

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**Suplementação com probióticos em biomarcadores de pacientes com riscos
cardiovasculares: uma revisão sistemática**

Macksuelle Regina Angst Guedes

**Dourados - MS
2024**

MACKSUELLE REGINA ANGST GUEDES

Suplementação com probióticos em biomarcadores de pacientes com riscos cardiovasculares: uma revisão sistemática

Área do CNPq: 4.01.01.10-0

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD), para obtenção do título de Doutora em Ciências da Saúde

Área de concentração: Farmacologia

Orientador: Prof. Dr. Pablo Christiano Barboza Lollo

Dourados - MS
2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP).

G924s Guedes, Macksuelle Regina Angst

Suplementação com probiótico em biomarcadores de pacientes com risco cardiovascular: uma revisão sistemática [recurso eletrônico] / Macksuelle Regina Angst Guedes. -- 2024.
Arquivo em formato pdf.

Orientador: PABLO CHRISTIANO BARBOZA LOLLO.

Tese (Doutorado em Ciências da Saúde)-Universidade Federal da Grande Dourados, 2024.

Disponível no Repositório Institucional da UFGD em:

<https://portal.ufgd.edu.br/setor/biblioteca/repositorio>

1. eixo intestino-corção. 2. microbiota. 3. nutracêutico. 4. cardiopatologia. 5. inflamação. I. Lollo, Pablo Christiano Barboza. II. Título.

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

©Direitos reservados. Permitido a reprodução parcial desde que citada a fonte.



ATA DA DEFESA DE TESE DE DOUTORADO APRESENTADA POR MACKSUELLE REGINA ANGST GUEDES, ALUNA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE, ÁREA DE CONCENTRAÇÃO "FARMACOLOGIA".

Aos vinte e um dias do mês de novembro do ano de dois mil e vinte e quatro, às quinze horas, em sessão pública, realizou-se na Universidade Federal da Grande Dourados, a Defesa de Tese de Doutorado intitulada **"Suplementação com probióticos em biomarcadores e parâmetros clínicos de pacientes com risco cardiovasculares: uma revisão sistemática"**, apresentada pela doutoranda Macksuelle Regina Angst Guedes, do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, à Banca Examinadora constituída pelos membros: Prof. Dr. Pablo Christiano Barboza Lollo/UFGD (presidente/orientador), Prof. Dr. Fabio Juliano Negrao/UFGD (membro titular interno), Prof.^a Dr.^a Flavia Andreia Marin/UFGD (membro titular externo), Prof.^a Dr.^a Karine de Cassia Freitas Gielow (membro titular externo), Prof. Dr. Luis Fernando Benitez Macorini/UNIGRAN (membro titular externo). Iniciados os trabalhos, a presidência deu a conhecer à candidata e aos integrantes da banca as normas a serem observadas na apresentação da Tese. Após a candidata ter apresentado a sua Tese, os componentes da Banca Examinadora fizeram suas arguições. Terminada a Defesa, a Banca Examinadora, em sessão secreta, passou aos trabalhos de julgamento, tendo sido a candidata considerada APROVADA. Nada mais havendo a tratar, lavrou-se a presente ata, que vai assinada pelos membros da Comissão Examinadora.

Dourados/MS, 21 de novembro de 2024.

Documento assinado digitalmente
gov.br PABLO CHRISTIANO BARBOZA LOLLO
Data: 21/11/2024 20:11:42-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Pablo Christiano Barboza Lollo
Presidente/orientador

Documento assinado digitalmente
gov.br FABIO JULIANO NEGRAO
Data: 22/11/2024 22:18:49-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Fabio Juliano Negrao
Membro Titular Interno

Documento assinado digitalmente
gov.br FLAVIA ANDREIA MARIN
Data: 26/11/2024 00:08:03-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof.^a Dr.^a Flavia Andreia Marin
Membro Titular Externo

Documento assinado digitalmente
gov.br KARINE DE CASSIA FREITAS GIELOW
Data: 24/11/2024 16:48:06-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof.^a Dr.^a Karine de Cassia Freitas Gielow
Membro Titular Externo

Luis
Fernando
Benitez
Macorini
Assinado digitalmente por Luis
Fernando Benitez Macorini
DN: C=BR, OU=Centro Universitário
da Grande Dourados, O=UNIGRAN,
CN=Luis Fernando Benitez Macorini,
E=biomedicina@unigran.br
Razão: Eu sou o autor deste
documento
Localização: sua localização de
assinatura aqui
Data: 2024.11.21 20:39:09-04'00'
Foxit PDF Reader Versão: 11.2.2

Prof. Dr. Luis Fernando Benitez Macorini
Membro Titular Externo

(PARA USO EXCLUSIVO DA PROPP)

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a Deus, meu refúgio e fortaleza.
Ao meu esposo Tiago, quem acreditou em mim e aos
meus filhos Joaquim e *in memorian*.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo privilégio de viver esse sonho. Pelas lições que me proporcionou durante esse tempo.

Ao meu esposo Tiago, homem de Deus, um companheiro e amigo, e que sonhou junto comigo. Aos meus pais Edegar e Marta e a minha irmã Mickaelle, obrigada por acreditarem. A família, pela confiança e expectativa.

Ao orientador, professor Pablo, sua empatia e humanidade me mantiveram até aqui, serei sempre grata pela participação que teve em minha formação. Ao Fred, sua positividade e encorajamento renderam frutos.

Ao Hospital Evangélico, a todos os profissionais e pacientes que nos ajudaram a crescer em conhecimento.

EPÍGRAFE

*“A coragem nem sempre ruge, algumas vezes é só uma
pequena voz que no fim do dia diz: eu vou tentar de
novo amanhã” – Mary Anne Radmacher*

LISTA DE ABREVIACÃO

AAA: Aneurisma da aorta abdominal
AIT: Ataque Isquêmico Transitório
ALT: Alanina aminotransferase
AST: Aspartato aminotransferase
AVC: Acidente Vascular Cerebral
DAC: Doença Arterial Coronariana
DAP: Doença Arterial Periférica
DCV: Doença Cardiovascular
ECR: Ensaios Clínicos Randomizados
HDL: Lipoproteína de Alta Densidade
HOMA-IR: *Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance*
HbA1c: Hemoglobina glicada A1c
IAM: Infarto Agudo do Miocárdio
IFN- γ : Interferon Gama
IL: Interleucina
LDL: Lipoproteína de Baixa Densidade
PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
RoB 2.0: Risk of Bias 2.0
SCFAs: Ácidos Graxos de Cadeia Curta
TMAO: Óxido de Trimetilamina
TNF- α : Fator de Necrose Tumoral Alfa
TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
UFC: Unidades Formadoras de Colônia

Suplementação com probióticos em biomarcadores de pacientes com riscos cardiovasculares: uma revisão sistemática

RESUMO

A elevada prevalência de doenças cardiovasculares (DCVs) acarreta consideráveis custos para as agências de saúde pública. Dado a necessidade de meios alternativos para prevenção e tratamento de DCVs e a possibilidade da suplementação com probiótico poder ser uma intervenção de baixo custo em fatores relacionados aos fatores de risco para DCVs, o presente estudo de revisão sistemática, tem como objetivo avaliar o efeito da suplementação com probiótico na modulação de marcadores de risco para DCVs. Este estudo seguiu as diretrizes delineadas na *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews* (PRISMA). A população incluiu indivíduos com doença cardiovascular ou com alto risco de desenvolvê-la; a intervenção incluiu a administração de probióticos; o "comparador" foi placebo ou controle adequado (veículo sem probiótico); o resultado foi alterações em biomarcadores relacionados a DCVs; e o design do estudo foi ensaios clínicos randomizados. A busca na literatura foi realizada nas bases bibliográficas Pubmed, Scopus, Web of Science e Cochrane Controlled Register of Trials com estudos publicados até 30 de julho de 2021. Três mil duzentos e cinquenta e dois (3.252) estudos foram identificados inicialmente e após seleção 14 ensaios clínicos randomizados foram incluídos na análise. As evidências sugerem efeitos neutro ou positivo da suplementação probiótica na composição do perfil lipídico e marcadores inflamatórios, assim como efeitos positivos em fatores indiretos relacionados às DCVs, como composição da microbiota, antropometria e metabolismo glicêmico. Pela quantidade reduzida de estudos, não foi possível uma síntese avaliando efeito de cepas específicas. Hipotetizamos que, a suplementação com probiótico possui uma assimetria benéfica e pode ter efeito terapêutico complementar em DCVs, com efeitos benéficos no perfil lipídico e metabólico, além de poder afetar positivamente marcadores inflamatórios. A heterogeneidade dos efeitos de cepas impede conclusões definitivas e orienta a necessidade de evidências mais robustas sobre o papel específico de cada cepa probiótica no contexto de DCVs.

Palavras-chave: Eixo Intestino-Coração, microbiota, nutracêutico, cardiopatologia, inflamação.

Of probiotic supplementation on biomarkers of patients with cardiovascular risks: a systematic review

ABSTRACT

The high prevalence of cardiovascular diseases (CVDs) entails considerable costs for public health agencies. Given the need for alternative means of preventing and treating CVDs and the possibility that probiotic supplementation could be a low-cost intervention in factors related to CVD risk factors, the present systematic review study, therefore, aims to evaluate the effect of probiotic supplementation in the modulation of risk markers for cardiovascular diseases. This study followed the guidelines outlined in the *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews* (PRISMA). The population included individuals with cardiovascular disease or at high risk of developing it; the Intervention included the administration of probiotics; the "Comparator" was placebo or adequate control (vehicle without probiotic); the outcome was changes in biomarkers related to CVDs; and the Study Design was Randomized Clinical Trials. The literature search was carried out in the Pubmed, Scopus, Web of Science and Cochrane Controlled Register of Trials bibliographic databases with studies published until July 30, 2021. Three thousand two hundred and fifty-two (3,252) studies were initially identified and after selection, 14 randomized clinical trials were included in the analysis. The evidence suggests neutral or positive effects of probiotic supplementation on the composition of the lipid profile and inflammatory markers, as well as positive effects on indirect factors related to CVDs, such as microbiota composition, anthropometry and glycemic metabolism. Due to the small number of studies, a synthesis evaluating the effect of specific strains was not possible. We hypothesize that probiotic supplementation has a beneficial asymmetry and may have a complementary therapeutic effect on CVDs, with beneficial effects on the lipid and metabolic profile, in addition to being able to positively affect inflammatory markers. The heterogeneity of the effects of strains prevents definitive conclusions and guides the need for more robust evidence on the specific role of each probiotic strain in the context of CVDs.

Keywords: Gut-Heart axis, microbiota, nutraceutical, cardiopathology, inflammation.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO DE LITERATURA	14
2.1 Doenças cardiovasculares	14
2.2 Fatores de risco estabelecidos para doenças cardiovasculares	17
2.3 Fatores de risco emergentes para doenças cardiovasculares	20
2.4 Microbiota intestinal	21
2.5 Probióticos	25
2.6 Probióticos e doenças cardiovasculares	31
3 OBJETIVOS	33
4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34
5 APÊNDICES	55
5.1 Artigo 1: Suplementação com probióticos em biomarcadores e parâmetros clínicos de pacientes com riscos cardiovasculares: uma revisão sistemática	56
6 CONCLUSÃO	95

1 INTRODUÇÃO

A alta prevalência de doenças cardiovasculares (DCV) é um problema de saúde global (Giraldo et al., 2021; A. Kumar et al., 2022; Lamelas et al., 2017). O conceito "doença cardiovascular" é usado para agrupar diversas condições que afetam o coração e os vasos sanguíneos (Alzaid et al., 2014; Giraldo et al., 2021; Roth et al., 2020).

As DCV afetam cerca de meio bilhão de pessoas (WHF, 2023). Em 2021, as mortes por doenças cardiovasculares ultrapassaram 20 milhões em todo o mundo, superando a média de 17,9 milhões dos anos anteriores e representando quase um terço do total de mortes (OMS, 2023; WHF, 2023). Estudos projetam que a inclinação dos custos de saúde atrelados às DCV tripliquem até 2030, refletindo o envelhecimento da população e as tendências demográficas atuais (Giraldo et al., 2021; Heidenreich et al., 2011)

Por essa razão, há uma ênfase crescente em programas de educação, políticas públicas e estratégias individuais voltadas para a redução de fatores de risco (Mistry et al., 2022). Dentre os principais fatores de risco para DCV estão o tabagismo, hipertensão arterial, colesterol elevado, obesidade, inatividade física, diabetes e alimentação inadequada. Além dos fatores de risco amplamente estudados, novas associações causais estão sendo estudadas como potencial foco de prevenção e tratamento de DCV (Kundu & Kundu, 2022; Mistry et al., 2022).

A disbiose da microbiota intestinal tem sido reconhecida como um novo fator de risco para DCV (D. Kumar et al., 2021; Singh et al., 2023). Esse interesse é impulsionado pela quantidade crescente de evidências que sugerem que desequilíbrios na microbiota intestinal estão relacionados a alguns dos fatores de risco clássicos para DCV, como idade avançada, inflamação sistêmica, resistência à insulina, obesidade e dislipidemia (Singh et al., 2023). A interconexão entre disbiose e fatores de risco para DCV parece comportar-se de maneira bidirecional, onde a existência destes quadros relacionam-se com disbioses, e as disbioses parecem promover e agravar tais quadros (D. Kumar et al., 2021; Singh et al., 2023).

Para a manutenção do equilíbrio saudável da microbiota intestinal, a suplementação com probióticos tem sido sugerida como intervenção (López-Moreno et al., 2020; Y. Zheng et al., 2023). Probióticos são definidos como microorganismos vivos benéficos que têm o potencial de restaurar a composição saudável da microbiota intestinal (Ducatelle et al., 2015; Kiouisi et al., 2019). Esta abordagem baseia-se na ideia de que os probióticos podem influenciar positivamente fatores relacionados às DCV (Kiouisi et al., 2019), com o restabelecimento da homeostase pela reversão da disbiose, espera-se a redução de marcadores inflamatórios,

melhoria no perfil lipídico e fortalecimento da barreira intestinal (Ding et al., 2021; Kazemi et al., 2020; H. J. Zheng et al., 2021; Y. Zheng et al., 2023).

Dado a necessidade de meios para prevenção e tratamento de DCV e a possibilidade da suplementação com probiótico poder ser uma intervenção complementar de baixo custo em relação ao tratamento convencional com possibilidade de fornecer uma melhora direta e indireta para DCVs, o presente estudo de revisão sistemática tem o objetivo de avaliar o efeito da suplementação com probiótico na modulação de marcadores de risco para DCV. Este estudo envolve indivíduos diagnosticados com DCV preexistentes ou que apresentam alto risco de desenvolvê-las. Os desfechos de interesse incluirão alterações nos marcadores inflamatórios, perfil lipídico e parâmetros de glicose e insulina, além da integridade da barreira intestinal. A metodologia adotada envolveu um processo ordenado de leitura, seleção, análise e síntese de ensaios clínicos randomizados que avaliaram o efeito específico de uma intervenção com probiótico em marcadores de risco cardiovascular.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Doenças cardiovasculares

Doença cardiovascular (DCV) é um termo usado para definir uma série de doenças que afetam o coração e os vasos sanguíneos. Estas incluem hipertensão (pressão arterial elevada), doença arterial coronariana (ataque cardíaco), doença cerebrovascular (acidente vascular cerebral), insuficiência cardíaca e outras doenças cardíacas (Alzaid et al., 2014; Gaidai et al., 2023; Giraldo et al., 2021; Roth et al., 2020).

As DCV são condições prevalentes e comuns em populações de diferentes países, afetando principalmente idosos, ou seja, pessoas com idade acima dos 60 anos (Gaidai et al., 2023; OPAS, 2022). A DCV foi a principal causa de morte no mundo em 2021, com quatro em cada cinco mortes por DCV ocorrendo em países de baixa e média renda. De forma quantitativa, mais de meio bilhão de pessoas em todo o mundo continuam afetadas por doenças cardiovasculares, com as 20,5 milhões de mortes em 2021 representando quase um terço de todas as mortes em nível mundial (WHF, 2023).

Como categoria diagnóstica, DCV inclui classicamente quatro áreas segmentadas (Shafter et al., 2021), porém fortemente intercorrelacionadas da perspectiva fisiológica:

- Doença arterial coronariana (DAC), manifestada por infarto do miocárdio (IM), angina *pectoris* e morte coronariana;
- Doença cerebrovascular, manifestada por acidente vascular cerebral e ataque isquêmico transitório;
- Doença arterial periférica, manifestada por claudicação intermitente;
- Aterosclerose aórtica e aneurisma aórtico torácico ou abdominal.

Cientificamente, a definição consensual de infarto agudo do miocárdio (IAM) é utilizada quando há lesão miocárdica aguda com evidência clínica de isquemia miocárdica, essa forma visa enfatizar a distinção entre lesões isquêmicas e não isquêmicas (Sandoval et al., 2020).

Para o diagnóstico de IAM, são necessários vários critérios, incluindo o aumento e/ou queda da troponina cardíaca circulante, com pelo menos um valor acima do limite superior de referência do percentil (Sandoval et al., 2020). As alterações da compreensão da definição

sofreram mudanças significativas aos longos dos anos, a última atualização da definição universal de IAM inclui a categorização de lesão miocárdica, que se refere a qualquer elevação da troponina cardíaca acima do 99º percentil, independentemente dos mecanismos isquêmicos ou não isquêmicos, assim como foram estabelecidos cinco subtipos de infarto do miocárdio, com base em diferentes mecanismos patofisiológicos (Sandoval et al., 2020; Thygesen et al., 2018).

Devido a controvérsias e desafios na aplicação da classificação atual, novas definições foram propostas (Thygesen et al., 2018). Taggart et al. (2023) sugerem que existem diferentes mecanismos de infarto do miocárdio, cada um com implicações distintas no tratamento. Eles propõem uma classificação clínica alternativa que reconhece que o infarto do miocárdio pode ocorrer de três maneiras principais: espontaneamente, como secundário a outra condição aguda, ou como complicação de procedimentos, como intervenções percutâneas ou cirurgias cardíacas.

Angina é o termo utilizado quando acredita-se que o desconforto no peito é atribuível à isquemia miocárdica (Baggiano et al., 2020). Em pacientes com isquemia miocárdica, o desconforto torácico é frequentemente, mas não sempre, presente. Outros sintomas associados à isquemia, como falta de ar por esforço, náusea, sudorese e fadiga, podem estar presentes e foram denominados 'equivalente anginoso' (Baggiano et al., 2020; Bansal & Chetan, 2022; Khan et al., 2023).

A morte coronariana é definida como um evento fatal causado por uma disfunção grave das artérias coronárias, geralmente atribuída ao IAM cuja causa primária é a DAC. A DAC ocorre quando as artérias coronárias estreitam-se ou são bloqueadas pelo acúmulo de placas de ateroma, levando à redução do fluxo sanguíneo para o músculo cardíaco e, conseqüentemente, ao infarto (Shao et al., 2020). Esse bloqueio pode causar um IAM, danificando ou matando uma seção do músculo cardíaco devido à falta de oxigênio, e, caso o IAM seja grave ou não receber intervenção médica a tempo, pode resultar em morte coronariana (Leancă et al., 2022; Shao et al., 2020).

Assim como o IAM, o acidente vascular cerebral (AVC) representa uma manifestação crítica das doenças cardiovasculares (Bao et al., 2022; G. Giannopoulos et al., 2021). O AVC é definido como um déficit neurológico focal de início súbito, com sintomas que duram mais de 24 horas ou resultam em morte antes de 24 horas, geralmente devido a uma causa vascular (Brooks, 2022).

O AVC é caracterizado pelo rápido desenvolvimento de sinais clínicos de distúrbio focal (ou global) da função cerebral, com sintomas que duram 24 horas ou mais ou levam à morte,

sem outra causa aparente além da origem vascular (Bao et al., 2022; Brooks, 2022). O sistema de classificação Trial of Org 10172 em Tratamento de AVC Agudo (TOAST) é amplamente utilizado para categorizar a isquemia cerebral em cinco subtipos principais: aterosclerose de artéria grande, cardioembólico, oclusão de pequeno vaso, AVC de outra etiologia determinada e AVC de etiologia indeterminada (Amalia, 2023; Simonsen et al., 2022). O ataque isquêmico transitório (AIT) é um episódio breve de disfunção neurológica focal devido à isquemia cerebral, sem infarto cerebral permanente e tradicionalmente, a definição inclui uma duração inferior a 24 horas (Albers et al., 2002; Vacca, 2014).

As outras duas grandes categorias diagnóstica de DCV são doença arterial periférica e aterosclerose aórtica (Shafter et al., 2021). A doença arterial periférica (DAP) é caracterizada pela estenose ou oclusão das artérias dos membros inferiores, resultando em um problema de saúde pública global devido à sua alta prevalência e associação com resultados adversos como declínio funcional, imobilidade, e eventos cardiovasculares (Leeper et al., 2012; Yale et al., 2021). A DAP pode resultar em claudicação intermitente (dor ao caminhar), isquemia crítica dos membros (dor em repouso, úlceras ou gangrena), e está associada a um risco aumentado de eventos cardiovasculares adversos, como infarto do miocárdio e AVC (Bonaca et al., 2021; Patel et al., 2021; Yale et al., 2021). Pacientes com DAP têm uma alta prevalência de eventos cardiovasculares adversos e mortalidade, especialmente após intervenções (Bonaca et al., 2021; S. Giannopoulos & Armstrong, 2021).

A aterosclerose aórtica é definida como uma doença crônica inflamatória caracterizada pelo acúmulo de placas nas paredes da aorta, levando ao endurecimento e espessamento da artéria (Williams et al., 2020). Esse processo é impulsionado pela infiltração de macrófagos, acúmulo de lipídios, ativação de células endoteliais e síntese de matriz extracelular por células musculares lisas vasculares (Takahashi, 2021). As placas ateroscleróticas aórticas são comuns em pacientes com DAC e em indivíduos mais velhos, e estão associadas a um aumento significativo no risco de embolia, especialmente se as placas forem móveis e/ou protuberantes, com mais de 4 mm de espessura (Asenbaum et al., 2020; Otsuka et al., 2021).

O aneurisma da aorta é uma condição grave, caracterizada pela dilatação progressiva da aorta e enfraquecimento das paredes deste vaso sanguíneo (Nienaber & Lachat, 2021). Frequentemente, passa despercebido até ser detectado incidentalmente em exames de imagem ou, em casos mais graves, até a sua ruptura, que é um evento catastrófico com taxa de mortalidade entre 50% e 80% (H. Wu et al., 2023). Os aneurismas aórticos são categorizados em duas classes, baseadas na localização anatômica: aneurisma da aorta torácica (TAA),

localizado acima do diafragma, e aneurisma da aorta abdominal (AAA), situado abaixo do diafragma (Nienaber & Lachat, 2021; H. Wu et al., 2023).

Apesar de algumas semelhanças etiológicas, como inflamação e degeneração da matriz extracelular, eles diferem significativamente em aspectos como prevalência, padrões genéticos e genes de suscetibilidade (Nienaber & Lachat, 2021; H. Wu et al., 2023). AAAs são mais comuns, afetando cerca de 4% a 7% dos homens acima de 65 anos e 1% a 2% das mulheres, enquanto a prevalência de TAAs é de aproximadamente 1% da população em geral. Notavelmente, cerca de 20% a 25% dos pacientes com TAA possuem histórico familiar de aneurismas, muitos dos quais exibem um padrão de herança autossômico dominante, exemplificado pela síndrome de Marfan devido a mutações no gene FBN1. Em contraste, os AAAs geralmente não apresentam essa tendência hereditária (Nienaber & Lachat, 2021; H. Wu et al., 2023).

2.2 Fatores de risco estabelecidos para doenças cardiovasculares

Fatores de risco no contexto de DCV são características ou condições que aumentam a probabilidade de desenvolvimento dessas doenças. Geralmente, esses fatores de risco são classificados em três categorias: modificáveis, não modificáveis e emergentes (Buziashvili et al., 2023; Cimmino et al., 2023). Dentre os fatores modificáveis, os cinco principais para DCV são a pressão sanguínea elevada, níveis de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e de alta densidade (HDL), intolerância à glicose e tabagismo (Buziashvili et al., 2023; Shaya et al., 2022; Yusuf et al., 2020).

Fatores de risco modificáveis são responsáveis por mais de 50% dos eventos cardiovasculares e até 90% dos eventos de doença coronariana (Global Cardiovascular Risk Consortium et al., 2023). Segundo um estudo de coorte prospectivo realizado por Yusuf et al. (2020), aproximadamente 70% dos casos de doenças cardiovasculares e mortes na população estudada foram atribuídos a fatores de risco modificáveis, com fatores metabólicos como hipertensão sendo os mais predominantes, e comportamentais, como tabagismo, contribuindo significativamente para as mortes. Estudos demonstram que a frequência de eventos cardíacos adversos aumentam com o número de fatores de risco cardiovascular presentes, e a ausência de tais fatores está associada a uma menor mortalidade e melhor sobrevida (Cimmino et al., 2023; Miao et al., 2020; Yusuf et al., 2020; Zeitouni et al., 2020).

Características relacionadas ao estilo de vida, como tabagismo, dieta inadequada, sedentarismo e uso nocivo de álcool, são fatores de risco comportamentais primários associados às DCV (Gakidou et al., 2017; Katzmarzyk et al., 2020; Yaneva, 2023). O tabagismo tem uma relação estabelecida com o aumento do risco de DCV devido aos seus efeitos adversos sobre a saúde vascular e a coagulação sanguínea (Gakidou et al., 2017). Uma dieta inadequada, especialmente rica em gorduras saturadas e baixa em frutas e vegetais, aumenta significativamente o risco de DCV (Chareonrungrueangchai et al., 2020).

O sedentarismo e a inatividade física estão fortemente associados ao aumento do risco de DCV, sendo que a substituição de comportamentos sedentários por atividades físicas de qualquer intensidade é um fator protetivo para a saúde cardiovascular (Katzmarzyk et al., 2020). O uso nocivo de álcool também contribui para o risco cardiovascular, particularmente devido o aumento da pressão arterial e danos ao músculo cardíaco (Yaneva, 2023).

Fatores modificáveis como padrão alimentar e sedentarismo, podem causar o desenvolvimento de distúrbios no metabolismo de lipoproteínas, como níveis elevados de colesterol total, LDL elevado, HDL reduzido e triglicerídeos altos, têm um papel significativo no aumento do risco de DCV (Gomez-Delgado et al., 2021; B. Kumar et al., 2023). Isso ocorre principalmente por causa de sua relação com a formação de placas ateroscleróticas, que são fortemente correlacionadas a eventos cardíacos adversos (Duarte Lau & Giugliano, 2022). O colesterol total, que compreende LDL, HDL e VLDL (lipoproteína de muito baixa densidade), pode indicar uma maior quantidade de LDL e VLDL (Jung et al., 2022; van der Sluis et al., 2020).

Alterações no metabolismo lipídico também podem ocorrer, resultando em dislipidemia e a tríade lipídica característica: níveis elevados de triglicerídeos, níveis reduzidos de HDL e presença de LDL (Hirano, 2018). Estes fatores, juntamente com a disfunção endotelial, contribuem para a formação de placas ateroscleróticas (Sazaki et al., 2023). As LDLs são partículas plasmáticas que contêm um núcleo lipídico hidrofóbico circundado por uma monocamada de lipídios polares e apoproteínas (Acuña-Aravena & Cohen, 2020). Produzidas e secretadas pelo fígado (como VLDL) ou pelo intestino (como quilomícrons), elas solubilizam lipídios no plasma e regulam sua movimentação para dentro e fora das células e tecidos (Behbodikhah et al., 2021; Duarte Lau & Giugliano, 2022; Kumari et al., 2021). A LDL é a principal transportadora de colesterol no soro, fornecendo colesterol para tecidos extra-hepáticos (Sato, 2020; Xu et al., 2020).

Distúrbios no perfil lipídico e metabólico de forma crônica, pode levar ao acometimento de síndrome metabólica (SM). SM é caracterizada por um conjunto de fatores de risco vasculares, incluindo resistência à insulina, hipertensão, obesidade abdominal, comprometimento do metabolismo da glicose e dislipidemia (Chalasani & Bodepudi, 2022; Silveira Rossi et al., 2022). Esses fatores de risco são decorrentes de um estado pró-inflamatório, estresse oxidativo, disfunção hemodinâmica e isquemia, que modulam significativamente o risco de DCV (Silveira Rossi et al., 2022).

A resistência à insulina (RI), por exemplo, ocorre quando os receptores de insulina não respondem adequadamente à presença do hormônio (Ormazabal et al., 2018). Essa condição é caracterizada por uma resposta reduzida dos tecidos à insulina, resultando em dificuldades na absorção e utilização da glicose, síntese de glicogênio diminuída, e uma menor capacidade de inibir a oxidação de gorduras (Kosmas et al., 2023). A RI pode causar desequilíbrios no metabolismo da glicose, levando a hiperglicemia crônica, estresse oxidativo, resposta inflamatória crônica e danos celulares (Kosmas et al., 2023; Ormazabal et al., 2018).

A relação entre inflamação e DCV é bem estabelecida na comunidade científica (Alfaddagh et al., 2020; Henein et al., 2022). Marcadores de inflamação como a proteína C-reativa (PCR) (Denegri & Boriani, 2021) e a interleucina-6 (IL-6) (Libby, 2021) fornecem informações sobre a atividade inflamatória no corpo, influenciando o desenvolvimento e progressão de DCV (Alfaddagh et al., 2020; Henein et al., 2022). A PCR, produzida pelo fígado em resposta à inflamação, e níveis elevados de IL-6, uma citocina importante na resposta inflamatória, estão associados a um maior risco de DCV (Arnold et al., 2021; Stoner et al., 2013).

Fatores como idade e sexo também são relevantes para a avaliação do risco cardiovascular (Dei Cas et al., 2023; Olesen et al., 2023). O risco aumenta com a idade, especialmente após os 60 anos, devido à deterioração da funcionalidade cardiovascular (Gong et al., 2020). Além disso, fatores hormonais e comportamentais têm sido associados a um maior risco para homens em comparação com mulheres (Kundu & Kundu, 2022), assim como histórico genético/familiar (Chacko et al., 2020). A história familiar é um fator de risco independente para doença coronariana, especialmente quando trata-se da aterosclerose ou morte por DCV em um parente de primeiro grau (pai, mãe, irmão ou irmã) antes dos 55 anos em homens ou 65 anos em mulheres, o que indica um histórico familiar significativo de aterosclerose precoce (Chacko et al., 2020; Wahrenberg et al., 2021).

Uma definição mais abrangente de histórico familiar significativo de DCV pode incluir casos em parentes de primeiro grau de qualquer idade, ou outras manifestações de aterosclerose além de infarto do miocárdio ou morte por doença coronariana, como AVC, ataque isquêmico transitório, doença coronariana que requer revascularização na ausência de infarto do miocárdio, doença arterial periférica e aneurisma aórtico abdominal (Chacko et al., 2020).

A hipertensão é um dos fatores de risco mais importantes para uma variedade de DCV, incluindo doenças coronárias, hipertrofia do ventrículo esquerdo, valvulopatias, arritmias (como fibrilação atrial), derrame e insuficiência renal (Aronow, 2020; Halle et al., 2020), demonstrando uma relação direta e independente entre a pressão arterial e a ocorrência de eventos cardiovasculares significativos, (Aronow, 2020). Por outro lado, a pressão sistólica isolada, ou seja, alta pressão sistólica com diastólica normal ou baixa, está particularmente associada a um risco cardiovascular elevado e é sintoma de algumas patologias, como a doença renal crônica (Aronow, 2020; Halle et al., 2020).

Além dos fatores de risco tradicionais, outros elementos menos comuns, mas igualmente significativos, também aumentam o risco cardiovascular, isso inclui as doenças infecto contagiosas, que apresenta uma maior prevalência de doença coronariana e infarto do miocárdio, mesmo considerando a presença de fatores de risco convencionais (So-Armah et al., 2020). A exposição à radiação mediastinal, comum em tratamentos de câncer, e a presença de microalbuminúria, que indica um risco elevado para complicações cardiovasculares e piora na função renal, também são fatores contribuintes (Bielopolski et al., 2021; Buglione et al., 2021; So-Armah et al., 2020)

2.3 Fatores de risco emergentes para doenças cardiovasculares

Além dos fatores de risco clássicos para DCV, têm sido propostos fatores emergentes associados ao desenvolvimento dessas condições. Por exemplo, a espessura intima-média arterial tem sido associada ao processo aterosclerótico, sendo diretamente relacionada a outros fatores de risco cardiovasculares clássicos (Afridi et al., 2022; Willeit et al., 2020).

A rigidez arterial, medida como a velocidade da onda de pulso aórtica, e o grau de calcificação arterial, avaliado como depósitos de cálcio em artérias extracoronárias, também têm sido adotados como preditores de risco para DCV (Boutouyrie et al., 2021). A calcificação do arco aórtico, associada a um maior risco de DCV e mortalidade total, assim como a

calcificação da aorta abdominal e das artérias renais, mamárias e coronárias, também são consideradas (Tian et al., 2022).

Pessoas assintomáticas com anormalidades no eletrocardiograma (ECG) de repouso, como depressão do segmento ST, inversão da onda T, hipertrofia ou dilatação ventricular esquerda (HVE) e contrações ventriculares prematuras, têm um risco significativamente aumentado, de 2 a 10 vezes, de doença coronariana em comparação com aquelas com um ECG normal (Bauer, 2012).

Há um aumento do risco cardiovascular associado à hipertrofia ventricular esquerda, que por sua vez está relacionada a fatores clássicos como hipertensão e idade, além de disfunção endotelial induzida por dislipidemia e estresse oxidativo, comumente associada à aterosclerose (Çetin et al., 2020). Outras associações incluem dimetilarginina assimétrica, alta frequência cardíaca em repouso e durante o exercício, e calibre dos vasos retinianos (Pan et al., 2020; Rosner et al., 2021; Ye et al., 2021).

Doenças autoimunes e condições inflamatórias crônicas também elevam o risco de DCV. A deficiência de andrógenos está associada ao desenvolvimento subsequente de síndrome metabólica, diabetes mellitus e níveis elevados de proteína C-reativa (Gelfand et al., 2022; Jones, 2010). Doenças infecciosas agudas, como *Chlamydia pneumoniae*, citomegalovírus e *Helicobacter pylori*, também têm sido implicadas na patogênese da aterosclerose (Khoshbayan et al., 2021; Szwed et al., 2021; Zhu & Liu, 2020).

A doença hepática gordurosa não alcoólica, frequentemente associada à obesidade, diabetes mellitus tipo 2 e hiperlipidemia, tem sido relacionada a um risco aumentado de DCV (Byrne & Targher, 2022). Anormalidades no sono, incluindo excesso ou falta, e principalmente a apneia obstrutiva do sono, estão associadas a um risco aumentado de DAC, arritmias cardíacas, hipertensão sistêmica e hipertensão pulmonar (André et al., 2020; Javadi et al., 2014; Li & Ren, 2022).

2.4 Microbiota intestinal

O intestino humano é uma das maiores interfaces de contato entre hospedeiro, ambiente e antígenos (Thursby & Juge, 2017). Com dimensões estimadas entre 250-400 m², esse sistema processa cerca de 60 toneladas de alimentos, juntamente com uma grande quantidade de microrganismos ambientais. A microbiota intestinal é um aglomerado de microrganismos de diferentes espécies que habitam o trato digestivo dos animais (Bäckhed et al., 2005; Neish,

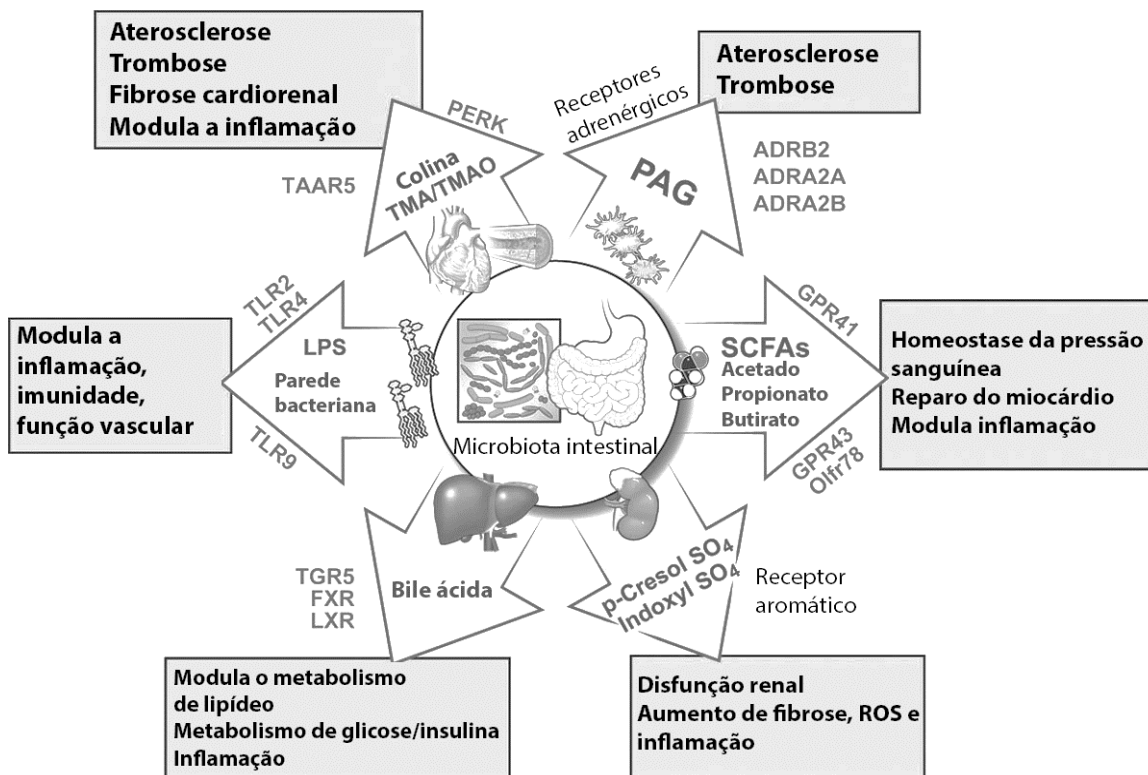
2009; Thursby & Juge, 2017). A relação de mutualismo entre humano e microbiota oferece uma série de benefícios ao hospedeiro (Sender et al., 2016).

Devido ao papel que a microbiota exerce na homeostase do organismo humano alterações negativas no conjunto dessas populações (disbiose) impactarão negativamente o estado de saúde do hospedeiro. Disbiose na microbiota intestinal já é associada à patogênese de distúrbios intestinais e extra-intestinais, como obesidade e outras doenças metabólicas relacionadas, doença inflamatória intestinal, esteato-hepatite não alcoólica e DCV como aterosclerose, hipertensão, insuficiência cardíaca, doença renal crônica. O impacto da disbiose das bactérias intestinais na etiologia de DCV tem atraído a atenção da comunidade médica e científica (Tang et al., 2017; Yoshida et al., 2018).

Estudos indicam que a microbiota pode ter um papel tanto indireto quanto direto na modulação do risco de DCV (Murphy et al., 2021; Ottosson et al., 2020; Ricciardi et al., 2023; Xu et al., 2020). Isso ocorre devido à capacidade desses microrganismos de metabolizar compostos presentes nos alimentos, produzindo substâncias que podem tanto contribuir para a formação de aterosclerose quanto proteger contra ela (Witkowski et al., 2020).

Por exemplo, certas cepas bacterianas, estimuladas pela inclusão de prebióticos na dieta, podem influenciar a aterogênese (Ricciardi et al., 2023). Essa interação entre dieta e microbiota é bidirecional: a dieta afeta a microbiota, que, por sua vez, produz metabolitos com efeitos na saúde e na metabolização dos alimentos (Murphy et al., 2021; Scarmozzino et al., 2020).

Figura 1: Relação entre as interações de metabólitos da microbiota e suas relações com doenças cardiovasculares



Legenda: ADRA (receptor adrenérgico alfa). ADRB (o receptor beta adrenérgico). FXR (receptor de farnesol X). GPR (receptor acoplado à proteína G). LPS (lipopolissacarídeo); LXR (receptor X do fígado). Olfr (receptor olfativo). PAG (fenilacetilglutamina). PERK (quinase de retículo endoplasmático semelhante a proteína quinase R). ROS (espécies reativas de oxigênio). SCFA (ácido graxo de cadeia curta) TAAR (receptor associado a amina de traço). TGR (receptor acoplado à proteína G de takeda). TLR (receptor Toll-like). TMA (trimetilamina). TMAO (N-óxido de trimetilamina). Fonte: traduzida e adaptada de Witkowski; Weeks; Hazen (2020).

O intestino humano abriga uma vasta comunidade de microorganismos, especialmente em relação de simbiose, com efeito na regulação de várias funções fisiológicas (Schoeler & Caesar, 2019; Sommer & Bäckhed, 2013; J. Wang et al., 2023). As alterações na microbiota, conhecidas como disbiose intestinal, facilitam o desenvolvimento e progressão de diversas doenças, inclusive cardiovasculares (Hand et al., 2016; Scarmozzino et al., 2020), por intensificar os fatores de risco para DCV (Novakovic et al., 2020).

Fatores como envelhecimento, obesidade, padrões dietéticos e estilo de vida sedentário podem alterar essa homeostase, causando disbioses associadas à inflamação intestinal e à redução da integridade da barreira intestinal. Isso aumenta os níveis circulantes de componentes bacterianos e metabólitos microbianos, incluindo trimetilamina-N-óxido, que podem facilitar o desenvolvimento de DCV (Hand et al., 2016; Novakovic et al., 2020; J. Wang et al., 2023). (Figura 1).

A microbiota intestinal humano hospeda cerca de 1000 espécies microbianas, formando um metagenoma que excede o genoma humano (Riccio & Rossano, 2020; Sommer & Bäckhed, 2013). Cerca de 90% do microbioma intestinal é composto pelos filos Bacteroidetes e Firmicutes, seguidos por Actinobacteria, Cyanobacteria, Fusobacteria, Proteobacteria e Verrucomicrobia (Syromyatnikov et al., 2022). O desenvolvimento da microbiota intestinal é influenciado desde o nascimento por múltiplos fatores, incluindo o genoma do hospedeiro, via de parto, a região geográfica, o estilo de vida, a dieta, doenças e exposição a antibióticos (Hand et al., 2016; Novakovic et al., 2020; J. Wang et al., 2023).

Um estudo demonstrou que um transplante microbiano entre indivíduos pode transferir configurações patológicas como obesidade e resistência a insulina por exemplo, quando um receptor saudável recebe um transplante fecal disbiótico (Turnbaugh et al., 2006). O estudo de Turnbaugh et al. (2006) demonstrou que a microbiota intestinal associada à obesidade possui uma maior capacidade de extrair energia da dieta. Além disso, a transferência dessa microbiota para camundongos livres de germes resultou em um aumento significativo da gordura corporal nos receptores, mesmo sem alteração na ingestão alimentar. Esses achados indicam que a composição microbiana do intestino pode influenciar diretamente o balanço energético e contribuir para o desenvolvimento da obesidade

A relação simbiótica entre hospedeiro e microbiota é fundamental tanto para pessoas saudáveis quanto para doentes, protegendo contra danos às células epiteliais e patógenos, regulando o metabolismo de gorduras, influenciando a absorção de nutrientes e otimizando a digestão (Fan & Pedersen, 2021; Riccio & Rossano, 2020; Sommer & Bäckhed, 2013). A introdução contínua de componentes do microbioma na corrente sanguínea afeta o sistema imunológico, que também modifica a microbiota intestinal (Bäumler & Sperandio, 2016; Murphy et al., 2021; Rajilić-Stojanović, 2013).

Na aterosclerose, por exemplo, vários microrganismos, incluindo *Chlamydia pneumoniae*, *Porphyromonas gingivalis*, *Helicobacter pylori* e diversos vírus, parecem estar relacionados à intensificação dos fatores de risco (Razeghian-Jahromi et al., 2022). As infecções podem contribuir para a aterosclerose diretamente, afetando a parede dos vasos sanguíneos, ou indiretamente, por meio da produção de mediadores inflamatórios sistêmicos (Khoshbayan et al., 2021; Zhang et al., 2021). Mais de 50 espécies de DNA bacteriano foram identificadas em placas ateroscleróticas (Lindskog Jonsson et al., 2017). Esses microrganismos contribuem para a aterosclerose principalmente pela produção de citocinas inflamatórias, e

estudos sugerem que a 'carga patogênica' geral é um fator importante na aterogênese e em outras DCV (Al Bander et al., 2020; Novakovic et al., 2020).

2.5 Probióticos

Probióticos podem ser entendidos como 'microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem um benefício à saúde do hospedeiro' (Borchers et al., 2009; Hill et al., 2014). Esses microrganismos, que consistem principalmente de bactérias, mas também incluem leveduras, estão naturalmente presentes em alimentos fermentados, podem ser adicionados a outros produtos alimentícios e estão disponíveis como suplementos dietéticos (Asgari et al., 2020).

Há também os prebióticos, que são tipicamente carboidratos complexos (como inulina e fruto-oligossacarídeos) que microrganismos no trato gastrointestinal usam como combustível metabólico (Jackson et al., 2023; Mitmesser & Combs, 2017; Salazar et al., 2015). Produtos comerciais contendo tanto açúcares prebióticos quanto organismos probióticos são frequentemente chamados de simbióticos (Gomez Quintero et al., 2022; Sasikala et al., 2018). Além disso, produtos que contêm microrganismos mortos e aqueles feitos por microrganismos (como proteínas, polissacarídeos, nucleotídeos e peptídeos) não são, por definição, probiótico (Gomez Quintero et al., 2022).

A administração de probióticos tem como objetivo uma influência positiva na microbiota intestinal (Wieërs et al., 2020; Zhao et al., 2021). É teoricamente esperado que probióticos possam colonizar de forma transitória a mucosa intestinal humana em padrões altamente individualizados, dependendo da microbiota de base, da cepa do probiótico e da região do trato gastrointestinal, de modo a competir com filos e gêneros menos benéficos, reduzindo sua influência na saúde do hospedeiro (Bodke & Jogdand, 2022; Mazziotta et al., 2023).

Os probióticos também exercem efeitos na saúde por meio de mecanismos inespecíficos, específicos de espécies e específicos de cepas (Bodke & Jogdand, 2022; Hill et al., 2014; Mazziotta et al., 2023). Os mecanismos inespecíficos variam amplamente entre cepas, espécies ou até gêneros de suplementos probióticos comumente usados. Esses mecanismos incluem a inibição do crescimento de microrganismos patogênicos no trato gastrointestinal (promovendo resistência à colonização, melhorando o trânsito intestinal ou ajudando a

normalizar uma microbiota perturbada), a produção de metabólitos bioativos (por exemplo, ácidos graxos de cadeia curta) e a redução do pH luminal no cólon (Plaza-Diaz et al., 2019).

Mecanismos específicos de espécies podem incluir a síntese de vitaminas, o reforço da barreira intestinal, o metabolismo de sais biliares, a atividade enzimática e a neutralização de toxinas. Mecanismos específicos de cepas, que são raros e usados por apenas algumas cepas de uma determinada espécie, incluem a produção de citocinas, a imunomodulação e efeitos nos sistemas endócrino e nervoso (Galdeano et al., 2009; Ma et al., 2023; Plaza-Diaz et al., 2019).

O uso de probióticos na prática clínica e em pesquisas científicas exige uma compreensão detalhada dos efeitos específicos de cada espécie e cepa bacteriana. Evidências crescentes indicam que os benefícios associados aos probióticos são altamente dependentes da cepa utilizada, sendo inadequado generalizar os efeitos entre diferentes probióticos. (Cantero et al., 2022; Fong et al., 2022; Ma et al., 2023; Sniffen et al., 2018). Além disso, o agrupamento de dados provenientes de estudos que utilizam tipos variados de probióticos pode levar a interpretações equivocadas tanto sobre sua eficácia quanto sobre sua segurança. Esta prática não só mascara as diferenças significativas entre os efeitos de cepas específicas, mas também pode comprometer a validade das conclusões científicas, dificultando a aplicação de recomendações baseadas em evidências na prática clínica. (Cantero et al., 2022; McFarland, 2021).

Alimentos fermentados são grandes veículos para a administração de probióticos e são feitos por meio do crescimento e atividade metabólica de uma variedade de culturas microbianas vivas (Meena et al., 2023; Soemarie et al., 2021). Esses alimentos são frequentemente ricos em microrganismos probióticos, que podem ser benéficos para a saúde (Bodke & Jogdand, 2022; Hill et al., 2014; Mazziotta et al., 2023). No entanto, alguns desses alimentos, como pães fermentados e a maioria dos pickles industrializados, passam por processos pós-fermentação que eliminam as culturas vivas antes do consumo. Já os iogurtes comerciais frequentemente contêm microrganismos probióticos, incluindo *Lactobacillus bulgaricus* e *Streptococcus thermophilus* (Meena et al., 2023; Vinderola et al., 2023).

Para maior ação probiótica, os microorganismos usados na fermentação de alimentos devem permanecer ativos durante toda a validade do produto (Chan et al., 2021). Contudo, ainda que alguns consigam preservar a viabilidade, muitas vezes eles não resistem ao ambiente ácido do estômago e podem ser degradados no intestino delgado por enzimas e sais biliares, o que dificulta sua chegada ao intestino grosso (Chan et al., 2021). Por outro lado, certas cepas probióticas presentes em iogurtes e outros alimentos conseguem sobreviver, especialmente

quando protegidas por métodos de encapsulação, dentre os quais os mais estudados são *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Saccharomyces boulardii*, *Bifidobacterium animalis lactis*, *Lactobacillus casei* Shirota, *Lactobacillus acidophilus* NCFM, *Bifidobacterium breve* e *Lactobacillus plantarum* (Govender et al., 2014).

Alguns alimentos fermentados que possuem culturas vivas, mas não necessariamente microorganismos probióticos comprovados, incluem diversos queijos, kimchi, kombucha, chucrute, miso, pickles e vinagre de maçã não filtrado, produzido a partir de açúcares de maçã fermentados (Akhtar et al., 2021; Dimidi et al., 2019; Şengün & Güney, 2021; Sikora et al., 2020).

Além dos alimentos fermentados, há alimentos não fermentados como leites, sucos, smoothies, cereais e barras nutricionais que têm microorganismos probióticos adicionados. A classificação desses alimentos como probióticos depende da quantidade de microorganismos vivos que contêm, se eles sobrevivem ao trânsito intestinal e se as cepas específicas trazem benefícios à saúde (Aspri et al., 2020; Dahiya & Nigam, 2022; Rasika et al., 2021; Şanlıbaba, 2023).

Desta forma, probióticos são geralmente encontrados em suplementos dietéticos na forma de cápsulas, pós e líquido (Dahiya & Nigam, 2022). Grande parte dos produtos costuma conter uma associação de cepas de microorganismos ao invés de uma única (Cantero et al., 2022; Fong et al., 2022; Ma et al., 2023). Os probióticos em suplementos são medidos em unidades formadoras de colônia (UFC), que representam o número de células viáveis. As quantidades variam, com muitos suplementos contendo entre 1 e 10 bilhões de UFC por dose, embora alguns produtos possam chegar a 50 bilhões de UFC ou mais. Importante ressaltar que uma maior contagem de UFC não implica necessariamente em maior eficácia do produto (Forssten & Ouwehand, 2020; Szulińska et al., 2018; Weitzel et al., 2021).

Os potenciais benefícios à saúde dos probióticos são o foco de uma grande quantidade de pesquisas científicas (Sniffen et al., 2018; Weitzel et al., 2021). Probióticos foram investigados para reduzir o risco de dermatite atópica em crianças, com estudos mostrando que *Lactobacillus rhamnosus* e *Lactobacillus paracasei* podem ser úteis (Cukrowska et al., 2021; Fijan et al., 2023). Na diarreia aguda infecciosa pediátrica, probióticos como LGG e *Saccharomyces boulardii* promoveram a redução da duração em cerca de 25 horas (Fijan et al., 2023; Freedman et al., 2015; Mahyar et al., 2021). Na diarreia associada a antibióticos, os mesmos microorganismos reduziram o risco da condição, sendo mais eficaz com início precoce do tratamento após a primeira dose de antibiótico (Guo et al., 2019).

Evidências do uso probióticos no tratamento da doença inflamatória intestinal são limitadas, mas parece haver evidências que mostram efeitos modestamente benéficos na colite ulcerativa, mas não na doença de Crohn (Derikx et al., 2016; Lamb et al., 2019). Além disso, probióticos podem reduzir ligeiramente os níveis de colesterol total e LDL, com maiores efeitos sendo observados para cepas específicas e com tratamento prolongado (Ruscica et al., 2019; Sabico et al., 2019; Sharma et al., 2016; L. Wang et al., 2018). Os estudos com probióticos em diversas condições fisiopatológicas e seus principais resultados estão apresentados na tabela 1.

Tabela 1 - Compilado de estudos envolvendo probióticos como intervenção. Extraído de Sniffen 2018.

Condição	Nº de Braços do Estudo	Evidência Forte (nº de ECRs +/-)	Evidência Moderada (nº de ECRs +/-)	Evidência Fraca/Ineficaz (nº de ECRs +/-)
Prevenção				
Alergia	3	Nenhuma	Nenhuma	L. rhamnosus GG (1+/2-)
Diarreia Associada a Antibióticos)	61	S. boulardii 1-745 (18+/9-), Mix LaLcLr (3+/1-), L. casei DN114001 (2+/0-)	E.faecalis SF38 (2+/1-)	Mix LhLr (3+/3-), L. rhamnosus GG (4+/6-), C. butyricum 588 (1+/2-), L. acidophilus La5 + B. lactis Bbl2 (1+/5-)
Infecções por C. difficile	23	Nenhuma	Nenhuma	S. boulardii (1+/11-), Mix LaLcLr (2+/2-), L. rhamnosus GG (1+/4-), L. casei 114001 (1+/1-)
Coletaral da terapia H. pylori	16	S. boulardii 1-745 (7+/2-), Mix LhLr (2+/0-)	L. rhamnosus GG (3+/2-)	Nenhuma
Diarreia Enteral	3	S. boulardii 1-745 (3+/0-)	Nenhuma	Nenhuma
Enterocolite Necrotizante	17	L. rhamnosus GG + lactoferrina (2+/0-), B. infantis+ B. lactis+ Strept. thermophilus (2+/0-)	Nenhuma	L. rhamnosus GG (0+/2-), S. boulardii (0+/3-), L. reuteri 17938 (1+/3-), B. lactis Bbl2 (0+/2-), L. acidophilus+ B. bifidum (1+/1-)
Infecções Nosocomiais	2	Nenhuma	Nenhuma	L. rhamnosus GG (1+/1-)
Infecções do Trato Respiratório	10	Nenhuma	Nenhuma	L. rhamnosus GG (3+/3-), L. casei 114001 (2+/2-)
Infecções Cirúrgicas	8	Sinbiótico PpLmLpLp (4+/1-)	Nenhuma	L. plantaram 299v (1+/2-)
Diarreia de Viajante	7	S. boulardii 1-745 (4+/1-)	Nenhuma	L rhamnosus GG (1+/1-)
Infecções do Trato Urinário	3	Nenhuma	Nenhuma	L rhamnosus GG (0+/3-)
Tratamento				

Diarreia Aguda em Adultos	9	S. boulardii 1-745 (4+/2-)	E.faecalis SF68 (2+/1-)	Nenhuma
Recorrência de C. difficile	4	S. boulardii 1-745 (2+/0-)	Nenhuma	L. rhamnosus GG (0+/2-)
Cólica	4	L. reuteri 17938 (4+/0-)	Nenhuma	Nenhuma
Constipação	3	Nenhuma	B. lactis 173010 (2+/1-)	Nenhuma
Erradicação de H. pylori	35	Mix LhLr (4+/1-)	L. acidophilus La5 + B. lactis Bbl2 mix (3+/2~)	S. boulardii 1-745 (4+/11-), L. rhamnosus GG (0+/4-), L. acidophilus LB (1+/2-), C. butyricum 588 (0+/3-)
Doença Inflamatória Intestinal	25	Mix de 8 cepas (8+/2-)	S. boulardii 1-745 (2+/1-)	L. rhamnosus GG (1+/6-), E. coli Nissle (0+/5-)
Síndrome do Intestino Irritável	23	L. plantarum 299v (4+/1-), B. infantis 35624 (3+/1-)	Nenhuma	L. rhamnosus GG (2+/2-), S. boulardii 1-745 (2+/2-), Mix de 8 cepas (2+/2-), B. lactis 173010 (1+/1-)
Diarreia Aguda Pediátrica	61	S. boulardii 1-745 (25+/4-), L. rhamnosus GG (10+/3-), L. reuteri 17938 (3+/0-), L. acidophilus LB (3+/1-), L. casei DN114001 (3+/0-), Mix Bac. clausii (O/C, N/R84, T84, Sin8 (3 +/1-)), Mix de 8 cepas (2+/0-)	LhLr (2+/1-)	Nenhuma

Evidência forte: líquido de 2 ou mais ECRs com achados significativos; evidência moderada: líquido de 1 ECR a mais com achados significativos; evidência fraca: mesmo número de ensaios significativos e não significativos; e ineficaz: líquido de mais de 1 ECR com achados não significativos em comparação com estudos com achados significativos. Abreviações: B., Bifidobacterium; Bac., Bacillus; C., Clostridium; E., Enterococcus; H., Helicobacter; mistura LaLcLr, L. acidophilus CL1285 + L. casei Lbc80r + L. rhamnosus CLR2 (Bio-K+); mistura LhLr, L. helveticus R52 (CNCM I-1722) + L. rhamnosus R11 (CNCM I-1720), Lacidofil; S., Saccharomyces; Synbiotic PpLmLpLp, Pediococcus pentosaceus 5–33:3, Leuconostoc mesenteroides 77:1, L. paracasei ssp. paracasei F19, L. plantarum 2362 e quatro fibras (inulina, farelo de aveia, pectina, amido); mistura de 8 cepas (Bifido.longum BL03, Bifido. infantis subsp. lactis BI04, Bifido. breve BB02, L. acidophilus BA05, L. plantarum BP06, L. paracasei BP07, L. helveticus BD08, Strept thermophiles BT01, VSL#3). Extraído de Sniffen 2018.

2.6 Probióticos e doenças cardiovasculares

Novas evidências sugerem conexão entre a disbiose e diversos problemas de saúde, incluindo fatores de risco para DCV, como hipertensão, resistência à insulina, dislipidemia e obesidade (Dixon et al., 2020). Essa descoberta sugere que tratar a disbiose pode ajudar a controlar os riscos associados a DVC, e indiretamente permite inferir que probióticos em quantidades apropriadas podem ser eficazes na prevenção de várias condições intestinais, como a síndrome do intestino irritável, diarreia, câncer colorretal e intolerância à lactose (Novakovic et al., 2020).

As espécies mais frequentemente usadas em probióticos incluem bactérias do ácido láctico, particularmente dos gêneros *Lactobacillus*, *Enterococcus* e *Bifidobacterium* (de Melo Pereira et al., 2018). Os efeitos benéficos dos probióticos podem ser atribuídos à restauração da diversidade da microbiota intestinal, redução da absorção de colesterol, diminuição de compostos pró-inflamatórios e produção de metabólitos úteis (Dixon et al., 2020; Malik et al., 2018; Murphy et al., 2021; O'Morain & Ramji, 2020; Palacios et al., 2020).

Um dos mecanismos mais documentados é a capacidade dos probióticos de influenciar favoravelmente o perfil lipídico (Szulińska et al., 2018; H. J. Zheng et al., 2021). Essa modulação do perfil lipídico é atribuída a uma série de mecanismos, incluindo a assimilação do colesterol pelos probióticos no intestino e a sua capacidade de influenciar a síntese de ácidos biliares, impactando a homeostase do colesterol (Ishimwe et al., 2015; Reis et al., 2017; Y. Wu et al., 2017).

Além disso, a regulação da pressão arterial é outro aspecto fundamental na prevenção e tratamento das DCV. Probióticos podem exercer efeitos hipotensivos por meio da produção de metabólitos, como os peptídeos bioativos, que mimetizam a ação de inibidores da enzima conversora de angiotensina, um mecanismo comum em medicamentos anti-hipertensivos (Chi et al., 2020; Robles-Vera et al., 2017; Yuan et al., 2023).

A modulação da resposta inflamatória é outro eixo pelo qual os probióticos podem atuar na prevenção de DCV (Cristofori et al., 2021; Henein et al., 2022). A inflamação sistêmica crônica é um fator de risco conhecido para tais condições, e probióticos têm demonstrado a capacidade de atenuar essa inflamação por meio da modulação da atividade imune e da produção de citocinas (Alfaddagh et al., 2020; Cristofori et al., 2021).

Adicionalmente, o controle metabólico, especialmente no que tange ao metabolismo da glicose, é crucial para a prevenção de complicações cardiovasculares. Nesse contexto, os

probióticos mostram-se benéficos ao melhorar a sensibilidade à insulina e ao regular os níveis de glicose sanguínea (Bagarolli, 2017), aspectos fundamentais na gestão do diabetes, um conhecido fator de risco para DCV. Há também o papel dos probióticos na saúde do endotélio vascular, já que o funcionamento adequado do endotélio é essencial para a manutenção da homeostase vascular, influenciando a produção de moléculas como o óxido nítrico, essencial para a vasodilatação (Grylls, 2021).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar o efeito da suplementação com probiótico na modulação de marcadores de risco para doenças cardiovasculares em indivíduos diagnosticados com doenças cardiovasculares preexistentes ou que apresentam alto risco de desenvolvê-las.

3.2 Objetivos específicos

- Realizar levantamento bibliográfico sistemático sobre a relação entre administração de probiótico e fatores de risco para doenças cardiovasculares;
- Realizar a descrição dos estudos inclusos na revisão;
- Descrever os parâmetros bioquímicos avaliados nas intervenções com probióticos e seu potencial efeito;
- Construir síntese qualitativa integrando os resultados encontrados.

4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Acuña-Aravena, M., & Cohen, D. E. (2020). Lipoprotein Metabolism and Cholesterol Balance. In *The Liver* (pp. 255–267). Wiley.
<https://doi.org/10.1002/9781119436812.ch22>
- Afridi, A. W., Chaudhry, M., Rose, S., Shams, R. M. A. A., & Sadaf, A. (2022). Increased Intima Media Thickness of Common Carotid Artery in Hypertensive and Pre-Hypertensive Patients – A Systematic Review. *Journal of Biological and Allied Health Sciences*, 2. <https://doi.org/10.56536/jbahs.v2i.9>
- Akhtar, G., Ahmad Bhat, N., Masoodi, F. A., & Gani, A. (2021). Small- and Large-Scale Production of Probiotic Foods, Probiotic Potential and Nutritional Benefits. In *Advances in Probiotics* (pp. 365–395). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-822909-5.00023-X>
- Al Bander, Z., Nitert, M. D., Mousa, A., & Naderpoor, N. (2020). The Gut Microbiota and Inflammation: An Overview. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(20), 7618. <https://doi.org/10.3390/ijerph17207618>
- Albers, G. W., Caplan, L. R., Easton, J. D., Fayad, P. B., Mohr, J. P., Saver, J. L., & Sherman, D. G. (2002). Transient Ischemic Attack — Proposal for a New Definition. *New England Journal of Medicine*, 347(21), 1713–1716. <https://doi.org/10.1056/NEJMs020987>
- Alfaddagh, A., Martin, S. S., Leucker, T. M., Michos, E. D., Blaha, M. J., Lowenstein, C. J., Jones, S. R., & Toth, P. P. (2020). Inflammation and cardiovascular disease: From mechanisms to therapeutics. *American Journal of Preventive Cardiology*, 4, 100130. <https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2020.100130>
- Alzaid, F., Patel, V. B., & Preedy, V. R. (2014). Cardiovascular Disease in Aging and the Role of Oxidative Stress. In *Aging* (pp. 23–38). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-405933-7.00003-2>
- Amalia, L. (2023). Characteristic of Acute Ischemic Stroke Patients Based on TOAST Classification During COVID-19 Pandemic Era: A Single Centre Study. *International Journal of General Medicine*, Volume 16, 581–588. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S394017>
- André, S., Andreozzi, F., Van Overstraeten, C., Ben Youssef, S., Bold, I., Carlier, S., Gruwez, A., Bruyneel, A.-V., & Bruyneel, M. (2020). Cardiometabolic comorbidities in obstructive sleep apnea patients are related to disease severity, nocturnal hypoxemia, and

- decreased sleep quality. *Respiratory Research*, 21(1), 35.
<https://doi.org/10.1186/s12931-020-1284-7>
- Arnold, N., Lechner, K., Waldeyer, C., Shapiro, M. D., & Koenig, W. (2021). Inflammation and Cardiovascular Disease: The Future. *European Cardiology Review*, 16.
<https://doi.org/10.15420/ecr.2020.50>
- Aronow, W. S. (2020). Treatment of Resistant Hypertension. *Future Cardiology*, 16(5), 353–356. <https://doi.org/10.2217/fca-2020-0038>
- Asenbaum, U., Nolz, R., Puchner, S. B., Schoster, T., Baumann, L., Furtner, J., Zimpfer, D., Laufer, G., Loewe, C., & Sandner, S. E. (2020). Coronary artery bypass grafting and perioperative stroke: imaging of atherosclerotic plaques in the ascending aorta with ungated high-pitch CT-angiography. *Scientific Reports*, 10(1), 13909.
<https://doi.org/10.1038/s41598-020-70830-4>
- Asgari, S., Pourjavadi, A., Licht, T. R., Boisen, A., & Ajalloueian, F. (2020). Polymeric carriers for enhanced delivery of probiotics. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 161–162, 1–21. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2020.07.014>
- Aspri, M., Papademas, P., & Tsaltas, D. (2020). Review on Non-Dairy Probiotics and Their Use in Non-Dairy Based Products. *Fermentation*, 6(1), 30.
<https://doi.org/10.3390/fermentation6010030>
- Bäckhed, F., Ley, R. E., Sonnenburg, J. L., Peterson, D. A., & Gordon, J. I. (2005). Host-Bacterial Mutualism in the Human Intestine. *Science*, 307(5717), 1915–1920.
<https://doi.org/10.1126/science.1104816>
- Baggiano, A., Guglielmo, M., Muscogiuri, G., Guaricci, A. I., Del Torto, A., & Pontone, G. (2020). (Epicardial and microvascular) angina or atypical chest pain: differential diagnoses with cardiovascular magnetic resonance. *European Heart Journal Supplements*, 22(Supplement_E), E116–E120. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suaa075>
- Bansal, S. S., & Chetan, . (2022). A Contemporary Role of Beta Blockers in Myocardial Infarction. *Cardiology and Angiology: An International Journal*, 23–27.
<https://doi.org/10.9734/ca/2022/v11i430203>
- Bao, C., Zhang, C., Wang, X., & Pan, Y. (2022). Concurrent acute myocardial infarction and acute ischemic stroke: Case reports and literature review. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1012345>
- Bauer, D. C. (2012). Association of Major and Minor ECG Abnormalities With Coronary Heart Disease Events. *JAMA*, 307(14), 1497. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.434>

- Bäumler, A. J., & Sperandio, V. (2016). Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut. *Nature*, 535(7610), 85–93. <https://doi.org/10.1038/nature18849>
- Behbodikhah, J., Ahmed, S., Elyasi, A., Kasselmann, L. J., De Leon, J., Glass, A. D., & Reiss, A. B. (2021). Apolipoprotein B and Cardiovascular Disease: Biomarker and Potential Therapeutic Target. *Metabolites*, 11(10), 690. <https://doi.org/10.3390/metabo11100690>
- Bielopolski, D., Rahamimov, R., Zingerman, B., Chagnac, A., Azulay-Gitter, L., & Rozen Zvi, B. (2021). Microalbuminuria After Kidney Transplantation Predicts Cardiovascular Morbidity. *Frontiers in Medicine*, 8. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.635847>
- Bodke, H., & Jogdand, S. (2022). Role of Probiotics in Human Health. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.31313>
- Bonaca, M. P., Hamburg, N. M., & Creager, M. A. (2021). Contemporary Medical Management of Peripheral Artery Disease. *Circulation Research*, 128(12), 1868–1884. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318258>
- Borchers, A. T., Selmi, C., Meyers, F. J., Keen, C. L., & Gershwin, M. E. (2009). Probiotics and immunity. *Journal of Gastroenterology*, 44(1), 26–46. <https://doi.org/10.1007/s00535-008-2296-0>
- Boutouyrie, P., Chowienczyk, P., Humphrey, J. D., & Mitchell, G. F. (2021). Arterial Stiffness and Cardiovascular Risk in Hypertension. *Circulation Research*, 128(7), 864–886. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318061>
- Brooks, I. (2022). Acute stroke and transient ischaemic attack. *InnovAiT: Education and Inspiration for General Practice*, 15(2), 80–88. <https://doi.org/10.1177/17557380211058759>
- Buglione, M., Guerini, A. E., Filippi, A. R., Spiazzi, L., Pasinetti, N., Magli, A., Toraci, C., Borghetti, P., Triggiani, L., Alghisi, A., Costantino, G., Bertagna, F., Giaj Levra, N., Pegurri, L., & Magrini, S. M. (2021). A Systematic Review on Intensity Modulated Radiation Therapy for Mediastinal Hodgkin’s Lymphoma. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 167, 103437. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2021.103437>
- Buziashvili, J. I., Stilidi, I. S., Mackeplishvili, S. T., Asymbekova, E. U., Tugeeva, E. F., Artamonova, E. V., Akildzhonov, F. R., Rakhmanzhanov, A. A., & Golukhova, E. Z. (2023). Cardiovascular and oncological diseases — focus on modifiable risk factors and modern pathogenetic aspects. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*, 78(2), 132–140. <https://doi.org/10.15690/vramn8359>
- Byrne, C. D., & Targher, G. (2022). Non-alcoholic fatty liver disease-related risk of

- cardiovascular disease and other cardiac complications. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 24(S2), 28–43. <https://doi.org/10.1111/dom.14484>
- Cantero, M. A., Guedes, M. R. A., Fernandes, R., & Lollo, P. C. B. (2022). Trimethylamine N-oxide reduction is related to probiotic strain specificity: A systematic review. *Nutrition Research*, 104, 29–35. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2022.04.001>
- Çetin, M., Erdoğan, T., Kırış, T., Özyıldız, A. G., Ergül, E., Durakoğlugil, E., Durak, H., Kalaycıoğlu, E., & Çiçek, Y. (2020). Endothelial dysfunction, subclinical atherosclerosis and LDL cholesterol are the independent predictors of left atrial functions in hypertension. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*, 36(1), 69–77. <https://doi.org/10.1007/s10554-019-01699-2>
- Chacko, M., Sarma, P. S., Harikrishnan, S., Zachariah, G., & Jeemon, P. (2020). Family history of cardiovascular disease and risk of premature coronary heart disease: A matched case-control study. *Wellcome Open Research*, 5, 70. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15829.2>
- Chalasani, D., & Bodepudi, S. (2022). An evaluation of lipid profile in patients with metabolic syndrome at a tertiary care teaching hospital based in Tamilnadu. *International Journal of Health Sciences*, 11425–11421. <https://doi.org/10.53730/ijhs.v6nS5.11044>
- Chan, M. Z. A., Toh, M., & Liu, S.-Q. (2021). Growth, survival, and metabolic activities of probiotics *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Saccharomyces cerevisiae* var. *boulardii* CNCM-I745 in fermented coffee brews. *International Journal of Food Microbiology*, 350, 109229. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2021.109229>
- Chareonrungrueangchai, K., Wongkawinwoot, K., Anothaisintawee, T., & Reutrakul, S. (2020). Dietary Factors and Risks of Cardiovascular Diseases: An Umbrella Review. *Nutrients*, 12(4), 1088. <https://doi.org/10.3390/nu12041088>
- Chi, C., Li, C., Wu, D., Buys, N., Wang, W., Fan, H., & Sun, J. (2020). Effects of Probiotics on Patients with Hypertension: a Systematic Review and Meta-analysis. *Current Hypertension Reports*, 22(5), 33. <https://doi.org/10.1007/s11906-020-01041-5>
- Cimmino, G., Natale, F., Alfieri, R., Cante, L., Covino, S., Franzese, R., Limatola, M., Marotta, L., Molinari, R., Mollo, N., Loffredo, F. S., & Golino, P. (2023). Non-Conventional Risk Factors: “Fact” or “Fake” in Cardiovascular Disease Prevention? *Biomedicines*, 11(9), 2353. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11092353>
- Cristofori, F., Dargenio, V. N., Dargenio, C., Miniello, V. L., Barone, M., & Francavilla, R.

- (2021). Anti-Inflammatory and Immunomodulatory Effects of Probiotics in Gut Inflammation: A Door to the Body. *Frontiers in Immunology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.578386>
- Cukrowska, B., Ceregra, A., Maciorkowska, E., Surowska, B., Zegadło-Mylik, M. A., Konopka, E., Trojanowska, I., Zakrzewska, M., Bierła, J. B., Zakrzewski, M., Kanarek, E., & Motyl, I. (2021). The Effectiveness of Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* and *Lactobacillus casei* Strains in Children with Atopic Dermatitis and Cow's Milk Protein Allergy: A Multicenter, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Study. *Nutrients*, 13(4), 1169. <https://doi.org/10.3390/nu13041169>
- Dahiya, D., & Nigam, P. S. (2022). Use of Characterized Microorganisms in Fermentation of Non-Dairy-Based Substrates to Produce Probiotic Food for Gut-Health and Nutrition. *Fermentation*, 9(1), 1. <https://doi.org/10.3390/fermentation9010001>
- de Melo Pereira, G. V., de Oliveira Coelho, B., Magalhães Júnior, A. I., Thomaz-Soccol, V., & Soccol, C. R. (2018). How to select a probiotic? A review and update of methods and criteria. *Biotechnology Advances*, 36(8), 2060–2076. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2018.09.003>
- Dei Cas, A., Aldigeri, R., Mantovani, A., Masulli, M., Palmisano, L., Cavalot, F., Bonomo, K., Baroni, M. G., Cossu, E., Cavallo, G., Cimini, F. A., Buzzetti, R., Mignogna, C., Leonetti, F., Bacci, S., Trevisan, R., Morieri, M. L., Pollis, R. M., Targher, G., & Vigili de Kreutzenberg, S. (2023). Sex Differences in Cardiovascular Disease and Cardiovascular Risk Estimation in Patients With Type 1 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 108(9), e789–e798. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad127>
- Denegri, A., & Boriani, G. (2021). High Sensitivity C-reactive Protein (hsCRP) and its Implications in Cardiovascular Outcomes. *Current Pharmaceutical Design*, 27(2), 263–275. <https://doi.org/10.2174/1381612826666200717090334>
- Derikx, L. A. A. P., Dieleman, L. A., & Hoentjen, F. (2016). Probiotics and prebiotics in ulcerative colitis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 30(1), 55–71. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2016.02.005>
- Dimidi, E., Cox, S., Rossi, M., & Whelan, K. (2019). Fermented Foods: Definitions and Characteristics, Impact on the Gut Microbiota and Effects on Gastrointestinal Health and Disease. *Nutrients*, 11(8), 1806. <https://doi.org/10.3390/nu11081806>
- Ding, L.-N., Ding, W.-Y., Ning, J., Wang, Y., Yan, Y., & Wang, Z.-B. (2021). Effects of

- Probiotic Supplementation on Inflammatory Markers and Glucose Homeostasis in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Pharmacology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.770861>
- Dixon, A., Robertson, K., Yung, A., Que, M., Randall, H., Wellalagodage, D., Cox, T., Robertson, D., Chi, C., & Sun, J. (2020). Efficacy of Probiotics in Patients of Cardiovascular Disease Risk: a Systematic Review and Meta-analysis. *Current Hypertension Reports*, 22(9), 74. <https://doi.org/10.1007/s11906-020-01080-y>
- Duarte Lau, F., & Giugliano, R. P. (2022). Lipoprotein(a) and its Significance in Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiology*, 7(7), 760. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.0987>
- Ducatelle, R., Eeckhaut, V., Haesebrouck, F., & Van Immerseel, F. (2015). A review on prebiotics and probiotics for the control of dysbiosis: present status and future perspectives. *Animal*, 9(1), 43–48. <https://doi.org/10.1017/S1751731114002584>
- Fan, Y., & Pedersen, O. (2021). Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nature Reviews Microbiology*, 19(1), 55–71. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-0433-9>
- Fijan, S., Kolč, N., Hrašovec, M., Jamtvedt, G., Pogačar, M. Š., Mičetić Turk, D., & Maver, U. (2023). Single-Strain Probiotic Lactobacilli for the Treatment of Atopic Dermatitis in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmaceutics*, 15(4), 1256. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15041256>
- Fong, F. L. Y., El-Nezami, H., Mykkänen, O., & Kirjavainen, P. V. (2022). The Effects of Single Strains and Mixtures of Probiotic Bacteria on Immune Profile in Liver, Spleen, and Peripheral Blood. *Frontiers in Nutrition*, 9. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.773298>
- Forssten, S., & Ouwehand, A. C. (2020). Dose-Response Recovery of Probiotic Strains in Simulated Gastro-Intestinal Passage. *Microorganisms*, 8(1), 112. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8010112>
- Freedman, S. B., Pasichnyk, D., Black, K. J. L., Fitzpatrick, E., Gouin, S., Milne, A., & Hartling, L. (2015). Gastroenteritis Therapies in Developed Countries: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*, 10(6), e0128754. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128754>
- Gaidai, O., Cao, Y., & Loginov, S. (2023). Global Cardiovascular Diseases Death Rate Prediction. *Current Problems in Cardiology*, 48(5), 101622. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.101622>
- Gakidou, E., Afshin, A., Abajobir, A. A., Abate, K. H., Abbafati, C., Abbas, K. M., Abd-

- Allah, F., Abdulle, A. M., Abera, S. F., Aboyans, V., Abu-Raddad, L. J., Abu-Rmeileh, N. M. E., Abyu, G. Y., Adedeji, I. A., Adetokunboh, O., Afarideh, M., Agrawal, A., Agrawal, S., Ahmadieh, H., ... Murray, C. J. L. (2017). Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*, 390(10100), 1345–1422.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32366-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32366-8)
- Galdeano, C. M., de Moreno de LeBlanc, A., Carmuega, E., Weill, R., & Perdigón, G. (2009). Mechanisms involved in the immunostimulation by probiotic fermented milk. *Journal of Dairy Research*, 76(4), 446–454. <https://doi.org/10.1017/S0022029909990021>
- Gelfand, J. M., Wang, S., & Garshick, M. S. (2022). Autoimmune diseases and cardiovascular risk. *Trends in Molecular Medicine*, 28(12), 1025–1027.
<https://doi.org/10.1016/j.molmed.2022.10.007>
- Giannopoulos, G., Karageorgiou, S., Vrachatis, D., Anagnostopoulos, I., Kousta, M. S., Lakka, E., Giotaki, S., Raisakis, K., Sianos, G., Toutouzas, K., Cleman, M., & Deftereos, S. (2021). A stand-alone structured educational programme after myocardial infarction: a randomised study. *Heart*, 107(13), 1047–1053. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-318414>
- Giannopoulos, S., & Armstrong, E. J. (2021). Medical therapy for cardiovascular and limb-related risk reduction in critical limb ischemia. *Vascular Medicine*, 26(2), 210–224.
<https://doi.org/10.1177/1358863X20987612>
- Giraldo, G. P., Joseph, K. T., Angell, S. Y., Campbell, N. R. C., Connell, K., DiPette, D. J., Escobar, M. C., Valdés-Gonzalez, Y., Jaffe, M. G., Malcolm, T., Maldonado, J., Lopez-Jaramillo, P., Olsen, M. H., & Ordunez, P. (2021). Mapping stages, barriers and facilitators to the implementation of HEARTS in the Americas initiative in 12 countries: A qualitative study. *The Journal of Clinical Hypertension*, 23(4), 755–765.
<https://doi.org/10.1111/jch.14157>
- Global Cardiovascular Risk Consortium, Magnussen, C., Ojeda, F. M., Leong, D. P., Alegria-Diaz, J., Amouyel, P., Aviles-Santa, L., De Bacquer, D., Ballantyne, C. M., Bernabé-Ortiz, A., Bobak, M., Brenner, H., Carrillo-Larco, R. M., de Lemos, J., Dobson, A., Dörr, M., Donfrancesco, C., Drygas, W., Dullaart, R. P., ... Blankenberg, S. (2023). Global Effect of Modifiable Risk Factors on Cardiovascular Disease and Mortality. *The New England Journal of Medicine*, 389(14), 1273–1285.

- <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206916>
- Gomez-Delgado, F., Katsiki, N., Lopez-Miranda, J., & Perez-Martinez, P. (2021). Dietary habits, lipoprotein metabolism and cardiovascular disease: From individual foods to dietary patterns. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 61(10), 1651–1669. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1764487>
- Gomez Quintero, D. F., Kok, C. R., & Hutkins, R. (2022). The Future of Synbiotics: Rational Formulation and Design. *Frontiers in Microbiology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.919725>
- Gong, F. F., Coller, J. M., McGrady, M., Boffa, U., Shiel, L., Liew, D., Stewart, S., Owen, A. J., Krum, H., Reid, C. M., Prior, D. L., & Campbell, D. J. (2020). Age-related longitudinal change in cardiac structure and function in adults at increased cardiovascular risk. *ESC Heart Failure*, 7(3), 1344–1361. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12687>
- Govender, M., Choonara, Y. E., Kumar, P., du Toit, L. C., van Vuuren, S., & Pillay, V. (2014). A Review of the Advancements in Probiotic Delivery: Conventional vs. Non-conventional Formulations for Intestinal Flora Supplementation. *AAPS PharmSciTech*, 15(1), 29–43. <https://doi.org/10.1208/s12249-013-0027-1>
- Guo, Q., Goldenberg, J. Z., Humphrey, C., El Dib, R., & Johnston, B. C. (2019). Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004827.pub5>
- Halle, M. P., Kom, M. F., Kamdem, F., Mouliom, S., Fouda, H., Dzudie, A., Kaze, F. F., & Ashuntantang, E. G. (2020). Cardiovascular Disease Burden in Patients with Non-Dialysis Dependent Chronic Kidney Disease in Cameroon: Case of the Douala General Hospital. *Open Journal of Nephrology*, 10(03), 171–186. <https://doi.org/10.4236/ojneph.2020.103017>
- Hand, T. W., Vujkovic-Cvijin, I., Ridaaura, V. K., & Belkaid, Y. (2016). Linking the Microbiota, Chronic Disease, and the Immune System. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 27(12), 831–843. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2016.08.003>
- Heidenreich, P. A., Trogdon, J. G., Khavjou, O. A., Butler, J., Dracup, K., Ezekowitz, M. D., Finkelstein, E. A., Hong, Y., Johnston, S. C., Khera, A., Lloyd-Jones, D. M., Nelson, S. A., Nichol, G., Orenstein, D., Wilson, P. W. F., & Woo, Y. J. (2011). Forecasting the Future of Cardiovascular Disease in the United States. *Circulation*, 123(8), 933–944. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31820a55f5>

- Henein, M. Y., Vancheri, S., Longo, G., & Vancheri, F. (2022). The Role of Inflammation in Cardiovascular Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(21), 12906. <https://doi.org/10.3390/ijms232112906>
- Hill, C., Guarner, F., Reid, G., Gibson, G. R., Merenstein, D. J., Pot, B., Morelli, L., Canani, R. B., Flint, H. J., Salminen, S., Calder, P. C., & Sanders, M. E. (2014). The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 11(8), 506–514. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66>
- Hirano, T. (2018). Pathophysiology of Diabetic Dyslipidemia. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 25(9), 771–782. <https://doi.org/10.5551/jat.RV17023>
- Ishimwe, N., Daliri, E. B., Lee, B. H., Fang, F., & Du, G. (2015). The perspective on cholesterol-lowering mechanisms of probiotics. *Molecular Nutrition & Food Research*, 59(1), 94–105. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201400548>
- Jackson, P. P. J., Wijeyesekera, A., & Rastall, R. A. (2023). Inulin-type fructans and short-chain fructooligosaccharides—their role within the food industry as fat and sugar replacers and texture modifiers—what needs to be considered! *Food Science & Nutrition*, 11(1), 17–38. <https://doi.org/10.1002/fsn3.3040>
- Javadi, H. R., Jalilolghadr, S., Yazdi, Z., & Rezaie Majd, Z. (2014). Correlation between Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Cardiac Disease Severity. *Cardiovascular Psychiatry and Neurology*, 2014, 1–5. <https://doi.org/10.1155/2014/631380>
- Jones, T. H. (2010). Testosterone deficiency: a risk factor for cardiovascular disease? *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 21(8), 496–503. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2010.03.002>
- Jung, E., Kong, S. Y., Ro, Y. S., Ryu, H. H., & Shin, S. Do. (2022). Serum Cholesterol Levels and Risk of Cardiovascular Death: A Systematic Review and a Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(14), 8272. <https://doi.org/10.3390/ijerph19148272>
- Katzmarzyk, P. T., Ross, R., Blair, S. N., & Després, J.-P. (2020). Should we target increased physical activity or less sedentary behavior in the battle against cardiovascular disease risk development? *Atherosclerosis*, 311, 107–115. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.07.010>
- Kazemi, A., Soltani, S., Ghorabi, S., Keshtkar, A., Daneshzad, E., Nasri, F., & Mazloomi, S. M. (2020). Effect of probiotic and synbiotic supplementation on inflammatory markers

- in health and disease status: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Clinical Nutrition*, 39(3), 789–819. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.04.004>
- Khan, I. A., Karim, H. M. R., Panda, C. K., Ahmed, G., & Nayak, S. (2023). Atypical Presentations of Myocardial Infarction: A Systematic Review of Case Reports. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.35492>
- Khoshbayan, A., Taheri, F., Moghadam, M. T., Chegini, Z., & Shariati, A. (2021). The association of Chlamydia pneumoniae infection with atherosclerosis: Review and update of in vitro and animal studies. *Microbial Pathogenesis*, 154, 104803. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.104803>
- Kioudi, D. E., Karapetsas, A., Karolidou, K., Panayiotidis, M. I., Pappa, A., & Galanis, A. (2019). Probiotics in Extraintestinal Diseases: Current Trends and New Directions. *Nutrients*, 11(4), 788. <https://doi.org/10.3390/nu11040788>
- Kosmas, C. E., Bousvarou, M. D., Kostara, C. E., Papakonstantinou, E. J., Salamou, E., & Guzman, E. (2023). Insulin resistance and cardiovascular disease. *Journal of International Medical Research*, 51(3), 030006052311645. <https://doi.org/10.1177/03000605231164548>
- Kumar, A., Siddharth, V., Singh, S. I., & Narang, R. (2022). Cost analysis of treating cardiovascular diseases in a super-specialty hospital. *PLOS ONE*, 17(1), e0262190. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262190>
- Kumar, B., Kumari, S., Khandelwal, N., Kumar, D., Dhaked, S., & Bhatt, R. (2023). Obesity: An important predictor of metabolic syndrome. *Scripta Medica*, 54(1), 81–85. <https://doi.org/10.5937/scriptamed54-40389>
- Kumar, D., Mukherjee, S. S., Chakraborty, R., Roy, R. R., Pandey, A., Patra, S., & Dey, S. (2021). The emerging role of gut microbiota in cardiovascular diseases. *Indian Heart Journal*, 73(3), 264–272. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2021.04.008>
- Kumari, A., Kristensen, K. K., Ploug, M., & Winther, A.-M. L. (2021). The Importance of Lipoprotein Lipase Regulation in Atherosclerosis. *Biomedicine*, 9(7), 782. <https://doi.org/10.3390/biomedicine9070782>
- Kundu, J., & Kundu, S. (2022). Cardiovascular disease (CVD) and its associated risk factors among older adults in India: Evidence from LASI Wave 1. *Clinical Epidemiology and Global Health*, 13, 100937. <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2021.100937>
- Lamb, C. A., Kennedy, N. A., Raine, T., Hendy, P. A., Smith, P. J., Limdi, J. K., Hayee, B., Lomer, M. C. E., Parkes, G. C., Selinger, C., Barrett, K. J., Davies, R. J., Bennett, C.,

- Gittens, S., Dunlop, M. G., Faiz, O., Fraser, A., Garrick, V., Johnston, P. D., ... Hawthorne, A. B. (2019). British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*, 68(Suppl 3), s1–s106. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318484>
- Lamelas, P. M., Yusuf, S., & Schwalm, J. D. (2017). Effective approaches to address the global cardiovascular disease burden. *Current Opinion in Cardiology*, 32(5), 557–566. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000433>
- Leancă, S. A., Crișu, D., Petriș, A. O., Afrăsânie, I., Genes, A., Costache, A. D., Tesloianu, D. N., & Costache, I. I. (2022). Left Ventricular Remodeling after Myocardial Infarction: From Physiopathology to Treatment. *Life*, 12(8), 1111. <https://doi.org/10.3390/life12081111>
- Leeper, N. J., Kullo, I. J., & Cooke, J. P. (2012). Genetics of Peripheral Artery Disease. *Circulation*, 125(25), 3220–3228. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.033878>
- Li, Y. E., & Ren, J. (2022). Association between obstructive sleep apnea and cardiovascular diseases. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 54(7), 882–892. <https://doi.org/10.3724/abbs.2022084>
- Libby, P. (2021). Targeting Inflammatory Pathways in Cardiovascular Disease: The Inflammasome, Interleukin-1, Interleukin-6 and Beyond. *Cells*, 10(4), 951. <https://doi.org/10.3390/cells10040951>
- Lindskog Jonsson, A., Hållenius, F. F., Akrami, R., Johansson, E., Wester, P., Arnerlöv, C., Bäckhed, F., & Bergström, G. (2017). Bacterial profile in human atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis*, 263, 177–183. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.016>
- López-Moreno, A., Suárez, A., Avanzi, C., Monteoliva-Sánchez, M., & Aguilera, M. (2020). Probiotic Strains and Intervention Total Doses for Modulating Obesity-Related Microbiota Dysbiosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Nutrients*, 12(7), 1921. <https://doi.org/10.3390/nu12071921>
- Ma, T., Shen, X., Shi, X., Sakandar, H. A., Quan, K., Li, Y., Jin, H., Kwok, L.-Y., Zhang, H., & Sun, Z. (2023). Targeting gut microbiota and metabolism as the major probiotic mechanism - An evidence-based review. *Trends in Food Science & Technology*, 138, 178–198. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2023.06.013>
- Mahyar, A., Ayazi, P., Pashaei, H., Arad, B., Oveisi, S., & Esmaeili, S. (2021). The Effect of the Yeast Probiotic *Saccharomyces boulardii* on Acute Diarrhea in Children. *Journal of*

- Comprehensive Pediatrics*, 12(4). <https://doi.org/10.5812/compred.117391>
- Malik, M., Suboc, T. M., Tyagi, S., Salzman, N., Wang, J., Ying, R., Tanner, M. J., Kakarla, M., Baker, J. E., & Widlansky, M. E. (2018). Lactobacillus plantarum 299v Supplementation Improves Vascular Endothelial Function and Reduces Inflammatory Biomarkers in Men With Stable Coronary Artery Disease. *Circulation Research*, 123(9), 1091–1102. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313565>
- Mazziotta, C., Tognon, M., Martini, F., Torreggiani, E., & Rotondo, J. C. (2023). Probiotics Mechanism of Action on Immune Cells and Beneficial Effects on Human Health. *Cells*, 12(1), 184. <https://doi.org/10.3390/cells12010184>
- McFarland, L. V. (2021). Efficacy of Single-Strain Probiotics Versus Multi-Strain Mixtures: Systematic Review of Strain and Disease Specificity. *Digestive Diseases and Sciences*, 66(3), 694–704. <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06244-z>
- Meena, S., Reddy, B. K., & Chandra Rai, D. (2023). Fermented food products for gastrointestinal health and related diseases. *Journal of Dairy, Veterinary & Animal Research*, 12(1), 35–41. <https://doi.org/10.15406/jdvar.2023.12.00320>
- Miao, B., Hernandez, A. V., Alberts, M. J., Mangiafico, N., Roman, Y. M., & Coleman, C. I. (2020). Incidence and Predictors of Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With Established Atherosclerotic Disease or Multiple Risk Factors. *Journal of the American Heart Association*, 9(2). <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014402>
- Mistry, H., Enderby, J., Court, R., Al-Khudairy, L., Nduka, C., Melendez-Torres, G., Taylor-Phillips, S., Clarke, A., & Uthman, O. A. (2022). Determining optimal strategies for primary prevention of cardiovascular disease: systematic review of cost-effectiveness analyses in the United Kingdom. *Health Technology Assessment*, 1–50. <https://doi.org/10.3310/QOVK6659>
- Mitmesser, S., & Combs, M. (2017). Prebiotics: Inulin and Other Oligosaccharides. In *The Microbiota in Gastrointestinal Pathophysiology* (pp. 201–208). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804024-9.00023-9>
- Murphy, K., O'Donovan, A. N., Caplice, N. M., Ross, R. P., & Stanton, C. (2021). Exploring the Gut Microbiota and Cardiovascular Disease. *Metabolites*, 11(8), 493. <https://doi.org/10.3390/metabo11080493>
- Neish, A. S. (2009). Microbes in Gastrointestinal Health and Disease. *Gastroenterology*, 136(1), 65–80. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.10.080>
- Nienaber, C. A., & Lachat, M. (2021). Aortic Aneurysm. In *Manual of Cardiovascular*

- Medicine* (pp. 141–152). Oxford University Press.
<https://doi.org/10.1093/med/9780198850311.003.0017>
- Novakovic, M., Rout, A., Kingsley, T., Kirchoff, R., Singh, A., Verma, V., Kant, R., & Chaudhary, R. (2020). Role of gut microbiota in cardiovascular diseases. *World Journal of Cardiology*, 12(4), 110–122. <https://doi.org/10.4330/wjc.v12.i4.110>
- O'Morain, V. L., & Ramji, D. P. (2020). The Potential of Probiotics in the Prevention and Treatment of Atherosclerosis. *Molecular Nutrition & Food Research*, 64(4), 1900797. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201900797>
- Olesen, T. B., Pareek, M., Vishram-Nielsen, J. K. K., & Olsen, M. H. (2023). The influence of age and sex on the prognostic importance of traditional cardiovascular risk factors, selected circulating biomarkers and other markers of subclinical cardiovascular damage. *Current Opinion in Cardiology*, 38(1), 21–31. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000001005>
- OPAS. (2022). Doenças cardiovasculares. *Folha Informativa: Doenças Cardiovasculares*.
- Ormazabal, V., Nair, S., Elfeky, O., Aguayo, C., Salomon, C., & Zuñiga, F. A. (2018). Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovascular Diabetology*, 17(1), 122. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0762-4>
- Otsuka, K., Ishikawa, H., Kono, Y., Shirasawa, K., Hirata, K., & Kasayuki, N. (2021). Clinical significance of aortic arch plaques simultaneously assessed with coronary atherosclerosis on cardiovascular outcomes in patients undergoing coronary CT angiography. *European Heart Journal*, 42(Supplement_1). <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab724.0158>
- Ottosson, F., Brunkwall, L., Smith, E., Orho-Melander, M., Nilsson, P. M., Fernandez, C., & Melander, O. (2020). The gut microbiota-related metabolite phenylacetylglutamine associates with increased risk of incident coronary artery disease. *Journal of Hypertension*, 38(12), 2427–2434. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002569>
- Palacios, T., Vitetta, L., Coulson, S., Madigan, C. D., Lam, Y. Y., Manuel, R., Briskey, D., Hendy, C., Kim, J.-N., Ishoey, T., Soto-Giron, M. J., Schott, E. M., Toledo, G., & Caterson, I. D. (2020). Targeting the Intestinal Microbiota to Prevent Type 2 Diabetes and Enhance the Effect of Metformin on Glycaemia: A Randomised Controlled Pilot Study. *Nutrients*, 12(7), 2041. <https://doi.org/10.3390/nu12072041>
- Pan, W., Lian, B., Lu, H., Liao, P., Guo, L., & Zhang, M. (2020). Prognostic Value of Asymmetric Dimethylarginine in Patients with Heart Failure: A Systematic Review and

- Meta-analysis. *BioMed Research International*, 2020, 1–9.
<https://doi.org/10.1155/2020/6960107>
- Patel, K., Liu, Y., Etaee, F., Patel, C., Monteleone, P., Patel, M., Amer Alaiti, M., Metzger, C., Banerjee, A., Minniefield, N., Tejani, I., Brilakis, E. S., Shishehbor, M. H., & Banerjee, S. (2021). Differences Between Patients With Intermittent Claudication and Critical Limb Ischemia Undergoing Endovascular Intervention: Insights From the Excellence in Peripheral Artery Disease Registry. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 14(11). <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.121.010635>
- Plaza-Diaz, J., Ruiz-Ojeda, F. J., Gil-Campos, M., & Gil, A. (2019). Mechanisms of Action of Probiotics. *Advances in Nutrition*, 10, S49–S66.
<https://doi.org/10.1093/advances/nmy063>
- Rajilić-Stojanović, M. (2013). Function of the microbiota. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 27(1), 5–16. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2013.03.006>
- Rasika, D. M. D., Vidanarachchi, J. K., Luiz, S. F., Azeredo, D. R. P., Cruz, A. G., & Ranadheera, C. S. (2021). Probiotic Delivery through Non-Dairy Plant-Based Food Matrices. *Agriculture*, 11(7), 599. <https://doi.org/10.3390/agriculture11070599>
- Razeghian-Jahromi, I., Elyaspour, Z., Zibaenezhad, M. J., & Hassanipour, S. (2022). Prevalence of Microorganisms in Atherosclerotic Plaques of Coronary Arteries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2022, 1–12. <https://doi.org/10.1155/2022/8678967>
- Reis, S. A., Conceição, L. L., Rosa, D. D., Siqueira, N. P., & Peluzio, M. C. G. (2017). Mechanisms responsible for the hypocholesterolaemic effect of regular consumption of probiotics. *Nutrition Research Reviews*, 30(1), 36–49.
<https://doi.org/10.1017/S0954422416000226>
- Ricciardi, R. M., Cipollone, A., D'Ardes, D., Di Giacomo, D., Pignatelli, P., Cipollone, F., Curia, M. C., Magni, P., & Bucci, M. (2023). Risk Factors and Immunoinflammatory Mechanisms Leading to Atherosclerosis: Focus on the Role of Oral Microbiota Dysbiosis. *Microorganisms*, 11(6), 1479.
<https://doi.org/10.3390/microorganisms11061479>
- Riccio, P., & Rossano, R. (2020). The human gut microbiota is neither an organ nor a commensal. *FEBS Letters*, 594(20), 3262–3271. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.13946>
- Robles-Vera, I., Toral, M., Romero, M., Jiménez, R., Sánchez, M., Pérez-Vizcaíno, F., &

- Duarte, J. (2017). Antihypertensive Effects of Probiotics. *Current Hypertension Reports*, 19(4), 26. <https://doi.org/10.1007/s11906-017-0723-4>
- Rosner, A. K., Closs, E. I., Habermeier, A., Gericke, A., Binder, H., Scharrer, I., Pfeiffer, N., & Ponto, K. A. (2021). Asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA) bei retinalen Venenverschlüssen – Ergebnisse aus der Gutenberg-RVO-Studie. *Der Ophthalmologe*, 118(7), 684–690. <https://doi.org/10.1007/s00347-020-01223-1>
- Roth, G. A., Mensah, G. A., Johnson, C. O., Addolorato, G., Ammirati, E., Baddour, L. M., Barengo, N. C., Beaton, A. Z., Benjamin, E. J., Benziger, C. P., Bonny, A., Brauer, M., Brodmann, M., Cahill, T. J., Carapetis, J., Catapano, A. L., Chugh, S. S., Cooper, L. T., Coresh, J., ... Fuster, V. (2020). Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019. *Journal of the American College of Cardiology*, 76(25), 2982–3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>
- Ruscica, M., Pavanello, C., Gandini, S., Macchi, C., Botta, M., Dall’Orto, D., Del Puppo, M., Bertolotti, M., Bosisio, R., Mombelli, G., Sirtori, C. R., Calabresi, L., & Magni, P. (2019). Nutraceutical approach for the management of cardiovascular risk – a combination containing the probiotic *Bifidobacterium longum* BB536 and red yeast rice extract: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutrition Journal*, 18(1), 13. <https://doi.org/10.1186/s12937-019-0438-2>
- Sabico, S., Al-Mashharawi, A., Al-Daghri, N. M., Wani, K., Amer, O. E., Hussain, D. S., Ahmed Ansari, M. G., Masoud, M. S., Alokail, M. S., & McTernan, P. G. (2019). Effects of a 6-month multi-strain probiotics supplementation in endotoxemic, inflammatory and cardiometabolic status of T2DM patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical Nutrition*, 38(4), 1561–1569. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.009>
- Salazar, N., Dewulf, E. M., Neyrinck, A. M., Bindels, L. B., Cani, P. D., Mahillon, J., de Vos, W. M., Thissen, J.-P., Gueimonde, M., de los Reyes-Gavilán, C. G., & Delzenne, N. M. (2015). Inulin-type fructans modulate intestinal *Bifidobacterium* species populations and decrease fecal short-chain fatty acids in obese women. *Clinical Nutrition*, 34(3), 501–507. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2014.06.001>
- Sandoval, Y., Thygesen, K., & Jaffe, A. S. (2020). The Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation*, 141(18), 1434–1436. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045708>
- Şanlıbaba, P. (2023). Fermented nondairy functional foods based on probiotics. *Italian*

- Journal of Food Science*, 35(1), 91–105. <https://doi.org/10.15586/ijfs.v35i1.2279>
- Sasikala, G., Malar, S., Trayambak, D., & Dhanasekar, K. R. (2018). Comparative prospective randomized open label trial of synbiotic (bifilac) as an add on therapy with standard treatment in patients with aphthous ulcer. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*, 7(5), 878. <https://doi.org/10.18203/2319-2003.ijbcp20181628>
- Sato, R. (2020). Recent advances in regulating cholesterol and bile acid metabolism. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 84(11), 2185–2192. <https://doi.org/10.1080/09168451.2020.1793658>
- Sazaki, I., Sakurai, T., Yamahata, A., Mogi, S., Inoue, N., Ishida, K., Kikkai, A., Takeshita, H., Sakurai, A., Takahashi, Y., Chiba, H., & Hui, S.-P. (2023). Oxidized Low-Density Lipoproteins Trigger Hepatocellular Oxidative Stress with the Formation of Cholesteryl Ester Hydroperoxide-Enriched Lipid Droplets. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(5), 4281. <https://doi.org/10.3390/ijms24054281>
- Scarmozzino, F., Poli, A., & Visioli, F. (2020). Microbiota and cardiovascular disease risk: A scoping review. *Pharmacological Research*, 159, 104952. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104952>
- Schoeler, M., & Caesar, R. (2019). Dietary lipids, gut microbiota and lipid metabolism. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 20(4), 461–472. <https://doi.org/10.1007/s11154-019-09512-0>
- Sender, R., Fuchs, S., & Milo, R. (2016). Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLOS Biology*, 14(8), e1002533. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533>
- Şengün, İ. Y., & Güney, D. (2021). Probiotic Potential of Fermented Foods and Their Effects on Immune System. *Turkish Journal of Agriculture - Food Science and Technology*, 9(10), 1744–1750. <https://doi.org/10.24925/turjaf.v9i10.1744-1750.3880>
- Shafter, A. M., Shaikh, K., Johanis, A., & Budoff, M. J. (2021). De-risking primary prevention: role of imaging. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*, 15, 175394472110512. <https://doi.org/10.1177/17539447211051248>
- Shao, C., Wang, J., Tian, J., & Tang, Y. (2020). *Coronary Artery Disease: From Mechanism to Clinical Practice* (pp. 1–36). https://doi.org/10.1007/978-981-15-2517-9_1
- Sharma, S., Kurpad, A., & Puri, S. (2016). Potential of probiotics in hypercholesterolemia: A meta-analysis. *Indian Journal of Public Health*, 60(4), 280. <https://doi.org/10.4103/0019-557X.195859>

- Shaya, G. E., Leucker, T. M., Jones, S. R., Martin, S. S., & Toth, P. P. (2022). Coronary heart disease risk: Low-density lipoprotein and beyond. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 32(4), 181–194. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2021.04.002>
- Sikora, D., Wojciechowska-Alwin, N., Lipski, A., Bogdański, P., & Skrypnik, D. (2020). The effect of consumption of natural non-dairy probiotics on human health. *Nutrition, Obesity & Metabolic Surgery*, 7(1), 16–20. <https://doi.org/10.5114/noms.2020.94668>
- Silveira Rossi, J. L., Barbalho, S. M., Reverete de Araujo, R., Bechara, M. D., Sloan, K. P., & Sloan, L. A. (2022). Metabolic syndrome and cardiovascular diseases: Going beyond traditional risk factors. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 38(3). <https://doi.org/10.1002/dmrr.3502>
- Simonsen, S. A., West, A. S., Heiberg, A. V., Wolfram, F., Jennum, P. J., & Iversen, H. K. (2022). Is the TOAST Classification Suitable for Use in Personalized Medicine in Ischemic Stroke? *Journal of Personalized Medicine*, 12(3), 496. <https://doi.org/10.3390/jpm12030496>
- Singh, T., Kaur, G., & Kaur, A. (2023). Dysbiosis—An Etiological Factor for Cardiovascular Diseases and the Therapeutic Benefits of Gut Microflora. *Advanced Gut & Microbiome Research*, 2023, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2023/7451554>
- Sniffen, J. C., McFarland, L. V., Evans, C. T., & Goldstein, E. J. C. (2018). Choosing an appropriate probiotic product for your patient: An evidence-based practical guide. *PLOS ONE*, 13(12), e0209205. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209205>
- So-Armah, K., Benjamin, L. A., Bloomfield, G. S., Feinstein, M. J., Hsue, P., Njuguna, B., & Freiberg, M. S. (2020). HIV and cardiovascular disease. *The Lancet HIV*, 7(4), e279–e293. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(20\)30036-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(20)30036-9)
- Soemarie, Y., Milanda, T., & Barliana, M. (2021). Fermented foods as probiotics: A review. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*, 12(4), 335. https://doi.org/10.4103/japtr.japtr_116_21
- Sommer, F., & Bäckhed, F. (2013). The gut microbiota — masters of host development and physiology. *Nature Reviews Microbiology*, 11(4), 227–238. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2974>
- Stoner, L., Lucero, A. A., Palmer, B. R., Jones, L. M., Young, J. M., & Faulkner, J. (2013). Inflammatory biomarkers for predicting cardiovascular disease. *Clinical Biochemistry*, 46(15), 1353–1371. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2013.05.070>
- Syromyatnikov, M., Nesterova, E., Gladkikh, M., Smirnova, Y., Gryaznova, M., & Popov, V.

- (2022). Characteristics of the Gut Bacterial Composition in People of Different Nationalities and Religions. *Microorganisms*, 10(9), 1866. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10091866>
- Szulińska, M., Łoniewski, I., Van Hemert, S., Sobieska, M., & Bogdański, P. (2018). Dose-Dependent Effects of Multispecies Probiotic Supplementation on the Lipopolysaccharide (LPS) Level and Cardiometabolic Profile in Obese Postmenopausal Women: A 12-Week Randomized Clinical Trial. *Nutrients*, 10(6), 773. <https://doi.org/10.3390/nu10060773>
- Szwed, P., Gąsecka, A., Zawadka, M., Eyileten, C., Postuła, M., Mazurek, T., Szarpak, Ł., & Filipiak, K. J. (2021). Infections as Novel Risk Factors of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases: Pathophysiological Links and Therapeutic Implications. *Journal of Clinical Medicine*, 10(12), 2539. <https://doi.org/10.3390/jcm10122539>
- Taggart, C., Ferry, A., Chapman, A. R., Bularga, A., Wereski, R. J., Boeddinghaus, J., Eggers, K., Thygesen, K., Lindahl, B., & Mills, N. L. (2023). Consensus on the diagnosis and management of patients with type 2 myocardial infarction: an international Delphi study. *European Heart Journal*, 44(Supplement_2). <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad655.1502>
- Takahashi, M. (2021). NLRP3 Inflammasome as a Common Denominator of Atherosclerosis and Abdominal Aortic Aneurysm. *Circulation Journal*, 85(12), CJ-21-0258. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-21-0258>
- Tang, W. H. W., Kitai, T., & Hazen, S. L. (2017). Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease. *Circulation Research*, 120(7), 1183–1196. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.309715>
- Thursby, E., & Juge, N. (2017). Introduction to the human gut microbiota. *Biochemical Journal*, 474(11), 1823–1836. <https://doi.org/10.1042/BCJ20160510>
- Thygesen, K., Alpert, J. S., Jaffe, A. S., Chaitman, B. R., Bax, J. J., Morrow, D. A., & White, H. D. (2018). Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Journal of the American College of Cardiology*, 72(18), 2231–2264. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.1038>
- Tian, W. B., Zhang, W. Sen, Jiang, C. Q., Liu, X. Y., Jin, Y. L., Lam, T. H., Cheng, K. K., & Xu, L. (2022). Aortic arch calcification and risk of all-cause mortality and cardiovascular disease: The Guangzhou Biobank Cohort Study. *The Lancet Regional Health - Western Pacific*, 23, 100460. <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2022.100460>
- Turnbaugh, P. J., Ley, R. E., Mahowald, M. A., Magrini, V., Mardis, E. R., & Gordon, J. I.

- (2006). An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, 444(7122), 1027–1031. <https://doi.org/10.1038/nature05414>
- Vacca, V. (2014). Transient ischemic attack. *Nursing*, 44(6), 30–36. <https://doi.org/10.1097/01.NURSE.0000446625.09725.65>
- van der Sluis, R. J., Depuydt, M. A. C., Van Eck, M., & Hoekstra, M. (2020). VLDL/LDL serves as the primary source of cholesterol in the adrenal glucocorticoid response to food deprivation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1865(7), 158682. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2020.158682>
- Vinderola, G., Cotter, P. D., Freitas, M., Gueimonde, M., Holscher, H. D., Ruas-Madiedo, P., Salminen, S., Swanson, K. S., Sanders, M. E., & Cifelli, C. J. (2023). Fermented foods: a perspective on their role in delivering biotics. *Frontiers in Microbiology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1196239>
- Wahrenberg, A., Kuja-Halkola, R., Magnusson, P. K. E., Häbel, H., Warnqvist, A., Hambraeus, K., Jernberg, T., & Svensson, P. (2021). Cardiovascular Family History Increases the Risk of Disease Recurrence After a First Myocardial Infarction. *Journal of the American Heart Association*, 10(23). <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.022264>
- Wang, J., Zhu, N., Su, X., Gao, Y., & Yang, R. (2023). Gut-Microbiota-Derived Metabolites Maintain Gut and Systemic Immune Homeostasis. *Cells*, 12(5), 793. <https://doi.org/10.3390/cells12050793>
- Wang, L., Guo, M.-J., Gao, Q., Yang, J.-F., Yang, L., Pang, X.-L., & Jiang, X.-J. (2018). The effects of probiotics on total cholesterol. *Medicine*, 97(5), e9679. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000009679>
- Weitzel, M. L. J., Vegge, C. S., Pane, M., Goldman, V. S., Koshy, B., Porsby, C. H., Burguière, P., & Schoeni, J. L. (2021). Improving and Comparing Probiotic Plate Count Methods by Analytical Procedure Lifecycle Management. *Frontiers in Microbiology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.693066>
- Wieërs, G., Belkhir, L., Enaud, R., Leclercq, S., Philippart de Foy, J.-M., Dequenne, I., de Timary, P., & Cani, P. D. (2020). How Probiotics Affect the Microbiota. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00454>
- Willeit, P., Tschiderer, L., Allara, E., Reuber, K., Seekircher, L., Gao, L., Liao, X., Lonn, E., Gerstein, H. C., Yusuf, S., Brouwers, F. P., Asselbergs, F. W., van Gilst, W., Anderssen, S. A., Grobbee, D. E., Kastelein, J. J. P., Visseren, F. L. J., Ntaios, G., Hatzitolios, A. I., ... Lorenz, M. W. (2020). Carotid Intima-Media Thickness Progression as Surrogate

- Marker for Cardiovascular Risk. *Circulation*, 142(7), 621–642.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046361>
- Williams, J. W., Zaitsev, K., Kim, K.-W., Ivanov, S., Saunders, B. T., Schrank, P. R., Kim, K., Elvington, A., Kim, S. H., Tucker, C. G., Wohltmann, M., Fife, B. T., Epelman, S., Artyomov, M. N., Lavine, K. J., Zinselmeyer, B. H., Choi, J.-H., & Randolph, G. J. (2020). Limited proliferation capacity of aortic intima resident macrophages requires monocyte recruitment for atherosclerotic plaque progression. *Nature Immunology*, 21(10), 1194–1204. <https://doi.org/10.1038/s41590-020-0768-4>
- Witkowski, M., Weeks, T. L., & Hazen, S. L. (2020). Gut Microbiota and Cardiovascular Disease. *Circulation Research*, 127(4), 553–570.
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.316242>
- Wu, H., Xie, C., Wang, R., Cheng, J., Xu, Q., & Zhao, H. (2023). Comparative analysis of thoracic and abdominal aortic aneurysms across the segment and species at the single-cell level. *Frontiers in Pharmacology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1095757>
- Wu, Y., Zhang, Q., Ren, Y., & Ruan, Z. (2017). Effect of probiotic *Lactobacillus* on lipid profile: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *PLOS ONE*, 12(6), e0178868. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178868>
- Xu, H., Wang, X., Feng, W., Liu, Q., Zhou, S., Liu, Q., & Cai, L. (2020). The gut microbiota and its interactions with cardiovascular disease. *Microbial Biotechnology*, 13(3), 637–656. <https://doi.org/10.1111/1751-7915.13524>
- Yale, S. H., Tekiner, H., Mazza, J. J., Yale, E. S., & Yale, R. C. (2021). Peripheral Arterial Disease. In *Cardiovascular Eponymic Signs* (pp. 261–277). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-67596-7_12
- Yaneva, R. (2023). Unhealthy diet as a behavioral risk factor for socially significant diseases and premature mortality. *MEDIS – International Journal of Medical Sciences and Research*, 2(1), 53–58. <https://doi.org/10.35120/medisij020153y>
- Ye, J., Dai, Y., Mao, H., Zheng, W., & Zhang, J. (2021). Prognostic value of asymmetric dimethylarginine in patients with coronary artery disease: A meta-analysis. *Nitric Oxide*, 109–110, 50–56. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2021.03.002>
- Yoshida, N., Yamashita, T., & Hirata, K. (2018). Gut Microbiome and Cardiovascular Diseases. *Diseases*, 6(3), 56. <https://doi.org/10.3390/diseases6030056>
- Yuan, L., Li, Y., Chen, M., Xue, L., Wang, J., Ding, Y., Gu, Q., Zhang, J., Yang, R., Zhao, H., Xie, X., & Wu, Q. (2023). Effects of probiotics on hypertension. *Applied*

- Microbiology and Biotechnology*, 107(4), 1107–1117. <https://doi.org/10.1007/s00253-023-12369-8>
- Yusuf, S., Joseph, P., Rangarajan, S., Islam, S., Mente, A., Hystad, P., Brauer, M., Kuttly, V. R., Gupta, R., Wielgosz, A., AlHabib, K. F., Dans, A., Lopez-Jaramillo, P., Avezum, A., Lanas, F., Oguz, A., Kruger, I. M., Diaz, R., Yusoff, K., ... Dagenais, G. (2020). Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *The Lancet*, 395(10226), 795–808. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32008-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32008-2)
- Zeitouni, M., Clare, R. M., Chiswell, K., Abdulrahim, J., Shah, N., Pagidipati, N. P., Shah, S. H., Roe, M. T., Patel, M. R., & Jones, W. S. (2020). Risk Factor Burden and Long-Term Prognosis of Patients With Premature Coronary Artery Disease. *Journal of the American Heart Association*, 9(24). <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017712>
- Zhang, J., Xie, M., Huang, X., Chen, G., Yin, Y., Lu, X., Feng, G., Yu, R., & Chen, L. (2021). The Effects of Porphyromonas gingivalis on Atherosclerosis-Related Cells. *Frontiers in Immunology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.766560>
- Zhao, F., Jin, H., Shen, X., Li, Q., Liu, X., Zhang, L., Sun, Z., & Yu, J. (2021). Effect of the administration of probiotics on the fecal microbiota of adult individuals. *Food Science & Nutrition*, 9(12), 6471–6479. <https://doi.org/10.1002/fsn3.2547>
- Zheng, H. J., Guo, J., Wang, Q., Wang, L., Wang, Y., Zhang, F., Huang, W.-J., Zhang, W., Liu, W. J., & Wang, Y. (2021). Probiotics, prebiotics, and synbiotics for the improvement of metabolic profiles in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 61(4), 577–598. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1740645>
- Zheng, Y., Zhang, Z., Tang, P., Wu, Y., Zhang, A., Li, D., Wang, C.-Z., Wan, J.-Y., Yao, H., & Yuan, C.-S. (2023). Probiotics fortify intestinal barrier function: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Frontiers in Immunology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1143548>
- Zhu, W., & Liu, S. (2020). The role of human cytomegalovirus in atherosclerosis: a systematic review. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 52(4), 339–353. <https://doi.org/10.1093/abbs/gmaa005>

5 APÊNDICES

Artigo 1: Suplementação com probióticos em biomarcadores de pacientes com riscos cardiovasculares: uma revisão sistemática

Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento
(Qualis B1)

<https://www.rbone.com.br/index.php/rbone/information/authors>

Principais itens: O artigo submetido deve ser digitado em espaço duplo, papel tamanho A4 (21 x 29,7), com margem superior de 2,5 cm, inferior 2,5, esquerda 2,5, direita 2,5, sem numerar linhas, parágrafos e as páginas; as legendas das figuras e as tabelas devem vir no local do texto, no mesmo arquivo. Citação padrão autor-ano.

Suplementação com probióticos em biomarcadores e parâmetros clínicos de pacientes com riscos cardiovasculares: uma revisão sistemática

Resumo: A elevada prevalência de doenças cardiovasculares (DCVs) acarreta consideráveis custos para as agências de saúde pública. Dado a necessidade de meios alternativos para prevenção e tratamento de DCVs e a possibilidade da suplementação com probiótico poder ser uma intervenção de baixo custo em fatores relacionados aos fatores de risco para DCVs, o presente estudo de revisão sistemática tem como objetivo avaliar o efeito da suplementação com probiótico na modulação de marcadores de risco para doenças cardiovasculares. Este estudo seguiu as diretrizes delineadas na *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews* (PRISMA). A busca na literatura foi nas bases bibliográficas Pubmed, Scopus, Web of Science e Cochrane Controlled Register of Trials com estudos publicados até 30 de julho de 2021. Três mil duzentos e cinquenta e dois (3.252) estudos foram identificados inicialmente e após seleção 14 ensaios clínicos randomizados foram incluídos na análise. Grande parte das evidências sugere efeito neutro ou positivo (ausência de evidências de efeitos negativos) da suplementação probiótica na composição do perfil lipídico e marcadores inflamatórios, assim como efeitos positivos em fatores indiretos relacionados às DCVs, como composição da microbiota, antropometria e metabolismo glicêmico. Hipotetizamos que a suplementação com probiótico possui uma assimetria benéfica e pode ter efeito terapêutico complementar em DCVs, com efeitos benéficos no perfil lipídico e metabólico, além de poder afetar positivamente marcadores inflamatórios. A heterogeneidade dos efeitos de cepas impede conclusões definitivas e orienta a necessidade de evidências mais robustas sobre o papel específico de cada cepa probiótica no contexto de doenças cardiovasculares.

Palavras-chaves: Eixo Intestino-Coração, microbiota, nutracêutico, cardiopatologia, inflamação.

Abstract: The high prevalence of cardiovascular diseases (CVDs) entails considerable costs for public health agencies globally. Given the need for alternative means of preventing and treating CVDs and the possibility that probiotic supplementation may be a low-cost intervention in factors related to CVD risk factors, the present systematic review study therefore aims to evaluate the effect of probiotic supplementation in modulating risk markers for cardiovascular diseases. This study followed the guidelines outlined in the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews (PRISMA). The literature search was carried out in the bibliographic databases Pubmed, Scopus, Web of Science and Cochrane Controlled Register of Trials with studies published until July 30, 2021. Three thousand two hundred and fifty-two (3,252) studies were initially identified and after selection, 14 randomized clinical trials were included in the analysis. Much of the evidence suggests a positive effect (absence of evidence of negative effects) of probiotic supplementation on the composition of the lipid profile and inflammatory markers, as well as positive effects on indirect factors related to CVDs, such as microbiota composition, anthropometry and glycemic metabolism. We hypothesize that probiotic supplementation has a beneficial asymmetry and may have a complementary therapeutic effect on CVDs, with beneficial effects on the lipid and metabolic profile, in addition to positively affecting inflammatory markers. The heterogeneity of the effects of strains prevents definitive conclusions and guides the need for more robust evidence on the specific role of each probiotic strain in the context of cardiovascular diseases.

Keywords: Gut-Heart axis, microbiota, nutraceutical, cardiopathology, inflammation.

Introdução

A elevada prevalência de doenças cardiovasculares (DCVs) acarreta consideráveis custos para as agências de saúde pública (LAMELAS; YUSUF; SCHWALM, 2017). Desta forma, grandes esforços têm sido empregados em pesquisas que melhor estabeleçam biomarcadores e fatores de risco ligados à etiologia das DCVs e as medidas necessárias para seu controle, prevenção e tratamento.

De um modo geral, os biomarcadores auxiliam na correta identificação da condição cardiovascular, assim como na avaliação do seu risco e na compreensão da fisiopatologia associada (LYNGBAKKEN *et al.*, 2019). Eles abrangem um amplo espectro de condições multifacetadas, os marcadores de interesse das DCVs abrangem uma ampla gama de aspectos biológicos, que incluem medidas antropométricas, perfil lipídico, presença de comorbidades, níveis circulantes de mediadores inflamatórios, entre outros (FRAGOULIS *et al.*, 2021; KE *et al.*, 2022).

Recentemente, alterações na microbiota intestinal têm sido apontadas como um importante biomarcador de DCVs (GAO *et al.*, 2020; GÓZD-BARSZCZEWSKA *et al.*, 2017; TANG; KITAI; HAZEN, 2017; ZHU *et al.*, 2018). A microbiota intestinal é dinâmica e, portanto, pode ser modulada positiva ou negativamente por fatores externos e internos. Fatores já consolidados como risco cardíaco também são fatores significativos na alteração da microbiota intestinal, como dietas inadequadas, obesidade, sedentarismo e algumas doenças (SATA; MARQUES; KAYE, 2020).

Dentro deste contexto, a suplementação com probióticos tem sido sugerida como uma opção promissora de intervenção não farmacológica em pacientes com DCVs (DIXON *et al.*, 2020). Visto que, além de ser relativamente acessível em termos de custo, tem sido associada a uma série de benefícios para o indivíduo, que vão além da saúde gastrointestinal (DAS *et al.*,

2022), e incluem a modulação do sistema imunológico (MAZZIOTTA *et al.*, 2023), a melhora da saúde metabólica (LINDSAY *et al.*, 2015) e a redução do risco cardiovascular (HENDIJANI; AKBARI, 2018). Ainda não há consenso na comunidade científica acerca do efeito da suplementação probiótica como intervenção eficaz para pacientes com doenças cardiovasculares (SALARI *et al.*, 2021).

A ingestão de probióticos tem sido associada a melhorias nos níveis de colesterol (GUO *et al.*, 2011), na redução da pressão arterial (KHALESI *et al.*, 2014), na atenuação de mediadores inflamatórios (CRISTOFORI *et al.*, 2021) e na melhora da sensibilidade à insulina (PAN *et al.*, 2021). Essas descobertas fornecem uma base sólida para explorar o potencial da suplementação probiótica como uma estratégia complementar no manejo das doenças cardiovasculares.

Dado a necessidade de meios alternativos para prevenção e tratamento de DCVs e a possibilidade da suplementação com probiótico como intervenção de baixo custo em fatores relacionados às DCVs, o presente estudo de revisão sistemática tem como objetivo avaliar o efeito da suplementação com probiótico na modulação de marcadores de risco para doenças cardiovasculares.

Este estudo se concentrará em indivíduos diagnosticados com doenças cardiovasculares preexistentes ou que apresentam alto risco de desenvolvê-las. Os desfechos de interesse incluirão alterações nos marcadores inflamatórios, perfil lipídico, glicemia e composição da microbiota. A metodologia adotada envolveu um processo ordenado de leitura, seleção, análise e síntese de ensaios clínicos randomizados que avaliaram o efeito específico de uma intervenção com probiótico em marcadores de risco cardiovascular.

Método

Estratégia de busca na literatura

Este estudo seguiu as diretrizes delineadas na *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews* (PRISMA) (PAGE *et al.*, 2021). A busca na literatura foi conduzida utilizando as bases bibliográficas eletrônicas Pubmed, Scopus, Web of Science e Cochrane Controlled Register of Trials, compreendendo todos os estudos publicados até 30 de julho de 2021. Além disso, o Google Scholar foi consultado para encontrar estudos relevantes que possam ter sido publicados em periódicos não indexados em bases bibliográficas. O registro do protocolo foi realizado junto ao PROSPERO sob o número de rastreio CRD42021281282.

Para cada base de dados, foi utilizada uma estratégia de busca que atendesse aos requisitos de busca avançada, mantendo a maior homogeneidade possível na estrutura do filtro entre as bases utilizadas. Para a combinação dos termos, foram utilizados os operadores booleanos AND e OR, símbolos de truncamento, parênteses e aspas buscando como retorno a intersecção entre DCVs e administração de probiótico (Material Complementar 1). A busca foi realizada utilizando apenas o idioma de publicação inglês como filtro adicional. Adicionalmente, as listas de referências de todos os estudos incluídos foram revisadas para encontrar outros artigos potencialmente elegíveis.

Critérios de elegibilidade

Os critérios de inclusão abrangeram estudos experimentais originais, publicados em inglês, que avaliaram a relação entre a ingestão de probióticos e biomarcadores relacionados a DCVs. Relatos de casos, capítulos de livros, artigos de revisão, editoriais e estudos em modelos animais ou em cultura de células foram excluídos. O padrão de busca foi originalmente desenvolvido no PubMed, mas a estratégia de busca foi modificada para cada base de dados de acordo com as especificidades.

A prospecção de estudos foi orientada de acordo com as recomendações propostas pela estratégia PICOS (acrônimo para Paciente/População, Intervenção, Comparação, Outcome e Design do Estudo). A "População" incluiu indivíduos com doença cardiovascular ou com alto risco de desenvolvê-la; a "Intervenção" incluiu a administração de probióticos; o "Comparador" foi placebo ou controle adequado (veículo sem probiótico); o "Outcome" foi alterações em biomarcadores relacionados a DCVs; e o Design do estudo foram ensaios clínicos.

Seleção de estudos

A seleção de estudos foi iniciada combinando-se todas as listas resultantes das pesquisas nas bases de dados, a fim de criar uma única lista sem duplicatas. As duplicatas foram identificadas e removidas utilizando o software Rayyan QCRI® (OUZZANI *et al.*, 2016). Em seguida, procedeu-se à triagem com base na leitura dos títulos e dos resumos. Dois revisores examinaram independentemente os títulos e resumos de todos os estudos, determinando sua relevância com o escopo da revisão.

Os estudos com avaliação igual (adequada ou não adequada) entre os revisores independentes avançaram para a próxima fase da revisão, enquanto aqueles classificados de maneira diferente foram reavaliados por um terceiro revisor independente. Qualquer discrepância foi discutida até que um consenso fosse alcançado entre os três revisores. Os estudos com títulos e resumos potencialmente relevantes foram selecionados para a leitura completa dos artigos. Nesta etapa, os revisores examinaram os artigos completos e verificaram se os estudos atendiam aos critérios de inclusão estabelecidos, incluindo a estratégia PICOS. Estudos que não preenchiam os critérios de inclusão foram excluídos.

Extração de dados

A extração de dados dos artigos incluídos na revisão foi realizada com o método de *investigator triangulation*, na qual dois pesquisadores extraíram as informações de forma independente e um terceiro verificou a compatibilidade das informações extraídas (FARMER *et al.*, 2006). Deste modo, todas informações coletadas que distinguiram entre os dois pesquisadores independentes foram reavaliadas até obtenção de consenso.

As informações foram extraídas com auxílio de um formulário estruturado que incluía campos para extração de dados relacionados a publicação (nome dos autores, ano de publicação e local da pesquisa), a amostra (idade grupos, sexo biológico, e informações de baseline); intervenção (cepas/espécies probióticas, forma de administração de probióticos, dose, frequência e duração) estrutura de pesquisa (desenho do estudo, protocolo de intervenção e controle, duração) e resultados (valores de média e desvio padrão dos desfechos de interesse ou diferenças estatísticas antes e após a intervenção).

Risco de Viés

Para analisar o risco de viés foi utilizada a ferramenta Risk of Bias (RoB) 2.0 (STERNE *et al.*, 2019), mantendo o método de triangulação com dois pesquisadores avaliando os estudos independentemente e um terceiro verificando a congruência das classificações.

O RoB 2.0 foi usado com intuito de estimar o risco de viés dos estudos incluídos em cinco domínios: viés decorrente do processo de randomização, viés devido a desvios das intervenções pretendidas, viés devido a dados de resultados ausentes, viés na medição do resultado e viés na seleção dos relatados. Após verificadas as subcategorias da ferramenta RoB

2.0, uma atribuição de viés única foi atribuída a cada estudo: baixo risco de viés, algumas preocupações e alto risco de viés (PAGE *et al.*, 2021).

Síntese de dados

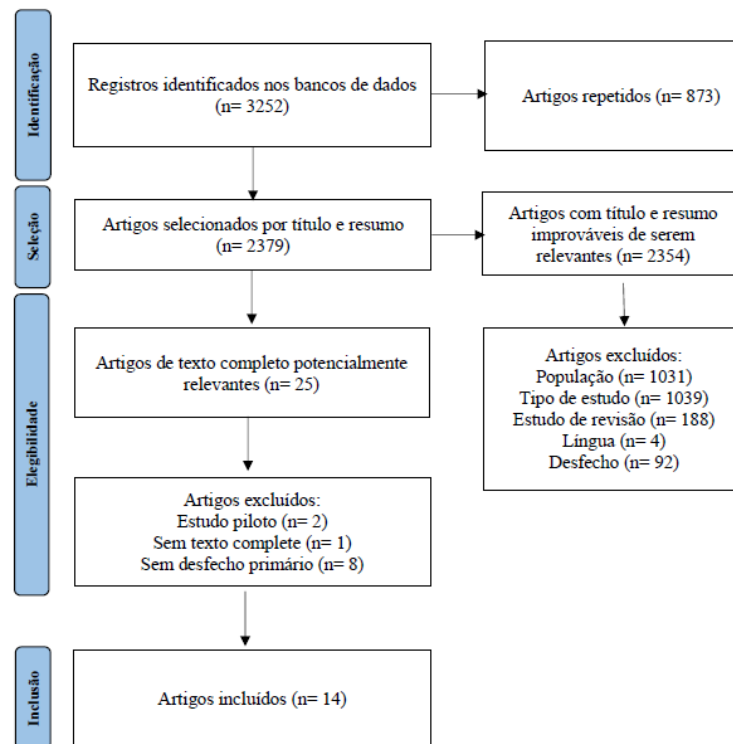
Uma síntese quantitativa não foi possível visto a alta heterogeneidade entre os estudos. Isso devido ao fato de que estudos com probióticos geralmente incluem intervenções com diferentes cepas, dosagens e estratégias de administração, o que aumenta a variabilidade dos dados e compromete modelos preditivos, além de ser afetado diretamente pela característica de ações cepa-dependente observada em estudos com probióticos. Na ausência da possibilidade de inferência estatística para comparação de intervenções específicas, o trabalho incluiu uma síntese qualitativa/descrita dos resultados.

Resultados

Seleção dos estudos

Três mil duzentos e cinquenta e dois (3.252) estudos foram identificados na busca em bases de dados. Dentre esses, oitocentos e setenta e três (873) foram excluídos por serem duplicatas ou triplicatas. Dos 2.379 estudos restantes, 2.354 foram excluídos na etapa de análise da compatibilidade entre títulos e resumos com o escopo da revisão. Assim, vinte e cinco (n=25) estudos foram prospectados para a fase de leitura do texto completo e, destes, 11 foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade. Por fim, restaram 14 ensaios clínicos randomizados que foram incluídos na análise. O processo de seleção é descrito na Figura 1.

Figura 1. Fluxograma de seleção de estudos.



Risco de Viés

Os estudos avaliados diferiram em termos de qualidade metodológica (Figura 2). Apenas dois dos catorze estudos incluídos apresentou baixo risco de viés para as cinco dimensões avaliadas no RoB 2.0. Os demais ensaios clínicos randomizados revelaram algumas preocupações em seus resultados gerais em relação ao risco de enviesamento. Fontes-chave de viés nesses estudos foram em respectiva ordem de importância: (1) viés na medição do

resultado; (2) viés na seleção dos resultados relatados; (3) viés decorrente do processo de randomização; (4) viés devido a desvios das intervenções pretendidas.

Cinco ensaios apresentaram alto risco de viés, enquanto sete apresentaram risco moderado. No domínio do viés em relação ao processo de randomização, oito estudos realizaram adequadamente a geração da sequência aleatória e ocultaram a alocação (CARDOSO UMBELINO CAVALLINI *et al.*, 2016; FIROUZI *et al.*, 2016; HSIEH *et al.*, 2018; MOLUDI *et al.*, 2020; PALACIOS *et al.*, 2020; PEDRET *et al.*, 2018; SHARAFEDTINOV *et al.*, 2013; XU *et al.*, 2015).

Ainda que haja dificuldades na padronização de cepas e protocolos de administração, resultados com maiores níveis de evidência só serão possíveis com a realização de estudos com estruturas similares. Ainda que o rigor de randomização tenha sido observado na maioria dos estudos, há lacunas na padronização quanto as medidas de desfecho e a baixa padronização dos indivíduos investigados contra fatores externos.

A heterogeneidade a nível de linha de base também contribui para perda de qualidade dos estudos, isso é, a presença de diversos tipos de condições secundárias nas amostras pode aumentar a variabilidade da comparação do efeito da intervenção, dificultando a síntese dos estudos.

Figura 2. Risco de viés dos estudos inclusos de acordo com a ferramenta da Cochrane (Risco de viés 2.0).

	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
BELLIKCI-KOYU et al. 2019	-	-	+	✗	-	✗
CAVALLINI et al. 2016	+	+	+	+	-	-
FIROUZ et al. 2016	+	+	+	+	+	+
HSIEH et al. 2018	+	+	+	+	-	-
KARLSSON et al. 2010	-	-	+	+	-	-
KULLISAAR et al. 2011	-	-	+	✗	-	✗
MATSUMOTO et al. 2017	+	-	+	+	-	-
MIKELSAAR et al. 2015	-	+	+	✗	+	✗
MOLUDI et al. 2020	+	+	+	+	-	-
PALACIOS et al. 2020	+	+	+	+	-	-
PEDRET et al. 2018	+	+	+	✗	+	✗
SHARAFEDTINOV et al. 2013	+	+	+	+	-	-
STADLBAUER et al. 2015	-	+	+	✗	+	✗
XU et al. 2015	+	+	+	+	+	+

Study

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
✗ High
- Some concerns
+ Low

Características dos estudos

As principais características dos catorze estudos estão descritas na Tabela 1. As publicações foram realizadas entre 2010-2020 com amostras variando de 16 a 126 participantes. No total, esta revisão inclui 807 participantes. Oito estudos não relataram o cálculo do tamanho da amostra (BELLIKCI-KOYU *et al.*, 2019; KARLSSON *et al.*, 2010; KULLISAAR *et al.*, 2011; MATSUMOTO *et al.*, 2017; MOLUDI *et al.*, 2020; SHARAFEDTINOV *et al.*, 2013; STADLBAUER *et al.*, 2015; XU *et al.*, 2015). Apenas um estudo (FIROUZI *et al.*, 2016) considerou o efeito do probiótico para calcular o tamanho da amostra. Um estudo realizou a

análise de intenção de tratar (MIKELSAAR *et al.*, 2015). Apenas um estudo foi analisado tanto na forma de intenção de tratar quanto por protocolo (FIROUZI *et al.*, 2016).

Uma ampla diversidade de grupos de pesquisa em diferentes países investigou os efeitos dos probióticos em pacientes com doenças cardiovasculares ou em elevado risco de desenvolvê-las, dos quais destacam-se Turquia (BELLIKCI-KOYU *et al.*, 2019), Brasil (CARDOSO UMBELINO CAVALLINI *et al.*, 2016), Malásia (FIROUZI *et al.*, 2016), Suécia (KARLSSON *et al.*, 2010; XU *et al.*, 2015), Japão (MATSUMOTO *et al.*, 2017), Estônia (KULLISAAR *et al.*, 2011; MIKELSAAR *et al.*, 2015), Irã (MOLUDI *et al.*, 2020), Austrália (PALACIOS *et al.*, 2020), Espanha (PEDRET *et al.*, 2018), Rússia (SHARAFEDTINOV *et al.*, 2013), Áustria (STADLBAUER *et al.*, 2015) e Taiwan (HSIEH *et al.*, 2018). Esta variedade geográfica nos estudos é útil pois amplia a visão acerca da influência da diversidade genética, cultural e ambiental das populações investigadas, além de indicar um interesse global em compreender os efeitos dos probióticos.

Na síntese dos estudos incluídos, os autores investigaram diversas populações, abrangendo pacientes com síndrome metabólica, hipercolesterolemia, diabetes tipo 2, arteriosclerose, obesidade, remodelação cardíaca pós-infarto do miocárdio, pré-diabetes e hipertensão. Embora haja condições comuns entre os estudos, os autores adotaram uma variedade considerável de outras condições (ver Tabela 1), resultando em uma ampla gama de biomarcadores relatados.

Além disso, os tipos e cepas de probióticos utilizados nos estudos apresentaram uma considerável variabilidade, impedindo uma análise e efeitos cepas-específica. Isso sugere que tanto as doenças cardiovasculares quanto os probióticos abrangem uma ampla gama de condições, tornando difícil realizar comparações diretas entre os resultados relatados.

Dos estudos analisados, um incluiu pacientes com idade abaixo de 40 anos, quatro incluíram pacientes com idades entre 40 e 50 anos, oito envolveram pacientes com idades entre

50 e 60 anos, e dois incluíram pacientes com idade acima de 60 anos. A idade média de todos os estudos foi de 53,13 anos, com um desvio padrão de 9,39 anos. A mediana da idade foi de 53 anos.

Quanto às intervenções nos indivíduos não alocados ao grupo tratado com probióticos, observou-se o seguinte padrão: controle placebo foi utilizado em oito estudos, enquanto leite não fermentado e bebida láctea sem probióticos foram empregados em dois estudos. Além disso, um estudo utilizou produto de soja não fermentado, outros *kefir* sem probióticos, inulina e queijo sem probióticos.

Nos grupos que receberam suplementação com probióticos, observou-se a replicação das intervenções utilizadas com controle e placebo (desenho experimental paralelo). O gênero *Lactobacillus* foi o mais frequente, avaliado em doze estudos distintos, totalizando 16 avaliações (BELLIKCI-KOYU *et al.*, 2019; CARDOSO UMBELINO CAVALLINI *et al.*, 2016; FIROUZI *et al.*, 2016; HSIEH *et al.*, 2018; KARLSSON *et al.*, 2010; KULLISAAR *et al.*, 2011; MIKELSAAR *et al.*, 2015; MOLUDI *et al.*, 2020; PALACIOS *et al.*, 2020; SHARAFEDTINOV *et al.*, 2013; STADLBAUER *et al.*, 2015; XU *et al.*, 2015).

Bifidobacterium foi avaliado em quatro estudos distintos, totalizando oito avaliações (FIROUZI *et al.*, 2016; MATSUMOTO *et al.*, 2017; PALACIOS *et al.*, 2020; PEDRET *et al.*, 2018), enquanto *Lactococcus* foi avaliado em um estudo, totalizando três avaliações (BELLIKCI-KOYU *et al.*, 2019). É importante notar que o número de avaliações de cada microrganismo pode exceder o número de estudos, devido à utilização de diferentes tipos de intervenções com os mesmos microrganismos ou tratamentos variados do mesmo microrganismo, como probiótico vivo e inativado por calor.

O *Saccharomyces* foi analisado duas vezes, uma vez em cada estudo que o incluiu (BELLIKCI-KOYU *et al.*, 2019; PALACIOS *et al.*, 2020), enquanto o *Enterococcus* (CARDOSO UMBELINO CAVALLINI *et al.*, 2016), *Kluyveromyces* (BELLIKCI-KOYU *et*

al., 2019), *Streptococcus* (PALACIOS *et al.*, 2020) e *Leuconostoc* (BELLIKCI-KOYU *et al.*, 2019) foram avaliados apenas uma única vez entre os estudos. Esses resultados refletem a diversidade de diferentes gêneros empregados em estudos de probióticos, indicando, no entanto, um maior interesse em microrganismos dos gêneros *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Lactococcus*.

A análise da frequência total de espécies utilizadas nos estudos revelou que o *Lactobacillus plantarum* foi o mais prevalente, aparecendo em quatro estudos (KULLISAAR *et al.*, 2011; PALACIOS *et al.*, 2020; SHARAFEDTINOV *et al.*, 2013; XU *et al.*, 2015). *Bifidobacterium animalis* foi utilizado em três estudos (MATSUMOTO *et al.*, 2017; PALACIOS *et al.*, 2020; PEDRET *et al.*, 2018). Em seguida, o *Lactococcus lactis* (BELLIKCI-KOYU *et al.*, 2019; FIROUZI *et al.*, 2016), *Lactobacillus casei* (FIROUZI *et al.*, 2016; STADLBAUER *et al.*, 2015), *Bifidobacterium bifidum* (FIROUZI *et al.*, 2016; PALACIOS *et al.*, 2020) e *Lactobacillus fermentum* (KULLISAAR *et al.*, 2011; MIKELSAAR *et al.*, 2015) foram utilizados em dois estudos cada cepa. Com uma única utilização, tivemos *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus lactis*, *Bifidobacterium longum* e *Bifidobacterium infantis* (FIROUZI *et al.*, 2016), *Lactobacillus reuteri* (HSIEH *et al.*, 2018), *Lactobacillus rhamnosus* (MOLUDI *et al.*, 2020), *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus gasseri*, *Bifidobacterium breve*, *Streptococcus thermophilus* e *Saccharomyces boulardii* (PALACIOS *et al.*, 2020).

Orientações para manter a dieta habitual e a atividade física foram realizadas por todos os autores tanto para os grupos de intervenção com probiótico quanto para os grupos controle/placebo, entretanto, não houve uma validação/acompanhamento sobre o recordatório alimentar nem a frequência do nível de atividade física.

Tabela 1. Síntese das características dos estudos incluídos

Estudo	População	Gênero	Probiótico	Controle/Intervenção	Duração	Resultados
Bellikci-koyu et al. (2019)	Indivíduos com síndrome metabólica (18-65 anos)	M / F	<i>Lactococcus lactis</i> (subsp. <i>Lactis</i> , <i>Cremoris</i> , and <i>Diacetilactis</i>) <i>Leuconostoc mesenteroides</i> subsp. <i>Cremoris</i> <i>Lactobacillus kefir</i> <i>Kluyveromyces marxianus</i> <i>Saccharomyces unisporus</i>	Leite não fermentado vs Kefir	12 Sem	Antropometria: (↔) Perfil Lipídico: (↔) HOMA-IR: (↓) TNF- α : (↓) IFN- γ : (↓) Pressão Arterial: (↓) Insulina: (↓) Composição Microbiota: (↔)
Cavallini et al. (2016)	Indivíduos com hipercolesterolemia (37-57 anos)	M / F	<i>Enterococcus faecium</i> <i>Lactobacillus helveticus</i>	Bebida de soja não fermentada vs Bebida de soja Fermentada	6 Sem	Antropometria: (↔) Perfil Lipídico: (↓) LDL: (↓) Proteína C: (↔)
Firouzi et al. (2016)	Indivíduos com diabetes tipo 2 (30-70 anos)	M / F	<i>Lactobacillus</i> (<i>Acidophilus</i> , <i>casei</i> , and <i>lactis</i>). <i>Bifidobacterium</i> (<i>Bifidum</i> , <i>longum</i> , and <i>infantis</i>).	Placebo vs Probiótico sachê	12 Sem	Antropometria: (↔) HbA1c: (↓) Insulina: (↓) Perfil Lipídico: (↔) Proteína C: (↔)
Hsieh et al. (2018)	Indivíduos com diabetes tipo 2 (25-70 anos)	M / F	<i>L. reuteri</i> <i>L. reuteri</i>	Placebo vs Cápsula Probiótica	36 Sem	Perfil Lipídico: (↔) HbA1c: (↔) Pressão Arterial: (↓) IL-6: (↔) IL-10: (↔) TNF- α : (↔)
Karlsson et al. (2010)	Indivíduos com Arteriosclerose (58-75 anos)	M	<i>L. plantarum</i> DSM 9843	Bebida de aveia não fermentada vs Bebida de aveia probiótica	4 Sem	Composição Microbiota: (↑) Perfil Lipídico: (↔) Proteína C: (↔) TNF- α : (↔) IL-6: (↔)
Kullisaar et al. (2011)	Indivíduos com sobrepeso (40-65 anos)	M / F	<i>L. fermentum</i> ME-3	Kefir sem probiótico vs Kefir probiótico	2 Sem	Triglicerídeos: (↓) LDL-OX: (↓) HDL: (↑)

Matsumoto et al. (2017)	Indivíduos com hipercolesterolemia (média 41,7 anos)	M / F	<i>Bifidobacterium animalis subsp. lactis LKM512</i>	Placebo vs Probiótico	12 Sem	Antropometria: (↔) TNF-α: (↓) Adiponectina: (↔) TMA Fecal: (↓) Composição Microbiota: (↑)
Mikelsaar et al. (2015)	Indivíduos com hipercolesterolemia (35-65 anos)	M / F	<i>Lactobacillus fermentum</i>	Kefir sem probiótico vs Kefir probiótico	8 sem	Triglicerídeos: (↓) LDL-OX: (↓)
Moludi et al. (2020)	Pacientes pós infarto do miocárdio recente (média 57 anos)	M / F	<i>Lactobacillus rhamnosus GG</i>	Placebo vs Cápsula Probiótica	12 Sem	Antropometria: (↔) TGF-β: (↓) TMAO: (↓) Índice ecocardiografia: (↔) Composição Microbiota: (↑)
Palacios et al. (2020)	Indivíduos pré-diabéticos e diabéticos tipo 2 (média 61 anos)	M / F	<i>Lactobacillus (plantarum, bulgaricus, gasseri)</i> <i>Bifidobacterium (breve, animalis, Lactis, bifidum)</i> <i>Streptococcus thermophilus</i> <i>Saccharomyces boulardii</i>	Placebo vs Cápsula Probiótica	12 Sem	Antropometria: (↔) Glicose: (↔) HbA1c: (↔) HOMA-IR: (↔) Perfil Lipídico: (↔) SCFAs: (↔) Pressão arterial: (↔) Composição Microbiota: (↔)
Pedret et al (2018)	Indivíduos com obesidade (média 45 anos)	M / F	<i>Bifidobacterium animalis subsp. Lacti</i> <i>Bifidobacterium animalis subsp. Lacti</i>	Placebo vs Cápsula Probiótica	12 Sem	Antropometria: (↓) Pressão Arterial: (↓) HOMA-IR: (↓) Perfil Lipídico: (↓) Composição Microbiota: (↑)
Sharafedinov et al. (2013)	Indivíduos com síndrome metabólica (30-69 anos)	M / F	<i>Lactobacillus plantarum TENSIA</i>	Queijo vs Queijo probiótico	12 Sem	Antropometria: (↓) Perfil Lipídico: (↔) Ureia: (↓) AST: (↔) ALT: (↔)
Stadlbauer et al. (2015)	Indivíduos com síndrome metabólica (média 51 anos)	M / F	<i>Lactobacillus casei Shirota</i>	Nenhuma intervenção vs Yakult	13 Sem	Calprotectina: (↔) Composição Microbiota: (↑)

Xu et al. (2015)	Indivíduos com hipertensão (40-75 anos)	M / F	<i>L. plantarum</i>	Placebo vs bebida probiótica com Mirtilo	12 Sem	Pressão arterial: (↔) Composição Microbiota: (↑)
------------------	---	-------	---------------------	--	--------	---

F: feminino; M: masculino; M/F: masculino e feminino. (↓) Efeito significativamente inferior da intervenção; (↑) Efeito significativamente superior da intervenção; (↔) Nenhum efeito significativo da intervenção. BDC-LDL - Lipoproteína de Baixa Densidade Dependente de Beta-2-Glicoproteína I; GPX - Glutathione Peroxidase; HbA1c - Hemoglobina A1c; HDL - Lipoproteína de Alta Densidade; HOMA-IR - Modelo de Avaliação da Homeostase da Resistência à Insulina; IFN- γ - Interferon Gama; IL-1 β - Interleucina 1 Beta; IL-10 - Interleucina 10; IL-17 - Interleucina 17; IL-6 - Interleucina 6; ISI-M - Índice de Sensibilidade à Insulina Modelado Matematicamente; LDL - Lipoproteína de Baixa Densidade; LDL-OX - Lipoproteína de Baixa Densidade Oxidada; LOX-index - Índice de Oxidação Associado à Fosfolipase A2 da Lipoproteína; SCFAs - Ácidos Graxos de Cadeia Curta; SOD - Superóxido Dismutase; sICAM-1 - Molécula de Adesão Intercelular Solúvel 1; TGF- β - Fator de Crescimento Transformador Beta; TMAO - Óxido de Trimetilamina; TNF- α - Fator de Necrose Tumoral Alfa

Biomarcadores e parâmetros avaliados

Tabela 1 indica que o índice de massa corporal (IMC) foi o parâmetro mais frequente relatado (presente em 11 estudos), seguido pela circunferência da cintura (8 estudos) e peso corporal total (7 estudos). A circunferência do quadril e a relação cintura-quadril foi incluída apenas em dois estudos, enquanto a massa gorda corporal foi relatada apenas em um estudo.

Os biomarcadores relatados nos estudos, em ordem decrescente de frequência: perfil lipídico (Colesterol total, frações e triglicerídeos) avaliados 11 vezes, glicose (9 vezes), Hemoglobina glicada - HbA1c (8 vezes), Insulina (5 vezes), HOMA-IR (4 vezes), *Aspartate Aminotransferase* AST (3 vezes), *Alanine Aminotransferase* ALT (3 vezes), Creatinina (2 vezes), Ureia (2 vezes), e Ácido úrico (2 vezes). Este levantamento indica uma ênfase particular nos perfis lipídicos, seguidos por marcadores glicose e HbA1c.

A frequência dos parâmetros inflamatórios e antioxidantes relatados pelos autores em ordem decrescente foi proteína C reativa (7 vezes), TNF-alfa (5 vezes), IL-10 (4 vezes), Fibrinogênio (4 vezes) e IL-6 (3 vezes). IFN-gama e Trimethylamine N-oxide foram relatados 2 vezes. Os autores Kullisaar et al. (2011), Mikelsaar et al. (2015), Sharafedinov et al. (2013), Stadlbauer et al. (2015) e Xu et al. (2015) não relataram nenhum parâmetro inflamatório em seus estudos.

Dos autores listados, nove realizaram análise do microbiota intestinal. Bellikci-Koyu et al. (2019), Hsieh et al. (2018); Moludi et al. (2020); Karlsson et al. (2010); Matsumoto et al. (2017); Palacios et al. (2020); Stadlbauer et al. (2015), Pedret et al. (2018), e Xu et al. (2015). Por outro lado, Cavallini et al. (2016), Firouzi et al. (2016), Kullisaar et al. (2011), Mikelsaar et al. (2015) e Sharafedinov et al. (2013) não realizaram análises clássicas (investigação dos filos e razão Firmicutes/Bacteroidetes) do microbioma intestinal em seus estudos, mas realizaram análises da recuperação dos probióticos administrados nas fezes (sobrevivência ao

trato gastrointestinal). Bellikci-Koyu et al. (2019), Moludi et al. (2020), Palacios et al. (2020), Pedret et al. (2018) e Xu et al. (2015) não realizaram análise da recuperação dos probióticos administrados nas fezes.

A pressão sanguínea foi o marcador hemodinâmico mais frequentemente abordado, sendo investigada em oito estudos. Outros marcadores comuns incluíram a ingestão calórica, analisada em três estudos, e os ácidos carboxílicos fecais, estudados em dois estudos. Uma ampla gama de outros marcadores foi abordada em apenas um estudo cada, incluindo a taxa estimada de filtração glomerular, isoflavonas urinárias, frequência cardíaca, número de defecações, função intestinal, LDL oxidado, atividade da paraoxonase, 8-isoprostanes urinários, taxa de oxidação da coenzima Q10, adiponectina, receptor de LDL-1, atividade de hidrólise de sais biliares, procolágeno III sérico, fator de crescimento transformador beta, metalopeptidase de matriz 9, lipopolissacarídeos, zonulina, área de gordura visceral abdominal, área de gordura subcutânea, leptina e poliaminas urinárias. Esses resultados demonstram a ampla heterogeneidade dos biomarcadores reportados em estudos envolvendo probióticos e doenças cardiovasculares.

Síntese Qualitativa

Bellikci-Koyu (2019) relatou que a intervenção com kefir probiótico (*Lactococcus lactis subsp. lactis*, *Lactococcus lactis subsp. cremoris*, *Lactococcus lactis subsp. diacetylactis*, *Leuconostoc mesenteroides subsp. cremoris*, *Lactobacillus kefir*, *Kluyveromyces marxianus* e *Saccharomyces unisporus*) não interferiu em medidas antropométricas e no perfil lipídico dos pacientes com síndrome metabólica. No estudo, 22 participantes foram divididos em dois grupos: a intervenção com kefir (180 mL/dia, n = 12) e um controle que recebeu leite não fermentado (180 mL/dia, n = 10) durante 12 semanas.

Os resultados mostraram que o grupo kefir apresentou uma redução na insulina em jejum, HOMA-IR, TNF- α , IFN- γ , e pressão arterial sistólica e diastólica. A análise da microbiota intestinal revelou um aumento na abundância relativa de actinobactéria no grupo kefir. A maior abundância de actinobactéria promove a produção de citocina anti-inflamatória e auxiliam na integridade da barreira intestinal (Binda et al., 2018; Li et al., 2021; Takagi et al., 2020). Contudo, não houve diferenças significativas entre os grupos de kefir e leite não fermentado na abundância relativa de Bacteroidetes, Proteobacteria ou Verrucomicrobia..

Cavallini et al. (2016) também não observou efeitos da intervenção com probiótico (*Enterococcus faecium* CRL 183 e *Lactobacillus helveticus* 416) nas medidas antropométricas em homens hipercolesterolêmicos. Os pacientes consumiram 200 mL do produto de soja fermentado (grupo SP- 10^{10} UFC/dia), produto de soja fermentado com isoflavonas (grupo ISP - probiótico mais 50 mg de isoflavonas totais/100 g) ou produto de soja não fermentado (grupo USP - placebo) durante 42 dias.

O consumo do probiótico levou a uma melhora no colesterol total, colesterol não-HDL e concentrações de LDL eletronegativo (redução de 13,8%, 14,7% e 24,2%, respectivamente) (CARDOSO UMBELINO CAVALLINI et al., 2016). Os grupos ISP e SP preveniram a redução do nível de HDL-C após 42 dias. Os níveis de proteína C-reativa e fibrinogênio não apresentaram melhora significativa. Não foram observadas diferenças nos níveis de fibrinogênio e proteína C reativa após intervenção com probiótico.

A análise de Sobrevivência Gastrointestinal do *E. faecium* indicou maiores populações nos indivíduos que consumiram o produto de soja probiótico com ou sem isoflavona. Segundo Cavallini et al. (2016), os resultados sugerem que o consumo regular de produto de soja fermentado, suplementado com isoflavonas, pode contribuir para a redução do risco de doenças cardiovasculares em homens moderadamente hipercolesterolêmicos, por meio da melhoria do

perfil lipídico e das propriedades antioxidantes (CARDOSO UMBELINO CAVALLINI *et al.*, 2016).

Firouzi *et al.* (2016) também não observou efeitos da intervenção com probiótico (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus lactis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum* e *Bifidobacterium infantis*) nas medidas antropométricas. Nos parâmetros bioquímicos, a hemoglobina glicada diminuiu no grupo que suplementou probióticos e aumentou no grupo placebo. A insulina em jejum aumentou no grupo placebo e diminuiu no grupo de probióticos. Os desfechos secundários (perfil lipídico, pressão sanguínea e proteína C-reativa de alta sensibilidade) não apresentaram mudanças significativas com a suplementação. Os probióticos passaram com sucesso pelo trato gastrointestinal.

Hsieh *et al.* (2018) observou reduções significativas na hemoglobina glicada e no colesterol sérico em pacientes que consumiram *Lactobacillus reuteri* vivos por três meses. O consumo dos mesmos microrganismos mortos pelo calor não afetou a hemoglobina glicada, contudo, a pressão arterial sistólica e a pressão arterial média diminuíram após 6 meses de suplementação. Além disso, os autores relataram a ausência de mudanças nas citocinas inflamatórias séricas ou nas proteínas antioxidantes após a suplementação com probiótico. A exceção foi uma redução em IL-1 β no grupo que consumiu microrganismos inativados pelo calor após 6 meses de ingestão. A análise da microflora fecal indicou que *Lactobacillus reuteri* ou *Bifidobacterium spp.* foram significativamente aumentados naqueles que suplementaram, mesmo após 6 meses de ingestão.

Karlsson *et al.* (2010) relatou que o consumo de *Lactobacillus plantarum* DSM 9843 aumentou a diversidade bacteriana intestinal (através dos índices de diversidade de Shannon e Simpson). O grupo que recebeu suplementação probiótica apresentou uma concentração fecal significativamente reduzida de ácido isovalérico e ácido valérico em comparação com o grupo placebo. Não foram observadas outras mudanças estatisticamente significativas na

concentração de ácidos carboxílicos fecais. Além disso, o grupo probiótico teve uma contagem viável significativamente maior de lactobacilos nas fezes ao final do estudo em comparação com o grupo placebo. O grupo probiótico também relatou um número reduzido de defecações em comparação com a mudança observada no grupo placebo. Não foram observadas diferenças significativas nos marcadores bioquímicos.

Kullisaar et al. (2011) observaram que o consumo de kefir enriquecido com um probiótico antioxidante *L. fermentum* ME-3 reduziu significativamente o nível pós-prandial de LDL oxidada, a conjugação diênica basal no LDL, o complexo LDL oxidado com beta-2 glicoproteína, os 8-isoprostanos urinários e os triglicerídeos pós-prandiais, e causou um aumento significativo no HDL-colesterol e na atividade de paraoxonase. A análise da microflora fecal indicou a sobrevivência dos probióticos administrados.

Matsumoto et al. (2017) relataram que a concentração fecal de trimetilamina no grupo que recebeu suplementação com *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* LKM512 foi significativamente menor do que no grupo placebo. Os resultados mostraram que a concentração fecal de TMA e o IMC no grupo de probióticos foram menores que no grupo placebo. Além disso, a abundância relativa de bactérias produtoras de TMA, como *Clostridia*, *Clostridiales* e *Lachnospiraceae*, foi menor no grupo de probióticos. A concentração sérica de TNF- α diminuiu no grupo de probióticos. Em conclusão, o probiótico LKM512 pode reduzir o risco de desenvolvimento de aterosclerose em indivíduos saudáveis ao diminuir a produção de TMA pela microbiota intestinal. Não foram observadas diferenças significativas nas taxas de oxidação da coenzima Q10 e na concentração de formas solúveis da molécula de adesão intercelular-1.

Mikelsaar et al. (2015) relataram que a suplementação com kefir enriquecido com *Lactobacillus fermentum* ME-3 por 4 semanas não afetou significativamente a maioria dos parâmetros do perfil lipídico, exceto pela redução do LDL oxidado e dos triglicerídeos. Em

relação às fezes, a prevalência de *L. fermentum* ME-3 aumentou após 4 e 8 semanas, mas as contagens, determinadas por PCR em tempo real, permaneceram constantes. O consumo de kefir probiótico por 4 ou 8 semanas não influenciou os valores do IMC nem da pressão arterial.

Moludi et al. (2020) relatou que a suplementação probiótica com *Lactobacillus rhamnosus* GG não esteve associada a alterações no peso e no índice de massa corporal. Os autores também observaram diminuições significativas nas concentrações séricas de fator de crescimento transformador beta e nos níveis de trimetilamina N-óxido. Entretanto, não foram observadas diferenças nos níveis de metalopeptidase 9 da matriz, nos níveis de procollagen III e nos índices ecocardiográficos. A proporção Firmicutes/Bacteroidetes apresentou uma redução após a intervenção com probióticos em comparação com o grupo placebo. Além disso, um aumento significativo de *Lactobacillus rhamnosus* GG foi detectado nas fezes após a suplementação.

Palacios et al. (2020) observaram que a suplementação probiótica com *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus gasseri*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium animalis subsp. lactis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Streptococcus thermophilus* e *Saccharomyces boulardii* não resultou em diferenças significativas na glicose plasmática em jejum, HbA1c, HOMA-IR, ISI-M, medidas antropométricas, perfil lipídico, pressão sanguínea e marcadores inflamatórios na amostra geral. Não foram encontradas diferenças significativas na diversidade beta bacteriana e no nível das espécies entre os grupos probiótico e placebo na amostra geral e nos subgrupos.

Pedret et al. (2018) relatou que a ingestão de *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* CECT 8145 resultou em reduções significativas na circunferência da cintura, na razão cintura/altura, no índice de Conicidade e no IMC. Além disso, observou-se que a redução da área de gordura visceral após os tratamentos com probiótico alcançou significância estatística apenas após a administração de *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* morto por calor. Houve

também uma diminuição significativa da pressão arterial diastólica e do índice HOMA após o tratamento com *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* morto por calor. As análises do microbioma intestinal revelaram um aumento de *Akkermansia spp.* após o tratamento com *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* CECT 8145, especialmente na forma viva.

Sharafedinov et al. (2013) relatou que o índice de massa corporal foi significativamente reduzido no grupo que consumiu queijo suplementado com *Lactobacillus plantarum* em comparação com o grupo de queijo controle. Não foi observado efeito da suplementação no perfil lipídico. Também não foram observadas diferenças nas extensões de mudança nos grupos probiótico e controle em relação aos níveis de ácido úrico, bilirrubina total, AST ou ALT. A putrescina urinária e seu derivado, putrescina acetilada, foram maiores no grupo que suplementou. Não foram detectadas alterações em tirosina ou espermidina acetilada. O número total de lactobacilos nas fezes não se alterou após o consumo de queijo probiótico ao fim do estudo; no entanto, uma ampla variação foi observada entre os indivíduos no início do estudo.

Stadlbauer et al. (2015) relataram que a suplementação de *Lactobacillus casei Shirota* não influenciou a proporção Bacteroidetes/Firmicutes. Adicionalmente, a suplementação levou ao enriquecimento de Parabacteroides. Níveis de Zonulina, ácidos biliares e calprotectina também não foram influenciados pela suplementação. A administração de *Lactobacillus casei Shirota* foi associada a sutis alterações na microbiota apenas em nível de gênero. Não foram observadas alterações também para parâmetros antropométricos e/ou bioquímicos.

Xu et al. (2015) observaram que a suplementação com dois produtos probióticos contendo ou a cepa viva de *Lactobacillus plantarum* DSM 15313 ou mirtilos fermentados pela mesma cepa bacteriana não reduziu a pressão arterial em adultos com hipertensão. Nem a diversidade nem a composição da microbiota oral e fecal foram significativamente afetadas pelos produtos probióticos testados. Além disso, a microbiota oral e fecal permaneceu estável durante o período de intervenção de 3 meses.

Discussão

A obesidade, especialmente quando definida como obesidade abdominal, caracterizada pelo acúmulo de gordura na região central do corpo que inclui órgãos vitais, tem sido reconhecida como um dos principais fatores de risco ajustáveis para doenças cardiovasculares (DARBANDI *et al.*, 2020). Nesse contexto, índices antropométricos são úteis para monitorar a obesidade e, indiretamente, o risco cardiovascular (HASSAN *et al.*, 2021), sendo os mais comuns o índice de massa corporal (IMC), a circunferência da cintura e a relação cintura-quadril (MORAVEJOLAHKAMI *et al.*, 2021). Entretanto, apesar de ser um indicador de fácil cálculo, o IMC pode não refletir variações na distribuição de gordura corporal, e, portanto, outros marcadores correlacionados, como a circunferência da cintura e a relação cintura-quadril, têm sido associados a ele (LITWIN, 2008).

Na presente revisão, conforme teoricamente esperado (DARBANDI *et al.*, 2020), o IMC foi o marcador antropométrico mais frequentemente relatado. No entanto, embora amplamente abordados, nenhum efeito da suplementação com probióticos foi observado em relação à melhoria dos índices antropométricos (MATSUMOTO *et al.*, 2017; MIKELSAAR *et al.*, 2015). O único estudo que apresentou uma redução significativa na circunferência da cintura, na razão cintura/altura, no índice de Conicidade e no IMC foi o reportado por Pedret *et al.* (2018). Dado a falta de concordância entre os estudos, podemos concluir que no intervalo estudado, o consumo de probiótico não alterou significativamente medidas antropométricas. Esses resultados corroboram com estudos anteriores, como os conduzidos por Hadi *et al.* (2021) e Moravejolahkami (2021) que realizaram metanálises para avaliar o efeito da suplementação com probióticos diretamente sobre os índices antropométricos de indivíduos com síndrome metabólica e em tratamento para nefropatia diabética, relatando a ausência de efeito da suplementação para esse fim.

Parte da predição do risco cardiovascular é realizada por meio da mensuração de parâmetros bioquímicos, incluindo o perfil lipídico (colesterol total, frações e triglicérides), perfil glicêmico (glicose em jejum e, mais recentemente, hemoglobina glicada e HOMA-IR), insulina, eletrólitos e, em segundo plano, perfil hepático (AST, ALT e GGT) e hormonal (CHAVAN, 2015; ISLAM *et al.*, 2023; TOUPCHIAN *et al.*, 2016). Portanto, o efeito da suplementação com probióticos em parâmetros bioquímicos foi avaliado por grande parte dos autores incluídos nesta revisão, embora haja uma certa variabilidade nos parâmetros mensurados de acordo com as características investigadas em cada estudo.

Adicionalmente, houve certa contradição entre os achados, tanto nos resultados propriamente ditos quanto na escolha dos marcadores considerados chave por cada autor. Por exemplo, enquanto era esperado que a eficácia dos probióticos em pacientes com diabetes melito tipo 2 fosse avaliada com mais ênfase em marcadores relacionados ao perfil glicêmico, mesmo entre autores que investigaram subamostras de T2DM, foi observada grande heterogeneidade nos estudos. O mesmo ocorreu para amostras de indivíduos com síndrome metabólica ou arteriosclerose.

Nenhum efeito da suplementação probiótica foi observado nos níveis de insulina, glicose em jejum, ácido úrico, bilirrubina, AST e ALT. Dois estudos observaram efeitos positivos da suplementação sobre o índice HOMA-IR (BELLIKCI-KOYU *et al.*, 2019; PEDRET *et al.*, 2018), enquanto outros dois relataram ausência de efeitos. Outros dois estudos associaram a suplementação probiótica com melhorias na pressão arterial (BELLIKCI-KOYU *et al.*, 2019; HSIEH *et al.*, 2018), enquanto outros quatro não observaram efeito. Quatro estudos observaram efeitos positivos da suplementação com probióticos na melhoria do perfil lipídico, enquanto os demais não observaram.

Em linhas gerais, a heterogeneidade dos estudos e das amostras parece estar associada à especificidade da intervenção probiótica. Isso sugere a necessidade de mais pesquisas focadas

em populações bem definidas, mais homogêneas e avaliadas usando os mesmos biomarcadores. Por exemplo, um estudo conduzido por Hadi et al. (2020) observou que a suplementação com probióticos e simbióticos em mulheres com síndrome do ovário policístico resultou em redução significativa da glicemia em jejum, níveis de insulina, índice de avaliação do modelo homeostático para resistência à insulina, proteína C-reativa e testosterona total.

Outro estudo, realizado por Qi et al. (2020), constatou que os probióticos podem reduzir os níveis de perfil lipídico, pressão arterial e glicemia em jejum em pacientes com diabetes tipo 2. Recentemente, foi relatado por Zhao et al. (2023) em uma metanálise que o efeito dos probióticos na pressão arterial é mais pronunciado em indivíduos hipertensos e diabéticos em comparação com aqueles normotensos e não diabéticos, essa fundamentação pode explicar a variabilidade dos resultados reportados.

Esses estudos destacam a importância de considerar a especificidade das intervenções probióticas e a necessidade de realizar mais pesquisas em populações específicas para compreender melhor os efeitos dos probióticos em diferentes condições de saúde. Em linha com os biomarcadores bioquímicos, o efeito dos probióticos nos marcadores inflamatórios também apresentou resultados contraditórios entre os estudos. Por exemplo, embora alguns estudos incluídos na revisão tenham encontrado efeitos da suplementação nos níveis de TNF-alfa e INF-gama, grande parte não observou efeito algum para nenhum dos biomarcadores avaliados.

Na revisão de literatura com metanálise de Milajerdi et al. (2020), sem especificidade de população, foi observada uma redução significativa nos níveis séricos de proteína C-reativa de alta sensibilidade, TNF-alfa, IL-6, IL-12 e IL-4, além de um aumento de IL-10, enquanto não houve efeito significativo sobre IL-1B, IL-8, IFN-gama e IL-17. O achado de Milajerdi et al. (2020) não vai de encontro com o que observamos nesta revisão que incluiu pacientes com DCVs ou em alto risco de desenvolvê-las.

Em pacientes com diabetes tipo II, o estudo de Ding et al. (DING *et al.*, 2021) observou que a suplementação com probióticos reduziu significativamente os níveis plasmáticos de fator de necrose tumoral-alfa (TNF-alfa) e proteína C-reativa (CRP), indicando uma diminuição na inflamação. No entanto, não foram observados efeitos significativos nos níveis plasmáticos de interleucina-6 (IL-6). Pouco ou nenhum efeito sobre proteína C reativa foi identificado em nossa revisão, o que ressalta a complexidade dos efeitos dos probióticos nos marcadores inflamatórios e a importância de considerar a variabilidade entre os estudos, cepas probióticas e populações.

A influência dos probióticos na microbiota intestinal é um aspecto crucial a ser considerado ao avaliar os efeitos desses suplementos na saúde. Entre os nove estudos incluídos nesta revisão que analisaram esse marcador, cinco relataram alterações positivas na microbiota intestinal com a suplementação de probióticos, enquanto quatro não encontraram efeitos significativos.

Para determinar o efeito da suplementação probiótica na microbiota intestinal, os autores utilizaram principalmente a proporção Firmicutes/Bacteroidetes, Shannon e *Simpson Diversity*. Neste aspecto os autores parecem melhor alinhados, uma vez que ambos os marcadores têm sido considerados promissores para avaliar estado de saúde (ZHOU *et al.*, 2019). Isso, porque, tais medidas são apontadas como um bom indicador, pois alterações nessa proporção têm sido associadas a diversas condições de saúde, como obesidade, diabetes tipo 2 e doenças inflamatórias intestinais (LAU *et al.*, 2021).

Uma microbiota intestinal mais diversa é geralmente considerada benéfica, pois está associada a uma melhor função metabólica, imunológica e digestiva (LI *et al.*, 2022). No entanto, ainda que a escolha dos marcadores de microbiota esteja mais bem padronizada entre os autores, os efeitos da suplementação probiótica nestes parâmetros ainda precisam ser mais

bem elucidados, pois, embora promissores, questões como dose e cepa precisam ser melhor estabelecidas para aumentar a força da evidência.

Considerações finais

Os estudos demonstraram resultados contraditórios do efeito do probiótico no perfil antropométrico, no perfil lipídico e glicêmico e em marcadores inflamatórios, entretanto, visto que grande parte das evidências sugere um efeito neutro ou positivo (ausência de evidências de efeitos negativos) da suplementação probiótica em fatores de riscos relacionados às DCVs, hipotetizamos que a suplementação com probiótico possui uma assimetria de efeito benéfico em fatores associados ao risco cardiovascular e a investigação futura de cepas específicas e fator de risco específico pode reduzir a variabilidade dos efeitos da suplementação com probióticos.

Os resultados desta revisão tornam evidente que os efeitos dos probióticos nos biomarcadores relacionados às DCVs são complexos e variados, demonstrando uma considerável heterogeneidade entre os estudos. A heterogeneidade nos resultados é um fator limitante e pode atribuída a: 1) diferenças nos tipos de probióticos utilizados (função cepa específica); 2) protocolos de doses e duração da administração do tratamento e 3) diferenças nas características prévias dos participantes e nos desfechos avaliados. A heterogeneidade dos efeitos de cepas impede conclusões definitivas e orienta a necessidade de realização de ensaios clínicos melhores delineados para fornecer evidências mais robustas sobre o papel específico de cada cepa probiótica no contexto de doenças cardiovasculares.

Referências

BELLIKCI-KOYU, E.; SARER-YUREKLI, B. pınar; AKYON, Y.; AYDIN-KOSE, F.; KARAGOZLU, C.; OZGEN, A. gokhan; BRINKMANN, A.; NITSCHKE, A.; ERGUNAY, K.; YILMAZ, E.; BUYUKTUNCER, Z. Effects of Regular Kefir Consumption on Gut Microbiota in Patients with Metabolic Syndrome: A Parallel-Group, Randomized, Controlled Study. **Nutrients**, v. 11, n. 9, p. 2089, 4 set. 2019. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2072-6643/11/9/2089>>.

BINDA, C.; LOPETUSO, L. R.; RIZZATTI, G.; GIBIINO, G.; CENNAMO, V.; GASBARRINI, A. Actinobacteria: A relevant minority for the maintenance of gut homeostasis. **Digestive and Liver Disease**, v. 50, n. 5, p. 421–428, maio 2018. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S159086581830210X>>.

CARDOSO UMBELINO CAVALLINI, D.; JOVENASSO MANZONI, M.; BEDANI, R.; ROSELINO, M.; CELIBERTO, L.; VENDRAMINI, R.; DE VALDEZ, G.; SAES PARRA ABDALLA, D.; APARECIDA PINTO, R.; ROSETTO, D.; ROBERTO VALENTINI, S.; ANTONIO ROSSI, E. Probiotic Soy Product Supplemented with Isoflavones Improves the Lipid Profile of Moderately Hypercholesterolemic Men: A Randomized Controlled Trial. **Nutrients**, v. 8, n. 1, p. 52, 19 jan. 2016. Disponível em: <<http://www.mdpi.com/2072-6643/8/1/52>>.

CHAVAN, V. U. Evaluation of Serum Magnesium, Lipid Profile and Various Biochemical Parameters as Risk Factors of Cardiovascular Diseases in Patients with Rheumatoid Arthritis. **Journal of clinical and diagnostic research**, 2015. Disponível em: <http://jcdr.net/article_fulltext.asp?issn=0973-709x&year=2015&volume=9&issue=4&page=BC01&issn=0973-709x&id=5740>.

CRISTOFORI, F.; DARGENIO, V. N.; DARGENIO, C.; MINIELLO, V. L.; BARONE, M.; FRANCAVILLA, R. Anti-Inflammatory and Immunomodulatory Effects of Probiotics in Gut Inflammation: A Door to the Body. **Frontiers in Immunology**, v. 12, 26 fev. 2021. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.578386/full>>.

DARBANDI, M.; PASDAR, Y.; MORADI, S.; MOHAMED, H. J. J.; HAMZEH, B.; SALIMI, Y. Discriminatory Capacity of Anthropometric Indices for Cardiovascular Disease in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Preventing Chronic Disease**, v. 17, p. 200112, 22 out. 2020. Disponível em: <http://www.cdc.gov/pcd/issues/2020/20_0112.htm>.

DAS, T. K.; PRADHAN, S.; CHAKRABARTI, S.; MONDAL, K. C.; GHOSH, K. Current status of probiotic and related health benefits. **Applied Food Research**, v. 2, n. 2, p. 100185, dez. 2022. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2772502222001457>>.

DING, L.-N.; DING, W.-Y.; NING, J.; WANG, Y.; YAN, Y.; WANG, Z.-B. Effects of Probiotic Supplementation on Inflammatory Markers and Glucose Homeostasis in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Frontiers in Pharmacology**, v. 12, 10 dez. 2021. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2021.770861/full>>.

DIXON, A.; ROBERTSON, K.; YUNG, A.; QUE, M.; RANDALL, H.; WELLALAGODAGE, D.; COX, T.; ROBERTSON, D.; CHI, C.; SUN, J. Efficacy of Probiotics in Patients of Cardiovascular Disease Risk: a Systematic Review and Meta-analysis. **Current Hypertension Reports**, v. 22, n. 9, p. 74, set. 2020.

FARMER, T.; ROBINSON, K.; ELLIOTT, S. J.; EYLES, J. Developing and Implementing a Triangulation Protocol for Qualitative Health Research. **Qualitative Health Research**, v. 16, n. 3, p. 377–394, 1 mar. 2006. Disponível em: <<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1049732305285708>>.

FIROUZI, S.; MAJID, H. A.; ISMAIL, A.; KAMARUDDIN, N. A.; BARAKATUN-NISAK, M.-Y. Effect of multi-strain probiotics (multi-strain microbial cell preparation) on glycemic control and other diabetes-related outcomes in people with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. **European Journal of Nutrition**, v. 56, n. 4, p. 1535–1550, 17 jun. 2016. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s00394-016-1199-8>>.

FRAGOULIS, G. E.; SOULAIPOPOULOS, S.; SFIKAKIS, P. P.; DIMITROULAS, T.; KITAS, G. D. Effect of Biologics on Cardiovascular Inflammation: Mechanistic Insights and Risk Reduction. **Journal of Inflammation Research**, v. Volume 14, p. 1915–1931, maio 2021. Disponível em: <<https://www.dovepress.com/effect-of-biologics-on-cardiovascular-inflammation-mechanistic-insight-peer-reviewed-fulltext-article-JIR>>.

GAO, J.; YAN, K.-T.; WANG, J.-X.; DOU, J.; WANG, J.; REN, M.; MA, J.; ZHANG, X.; LIU, Y. Gut microbial taxa as potential predictive biomarkers for acute coronary syndrome and post-STEMI cardiovascular events. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 2639, 14 fev. 2020. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41598-020-59235-5>>.

GÓZD-BARSZCZEWSKA, A.; KOZIOŁ-MONTEWKA, M.; BARSZCZEWSKI, P.; MŁODZIŃSKA, A.; HUMIŃSKA, K. Gut microbiome as a biomarker of cardiometabolic disorders. **Annals of Agricultural and Environmental Medicine**, v. 24, n. 3, p. 416–422, 21

set. 2017. Disponível em: <<http://www.journalssystem.com/aaem/The-Gut-Microbiome-as-a-biomarker-of-cardiometabolic-disorders,75456,0,2.html>>.

GUO, Z.; LIU, X. M.; ZHANG, Q. X.; SHEN, Z.; TIAN, F. W.; ZHANG, H.; SUN, Z. H.; ZHANG, H. P.; CHEN, W. Influence of consumption of probiotics on the plasma lipid profile: A meta-analysis of randomised controlled trials. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 21, n. 11, p. 844–850, nov. 2011. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0939475311001037>>.

HADI, A.; ARAB, A.; KHALES, S.; RAFIE, N.; KAFESHANI, M.; KAZEMI, M. Effects of probiotic supplementation on anthropometric and metabolic characteristics in adults with metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. **Clinical Nutrition**, v. 40, n. 7, p. 4662–4673, jul. 2021. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0261561421002776>>.

HADI, A.; MORADI, S.; GHAVAMI, A.; KHALES, S.; KAFESHANI, M. Effect of probiotics and synbiotics on selected anthropometric and biochemical measures in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 74, n. 4, p. 543–547, 3 abr. 2020. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41430-019-0434-9>>.

HASSAN, S.; OLADELE, C.; GALUSHA, D.; ADAMS, O. P.; MAHARAJ, R. G.; NAZARIO, C. M.; NUNEZ, M.; NUNEZ-SMITH, M. Anthropometric measures of obesity and associated cardiovascular disease risk in the Eastern Caribbean Health Outcomes Research Network (ECHORN) Cohort Study. **BMC Public Health**, v. 21, n. 1, p. 399, 25 dez. 2021. Disponível em: <<https://bmcpublihealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-021-10399-3>>.

HENDIJANI, F.; AKBARI, V. Probiotic supplementation for management of cardiovascular risk factors in adults with type II diabetes: A systematic review and meta-analysis. **Clinical Nutrition**, v. 37, n. 2, p. 532–541, abr. 2018. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0261561417300651>>.

HSIEH, M.-C.; TSAI, W.-H.; JHENG, Y.-P.; SU, S.-L.; WANG, S.-Y.; LIN, C.-C.; CHEN, Y.-H.; CHANG, W.-W. The beneficial effects of *Lactobacillus reuteri* ADR-1 or ADR-3 consumption on type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 16791, 14 nov. 2018. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41598-018-35014-1>>.

ISLAM, S.; NOBEL, F.; SABRINA, S.; ISLAM, A.; ISLAM, M. Assessment and comparison of cardiovascular disease risk factors and biochemical parameters among men and

women: A cross-sectional study. **Journal of Advanced Biotechnology and Experimental Therapeutics**, v. 6, n. 1, p. 25, 2023. Disponível em: <<https://www.ejmanager.com/fulltextpdf.php?mno=43892>>.

KARLSSON, C.; AHRNÉ, S.; MOLIN, G.; BERGGREN, A.; PALMQUIST, I.; FREDRIKSON, G. N.; JEPPSSON, B. Probiotic therapy to men with incipient arteriosclerosis initiates increased bacterial diversity in colon: A randomized controlled trial. **Atherosclerosis**, v. 208, n. 1, p. 228–233, jan. 2010. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021915009004948>>.

KE, J.-F.; WANG, J.-W.; LU, J.-X.; ZHANG, Z.-H.; LIU, Y.; LI, L.-X. Waist-to-height ratio has a stronger association with cardiovascular risks than waist circumference, waist-hip ratio and body mass index in type 2 diabetes. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 183, p. 109151, jan. 2022. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168822721005118>>.

KHALESİ, S.; SUN, J.; BUYS, N.; JAYASINGHE, R. Effect of Probiotics on Blood Pressure. **Hypertension**, v. 64, n. 4, p. 897–903, out. 2014. Disponível em: <<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03469>>.

KULLISAAR, T.; SHEPETOVA, J.; ZILMER, K.; SONGISEPP, E.; REHEMA, A.; MIKELSAAR, M.; ZILMER, M. An antioxidant probiotic reduces postprandial lipemia and oxidative stress. **Open Life Sciences**, v. 6, n. 1, p. 32–40, 1 fev. 2011. Disponível em: <<https://www.degruyter.com/document/doi/10.2478/s11535-010-0103-4/html>>.

LAMELAS, P. M.; YUSUF, S.; SCHWALM, J. D. Effective approaches to address the global cardiovascular disease burden. **Current Opinion in Cardiology**, v. 32, n. 5, p. 557–566, set. 2017.

LAU, E.; BELDA, E.; PICQ, P.; CARVALHO, D.; FERREIRA-MAGALHÃES, M.; SILVA, M. M.; BARROSO, I.; CORREIA, F.; VAZ, C. P.; MIRANDA, I.; BARBOSA, A.; CLÉMENT, K.; DORÉ, J.; FREITAS, P.; PRIFTI, E. Gut microbiota changes after metabolic surgery in adult diabetic patients with mild obesity: a randomised controlled trial. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 13, n. 1, p. 56, 21 dez. 2021. Disponível em: <<https://dmsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13098-021-00672-1>>.

LI, J.; SI, H.; DU, H.; GUO, H.; DAI, H.; XU, S.; WAN, J. Comparison of gut microbiota structure and Actinobacteria abundances in healthy young adults and elderly subjects: a pilot study. **BMC Microbiology**, v. 21, n. 1, p. 13, 6 jan. 2021. Disponível em: <<https://bmcmicrobiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12866-020-02068-z>>.

LI, Z.; ZHOU, J.; LIANG, H.; YE, L.; LAN, L.; LU, F.; WANG, Q.; LEI, T.; YANG,

X.; CUI, P.; HUANG, J. Differences in Alpha Diversity of Gut Microbiota in Neurological Diseases. **Frontiers in Neuroscience**, v. 16, 28 jun. 2022. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2022.879318/full>>.

LINDSAY, K. L.; BRENNAN, L.; KENNELLY, M. A.; MAGUIRE, O. C.; SMITH, T.; CURRAN, S.; COFFEY, M.; FOLEY, M. E.; HATUNIC, M.; SHANAHAN, F.; MCAULIFFE, F. M. Impact of probiotics in women with gestational diabetes mellitus on metabolic health: a randomized controlled trial. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 212, n. 4, p. 496.e1-496.e11, abr. 2015. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937815001301>>.

LITWIN, S. E. Which Measures of Obesity Best Predict Cardiovascular Risk? **Editorials published in the Journal of the American College of Cardiology reflect the views of the authors and do not necessarily represent the views of JACC or the American College of Cardiology. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 52, n. 8, p. 616–619, ago. 2008. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109708019281>>.

LYNGBAKKEN, M. N.; MYHRE, P. L.; RØSJØ, H.; OMLAND, T. Novel biomarkers of cardiovascular disease: Applications in clinical practice. **Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences**, v. 56, n. 1, p. 33–60, 2 jan. 2019. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10408363.2018.1525335>>.

MATSUMOTO, M.; KITADA, Y.; SHIMOMURA, Y.; NAITO, Y. Bifidobacterium animalis subsp. lactis LKM512 reduces levels of intestinal trimethylamine produced by intestinal microbiota in healthy volunteers: A double-blind, placebo-controlled study. **Journal of Functional Foods**, v. 36, p. 94–101, set. 2017. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1756464617303493>>.

MAZZIOTTA, C.; TOGNON, M.; MARTINI, F.; TORREGGIANI, E.; ROTONDO, J. C. Probiotics Mechanism of Action on Immune Cells and Beneficial Effects on Human Health. **Cells**, v. 12, n. 1, p. 184, 2 jan. 2023. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2073-4409/12/1/184>>.

MIKELSAAR, M.; SEPP, E.; ŠTŠEPETOVA, J.; HÜTT, P.; ZILMER, K.; KULLISAAR, T.; ZILMER, M. Regulation of plasma lipid profile by lactobacillus fermentum (probiotic strain ME-3 DSM14241) in a randomised controlled trial of clinically healthy adults. **BMC Nutrition**, v. 1, n. 1, p. 27, 19 dez. 2015. Disponível em: <<http://bmcnutr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40795-015-0020-z>>.

MILAJERDI, A.; MOUSAVI, S. M.; SADEGHI, A.; SALARI-MOGHADDAM, A.;

PAROHAN, M.; LARIJANI, B.; ESMAILLZADEH, A. The effect of probiotics on inflammatory biomarkers: a meta-analysis of randomized clinical trials. **European Journal of Nutrition**, v. 59, n. 2, p. 633–649, 11 mar. 2020. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s00394-019-01931-8>>.

MOLUDI, J.; SAIEDI, S.; EBRAHIMI, B.; ALIZADEH, M.; KHAJEBISHAK, Y.; GHADIMI, S. S. Probiotics Supplementation on Cardiac Remodeling Following Myocardial Infarction: a Single-Center Double-Blind Clinical Study. **Journal of Cardiovascular Translational Research**, jul. 2020.

MORAVEJOLAHKAMI, A. R.; HOJJATI KERMANI, M. A.; BALOUCH ZEHI, Z.; MIRENAYAT, S. M. S.; MANSOURIAN, M. The effect of probiotics on lipid profile & anthropometric indices in diabetic nephropathy; a systematic review and meta-analysis of clinical trials. **Journal of Diabetes & Metabolic Disorders**, v. 20, n. 1, p. 893–904, 23 jun. 2021. Disponível em: <<https://link.springer.com/10.1007/s40200-021-00765-8>>.

OUZZANI, M.; HAMMADY, H.; FEDOROWICZ, Z.; ELMAGARMID, A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic Reviews**, v. 5, n. 1, p. 210, 5 dez. 2016. Disponível em: <<http://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-016-0384-4>>.

PAGE, M. J.; MOHER, D.; BOSSUYT, P. M.; BOUTRON, I.; HOFFMANN, T. C.; MULROW, C. D.; SHAMSEER, L.; TETZLAFF, J. M.; AKL, E. A.; BRENNAN, S. E.; CHOU, R.; GLANVILLE, J.; GRIMSHAW, J. M.; HRÓBJARTSSON, A.; LALU, M. M.; LI, T.; LODER, E. W.; MAYO-WILSON, E.; MCDONALD, S.; MCGUINNESS, L. A.; STEWART, L. A.; THOMAS, J.; TRICCO, A. C.; WELCH, V. A.; WHITING, P.; MCKENZIE, J. E. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. **BMJ**, p. n160, 29 mar. 2021. Disponível em: <<https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.n160>>.

PALACIOS, T.; VITETTA, L.; COULSON, S.; MADIGAN, C. D.; LAM, Y. Y.; MANUEL, R.; BRISKEY, D.; HENDY, C.; KIM, J.-N.; ISHOEY, T.; SOTO-GIRON, M. J.; SCHOTT, E. M.; TOLEDO, G.; CATERSON, I. D. Targeting the Intestinal Microbiota to Prevent Type 2 Diabetes and Enhance the Effect of Metformin on Glycaemia: A Randomised Controlled Pilot Study. **Nutrients**, v. 12, n. 7, p. 2041, 9 jul. 2020. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2072-6643/12/7/2041>>.

PAN, Y.-Q.; ZHENG, Q.-X.; JIANG, X.-M.; CHEN, X.-Q.; ZHANG, X.-Y.; WU, J.-L. Probiotic Supplements Improve Blood Glucose and Insulin Resistance/Sensitivity among Healthy and GDM Pregnant Women: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized

Controlled Trials. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2021, p. 1–17, 22 set. 2021. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/ecam/2021/9830200/>>.

PEDRET, A.; VALLS, R. M.; CALDERÓN-PÉREZ, L.; LLAURADÓ, E.; COMPANYS, J.; PLA-PAGÀ, L.; MORAGAS, A.; MARTÍN-LUJÁN, F.; ORTEGA, Y.; GIRALT, M.; CAIMARI, A.; CHENOLL, E.; GENOVÉS, S.; MARTORELL, P.; CODOÑER, F. M.; RAMÓN, D.; AROLA, L.; SOLÀ, R. Effects of daily consumption of the probiotic *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* CECT 8145 on anthropometric adiposity biomarkers in abdominally obese subjects: a randomized controlled trial. **International Journal of Obesity**, v. 43, n. 9, p. 1863–1868, 27 set. 2018. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41366-018-0220-0>>.

QI, D.; NIE, X.-L.; ZHANG, J.-J. The effect of probiotics supplementation on blood pressure: a systemic review and meta-analysis. **Lipids in Health and Disease**, v. 19, n. 1, p. 79, 25 dez. 2020. Disponível em: <<https://lipidworld.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12944-020-01259-x>>.

SALARI, A.; MAHDAVI-ROSHAN, M.; KHEIRKHAH, J.; GHORBANI, Z. Probiotics supplementation and cardiometabolic risk factors: A new insight into recent advances, potential mechanisms, and clinical implications. **PharmaNutrition**, v. 16, p. 100261, jun. 2021. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213434421000128>>.

SATA, Y.; MARQUES, F. Z.; KAYE, D. M. The Emerging Role of Gut Dysbiosis in Cardio-metabolic Risk Factors for Heart Failure. **Current Hypertension Reports**, v. 22, n. 5, p. 38, 8 maio 2020. Disponível em: <<https://link.springer.com/10.1007/s11906-020-01046-0>>.

SHARAFEDTINOV, K. K.; PLOTNIKOVA, O. A.; ALEXEEVA, R. I.; SENTSOVA, T. B.; SONGISEPP, E.; STSEPETOVA, J.; SMIDT, I.; MIKELSAAR, M. Hypocaloric diet supplemented with probiotic cheese improves body mass index and blood pressure indices of obese hypertensive patients - a randomized double-blind placebo-controlled pilot study. **Nutrition Journal**, v. 12, n. 1, p. 138, 12 dez. 2013. Disponível em: <<https://nutritionj.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2891-12-138>>.

STADLBAUER, V.; LEBER, B.; LEMESCH, S.; TRAJANOSKI, S.; BASHIR, M.; HORVATH, A.; TAWDROUS, M.; STOJAKOVIC, T.; FAULER, G.; FICKERT, P.; HÖGENAUER, C.; KLYMIUK, I.; STIEGLER, P.; LAMPRECHT, M.; PIEBER, T. R.; TRIPOLT, N. J.; SOURIJ, H. *Lactobacillus casei* Shirota Supplementation Does Not Restore Gut Microbiota Composition and Gut Barrier in Metabolic Syndrome: A Randomized Pilot Study. **PLOS ONE**, v. 10, n. 10, p. e0141399, 28 out. 2015. Disponível em:

<<https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0141399>>.

STERNE, J. A. C.; SAVOVIĆ, J.; PAGE, M. J.; ELBERS, R. G.; BLENCOWE, N. S.; BOUTRON, I.; CATES, C. J.; CHENG, H.-Y.; CORBETT, M. S.; ELDRIDGE, S. M.; EMBERSON, J. R.; HERNÁN, M. A.; HOPEWELL, S.; HRÓBJARTSSON, A.; JUNQUEIRA, D. R.; JÜNI, P.; KIRKHAM, J. J.; LASSERSON, T.; LI, T.; MCALEENAN, A.; REEVES, B. C.; SHEPPERD, S.; SHRIER, I.; STEWART, L. A.; TILLING, K.; WHITE, I. R.; WHITING, P. F.; HIGGINS, J. P. T. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. **BMJ**, p. l4898, ago. 2019.

TAKAGI, T.; NAITO, Y.; KASHIWAGI, S.; UCHIYAMA, K.; MIZUSHIMA, K.; KAMADA, K.; ISHIKAWA, T.; INOUE, R.; OKUDA, K.; TSUJIMOTO, Y.; OHNOGI, H.; ITOH, Y. Changes in the Gut Microbiota are Associated with Hypertension, Hyperlipidemia, and Type 2 Diabetes Mellitus in Japanese Subjects. **Nutrients**, v. 12, n. 10, p. 2996, 30 set. 2020. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2072-6643/12/10/2996>>.

TANG, W. H. W.; KITAI, T.; HAZEN, S. L. Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease. **Circulation Research**, v. 120, n. 7, p. 1183–1196, mar. 2017.

TOUPCHIAN, O.; ABDOLLAHI, S.; SAMADI, M.; ZEINALI, F.; SHAFIE, E. H.; NAEIMI, A. F.; NOROUZI, A. Knowledge and attitude on cardiovascular disease risk factors and their relationship with obesity and biochemical parameters. 2016.

XU, J.; LAZOU AHRÉN, I.; OLSSON, C.; JEPPSSON, B.; AHRNÉ, S.; MOLIN, G. Oral and faecal microbiota in volunteers with hypertension in a double blind, randomised placebo controlled trial with probiotics and fermented bilberries. **Journal of Functional Foods**, v. 18, p. 275–288, out. 2015. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1756464615003631>>.

ZHAO, T.; ZHANG, L.; ZHOU, N.; SUN, D.; XIE, J.; XU, S. Long-term use of probiotics for the management of office and ambulatory blood pressure: A systematic review and <scp>meta-analysis</scp> of randomized, controlled trials. **Food Science & Nutrition**, v. 11, n. 1, p. 101–113, 20 jan. 2023. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/fsn3.3069>>.

ZHOU, B.; SUN, C.; HUANG, J.; XIA, M.; GUO, E.; LI, N.; LU, H.; SHAN, W.; WU, Y.; LI, Y.; XU, X.; WENG, D.; MENG, L.; HU, J.; GAO, Q.; MA, D.; CHEN, G. The biodiversity Composition of Microbiome in Ovarian Carcinoma Patients. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 1691, 8 fev. 2019. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41598-018-38031-2>>.

ZHU, Q.; GAO, R.; ZHANG, Y.; PAN, D.; ZHU, Y.; ZHANG, X.; YANG, R.; JIANG,

R.; XU, Y.; QIN, H. Dysbiosis signatures of gut microbiota in coronary artery disease. **Physiological Genomics**, v. 50, n. 10, p. 893–903, out. 2018.

MATERIAL COMPLEMENTAR 1

Estratégia de busca – intersecção entre DCVs e probióticos

(((((Atherosclerosis OR "coronary artery disease" OR "Carotid Artery Diseases" OR "heart failure" OR "myocardial infarction" OR "coronary disease" OR Hypertension OR "blood pressure" OR "Cardiovascular Diseases" OR "Myocardial Revascularization" OR "Cardiac Surgical Procedures") AND (probiotic* OR bifidobacter* OR lactobacil* OR saccharomyces OR lactococc*) AND (Inflammation OR "Inflammatory markers" OR "C-Reactive Protein" OR "Nitric Oxide" OR cytokine* OR chemokine* OR Interleukin* OR "tumor necrosis factor" OR interferon OR endotoxin OR lipopolysaccharide OR "bacterial endotoxin" OR endotoxemia OR "lipopolysaccharide-binding protein" OR "myeloid differentiation 2" OR "gut associated lymphoid tissue" OR "transforming growth factor" OR "macrophage migration inhibitory factor" OR "angiopoietin-like protein 4" OR "plasminogen activator inhibitor-1" OR "monocyte chemo attractant protein-1" OR "adhesion molecules" OR "adhesion molecule" OR Immunoglobulin OR "endothelial dysfunction" OR Leukograms OR Monocytes OR Macrophages OR neutrophil OR Cadherin OR "nitric oxide synthase" OR endothelin-1 OR "reactive oxygen species" OR catalase OR glutathione OR malondialdehyde OR "nitric oxide" OR "oxidative stress" OR Nitrite OR albumin OR globulin OR transferrin OR "serum amyloid protein" OR "mannose binding protein" OR "alpha 1-antitrypsin" OR "gamma glutamyltransferase"))))

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos analisados apresentam resultados contraditórios em relação ao efeito dos probióticos sobre o perfil antropométrico, lipídico, glicêmico e em marcadores inflamatórios. No entanto, a maioria das evidências sugere que a suplementação probiótica tende a ter um efeito neutro ou positivo, com ausência de efeitos adversos significativos sobre fatores de risco associados às doenças cardiovasculares (DCVs).

Com base nisso, hipotetizamos que a suplementação com probióticos possui uma assimetria de efeito benéfico em fatores associados ao risco cardiovascular. Novas pesquisas focadas em cepas específicas de probióticos e em fatores de risco específicos poderá reduzir a variabilidade observada nos efeitos da suplementação e permitir a validação ou não desta hipótese.

Os resultados do estudo de revisão sistemática evidenciam a complexidade e a variabilidade dos efeitos dos probióticos nos biomarcadores relacionados às DCVs, refletindo uma considerável heterogeneidade entre os estudos analisados. Essa heterogeneidade limita a capacidade de se obter conclusões definitivas e pode ser atribuída a três principais fatores: 1) diferenças nos tipos de probióticos utilizados; 2) variações nos protocolos de dose e na duração do tratamento; e 3) diferenças nas características iniciais dos participantes e nos desfechos avaliados.

Em síntese, enquanto os probióticos mostram potencial como agentes moduladores de fatores de risco cardiovascular, as atuais inconsistências na literatura ressaltam a importância de abordagens mais rigorosas em pesquisas futuras. A variabilidade dos efeitos associados a diferentes cepas probióticas impede a formulação de conclusões definitivas, destacando a necessidade de ensaios clínicos melhores delineados. Uma limitação considerável observada nos estudos é a ausência de controle/avaliação do consumo alimentar durante a intervenção, dado a interferência da dieta na colonização e diversidade da microbiota, a avaliação alimentar é um fator crucial para futuros estudos.

Tais estudos são essenciais para fornecer evidências mais robustas e esclarecer o papel específico de cada cepa probiótica no contexto das doenças cardiovasculares. Dessa forma, poderemos avançar no entendimento sobre como otimizar o uso de probióticos para a prevenção e tratamento de DCVs, proporcionando uma base científica mais sólida para recomendações clínicas.