de tratamento, os resultados positivos foram mais expressivos entre 6 a 8 semanas para as linhagens *L. acidophilus*, *B. lactis* e *B. bifidum* com doses que variaram entre 10⁶ a 10⁹ UFC^{5,14,21,24,27}. Também houve resultados a partir de 3 semanas para a *B. bifidum*¹⁵, assim como períodos mais longos, de 10 e 13 semanas para a linhagem *L. reuteri*^{4,20} e 12 e 16 semanas para *L. plantarum*^{19,22}, ambas com dose de 10⁹ UFC (Quadro 1).

Alguns estudos demonstraram resultados positivos em todos os parâmetros lipídicos avaliados, possuindo valores estatisticamente significativos em, pelo menos, 2 deles. Os estudos de Sadzadehyeganeh²⁵ e Mohamadshahi²⁶ utilizaram as linhagens *L. acidophilus* e *B. lactis* com 10⁷ e 10⁶ UFC durante 6 e 8 semanas, demonstraram redução significativa do CT em 4,15% e 11,73% e aumento do HDL-c em 8,8% e 15,48% nos períodos respectivos. Os estudos de Fuentes^{19,22} utilizaram a linhagem *L. plantarum* a 10⁹ UFC e apresentaram melhora na redução plasmática do CT e LDL-c em 13,6% e 14,7%¹⁹, respectivamente, e em todos, na redução do CT, LDL-c e TG em 9%, 8,4% e 9% e no aumento do HDL-c em 5,5%²² (Quadro 1).

Os estudos de Jones^{4,20} avaliaram a efetividade do *L. reuteri* a 10⁹ UFC por 10 e 13 semanas, respectivamente, e foi encontrada a melhora nos parâmetros do CT em 10,57% e 6,38% e LDL-c em 7,54% e 6,33%. Estes mesmos estudos também avaliaram a apolipoproteína B-100 (ApoB-100), constituinte do LDL-c responsável por seu transporte e depósito celular, e também mostraram redução deste parâmetro, conferindo efeitos positivos na melhora do perfil lipídico.

Em relação a ocorrência das linhagens utilizadas nos estudos, o *L. acidophilus* (n = 7)^{14,17,21,24-27}, *B. lactis* (n= 5)^{5,24-27} e *L. plantarum* (n=3)^{19,22,23} foram as linhagens mais utilizadas nos estudos. As

concentrações das linhagens variam de 10^6 a 10^{10} UFC, com maior prevalência de 10^9 UFC, correspondendo a 43,75% (n=6) dos estudos^{4,19-23}.

Alguns estudos não encontraram benefícios relativo ao uso de probióticos no tratamento da dislipidemia e estes podem ser justificados pela administração isolada de um microrganismo que não possui propriedade hipolipemiante, ao exemplo da levedura *S. boulardii*¹⁸ e o *L. gasseri*²⁸.

O efeito hipolipídico dos probióticos poderá se limitar a linhagens específicas, além da possibilidade dos probióticos não exercerem efeitos no estágio inicial da doença¹⁷. Esses achados foram demonstrados nos estudos de Baroutkoub¹⁴ e Fuentes¹⁹, havendo melhora dos parâmetros lipídicos apenas em indivíduos com dislipidemia avançada, e corroboram com as metanálises realizadas por Shimizu²⁹ e Wang³¹, alegando que os efeitos dos probióticos são mais expressivos em indivíduos com dislipidemia grave.

Os estudos apresentados nesta revisão demonstram grande heterogeneidade de resultados em relação aos efeitos do uso de probióticos no tratamento da dislipidemia, nos aspectos associados a administração, linhagens, tempo de tratamento e dose utilizada. Além disso, observa-se uma escassez de estudos em humanos, bem como uma grande variedade de protocolos metodológicos empregados, o que dificulta a comparação dos seus resultados e o estabelecimento de condutas nutricionais terapêuticas específicas para o tratamento da dislipidemia.

De acordo com os resultados apresentados no Quadro 1, trabalhos que propuseram o tratamento da dislipidemia com o *blend* de probióticos dos filos *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* apresentaram melhores resultados, com destaque para o *L. acidophilus* e *B. lactis*. Entretanto, linhagens como *L. plantarum*, *L. reuteri* e *B. bífido* também se mostraram efetivas. Doses de 10^9 UFC a partir de 6 a 8 semanas pode trazer efeitos positivos na melhora da dislipidemia.

Quadro 1 – Efeitos do uso de probióticos nas frações lipídicas em pacientes diagnosticados com dislipidemia. Salvador, 2019.

Autor/ ano	População	Linhagem do probiótico	UFC/ Tempo de tratamento (semanas)	Efeito dos probióticos nos níveis lipídicos	Frações lipídicas			
					CT (%)	LDL-c (%)	HDL-c (%)	TG (%)
Ataie <i>et al.</i> , 2009	14 adultos entre 40 e 64 anos	<i>L. acidophilus</i> e <i>B. lactis</i>	10^6 / 6	Sim	↓ 5,50 *	↓ 6,43 #	↑ 0,92 #	↓ 10,04 #
Baroutkoub <i>et al.</i> , 2010	46 pessoas entre 20 e 67 anos	<i>L. acidophilus</i> e <i>B. bífido</i>	10^6 / 6	Sim	↓ 16,6 #	↓ 20,16 *	↑ 2,17 #	↓ 3,36 #

Sadrzadehyeganeh et al., 2010	88 mulheres entre 19 e 46 anos	<i>L. acidophilus</i> e <i>B. lactis</i>	$3.9 \times 10^7 / 6$	Sim	↓ 4,15 *	↓ 2,1 #	↑ 8,8 *	↓ 0,2 #
Ejtahed et al., 2011	28 diabéticos entre 30 e 60 anos	<i>L. acidophilus</i> e <i>B. lactis</i>	$1,05 \times 10^6$ e $1,19 \times 10^6 / 6$	Sim	↓ 4,54 *	↓ 7,45 *	SA	SA
Jones et al., 2011	109 indivíduos	<i>L. reuteri</i>	$5 \times 10^9 / 10$	Sim	↓ 10,57 *	↓ 7,54 *	↓ 3,2 #	↑ 18,8 #
Jones et al., 2012	116 adultos entre 20 e 75 anos	<i>L. reuteri</i>	$2.9 \times 10^9 / 13$	Sim	↓ 6,38 *	↓ 6,33 *	↑ 1,42 #	↑ 7 #
Fuentes et al., 2012	60 indivíduos de 18 a 65 anos	<i>L. plantarum</i>	$10^9 / 16$	Sim	↓ 13,6 *	↓ 14,7 *	↑ 6,56 #	↓ 16,3 #
Mohamadshahi et al., 2014	42 indivíduos diabéticos	<i>L. acidophilus</i> e <i>B. lactis</i>	$3.7 \times 10^6 / 8$	Sim	↓ 11,73 *	↓ 22,7 #	↑ 15,48 *	↓ 5,10 #
Rerksuppaphol et al., 2015	63 adultos	<i>L. acidophilus</i> e <i>B. bifidum</i>	$10^9 / 6$	Sim	↓ 10,32 *	↓ 2,65 *	↓ 7,96 *	↓ 15,8 #
Bernini et al., 2016	51 adultos entre 18 a 60 anos	<i>B. lactis</i>	$3,4 \times 10^8 / 7$	Sim	↓ 7,17 *	↓ 13,61 *	↓ 4,93 *	↑ 6,74 #
Fuentes et al., 2016	60 adultos entre 18 e 65 anos	<i>L. plantarum</i>	$1.28 \times 10^9 / 12$	Sim	↓ 9 *	↓ 8,4 *	↑ 5,5 *	↓ 9 *
Costabile et al., 2017	Adultos de 30 a 65 anos	<i>L. plantarum</i>	$2 \times 10^9 / 12$	Sim	↑ 0,39 #	↓ 2,18 #	↑ 4,28 *	↑ 4,54 #
Wang et al., 2018	Indivíduos entre 45 e 75 anos	<i>B. bifidum</i>	$3 \times 10^{10} / 3$	Sim	↓ 5,39 *	↓ 6,2 *	↓ 2,85 #	↑ 1,94 #
Ogawa et al., 2014	15 homens e 5 mulheres	<i>L. gasseri</i>	$5 \times 10^{10} / 8$	Não	↑ 1,44 #	↓ 1,57 #	↓ 2,75 #	↑ 1,9 #

Ivey <i>et al.</i> , 2015	156 indivíduos acima de 55 anos	<i>L. acidophilus</i> e <i>B. animalis</i>	$3 \times 10^9 / 6$	Não	↓ 2,71 #	↓ 3,92 #	↓ 1,40 #	↑ 0,58 #
Ryan <i>et al.</i> , 2015	11 adultos entre 21 a 69 anos	<i>S. boulardii</i>	$1,14 \times 10^{10} / 8$	Não	↓ 1,72 #	↓ 0,28 #	↓ 3,41 #	↓ 6,01 #

Legenda: CT = Colesterol Total; LDL-c: Lipoproteína de baixa densidade ou *Low density lipoprotein*; HDL-c: Lipoproteína de alta densidade ou *High density lipoprotein*; TG = Triglicerídeos; Verde = Efeitos positivos; Vermelho = Efeitos negativos; * = Diferença estatisticamente significativa; # = Sem diferença estatisticamente significativa; SA = Sem alteração; Valor de $p < 0,05$ = Significância estatística nos estudos selecionados. Os valores apresentados são médios das frações lipídicas expressas em percentuais.

3.1 MECANISMOS BIOLÓGICOS ASSOCIADOS AO USO DE PROBIÓTICOS NO TRATAMENTO DA DISLIPIDEMIA

Alguns mecanismos biológicos têm sido propostos para justificar o papel dos probióticos no tratamento da dislipidemia. Este acontece mediante dois mecanismos: i) os indiretos, devido à ação da dislipidemia na alteração da composição da MI, e conseqüentemente a permeabilidade intestinal; e ii) os diretos, mediante ação dos probióticos na redução da absorção do colesterol pelo organismo (Figura 2).

O primeiro mecanismo sugere que alterações da MI, ocasionadas pela dislipidemia, contribuem para a inibição do fator adipocitário induzido pelo jejum (FIAF), formação do óxido de trimetilamina (TMAO) e liberação da endotoxina lipopolissacarídeo (LPS) pelas bactérias *Gram* negativas, predominantes nos casos de DI^{7,8,13}.

O FIAF é responsável pela inibição da lipase lipoproteica (LPL), enzima que aumenta a liberação das gorduras dietéticas e regula o metabolismo destas no intestino, fígado e tecido adiposo⁸. Assim, mudanças na composição da MI ocasionariam inibição do FIAF, aumentando a atividade da LPL que, conseqüentemente, aumentará a absorção de ácidos graxos e acúmulo de triglicerídeos nos adipócitos, agravando o quadro dislipidêmico, e a DI^{8,11}.

Nos casos de DI, pode haver a formação da trimetilamina (TMA) no intestino devido a metabolização da carnitina e colina por proteobacterias. Este metabólito é direcionado ao fígado onde sofre ação da enzima flavina monooxigenase (FMO) e é convertido em óxido de trimetilamina (TMAO), sendo este um marcador para as doenças ateroscleróticas devido a sua capacidade de aumentar a síntese lipídica por inibir o transporte reverso do colesterol através da regulação negativa da enzima CYP7A1. Os MO intestinais são capazes de absorver os compostos responsáveis pela formação deste metabólito, contribuindo para sua maior concentração intestinal¹³.

Outro mecanismo biológico apontado é a liberação do LPS, presente na parede de bactérias *Gram* negativas. O LPS quando é absorvido no intestino, ativa uma cascata inflamatória, mediante a liberação de citocinas como TNF, IL-1, IL-4, IL-6 e IL-13, gerando um processo de estresse oxidativo e endotoxemia metabólica ao se ligar ao seu receptor de reconhecimento padrão, o TLR4^{7,8}. As dietas hiperlipídicas estão associadas ao aumento da inflamação intestinal e sistêmica devido a endotoxemia metabólica provocada, principalmente, pelo LPS¹².

A utilização de probióticos pode contribuir para a melhoria da composição da MI e reestruturação da barreira intestinal, revertendo o quadro de DI e atuando na melhora do perfil lipídico, dado que reduziria os microrganismos *Gram negativos* e patogênicos, induzindo o silenciamento de suas ações. Isso ocorre devido a sua capacidade de passar por todo trato gastrointestinal (TGI), aderir e colonizar na mucosa intestinal, reduzindo o processo inflamatório e modulando o sistema imunológico, além de exercerem atividade antimicrobiana, reduzirem e/ou inibirem a adesão de patógenos e o crescimento de bactérias nocivas^{6,8,25}.

Entre os mecanismos diretos da ação hipolipemiantes dos probióticos destaca-se a sua capacidade de fixar o colesterol nas suas paredes celulares, ricas em peptídeoglicano, que possuem aminoácidos responsáveis pela ligação entre o colesterol e a superfície celular das bactérias, de forma a reduzir a sua disponibilidade no meio intestinal e impedir sua absorção pela corrente sanguínea^{14,25,32}.

Além disso, os probióticos são resistentes aos ácidos biliares (AB), compostos de esterol sintetizados a partir do colesterol pelo fígado³². Eles produzem e expressam a hidrolase de sais biliares (HSB), enzima que hidrolisa a ligação C-24-N-acilamida dos AB⁵. Os AB estão conjugados aos aminoácidos glicina e taurina, entretanto, após a ação da HSB estes são liberados e os AB tornam-se desconjugados no lúmen intestinal³².

As linhagens probióticas que expressam a HSB são os *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Enterococcus* e *Bacteroides* e podem agir, principalmente, no lúmen intestinal e no fígado³⁴. Após a desconjugação, os AB ficam menos solúveis e são absorvidos em menores quantidades pelos enterócitos, à medida que sua taxa de excreção fecal aumenta. Isto reduz o transporte das gorduras para o fígado e mobiliza maior quantidade de colesterol sistêmico para a síntese de novos AB. Esse mecanismo contribui para a redução plasmática do colesterol sérico^{19,32}.

A desconjugação dos AB pode resultar na regulação negativa do receptor X do farnesóide (FXR), um receptor nuclear de AB, através da redução de RNAm dos seus genes alvos, o fator de crescimento de fibroblastos (FGF15), transportador solúvel orgânico alfa ($Ost\alpha$) e beta ($Ost\beta$) e proteína intestinal de ligação dos ácidos biliares (Ibapb)³³. Isto ocorre concomitantemente a regulação positiva do receptor hepático (LXR), que tem como função aumentar o transporte reverso

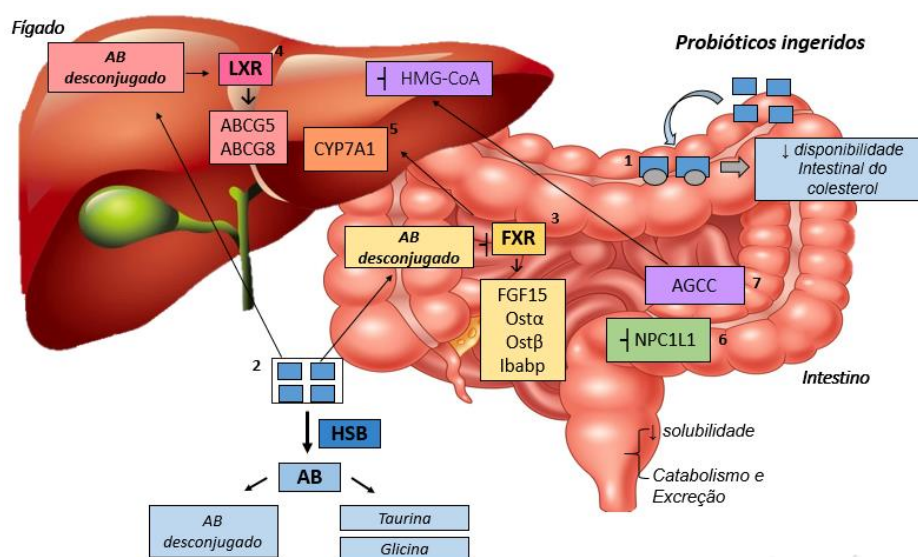
do colesterol e sua excreção por meio da regulação positiva do complexo *ATP-Binding Cassette* (ABC) das classes G5 e G8, os ABCG5 e ABCG8, que funcionam como heterodímeros na membrana apical dos enterócitos e hepatócitos, limitando o acúmulo de colesterol, mediante sua excreção^{4,20}.

Estes mecanismos resultam no aumento da expressão enzimática da 7-alfa hidroxilase (CYP7A1), enzima chave no catabolismo do colesterol e síntese dos AB, a fim de potencializar a excreção das gorduras e reduzir suas concentrações plasmáticas^{4,34,36}.

Ainda há estudos sugerindo que a inibição da proteína NiemannPick C1-like 1 (NPC1L1) seja um alvo terapêutico para redução da absorção intestinal do colesterol. Ela é expressa na superfície dos enterócitos, sendo necessária para a absorção intestinal do colesterol, pois promove a passagem desta molécula através da borda em escova. Estudos *in vitro* mostram que algumas linhagens probióticas, como o *L. acidophilus*, *B. lactis* e *L. rhamnusus* aumentam a expressão do LXR, aumentando o catabolismo e excreção do colesterol, ao mesmo tempo que inibem a NPC1L1^{1,37}.

O uso de probióticos também está associado ao aumento da síntese dos ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), como o butirato, acetato e propionato que são produzidos através da fermentação dos carboidratos não digeríveis e possuem a capacidade de melhorar o metabolismo lipídico também através da desconjugação dos AB pelo intestino delgado e inibição da hidroximetilglutaril-CoA redutase (HMG-CoA), enzima responsável pela produção e biossíntese endógena do colesterol dietético no fígado^{5,19,25,26}.

Figura 2: Potenciais mecanismos de ação dos probióticos na redução das frações lipídicas em pacientes com dislipidemia. Salvador, Bahia, 2019.



AB: ácidos biliares; HSB: hidrolase de sais biliares; FXR: receptor X do farnesóide; LXR: receptor hepático; CYP7A1: 7-alfa hidroxilase; NPC1L1: NiemannPick C1-like 1; AGCC: ácidos graxos de cadeia curta.

Legenda: (1) Os probióticos fixam o colesterol nas suas paredes celulares; (2) A HSB desconjuga o ácido biliar dos aminoácidos taurina e glicina, reduzindo sua solubilidade e absorção; (3) A regulação negativa do FXR impede a formação de ácidos biliares através da inibição do RNAm dos seus genes alvos, o FGF15, $Ost\alpha$, $Ost\beta$ e $Ibap$; (4) A regulação positiva do LXR aumenta o transporte reverso do colesterol e sua excreção através da ação dos transportadores ABCG5 e ABCG8; (5) O aumento da expressão enzimática de CYP7A1 aumenta o catabolismo do colesterol; (6) A inibição da NPC1L1 diminui a absorção do colesterol pelas células da borda em escova; (7) A produção dos AGCC promove a inibição da enzima HMC-CoA redutase, responsável pela biossíntese do colesterol hepático.

Os probióticos, principalmente as linhagens de *L. acipophilus*, *L. reuteri*, *L. plantarum*, *B. lactis* e *B. bifidum* vêm sendo considerados como alvos terapêuticos no tratamento da dislipidemia, mostrando-se como uma alternativa viável e segura devido à regulação dos níveis séricos de CT, LDL-c e TG, e no aumento do HDL-c, em um tempo médio de 8 a 16 semanas, por atuarem na reestruturação da microbiota intestinal, desconjugando AB e inibindo a lipogênese hepática. Diversos são os mecanismos que justificam esses resultados e é provável que estes ajam de forma sinérgica na melhora do quadro dislipidêmico^{8,9,25}.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A utilização dos probióticos no tratamento da dislipidemia mostra-se uma estratégia promissora em virtude dos resultados apresentados. Entre as frações lipídicas que demonstram melhores resultados, estão o CT e o LDL-c e estes efeitos são mantidos diante do tempo da terapêutica, em especial para as linhagens pertencentes aos filos *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* em indivíduos com dislipidemia avançada. Assim, tais probióticos podem ser coadjuvantes no tratamento da dislipidemia, juntamente com um estilo de vida saudável, de forma a reduzir o risco de suas morbidades associadas.

No entanto, ainda permanecem lacunas importantes no que tange os efeitos dos probióticos no tratamento da dislipidemia, o que reforça a necessidade de mais estudos em humanos, com adoção de protocolos metodológicos comparáveis, considerando as linhagens, suas concentrações, forma de ingestão e o tempo de tratamento, além de uma melhor elucidação referente aos mecanismos biológicos. Essa padronização será de grande valia para auxiliar no avanço do conhecimento sobre a temática, visando a mensuração do real efeito dos probióticos no tratamento da doença, permitindo tratamentos mais eficazes e de alcance nutricional.

REFERÊNCIAS

1. FALUDI, André Arpad et al. Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose–2017. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 109, n. 2, p. 1-76, 2017.
2. ZHANG, Mei et al. Prevalence of dyslipidemia and achievement of low-density lipoprotein cholesterol targets in Chinese adults: a nationally representative survey of 163,641 adults. **International journal of cardiology**, v. 260, p. 196-203, 2018.
3. XAVIER, Hermes T. et al. V Diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 101, n. 4, p. 1-20, 2013.
4. JONES, Mitchell L. et al. Cholesterol-lowering efficacy of a microencapsulated bile salt hydrolase-active *Lactobacillus reuteri* NCIMB 30242 yoghurt formulation in hypercholesterolaemic adults. **British Journal of Nutrition**, v. 107, n. 10, p. 1505-1513, 2012.
5. BERNINI, Luciana Jesus et al. Beneficial effects of *Bifidobacterium lactis* on lipid profile and cytokines in patients with metabolic syndrome: A randomized trial. Effects of probiotics on metabolic syndrome. **Nutrition**, v. 32, n. 6, p. 716-719, 2016.
6. MANZONI, Marla Simone Jovenasso; et al. Efeitos do consumo de probióticos nos lípidos sanguíneos. **Alimentos e Nutrição Araraquara**, v. 19, n. 3, p. 351-360, 2008.
7. PASCALE, Alessia et al. Microbiota e doenças metabólicas. **Endócrino**, v. 61, n. 3, p. 357-371, 2018.
8. MORAES, Ana Carolina Franco et al. Microbiota intestinal e risco cardiometabólico: mecanismos e modulação dietética. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 58, n. 4, p. 317-327, 2014.
9. VAN BUEREN, Alicia Lammerts et al. Differential metabolism of exopolysaccharides from probiotic *Lactobacilli* by the human gut symbiont *Bacteroides thetaiotaomicron*. **Appl. Environ. Microbiol.**, v. 81, n. 12, p. 3973-3983, 2015.
10. VOLYNETS, Valentina et al. Intestinal barrier function and intestinal microbiome are differentially affected in mice fed a Western-style diet or drinking water supplemented with fructose. **The Journal of Nutrition**, v. 147, no. 5, p. 770-780, 2017.
11. TREMAROLI, Valentina; et al. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. **Nature**, v. 489, n. 7415, p. 242, 2012.
12. VERDAM, Froukje J. et al. Human intestinal microbiota composition is associated with local and systemic inflammation in obesity. **Obesity**, v. 21, n. 12, p. E607-E615, 2013.

13. LIU, Tian-Xing; et al. Intestinal microbiota metabolism and atherosclerosis. **Chinese medical journal**, v. 128, n. 20, p. 2805, 2015.
14. BAROUTKOUB, Abdolamir et al. Effects of probiotic yogurt consumption on serum cholesterol levels in hypercholesterolemic cases in Shiraz, southern Iran. **Research and Scientific Trials**, v. 5, no. 16, p. 2206-2209, 2010.
15. WANG, Ke et al. Bifidobacterium bifidum TMC3115 can characteristically influence glucose and lipid profile and intestinal microbiota in the middle-aged and elderly. **Probiotics and antimicrobial proteins**, p. 1-13, 2018.
16. Azevedo D. Hospital Seguro: contribuições à Resolução da Diretoria Colegiada nº 50, de 21 de fevereiro de 2002, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia**, v. 6, n. 3, p. 80-88, 2018.
17. IVEY, Kerry L. et al. The effect of yoghurt and its probiotics on blood pressure and serum lipid profile; a randomised controlled trial. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 25, n. 1, p. 46-51, 2015.
18. RYAN, Jennifer Joan et al. Effect of the probiotic *Saccharomyces boulardii* on cholesterol and lipoprotein particles in hypercholesterolemic adults: a single-arm, open-label pilot study. **The Journal of Alternative and Complementary Medicine**, v. 21, n. 5, p. 288-293, 2015.
19. FUENTES, Mari C. et al. Cholesterol-lowering efficacy of *Lactobacillus plantarum* CECT 7527, 7528 and 7529 in hypercholesterolaemic adults. **British Journal of Nutrition**, v. 109, n. 10, p. 1866-1872, 2013.
20. JONES, M. L.; et al. Cholesterol lowering and inhibition of sterol absorption by *Lactobacillus reuteri* NCIMB 30242: a randomized controlled trial. **European journal of clinical nutrition**, v. 66, n. 11, p. 1234, 2012.
21. RERKSUPPAPHOL, Sanguansak; et al. A randomized double-blind controlled trial of *Lactobacillus acidophilus* plus *Bifidobacterium bifidum* versus placebo in patients with hypercholesterolemia. **Journal of clinical and diagnostic research: JCDR**, v. 9, n. 3, p. KC01, 2015.
22. FUENTES, Mari C. et al. A randomized clinical trial evaluating a proprietary mixture of *Lactobacillus plantarum* strains for lowering cholesterol 1. **Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism**, v. 9, n. 2, p. 125-135, 2016.
23. COSTABILE, Adele et al. In vivo evaluation of the effectiveness of *Lactobacillus plantarum* ECGC 13110402 in reducing cholesterol in normal to mildly hypercholesterolemic adults. **PLoS One**, v. 12, no. 12, p. and 0187964, 2017.

24. ATAIE-JAFARI, Asal et al. Cholesterol-lowering effect of probiotic yogurt in comparison with ordinary yogurt in mildly to moderately hypercholesterolemic subjects. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 54, n. 1, p. 22-27, 2009.
25. SADRZADEH-YEGANEH, Haleh et al. The effects of probiotic and conventional yogurt on lipid profile in women. **British Journal of Nutrition**, v. 103, no. 12, p. 1778-1783, 2010.
26. EJTAHED, H. S. et al. Effect of probiotic yogurt containing *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium lactis* on lipid profile in individuals with type 2 diabetes mellitus. **Journal of dairy science**, v. 94, n. 7, p. 3288-3294, 2011.
27. MOHAMADSHAH, Majid et al. Effects of probiotic yogurt consumption on lipid profile in type 2 diabetic patients: A randomized controlled clinical trial. **Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences**, v. 19, n. 6, p. 531, 2014.
28. OGAWA, Akihiro et al. *Lactobacillus gasseri* SBT2055 reduces postprandial and fasting serum non-esterified fatty acid levels in Japanese hypertriglycerolemic subjects. **Lipids in health and disease**, v. 13, n. 1, p. 36, 2014.
29. SHIMIZU, Mikiko et al. Meta-analysis: effects of probiotic supplementation on lipid profile in normal to mildly hypercholesterolemic subjects. **PLoS One**, v. 10, no. 10, p. and 0139795, 2015.
30. BRISKEY, David et al. Probiotics modify tight-junction proteins in an animal model of nonalcoholic fatty liver disease. **Therapeutic advances in gastroenterology**, v. 9, n. 4, p. 463-472, 2016.
31. WANG, Lang et al. The effects of probiotics on total cholesterol: A meta-analysis of randomized controlled trials. **Medicine**, v. 97, n. 5, 2018.
32. REIS, S. A. et al. Mechanisms responsible for the hypocholesterolaemic effect of regular consumption of probiotics. **Nutrition research reviews**, v. 30, n. 1, p. 36-49, 2016.
33. DEGIROLAMO, Chiara et al. Microbiota modification with probiotics induces hepatic bile acid synthesis via downregulation of the Fxr-Fgf15 axis in mice. **Cell reports**, v. 7, n. 1, p. 12-18, 2014.
34. JONES, Mitchell L. et al. Cholesterol lowering with bile salt hydrolase-active probiotic bacteria, mechanism of action, clinical evidence, and future direction for heart health applications. **Expert opinion on biological therapy**, v. 13, n. 5, p. 631-642, 2013.
35. YOON, Hong-sup et al. *Lactobacillus rhamnosus* BFE 5264 and *Lactobacillus plantarum* NR74 promote cholesterol excretion through the up-regulation of ABCG5/8 in Caco-2 cells. **Probiotics and antimicrobial proteins**, v. 3, n. 3-4, p. 194-203, 2011.

36. JONES, Mitchell Lawrence; TOMARO-DUCHESNEAU, Catherine; PRAKASH, Satya. The gut microbiome, probiotics, bile acids axis, and human health. **Trends in microbiology**, v. 22, n. 6, p. 306-308, 2014.
37. Huang, Ying; Zheng, Yongchen. Lactobacillus acidophilus probiotic reduces cholesterol absorption by down-regulating Niemann-Pick C1-like 1 in Caco-2 cells. **British Journal of Nutrition**, v. 103, no. 4, p. 473-478, 2010.
38. Da Recomendação, Desenvolvimento. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA.
39. PHAM, Mai T. et al. A scoping review of scoping reviews: advancing the approach and enhancing the consistency. **Research synthesis methods**, v. 5, n. 4, p. 371-385, 2014.