



**UNIVERSIDADE CATÓLICA DO SALVADOR  
CURSO BACHARELADO EM NUTRIÇÃO**

**ISABEL REIS OLIVEIRA DOS SANTOS**

**EFEITO DOS PROBIÓTICOS NA DISLIPIDEMIA: A *SCOPING*  
*REVIEW***

**SALVADOR**

**2019**

**ISABEL REIS OLIVEIRA DOS SANTOS**

**EFEITO DOS PROBIÓTICOS NAS DISLIPIDEMIAS: A *SCOPING*  
*REVIEW***

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado para obtenção do grau de Bacharel em Nutrição, no curso de Bacharelado em Nutrição da Universidade Católica do Salvador.

Orientadora: Prof. MSc. Gisele Lopes  
Coorientadora: Prof. MSc. Andréa Ferreira

**SALVADOR  
2019**

**ISABEL REIS OLIVEIRA DOS SANTOS**

**EFEITO DOS PROBIÓTICOS NAS DISLIPIDEMIAS: A *SCOPING*  
*REVIEW***

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado pela Banca Examinadora para obtenção do Grau de Bacharel em Nutrição no curso de Bacharelado em Nutrição da Universidade Católica do Salvador.

Salvador, 07 de junho de 2019

**BANCA EXAMINADORA**

Profa. MSc. Gisele Barreto Lopes Meneses

Profa. Lara Gabriela Araújo Cerqueira

Profa. Iasmim Santos Barreto

# EFEITO DOS PROBIÓTICOS NAS DISLIPIDEMIAS: A SCOPING REVIEW

## EFFECT OF PROBIOTICS ON DISLIPIDEMIAS: A SCOPING REVIEW

Isabel Reis Oliveira dos Santos<sup>1</sup>

Andrêa Jacqueline Fortes Ferreira<sup>2</sup>

Carolina Alves Rolim de Albuquerque<sup>3</sup>

Gisele Barreto Lopes de Menezes<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Discente do Curso de Bacharelado em Nutrição, UCSAL. E-mail: isabeloliveiranut@gmail.com

<sup>2</sup> Mestre e doutoranda em Saúde Pública no Instituto de Saúde Coletiva – UFBA

<sup>3</sup> Nutricionista clínica e pós-graduada em Nutrição clínica funcional (VP) - UNICSUL

<sup>4</sup> Docente do curso de Bacharelado em Nutrição da UCSAL

### 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. O consumo de probióticos tem sido apontado como uma alternativa terapêutica para o tratamento da dislipidemia.

**Objetivo:** Revisar a literatura acerca do efeito dos probióticos no tratamento da dislipidemia. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão da literatura do tipo *scoping review*, com busca nas bases de dados *Medline (PubMed)*, SciELO, BVS e LILACS. Utilizou-se os DECS probióticos, dislipidemias, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e microbiota intestinal, e seus respectivos correlatos para a língua inglesa. Foram incluídos 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. **Resultados:** Foram incluídos 16 estudos entre os períodos de 2009 a 2018, onde 81,25% (n=13) apresentaram efeitos positivos, a partir de 3 semanas, sendo o colesterol total e a lipoproteína de baixa densidade os parâmetros mais sensíveis a ação dos probióticos. **Conclusão:** Os probióticos podem ser um importante coadjuvante no tratamento da dislipidemia, entretanto, devido à grande heterogeneidade de estudos visto a nova temática, é importante a continuidade de estudos, em humanos, referente a temática.

**Palavras-chave:** Dislipidemia. Microbiota Intestinal. 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. The consumption of probiotics has been pointed out as a therapeutic alternative for the treatment of dyslipidemia. **Objective:** To review the literature on the effect of probiotics in the treatment of dyslipidemia. **Methodology:** This is a literature review of the scoping review type, with a search in the databases Medline (PubMed), SciELO, VHL and LILACS. The probiotic DECS, dyslipidemia, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia and intestinal microbiota, and their respective correlates were used for the English language. We included articles in humans, of both sexes, aged over 18 years and presenting the values of lipid fractions before and after treatment with probiotics. **Results:** We included 16 studies between the periods 2009 to 2018, where 81,25% (n = 13) had positive effects, from 3 weeks, with total cholesterol and low density lipoprotein being the most action sensitive parameters of probiotics. **Conclusion:** Probiotics may be an important adjunct in the treatment of dyslipidemia, however, due to the great heterogeneity of studies, considering the new thematic, it is important to continue the studies on the subject in humans.

**Keywords:** Dyslipidemia. Intestinal Microbiota. Probiotics.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>2 METODOLOGIA.....</b>	<b>3</b>
<b>3 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>5</b>
<b>4 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>18</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>19</b>

## 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)<sup>1,2</sup>. 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, sedentarismo, alterações fisiopatológicas ou uso de medicamentos anti-inflamatórios, hormônios, entre outros<sup>1,3</sup>.

A instalação do quadro dislipidêmico contribui para o surgimento de diversas complicações à saúde a curto, médio e longo prazo atuando, especialmente, no surgimento das doenças cardiovasculares de origem aterosclerótica<sup>1</sup>. Entretanto, novos estudos demonstram que o sistema cardiovascular não é o único afetado pelo quadro dislipidêmico<sup>4,5</sup>. A dislipidemia tem sido associada a alterações na composição da microbiota intestinal (MI) e na sua estrutura, acarretando uma série de transtornos à saúde, visto que esta possui alta complexidade e relação com diversos processos fisiológicos e metabólicos<sup>6,7</sup>.

A MI é composta por uma ampla gama de microrganismos que vivem em simbiose e sua composição modulada por fatores intrínsecos, como a genética; e ambientais, a exemplo do tipo de parto, alimentação materna, hábitos alimentares, estilo de vida, uso de antibióticos e presença de morbidades, como a dislipidemia<sup>6,8,9</sup>. Os principais grupos bacterianos que compõe a MI são os firmicutes, bacteroidetes, proteobactérias e actinobactérias<sup>10</sup>.

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<sup>8,10</sup>. Os firmicutes são *gram* positivos e estão envolvidos na produção energética, possuindo relação com o desenvolvimento de doenças metabólicas, como diabetes e obesidade, enquanto que os bacteroidetes são *gram* negativos e atuam na funcionalidade do intestino e sistema imunológico<sup>9,11,12</sup>.

O desequilíbrio na composição da MI compromete sua funcionalidade devido ao quadro de disbiose intestinal (DI), caracterizado pela produção deficiente dos metabólitos essenciais para a manutenção da homeostase e aumento de metabólitos nocivos à saúde, ocasionando danos na mucosa intestinal e aumento da permeabilidade<sup>7,8</sup>. Conseqüentemente, ocorre maior passagem de substâncias pró-inflamatórias e de patógenos, exacerbando ou criando uma cascata de inflamação crônica e produção de endotoxinas, contribuindo assim para o surgimento ou agravamento de complicações metabólicas como resistência à insulina e obesidade<sup>6,7,10</sup>.

Alguns mecanismos biológicos são apontados como justificativa para as relações descritas acima. Entre eles, destacam-se a inibição do fator adipocitário induzido pelo jejum (FIAF), a formação do N-óxido de trimetilamina (TMAO)<sup>13</sup> e a liberação da endotoxina lipopolissacarídeo (LPS). Esses mecanismos, de forma isolada ou em sinergia, alteram a composição da MI e a permeabilidade intestinal, contribuindo para a piora do quadro de DI<sup>7,8,11</sup>.

Assim, algumas estratégias nutricionais têm sido apontadas como auxiliares na melhoria da saúde intestinal, e conseqüentemente no tratamento da dislipidemia<sup>4,5,14</sup>. Entre elas, destaca-se o uso de probióticos, microrganismos vivos, não patogênicos. Estes têm como função auxiliar a colonização intestinal com microrganismos benéficos, visando a diminuição da permeabilidade intestinal<sup>9,15</sup>. Além disso, estudos recentes sugerem que 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 na absorção das gorduras pelos enterócitos, aumentando sua excreção fecal<sup>4,5</sup>.

Porém, os resultados da efetividade dos probióticos no tratamento da dislipidemia divergem entre si, e ainda são escassos, em especial em humanos. Assim, este estudo tem como objetivo revisar a literatura acerca do efeito dos probióticos no tratamento da dislipidemia.

## 2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura do tipo *scoping review*<sup>\*</sup>, onde 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 para a língua inglesa. Estes foram combinados entre si, mediante o uso dos operadores booleanos AND e OR. Foram também inclusos estudos presentes nas referências dos artigos selecionados, que porventura não tenham aparecido nas bases de dados durante as buscas.

Adotou-se como critérios de inclusão: estudos em indivíduos acima de 18 anos (adultos e idosos) de ambos os sexos, com diagnóstico de dislipidemia, caracterizados pela alteração de pelo menos dois ou mais marcadores de perfil lipídico (colesterol total, lipoproteína de alta e baixa densidade e triglicerídeos) e que não fizessem uso de medicamentos hipolipemiantes no momento do estudo. Os estudos selecionados deveriam apresentar os valores das frações lipídicas antes e depois do tratamento com probióticos, a especificação da linhagem, via de administração e tempo de tratamento, 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. Estes dois últimos tipos de estudos foram utilizados como fontes de pesquisa de artigos, que não foram encontrados durante as buscas.

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

---

\* A *scoping review* trata-se de uma abordagem mais robusta na literatura com o objetivo de sintetizar evidências de pesquisas e identificar conceitos-chaves, lacunas na temática e tipos e fontes de evidências para conduzir os estudos práticos.

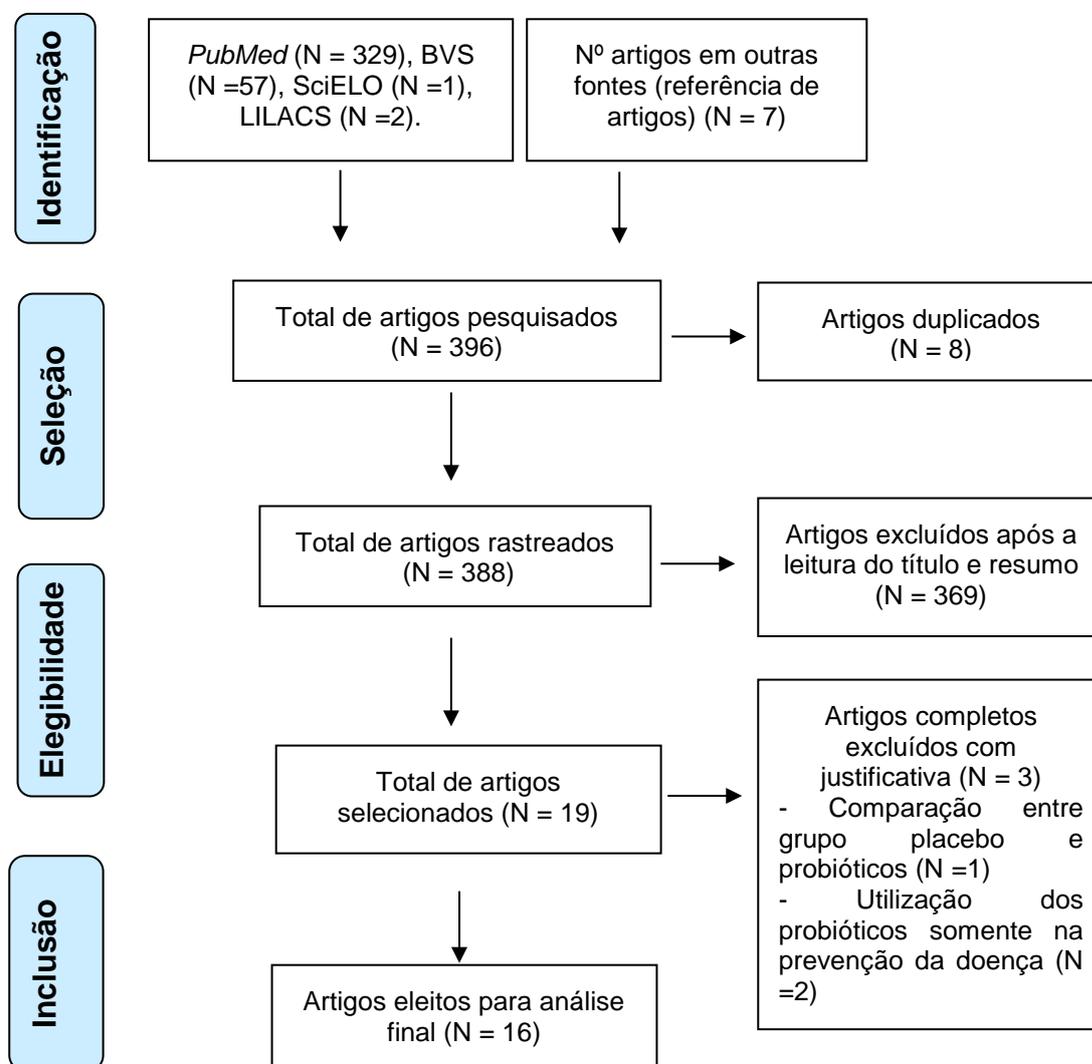
selecionadas foram lidas na íntegra e as informações pertinentes foram extraídas em uma planilha no Microsoft *Word*® de acordo com os seguintes critérios: autor/data, população, linhagem do probiótico, dose, em unidade formadora de colônia (UFC), duração do tratamento, em semanas, e a presença ou ausência de efeito nos níveis das frações lipídicas do colesterol total (CT), lipoproteína de baixa densidade (LDL-c), lipoproteína de alta densidade (HDL-c) e triglicerídeos (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 melhora estatisticamente significativa em, pelo menos, um parâmetro lipídico avaliado. Assim, foi possível avaliar os efeitos dos probióticos na dislipidemia, utilizando a mesma unidade.

### 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* (Figura 1). 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

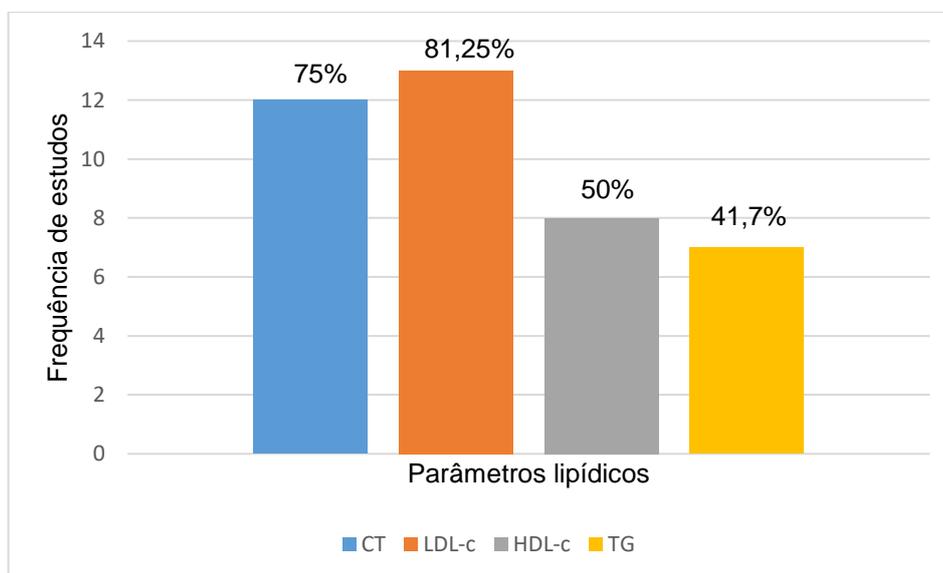


Fonte: Recomendações PRISMA, 2015

Os estudos selecionados estão descritos no Quadro 1. 81,25% (n=13) dos artigos foram publicados entre os anos de 2010 e 2016. As linhagens predominantes nos estudos foram os *Lactobacillus acidophilus* e *Bifidobacterium lactis*, correspondendo a 41,17% (n=7) e 31,25% (n=5), respectivamente.

Dos estudos analisados, 18,75% (n=3) não mostraram resultados efetivos em nenhum dos parâmetros avaliados<sup>16,17,27</sup> e as demais publicações, 81,25% (n=13), apresentaram efeitos positivos em dois ou mais parâmetros lipídicos, sendo estatisticamente significante em pelo menos um, em sua maioria CT e LDL-c seguido do HDL-c e TG. Os probióticos foram administrados por meio de cápsulas ou pó<sup>15,17-22</sup> (n=7), iogurtes fermentados com adição das linhagens<sup>4,5,14,23-27</sup> (n=8) ou ambos<sup>16</sup> (n=1) (Quadro 1). Em relação aos parâmetros lipídicos, 75% dos estudos apresentaram redução dos níveis plasmáticos de CT<sup>4,5,14,15,18-21,23-26</sup> (n=12), 81,25% do LDL-c<sup>4,5,14,15,18-26</sup> (n=13), 50% no aumento do HDL-c<sup>13,17,18,21-24,26</sup> (n=8) e 41,7% redução do TG (n=7)<sup>14,18,20,21,23,24,26</sup> (Gráfico 1).

**Gráfico 1:** Frequência dos estudos selecionados de acordo com a melhoria dos parâmetros lipídicos após o tratamento com probióticos. Salvador, Bahia, 2019.



Legenda: CT = Colesterol Total; LDL-C = Lipoproteína de Baixa Densidade; HDL-c: Lipoproteína de Alta Densidade; TG = Triglicerídeos.

Fonte: elaborado pelo autor

A maioria dos resultados relacionados à melhora da dislipidemia está associada à redução do CT e LDL-c, havendo menores efeitos para o HDL-c e TG. A metanálise feita por Shimizu et al<sup>28</sup> 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<sup>1,4</sup>, 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, associada a mudança do estilo de vida<sup>29</sup>. Esses dados reforçam a importância de estudos que avaliem melhor esses dois últimos parâmetros, assim como as linhagens específicas associadas a estes efeitos.

Em relação ao tempo de tratamento, os resultados positivos foram analisados no período de 3 semanas, para a linhagem *B. bifidum*<sup>15</sup> e, em maior frequência, 6 a 8 semanas para as linhagens *L. acidophilus*, *B. lactis* e também para *B. bifidum* com doses que variaram entre  $10^6$  a  $10^9$  UFC<sup>5,14,20,23,26</sup>. Também foram percebidos resultados positivos em períodos mais longos de tratamento, de 10 e 13 semanas para a linhagem *L. reuteri*<sup>4,19</sup> e 12 e 16 semanas para *L. plantarum*<sup>18,21</sup>, ambas com dose de  $10^9$  UFC. Determinadas linhagens possuem tempos distintos de tratamento, sendo necessária a continuidade de estudos que elucidem os efeitos dos probióticos em relação as suas linhagens e seus respectivos tempos de tratamento (Quadro 1).

Alguns estudos demonstraram resultados positivos em todos os parâmetros lipídicos avaliados, possuindo valores estatisticamente significativos em, pelo menos, 2 dos 4 parâmetros. Os estudos de Sadrzadehyeganeh et al<sup>24</sup> e Mohamadshahi et al<sup>25</sup> utilizaram as linhagens *L. acidophilus* e *B. lactis* com  $10^7$  e  $10^6$  UFC durante 6 e 8 semanas, respectivamente, e demonstraram redução significativa do CT em 4,15% e 11,73% e aumento do HDL-c em 8,8% e 15,48%, respectivamente. Os estudos de Fuentes et al<sup>18,21</sup> utilizaram a linhagem *L. plantarum* a  $10^9$  UFC e apresentaram melhora na redução plasmática do CT e LDL-c em 13,6% e 14,7%<sup>17</sup>, 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%<sup>20</sup> (Quadro 1).

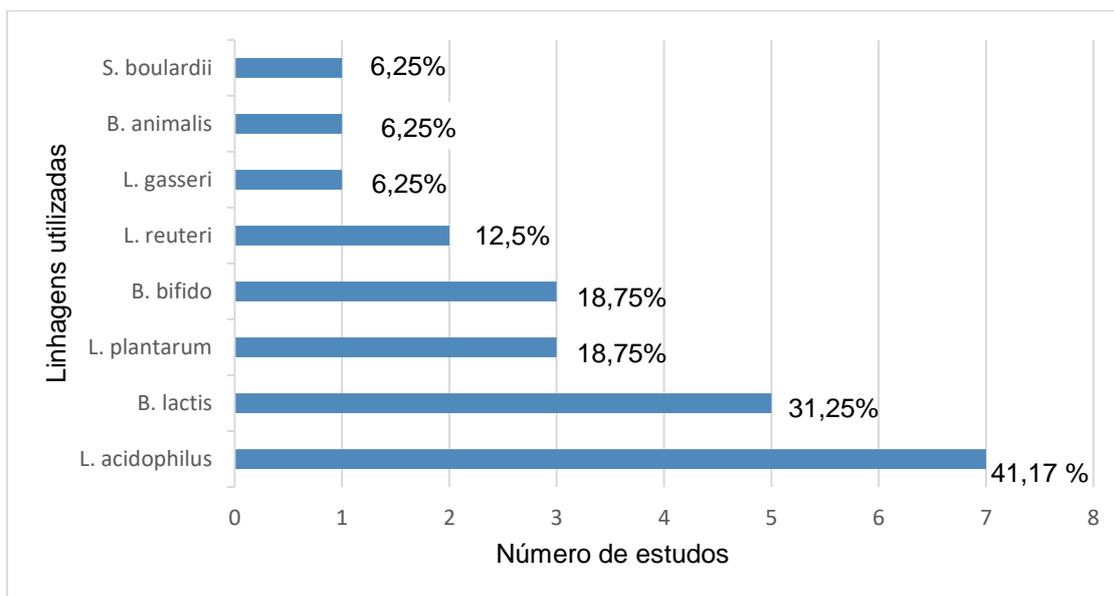
Os estudos de Jones et al<sup>4,19</sup> avaliaram a efetividade do *L. reuteri* a 10<sup>9</sup> UFC por 10 e 13 semanas, respectivamente, e foi encontrada a melhora nos parâmetros do CT em 10,57% e 6,38% e LDL-c em 7,54% e 6,33%. Estes mesmos estudos também avaliaram a apolipoproteína B-100 (ApoB-100), constituinte do LDL-c responsável por seu transporte e depósito celular, e mostraram redução deste parâmetro, melhorando ainda mais o perfil lipídico.

O trabalho de Bernini et al<sup>5</sup> utilizou a linhagem *B. lactis* a 10<sup>8</sup> UFC por 7 semanas e também mostrou melhora nos níveis plasmáticos de CT e LDL-c em 7,17% e 13,61%, respectivamente. Os estudos de Rerksupphol et al<sup>20</sup> e Ejtahed et al<sup>25</sup> avaliaram as linhagens de *L. acidophilus* associada a *B. bifidum* a 10<sup>9</sup> UFC e *L. acidophilus* com *B. lactis* a 10<sup>6</sup> UFC, respectivamente, e ambos os estudos também encontraram melhora do CT, de 10,32% e 4,54%, e no LDL-c, de 2,65% e 7,45% durante 6 semanas. Nenhum desses estudos apresentaram melhora nos parâmetros de HDL-c e TG (Quadro 1).

O gráfico 2 evidencia a ocorrência das linhagens utilizadas nos estudos, sendo o *L. acidophilus*<sup>14,16,20,23-26</sup>, *B. lactis*<sup>5,23-26</sup> e *L. plantarum*<sup>18,21,22</sup> as linhagens mais utilizadas nos estudos. As concentrações das linhagens variam de 10<sup>6</sup> a 10<sup>10</sup> UFC, com maior prevalência de 10<sup>9</sup> UFC, correspondendo a 43,75% (n=6) dos estudos<sup>4,18-22</sup>.

De acordo com o Quadro 1, a utilização de uma mistura probiótica, a base de *L. acidophilus* combinado com *B. lactis*<sup>23-26</sup>, é frequente nos estudos disponíveis na literatura, observando-se também benefícios do seu uso no tratamento da dislipidemia, reforçando a ideia de sinergismo entre os probióticos. Isso poderá justificar a ausência de resultados efetivos nos estudos que avaliaram o tratamento da dislipidemia apenas com uma linhagem. Porém, até o momento, a literatura carece de evidências sólidas que demonstrem as linhagens que melhor atuam em sinergia no tratamento da dislipidemia, apesar dos indícios positivos iniciais de efeitos na saúde e perfil lipídico conferidas pelos filos *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*<sup>29</sup>.

**Gráfico 2:** Linhagens de probióticos utilizadas nos estudos selecionados. Salvador, Bahia, 2019



Fonte: elaborado pelo autor

Legenda: S = *Saccharomyces*; B = *Bifidobacterium*; L = *Lactobacillus*

Alguns estudos não trouxeram benefícios ao uso de probióticos no tratamento da dislipidemia e estes podem ser justificados pela administração isolada de uma linhagem, a qual não possui propriedade hipolipemiante, ao exemplo da *S. boulardii*<sup>17</sup>, considerada como uma levedura e não especificamente uma linhagem, e o *L. gasser*<sup>27</sup>. Este efeito pode ser limitado a linhagens específicas, além de não exercer efeitos em indivíduos no estágio inicial da doença<sup>16</sup>. Esses achados foram demonstrados nos estudos de Baroutkoub et al<sup>14</sup> e Fuentes et al<sup>18</sup>, havendo melhora dos parâmetros lipídicos apenas em indivíduos com dislipidemia avançada, e corroboram com as metanálises realizadas por Shimizu<sup>28</sup> e Wang<sup>30</sup>, 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. 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. Outro aspecto observado é a grande diversidade

de linhagens e doses utilizadas, assim como a forma de administração, o tempo de tratamento e a faixa etária da população estudada.

De acordo com os resultados apresentados no Quadro 1, trabalhos que propuseram o tratamento da dislipidemia com o *blend* de probióticos dos filós *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* apresentaram melhores resultados. Sendo assim, a padronização da mistura probiótica contendo *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. reuteri*, *B. lactis* e *B. bifido* a  $10^9$  UFC na forma de cápsula ou iogurte fermentado 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 nos níveis lipídicos	Frações lipídicas			
					CT (%)	LDL-c (%)	HDL-c (%)	TG (%)
Ataie et al., 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 et al., 2010	46 pessoas entre 20 e 67 anos com CT entre 200 e 304mg/dL	<i>L. acidophilus</i> e <i>B. bifido</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 com LDL-c a partir de 2,6 mmol/L	<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 hipercolesterolemicos	<i>L. reuteri</i>	$5 \times 10^9$ / 10	Sim	↓ 10,57 *	↓ 7,54 *	↓ 3,2 #	↑ 18,8 #
Jones et al., 2012	116 adultos hipercolesterolemicos 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 com CT entre 200 – 300 mg/dL	<i>L. plantarum</i>	$10^9$ / 16	Sim	↓ 13,6 *	↓ 14,7 *	↑ 6,56 #	↓ 16,3 #

Autor/ ano	População	Linhagem do probiótico	UFC/ Tempo de tratamento (semanas)	Efeito nos níveis lipídicos	Frações lipídicas			
					CT (%)	LDL-c (%)	HDL-c (%)	TG (%)
Mohamadshahi et al., 2014	42 indivíduos diabéticos	<i>L. acidophilus</i> e <i>B.lactis</i>	3.7 x 10 <sup>6</sup> / 8	Sim	↓11,73 *	↓ 22,7 #	↑15,48 *	↓ 5,10 #
Rerksupaphol et al., 2015	63 adultos com hipercolesterolemia	<i>L. acidophilus</i> e <i>B. bifidum</i>	10 <sup>9</sup> / 6	Sim	↓10,32 *	↓ 2,65 *	↓ 7,96 *	↓ 15,8 #
Bernini et al., 2016	51 adultos entre 18 a 60 anos com SM	<i>B. lactis</i>	3,4 x 10 <sup>8</sup> / 7	Sim	↓ 7,17 *	↓13,61 *	↓ 4,93 *	↑ 6,74 #
Fuentes et al., 2016	60 adultos entre 18 e 65 anos com hipercolesterolemia	<i>L. plantarum</i>	1.28 x 10 <sup>9</sup> / 12	Sim	↓ 9 *	↓ 8,4 *	↑ 5,5 *	↓ 9 *
Costabile et al., 2017	Adultos de 30 a 65 anos saudáveis a levemente hipercolesterolemicos	<i>L. plantarum</i>	2x10 <sup>9</sup> / 12	Sim	↑ 0,39 #	↓ 2,18 #	↑ 4,28 *	↑ 4,54 #
Wang et al., 2018	Indivíduos entre 45 e 75 anos com dislipidemia leve	<i>B. bifidum</i>	3x10 <sup>10</sup> / 3	Sim	↓ 5,39 *	↓ 6,2 *	↓ 2,85 #	↑ 1,94 #
Ogawa et al., 2014	15 homens e 5 mulheres com TG > 200mg/dL	<i>L. gasseri</i>	5 x 10 <sup>10</sup> / 8	Não	↑ 1,44 #	↓ 1,57 #	↓ 2,75 #	↑ 1,9 #
Ivey et al., 2015	156 homens e mulheres acima de 55 anos	<i>L. acidophilus</i> e <i>B. animalis</i>	3 x 10 <sup>9</sup> / 6	Não	↓ 2,71 #	↓ 3,92 #	↓ 1,40 #	↑ 0,58 #
Ryan et al., 2015	11 adultos entre 21 a 69 anos com CT entre 200 a 275mg/dL e HDL-c <70 mg / dL	<i>S. boulardii</i>	1,14 x 10 <sup>10</sup> / 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 médias das frações lipídicas expressas em percentuais.

Alguns mecanismos biológicos têm sido propostos para justificar o papel dos probióticos no tratamento da dislipidemia, mediante a redução de algumas frações lipídicas (Figura 2). Sabe-se que a dislipidemia mantém uma relação com a MI, devido ao seu efeito negativo na geração de um quadro de DI, e conseqüentemente, na desestruturação da barreira intestinal. Isto ocasiona uma maior absorção de gorduras pelos enterócitos, aumentando a circulação da mesma na corrente sanguínea, bem como a exacerbação de quadros inflamatórios devido à produção de metabolitos nocivos pelos microrganismos que compõe a MI e pela passagem de proteínas grandes pela barreira intestinal<sup>7,12</sup>.

Estes mecanismos estão relacionados com a capacidade de a dislipidemia alterar a composição da MI, e conseqüentemente a permeabilidade intestinal. Assim, alterações da MI, ocasionadas pela dislipidemia, contribui para a inibição do fator adipocitário induzido pelo jejum (FIAF), formação do N-óxido de trimetilamina (TMAO) e liberação da endotoxina lipopolissacarídeo (LPS) pelas bactérias *Gram* negativas, predominantes nos casos de DI<sup>7,8,13</sup>.

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 adiposo<sup>8</sup>. Assim, mudanças na composição da MI ocasionariam inibição do FIAF, aumentando a atividade da LPL que, conseqüentemente, aumentaria a absorção de ácidos graxos e acúmulo de triglicérides nos adipócitos, agravando o quadro dislipidêmico, e conseqüentemente a DI<sup>8,11</sup>.

Também há a formação do N-óxido de trimetilamina (TMAO), composto resultante da metabolização da trimetilamina (TMA) no intestino, mediante a carnitina e colina, que no fígado, através da ação enzimática da flavina monooxigenase (FMO), é convertida em TMAO, sendo considerado um marcador para as doenças cardiovasculares de origem aterosclerótica devido a sua capacidade de inibir o transporte reverso do colesterol, aumentando seu influxo. Os MO intestinais são capazes de absorver os compostos

responsáveis pela formação deste metabólito, contribuindo para sua maior concentração intestinal<sup>13</sup>.

Outro mecanismo biológico apontado é a liberação do LPS, presente na parede de bactérias *Gram* negativas. O LPS possui o lipídeo A, componente tóxico, responsável pelos efeitos fisiopatológicos atribuídos a esse lipopolissacarídeo. Este, quando é absorvido no intestino, ativa uma cascata inflamatória de sinalização, mediante a liberação de citocinas inflamatórias como TNF, IL-4, IL-6 e IL-13, gerando um processo de estresse oxidativo ao se ligar ao seu receptor de reconhecimento padrão, o receptor do tipo Toll 4<sup>7,8</sup>. Além disso, essas citocinas induzem ao aumento da expressão de proteínas supressoras de sinalização de citocina-3 (SOCS-3), que contribui para maior síntese de ácidos graxos e maior lipotoxicidade, piorando o quadro dislipidêmico<sup>7</sup>. Segundo Verdam<sup>12</sup>, as dietas hiperlipídicas estão associadas ao aumento da inflamação intestinal e sistêmica devido a endotoxemia metabólica provocada, principalmente, pelo LPS.

A utilização de probióticos contribuiria para a melhoria da composição da MI e reestruturação da barreira intestinal, revertendo o quadro de DI e atuando indiretamente sobre o perfil lipídico, dado que reduziria os microrganismos *Gram negativos*, 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<sup>6,8,24</sup>.

Novos mecanismos biológicos têm sido propostos para justificar os efeitos hipolipemiantes atribuídos aos probióticos, porém demonstrando uma ação direta sobre a dislipidemia. Assim, propõe-se que os probióticos tem a capacidade de fixar o colesterol nas suas paredes celulares, ricas em peptídeoglicano. Este possui 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<sup>14,24,31</sup>.

Além disso, os probióticos são resistentes aos ácidos biliares (AB), compostos de esterois sintetizados a partir do colesterol pelo fígado<sup>31</sup>. Eles produzem e expressam a hidrolase de sais biliares (HSB), enzima que hidrolisa a ligação C-24-N-acilamida dos AB<sup>5</sup>. Os AB estão conjugados aos aminoácidos glicina e taurina, entretanto, após a ação da HSB esses aminoácidos são liberados e os AB tornam-se desconjugados no lúmen intestinal, aumentando o catabolismo e excreção do colesterol e impedindo sua absorção<sup>4,31</sup>.

As linhagens probióticas que expressam a HSB são os *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Enterococcus* e *Bacteroides* e podem agir, principalmente, no lúmen intestinal e no fígado<sup>33</sup>. Após a expressão da HSB, os AB que foram desconjugados possuem menor solubilidade 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 que mobiliza uma maior quantidade de colesterol sistêmico para a síntese de novos AB. Esse mecanismo contribui para a redução plasmática do colesterol sérico, impedindo que o seu excesso seja absorvido<sup>18,31</sup>.

Estudos mostram que a desconjugação dos AB, causada pela ação dos probióticos, tem grande influência na redução dos níveis lipídicos. Alguns trabalhos propõem que esse efeito pode resultar na regulação negativa do receptor X do farnesóide (FXR), receptor dos AB, através da redução dos níveis de RNAm dos seus genes alvos, o fator de crescimento de fibroblastos (FGF15), transportador solúvel orgânico alfa ( $Ost\alpha$ ), transportador solúvel orgânico beta ( $Ost\beta$ ) e proteína intestinal de ligação dos ácidos biliares (Ibap)<sup>32</sup>. Isso 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 o seu transporte para a luz intraluminal e para bile, ocorrendo a sua excreção<sup>4,19</sup>.

O LXR é ativado mediante resposta a altos níveis de colesterol intracelular e controla os transportadores ABCG5 e ABCG8. A camada de peptídeoglicano presente nos microrganismos probióticos pode estar

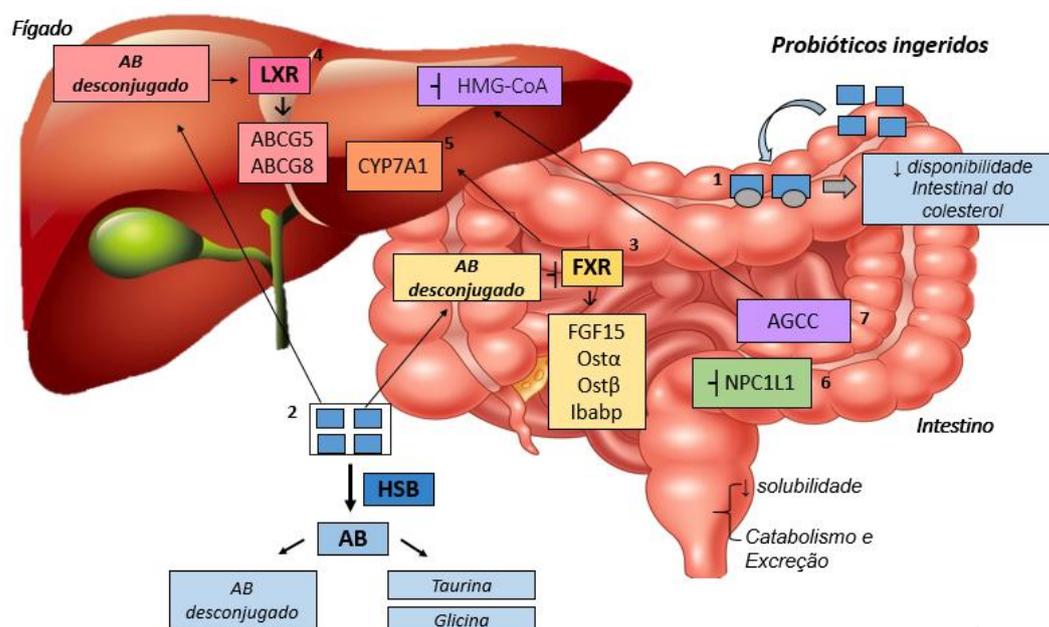
associada com ativação desses transportadores nos enterócitos, entretanto, há uma maior necessidade de estudos em seres humanos<sup>34</sup>.

A supressão do FXR associado a regulação positiva do LXR resulta no aumento da expressão enzimática da 7-alfa hidroxilase (CYP7A1), enzima chave no catabolismo do colesterol e da síntese dos AB, a fim de potencializar a excreção das gorduras e reduzir suas concentrações plasmáticas<sup>4,33,35</sup>.

Há outros estudos sugerindo que a inibição da proteína NiemannPick C1-like 1 (NPC1L1) seja um alvo terapêutico para redução da absorção intestinal do colesterol. A NPC1L1 é altamente expressa no intestino delgado, na superfície dos enterócitos, e é necessária para a absorção intestinal do colesterol pois promove a passagem desta molécula através da borda em escova. A inibição dessa proteína está relacionada com a inibição do colesterol. 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 inibe a NPC1L1<sup>1,36</sup>.

O uso de probióticos também está associado ao aumento na produção dos ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), em especial o butirato, acetato e propionato que possuem a capacidade de melhorar o metabolismo lipídico 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<sup>5,18,24,25</sup>.

**Figura 2:** Mecanismos biológicos pelos quais os probióticos atuam 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 RNA dos seus genes alvo, o FGF15, Osta, Ostβ e Ibabp; (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 HMG-CoA redutase, responsável pela biossíntese do colesterol hepático.

Os probióticos, principalmente os *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 potencialmente viável e segura devido à regulação dos níveis séricos de CT, LDL-c e TG, além do aumento no HDL-c, em um tempo que varia de 3 a 16 semanas de tratamento, a depender da linhagem utilizada, 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<sup>8,9,24</sup>. Ainda assim, há uma necessidade de mais estudos, visando a elucidação de linhagens, dosagens, forma de ingestão e tempo de tratamento específicos para a redução de cada uma das frações lipídicas, bem como os mecanismos de ação subjacentes.

#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A utilização dos probióticos no tratamento da dislipidemia mostra-se uma estratégia viável e promissora em virtude dos resultados apresentados. Entre as frações lipídicas que apresentam melhores resultados, estão o CT e o LDL-c em um período a partir de 3 semanas, entretanto, resultados mais expressivos foram observados entre 6 e 8 semanas de uso, e mantem seus efeitos diante do tempo da terapêutica, em especial para as linhagens representadas pelos filos *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* em indivíduos com dislipidemia avançada. Assim, este pode ser um coadjuvante no tratamento da dislipidemia, de forma a reduzir o risco de suas morbidades associadas.

No entanto, ainda permanece lacunas importantes no que tange aos 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 AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune Neto A et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose–2017. *Arq Bras de Cardiol*, v. 109, n. 2, p. 1-76, 2017.
2. Zhang M, Deng Q, Wang L, Huang Z, Zhou M, Li Y 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 HT, Izar M C, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, Fonseca FA et al. V Diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. *Arq Bras de Cardiol*, v. 101, n. 4, p. 1-20, 2013.
4. Jones ML, Martoni CJ, Parent M, Prakash S. 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, 2011.
5. Bernini LJ, Simão AN, Alfieri DF, Lozovoy MA, Souza CH, Dichi I 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 MS, Cavallini DC, Rossi EA. Efeitos do consumo de probióticos nos lípidos sanguíneos. *Alimentos e Nutrição Araraquara*, v. 19, n. 3, p. 351-360, 2008.
7. Pascale A, Marchesi N, Marelli C, Coppola A, Luzi L, Govoni S et al. Microbiota and metabolic diseases. *Endocrine*, p. 1-15, 2018.
8. Moraes AC, Silva IT, Pititto BA, Ferreira SR. Microbiota intestinal e risco cardiometabólico: mecanismos e modulação dietética. *Arq Bras Endocrinol Metab*, v. 58, p. 4, 2014.
9. Bueren AL, Saraf A, Martens EC, Dijkhuizen L. Differential metabolism of exopolysaccharides from probiotic *Lactobacilli* by the human gut symbiont *Bacteroides thetaiotaomicron*. *Applied and environmental microbiology*, v. 81, n. 12, p. 3973-3983, 2015.
10. Volynets V, Louis S, Pretz D, Lang L, Ostaff MJ, Wehkamp J et al. The function of the intestinal barrier and intestinal microbiome are differentially affected in mice fed a Western diet or drinking water

- supplemented with fructose, *The Journal of Nutrition*, Volume 147, Issue 5, May 1, 2017.
11. Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*, v. 489, n. 7415, p. 242, 2012
  12. Verdum FJ, Fuentes S, Jonge C, Zoetendal EG, Erbil R, Greve JW et al. Human intestinal microbiota composition is associated with local and systemic inflammation in obesity. *Obesity*, v. 21, n. 12, 2013.
  13. Liu TX, Niu GT, Zhang SY. Intestinal microbiota metabolism and atherosclerosis. *Chinese medical journal*, v. 128, n. 20, p. 2805, 2015.
  14. Baroutkoub A, Mehdi RZ, Beglarian R, Hassan J, Zahra S, Mohammad MS et al. Effects of probiotic yoghurt consumption on the serum cholesterol levels in hypercholesteromic cases in Shiraz, Southern Iran. *Scientific Research and Essays*, v. 5, n. 16, p. 2206-2209, 2010.
  15. Wang K, Yu X, Li Y, Guo Y, Ge L, Pu F 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. Ivey KL, Hodgson JM, Kerr DA, Thompson PL, Stojceski BP, Prince RL. 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.
  17. Ryan JJ, Hanes DA, Schafer MB, Mikolai J, Zwickey H. Effect of probiotic *Saccharomyces boulardii* on cholesterol and lipoprotein particles in hypercholesterolemic adults: an open, single arm pilot study. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, v. 21, n. 5, p. 288-293, 2015.
  18. Fuentes MC, Lajo T, Carrión JM, Cuñé J. 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, 2012.
  19. Jones ML, Martoni CJ, Prakash S. 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.
  20. Rerksuppaphol S, Rerksuppaphol L. 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.
21. Fuentes MC, Lajo T, Carrión JM, Cuñé J. A randomized clinical trial evaluating a proprietary mixture of *Lactobacillus plantarum* strains for lowering cholesterol. *Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism*, v. 9, n. 2, p. 125-135, 2016.
  22. Costabile A, Buttarazzi I, Kolida S, Quercia S, Baldini J, Swann JR et al. In vivo evaluation of the cholesterol lowering efficacy of *Lactobacillus plantarum* ECGC 13110402 in normal to slightly hypercholesterolemic adults. *PLoS one*, v. 12, n. 12, p. e0187964, 2017.
  23. Ataie-jafari A, Larijani B, Majd HA, Tahbaz F. 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.
  24. Sadrzadeh-Yeganeh H, Elmadfa I, Djazayeri A, Jalali M, Heshmat R, Chamary M. The effects of probiotic and conventional yoghurt on lipid profile in women. *British Journal of Nutrition*, v. 103, n. 12, p. 1778-1783, 2010.
  25. Ejtahed HS, Mohtadi-nia J, Homayouni-Rad A, Nifar M, Asghari-Jafarabadi A, Mofid V 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.
  26. Mohamadshahi M, Veissi H, Haidari F, Javid AZ, Mohammadi F, Shirbeigi E. 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 the Isfahan University of Medical Sciences*, 2014.
  27. Ogawa A, Kaddoka Y, Kato K, Shirouchi B, Sato M. *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.
  28. Shimizu M, Hashiguchi M, Shiga T, Tamura H, Mochizuki M. Meta-analysis: effects of probiotic supplementation on the lipid profile in normal to slightly hypercholesterolemic individuals. *PLoS One*, v. 10, n. 10, p. e0139795, 2015.

29. Briskey D, Heritage M, Jaskowski L, Peake J, Gobe G, Subramaniam VN 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.
30. Wang L, Guo MJ, Gao Q, Yang JF, Yang L, Pang XL et al. The effects of probiotics on total cholesterol: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine*, v. 97, n. 5, 2018.
31. Reis AS, Conceição LL, Rosa DD, Siqueira NP, Peluzio MC. Mechanisms responsible for the hypocholesterolaemic effect of regular consumption of probiotics. *Nutrition research reviews*, v. 30, n. 1, p. 36-49, 2016.
32. Degirolamo C, Rainaldi S, Bovenga S, Murzilli S, Moschetta A. 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.
33. Jones ML, Tomaro-Duchesneau C, Martoni CJ, Prakash S. 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.
34. Yoon H, Ju J, Kim H, Lee J, Park H, Ji Y 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.
35. Jones ML, Tomaro-Duchesneau C, Prakash S. The gut microbiome, probiotics, bile acids axis, and human health. *Trends in microbiology*, v. 22, n. 6, p. 306-308, 2014.
36. Huang Y, Zheng Y. The probiotic *Lactobacillus acidophilus* reduces cholesterol absorption through the down-regulation of Niemann-Pick C1-like 1 in Caco-2 cells. *British Journal of Nutrition*, v. 103, n. 4, p. 473-478, 2009.
37. Da Recomendação, Desenvolvimento. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA.

38. Pham MT, Rajic A, Greid JD, Sargento JM, Papadopoulos A, McEwen SA. A scoping review of scoping reviews: advancing the approach and enhancing the consistency. *Research synthesis methods*, v. 5, n. 4, p. 371-385, 2014.