


# EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO PROBIÓTICA SOBRE OS FATORES DE RISCO ASSOCIADOS ÀS DOENÇAS CARDIOVASCULARES: UMA REVISÃO DE ESCOPO

## EFFECT OF PROBIOTIC SUPPLEMENTATION ON CARDIOVASCULAR DISEASE-ASSOCIATED RISK FACTORS: A SCOPING REVIEW



Clique para acessar o Podcast

Marcus Vinicius Lucio dos Santos Quaresma<sup>1</sup>   
Camila Guazzelli Marques<sup>2</sup>   
Juliana Tieko Kato<sup>3</sup> 

1. Curso de Nutrição e Medicina. Centro Universitário São Camilo. Curso de Nutrição e Medicina. São Paulo, SP Brasil.  
2. Universidade Federal de São Paulo. Departamento de Psicobiologia. São Paulo, SP Brasil.  
3. Universidade Santo Amaro. São Paulo, SP Brasil.

Correspondência:  
Marcus Vinicius Lucio dos Santos Quaresma  
Avenida Nazaré, 1501, Centro Universitário São Camilo. CEP 04263-200 Ipiranga, São Paulo SP, Brasil.  
marcus.santos@prof.saocamilo-sp.br

### RESUMO

**Objetivo:** Discutir os efeitos da suplementação probiótica sobre os fatores de risco associados às doenças cardiovasculares (DCVs). **Métodos:** Trata-se de uma revisão de escopo, cuja a busca de artigos foi feita na base de dados MEDLINE/PubMED. Para elaboração, as etapas (1) formulação da pergunta norteadora; (2) estratégia de busca e coleta; (3) análise; (4) apresentação e interpretação dos dados, foram seguidas. Os critérios para inclusão dos estudos foram: (1) revisões sistemáticas com meta-análise principalmente do tipo guarda-chuva; (2) publicados até os últimos dois anos; (3) com seres humanos; (4) que avaliaram o efeito dos probióticos sobre os desfechos colesterol total (CT), lipoproteína de baixa densidade (LDL-c), lipoproteína de alta densidade (HDL-c), triglicérides (TG), glicemia, hemoglobina glicada (HbA1c), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e N-óxido de trimetilamina (*Trimethylamine N-oxide* — TMAO). Os tamanhos de efeito (TE) foram extraídos com base na diferença média (MD), diferença média ponderada (*weighted mean difference* — WMD) ou diferença média padronizada (*standardized mean difference* — SMD). Resultados: A suplementação probiótica exerceu efeito positivo sobre os níveis de LDL-c (SMD: -0,29; 95% IC: -0,40 até -0,19) e HbA1c (SMD: -0,32; 95% IC: -0,44 até -0,20), bem como para a adiposidade corporal (MD: -0,71 kg; 95% IC: -1,1 até -0,32 kg). Por outro lado, não foi verificado efeito sobre os níveis de TMAO (WMD: -0,08 μmol/L; 95% IC: -0,76 até -0,60). Considerações finais: Uma análise mais crítica revela que os efeitos são, sobretudo, pequenos e com elevada heterogeneidade. Além disso, clinicamente, não fica claro o quão as mudanças observadas são determinantes para o desenvolvimento, ao longo do tempo, das DCVs.

**Descritores:** Probiótico; Colesterol; Hemoglobinas Glicadas; Triglicérides; Microbioma Gastrointestinal.

### ABSTRACT

**Objective:** To discuss the effects of probiotic supplementation on risk factors associated with cardiovascular diseases (CVD). **Methods:** This study constitutes a scoping review, with article retrieval conducted in the MEDLINE/PubMED database. The following steps were adhered to: (1) formulation of the guiding question; (2) search and data collection strategy; (3) analysis; (4) presentation and interpretation of data. The inclusion criteria for studies were: (1) systematic reviews with meta-analysis, predominantly of the umbrella type; (2) published within the last two years; (3) involving human subjects; (4) assessing the effect of probiotics on outcomes such as total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c), triglycerides (TG), blood glucose, glycated hemoglobin (HbA1c), systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), and trimethylamine N-oxide (TMAO). Effect sizes (ES) were extracted based on mean difference (MD), weighted mean difference (WMD), or standardized mean difference (SMD). Results: Probiotic supplementation had a positive effect on LDL-c levels (SMD: -0.29; 95% CI: -0.40 to -0.19) and HbA1c (SMD: -0.32; 95% CI: -0.44 to -0.20), as well as on body adiposity (MD: -0.71 kg; 95% CI: -1.1 to -0.32 kg). Conversely, no effect was observed on TMAO levels (WMD: -0.08 μmol/L; 95% CI: -0.76 to 0.60). Final considerations: A more critical analysis reveals that the effects are primarily small and exhibit high heterogeneity. Additionally, from a clinical standpoint, the extent to which the observed changes may be determinants for the development of CVD over time remains unclear.

**Keywords:** Probiotics; Cholesterol; Glycated Hemoglobin; Triglycerides; Gastrointestinal Microbiome.

## INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCVs) são consideradas a principal causa de morte no mundo.<sup>1-3</sup> Aproximadamente 19 milhões de pessoas morrem por ano devido as DCVs.<sup>1</sup> A *World Heart Federation* em seu relatório de 2023, apontou que, em 2021, 20,5 milhões de mortes foram acarretadas pelas DCVs.<sup>2</sup>

As DCVs compreendem um conjunto de doenças que afetam o coração, tecidos e órgãos acessórios, englobando a doença coronariana, as doenças cerebrovasculares, a doença arterial periférica, aterosclerose aórtica, entre outras.<sup>2,3</sup> Mais de 80% das mortes relacionadas às DCVs resultam de infartos do miocárdio e doenças cerebrovasculares, sendo que aproximadamente um terço desses óbitos ocorre prematuramente em indivíduos com menos de 70 anos de idade.<sup>2</sup>

Estas doenças apresentam uma matriz de fatores complexos modificáveis e não modificáveis que interatuam entre si. De acordo com o estudo INTERHEART, que incluiu participantes de 52 países, abrangendo nações de alto, médio e baixo nível socioeconômico, nove fatores de risco modificáveis explicaram 90% do risco de ter um primeiro infarto do miocárdio: tabagismo, dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes *mellitus* (DM), obesidade abdominal, fatores psicossociais, consumo de frutas e vegetais, consumo regular de álcool e inatividade física.<sup>4</sup> Outros estudos de coorte robustos, como o *Framingham Heart Study*<sup>5</sup> e a *National Health And Nutrition Examination Survey* (NHANES III),<sup>6</sup> também identificaram que a dislipidemia, a HAS, o tabagismo e a intolerância à glicose são importantes fatores de risco para as DCVs.

Ademais, outros fatores de risco surgem como potenciais desencadeadores e/ou agravadores das DCVs, como a desregulação da microbiota intestinal (MI).<sup>7</sup> Desde o projeto do microbioma humano, derivado do projeto do genoma humano, novas discussões sobre a capacidade do microbioma interferir no curso das mais diversas doenças e condições tem chamado a atenção de pesquisadores e clínicos.<sup>8-10</sup> Neste cenário, milhares de publicações foram feitas na última década especificamente sobre o microbioma intestinal, com intuito de estabelecer uma melhor compreensão do papel das bactérias intestinais e dos seus metabólitos no binômio saúde-doença.<sup>11</sup>

A MI é colonizada por diferentes fatores, incluindo o tipo de parto, o tipo de alimentação no início da vida, a exposição a fatores externos relacionados ao ambiente, o uso medicamentosos como os antibióticos, a composição corporal, entre outros.<sup>12-15</sup>

Estudos observacionais publicados nos últimos anos revelaram diferentes associações entre a MI e as DCVs.<sup>16-18</sup> É possível, porém, que tais associações se devam a outras condições concomitantes às DCVs, como o envelhecimento, a obesidade, a aterosclerose e a resistência à insulina.<sup>16,19-24</sup> Logo, considerando a potencial coexistência destas doenças, estabelecer uma relação isenta de fatores confundidores é desafiador.

Não obstante às discussões que trazem à tona a importância de diferir a correlação da causalidade no que tange a participação da MI na gênese das doenças,<sup>25</sup> os principais mecanismos que estabelecem uma ponte entre a MI e as DCVs estão relacionados ao metabolismo do colesterol no fígado, à produção dos Ácidos Graxos de Cadeia Curta (AGCC), e à produção do N-óxido-trimetilamina (TMAO).<sup>26,27</sup>

Por exemplo, o desbalanço entre os ácidos biliares primários e secundários, mediado pelo desequilíbrio bacteriano intestinal (DBI), pode induzir à maior síntese de colesterol intra-hepático.<sup>26,27</sup> Além disso, o DBI é caracterizado pela menor abundância de bactérias e produtoras de AGCC (p. ex., *Faecalibacterium prausnitzii*, *Clostridium leptum*, *Eubacterium rectale*, *Roseburia* spp. *Bacteroides* spp., *Veillonella* spp.), o que colabora para múltiplas alterações locais e periféricas, como o aumento de mediadores inflamatórios (p. ex., lipopolissacarídeo; LPS), a imunotivação persistente, a produção de citocinas inflamatórias e a instalação de um quadro de inflamação sistêmica de baixo grau (ISBG), um importante fator de risco para as DCVs.<sup>17,28</sup>

Finalmente, compostos derivados da alimentação ou da própria MI, como a colina, a betaína, a fosfatidilcolina, a lecitina e a L-carnitina estão envolvidos direta ou indiretamente na produção do TMAO, considerado um importante elemento na gênese das DCVs.<sup>29</sup> Diversas bactérias favorecem a produção do TMAO (p. ex., *Anaerococcus*, *Clostridium*, *Desulfotobacterium*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Dsulfotvibrio*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Actinobacter* e *Citrobacter*),<sup>30,31</sup> que regula a síntese de colesterol no fígado, reduz o transporte reverso do colesterol, aumenta a permeabilidade intestinal, a imunotivação persistente, a ativação do inflamassoma, bem como favorece a disfunção endotelial e participa da liberação de cálcio e da hiper-reatividade plaquetária.<sup>32-37</sup> Recentemente, elevados níveis de TMAO foram associados à maior prevalência de HAS de maneira dose-resposta.<sup>35</sup>

Portanto, tendo em vista que a MI pode favorecer a gênese das DCVs, modificar a sua composição ou os seus produtos têm sido objeto de estudo de diversos pesquisadores no mundo.<sup>38</sup> Considerando as intervenções relacionadas à alimentação ou à suplementação nutricional, os prebióticos e probióticos se destacam como os principais agentes moduladores da MI.<sup>39,40</sup> Destes, o interesse na suplementação probiótica se sobressai pela possibilidade de modificar composições desfavoráveis de bactérias no intestino, o que hipoteticamente melhoraria o DBI e os desfechos em saúde, incluindo as DCVs.<sup>41,42</sup>

Fatores como o tipo de cepa probiótica, uso individual ou combinado, tempo de intervenção, variabilidade da MI do hospedeiro e tempo para ocorrência do desfecho de interesse não permitem determinar de maneira simples e objetiva se os probióticos modificam a incidência, a severidade e as complicações associadas às DCVs, tampouco determinar o risco de mortalidade por estas doenças. Logo, a maioria dos estudos trabalha com fatores de risco (p. ex., pressão arterial, colesterol total e frações, triglicérides, glicemia, hemoglobina glicada e parâmetros da composição corporal, como a gordura corporal e mediadores inflamatórios) para as DCVs.<sup>41</sup>

Sendo assim, essa revisão tem como objetivo principal discutir os efeitos da suplementação probiótica sobre os fatores de risco associados às DCVs.

## MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de escopo, que foi conduzida com o objetivo de fornecer uma visão geral, ampla e atualizada sobre o efeito dos probióticos em distintos marcadores (p. ex., perfil lipídico, perfil glicêmico, adiposidade corporal e

TMAO) de risco para as DCVs. Em particular, um dos objetivos de uma revisão de escopo é identificar as evidências disponíveis até o momento sobre um tema específico.<sup>43</sup> Esta revisão de escopo foi elaborada a partir de uma pergunta de pesquisa norteadora. Para elaboração desta revisão, os autores seguiram etapas comumente propostas pela literatura com o objetivo de apresentar uma estrutura científica mais adequada, sendo: (1) formulação da pergunta norteadora; (2) estratégia de busca e coleta dos dados; (3) análise dos dados; (4) apresentação e interpretação dos dados.

A pergunta de pesquisa desta revisão foi formulada a priori e arquitetada a partir da estratégia do acrônimo PICOS (do inglês, *Patient, Intervention, Comparison, Outcome, Study*).

Os critérios para inclusão dos estudos foram: (1) revisões sistemáticas com meta-análise (RSMA) de ensaios clínicos randomizados, principalmente do tipo guarda-chuva (*Umbrella*); (2) publicado até os últimos dois anos; (3) com seres humanos; (4) que avaliaram o efeito da suplementação com probióticos (cepas isoladas ou combinadas) sobre fatores de risco cardiovascular, tais como colesterol total (CT), lipoproteína de baixa densidade (LDL-c), lipoproteína de alta densidade (HDL-c), triglicérides (TG), glicemia, hemoglobina glicada (HbA1c), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e TMAO. Como critérios de não inclusão consideramos (1) mulheres no período gestacional; (2) crianças e adolescentes; (3) efeito combinado de probióticos com dieta. A busca dos artigos científicos foi realizada em 05 de fevereiro de 2024, especialmente, na base de dados eletrônica MEDLINE/PubMed. Com base na estratégia PICO, os termos de pesquisa MeSH (*Medical Subject Headings*) e os termos sinônimos (*Entry Terms*) foram utilizados e combinados pelos conectores booleanos "AND" e "OR". Os esquemas de busca estão descritos a seguir para cada fator de risco.

### Perfil lipídico

(((((("Probiotics"[Mesh]) OR (Probiotic)) OR ("Lactobacillus"[Mesh]) OR ("Bifidobacterium"[Mesh]) OR ("Akkermansia"[Mesh]) AND (((((((((((((((((((("Cholesterol"[Mesh]) OR ("Cholesterol, HDL"[Mesh]) OR (alpha-Lipoprotein Cholesterol) OR (Cholesterol, alpha-Lipoprotein) OR (alpha Lipoprotein Cholesterol) OR (HDL Cholesterol) OR (High Density Lipoprotein Cholesterol) OR (Cholesterol, HDL2) OR (HDL2 Cholesterol) OR (HDL(2) Cholesterol) OR (Cholesterol, HDL3) OR (HDL3 Cholesterol) OR (HDL(3) Cholesterol) OR ("Cholesterol, LDL"[Mesh]) OR (Low Density Lipoprotein Cholesterol) OR (beta-Lipoprotein Cholesterol) OR (Cholesterol, beta-Lipoprotein) OR (beta Lipoprotein Cholesterol) OR (LDL Cholesterol) OR (Cholesteryl Linoleate, LDL) OR (LDL Cholesteryl Linoleate) OR ("Triglycerides"[Mesh]) OR (Triacylglycerols) OR (Triacylglycerol) OR (Triglyceride))) AND (((((((((((((((((((("Cardiovascular Diseases"[Mesh]) OR (Cardiovascular Disease) OR (Disease, Cardiovascular) OR (Major Adverse Cardiac Events) OR (Cardiac Events) OR (Cardiac Event) OR (Event, Cardiac) OR (Adverse Cardiac Event) OR (Adverse Cardiac Events) OR (Cardiac Event, Adverse) OR (Cardiac Events, Adverse) ) OR ("Hypercholesterolemia"[Mesh]) OR (Hypercholesterolemias) OR (High Cholesterol Levels) OR (Cholesterol Level, High) OR (Cholesterol Levels, High) OR (High Cholesterol Level) OR (Level, High Cholesterol) OR (Levels, High Cholesterol))

OR (Elevated Cholesterol)) OR (Cholesterol, Elevated)) OR (Cholesterols, Elevated)) OR (Elevated Cholesterols)) OR (Hypercholesteremia) OR (Hypercholesteremias).

### Perfil glicêmico

(((((("Probiotics"[Mesh]) OR (Probiotic)) OR ("Lactobacillus"[Mesh]) OR ("Bifidobacterium"[Mesh]) OR ("Akkermansia"[Mesh]) AND (((((((("Blood Glucose"[Mesh]) OR (Blood Sugar) OR (Sugar, Blood) OR (Glucose, Blood) OR ("Hyperglycemia"[Mesh]) OR (Hyperglycemias) OR (Hyperglycemia, Postprandial) OR (Hyperglycemias, Postprandial) OR (Postprandial Hyperglycemias) OR (Postprandial Hyperglycemia).

### Adiposidade corporal

(((((("Probiotics"[Mesh]) OR (Probiotic)) OR ("Lactobacillus"[Mesh]) OR ("Bifidobacterium"[Mesh]) OR ("Akkermansia"[Mesh]) AND (((((((("Body Weight"[Mesh]) OR (Body Weights) OR (Weight, Body) OR (Weights, Body)) OR ("Body Fat Distribution"[Mesh]) OR (Distribution, Body Fat) OR (Fat Distribution, Body) OR (Body Fat Patterning) OR (Fat Patterning, Body)) OR (Patterning, Body Fat)).

### Pressão arterial

(((((("Probiotics"[Mesh]) OR (Probiotic)) OR ("Lactobacillus"[Mesh]) OR ("Bifidobacterium"[Mesh]) OR ("Akkermansia"[Mesh]) AND (((("Hypertension"[Mesh]) OR (Blood Pressure, High) OR (Blood Pressures, High) OR (High Blood Pressure) OR (High Blood Pressures)).

### N-óxido de Trimetilamina

(((((("Probiotics"[Mesh]) OR (Probiotic)) OR ("Lactobacillus"[Mesh]) OR ("Bifidobacterium"[Mesh]) OR ("Akkermansia"[Mesh]) AND ("trimethylamine n-oxide").

## RESULTADOS

A fim de facilitar a síntese dos resultados, optamos pela seleção de RSMA do tipo guarda-chuva (*Umbrella*) que incluíram apenas RSMA de ensaios clínicos randomizados. Contudo, em casos de não identificação de uma RSMA do tipo guarda-chuva, inserimos RSMA publicadas nos últimos dois anos, com intuito de garantir maior inclusão de estudos. Os dados das revisões sistemáticas são apresentados, geralmente, como diferença média (MD), diferença média ponderada (weighted mean difference - WMD) e a diferença média padronizada (standardized mean difference - SMD). Os resultados de MD e WMD podem ser tratados com a unidade de medida tradicional (p. ex., mg/dL), o que facilita a compreensão dos efeitos, ao passo que os resultados apresentados em SMD precisam ser interpretados de outra maneira. A saber, valores de até 0,1, entre 0,21 e 0,5, entre 0,51 e 0,8 e > 0,8 são considerados triviais, pequenos, moderados e grandes, respectivamente.<sup>44</sup> As RSMA inseridas neste estudo apresentaram o tamanho de efeito (TE) principalmente com a SMD.

### Perfil lipídico

Inicialmente, elencamos os estudos que avaliaram o efeito da suplementação probiótica sobre os níveis de CT,

LDL-c, HDL-c e TG. Zarezadeh et al.<sup>45</sup> avaliaram, por meio de uma RSMA do tipo guarda-chuva, o efeito da suplementação probiótica sobre o perfil lipídico. Os estudos incluídos abrangeram 35 RSMA, envolvendo 512 ensaios sobre TG, 37 RSMA, com 520 ensaios sobre LDL-c, e 37 RSMA, incluindo 448 ensaios sobre CT. As RSMA inseridas incluíram entre quatro e 39 ensaios clínicos. O tempo de intervenção variou entre 2 e 56 semanas. Os principais probióticos utilizados foram *Lactobacillus* (L), *Bifidobacterium* (B) e *Streptococcus* (S). Considerando a avaliação do risco de viés pela ferramenta *Measurement Tool to Assess systematic Reviews* (AMSTAR), as RSMA foram consideradas de elevada qualidade. Para a análise do perfil lipídico, os dados da RSMA de Ghorbani et al.<sup>46</sup> foram utilizados porque dão mais detalhes a respeito das cepas estudadas, sendo principalmente: *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *L. reuteri*, *L. plantarum*, *L. gasseri*, *L. curvatus*, *L. salivarius*, *L. paracasei*, *B. breve*, *B. longum*, *B. bifidum*, *B. animalis*, *S. thermophilus*, *S. fecalis* e *S. lactis*.

### Colesterol total

O TE geral para CT foi de -0,46 (95% IC: -0,61 até -0,30; 38 RSMA; I<sup>2</sup> 83,8%). Categorizando pela faixa etária, o TE para CT foi de -0,64 (95% IC: -1,10 até -0,18; 7 RSMA; I<sup>2</sup> 82,4%) para pessoas com idade ≤ 40 anos e TE de -0,37 (95% IC: -0,61 até -0,13; 16 RSMA; I<sup>2</sup> 84,4%) para pessoas > 50 anos de idade. O TE foi superior de acordo com o tempo de suplementação: ≤ 10 semanas -0,32 (95% IC: -0,53 até -0,12; 18 RSMA; I<sup>2</sup> 78,3%) e > 10 semanas -0,52 (95% IC: -0,75 até -0,28; 17 RSMA; I<sup>2</sup> 86,3%). Ainda, o TE diferiu de acordo com a população de estudo, categorizada por diferentes doenças. A saber, para DCVs -2,86 (95% IC: -3,71 até -2,00; 7 RSMA; I<sup>2</sup> 95,8%), DM2 -0,34 (95% IC: -0,61 até -0,07; 12 RSMA; I<sup>2</sup> 68,8%) e hipercolesterolemia -0,27 (95% IC: -0,50 até -0,04; 5 RSMA; I<sup>2</sup> 77,3%).<sup>45</sup> Com base na revisão de Ghorbani et al.<sup>46</sup> a redução média do CT foi de -8,43 mg/dL (95% IC: -11,90 até -4,95 mg/dL; I<sup>2</sup> 56,8%) com efeitos apenas para múltiplas cepas -8,58 mg/dL (95% IC: -12,4 até -4,75 mg/dL; I<sup>2</sup> 48%).

### LDL-Colesterol

O TE geral para LDL-c foi de -0,29 (95% IC: -0,40 até -0,19; 38 RSMA; I<sup>2</sup> 77,8%). Categorizando pela faixa etária, o TE para LDL-c foi de -0,43 (95% IC: -0,75 até -0,10; 8 RSMA; I<sup>2</sup> 78,9%) para pessoas com idade ≤ 40 anos e de -0,21 (95% IC: -0,37 até -0,05; 15 RSMA; I<sup>2</sup> 75,9%) para pessoas > 50 anos de idade. O TE foi superior de acordo com o tempo de suplementação: ≤ 10 semanas -0,21 (95% IC: -0,41 até -0,02; 18 RSMA; I<sup>2</sup> 77,7%) e > 10 semanas -0,31 (95% IC: -0,42 até -0,20; 17 RSMA; I<sup>2</sup> 67,9%). Ainda, o TE diferiu de acordo com a população de estudo, categorizada por diferentes doenças. O TE para DCVs foi de -1,54 (95% IC: -2,22 até -0,87; 6 RSMA; I<sup>2</sup> 94,4%), para DM2 foi de -0,12 (95% IC: -0,29 até -0,05; 12 RSMA; I<sup>2</sup> 39,7%) e para hipercolesterolemia foi de -0,35 (95% IC: -0,60 até -0,10; 5 RSMA; I<sup>2</sup> 86,9%).<sup>45</sup>

A redução de LDL-c de acordo com os resultados de Ghorbani et al.<sup>46</sup> foi de -5,08 mg/dL (95% IC: -7,61 até -2,56 mg/dL; I<sup>2</sup> 42,7%). Esses efeitos, no entanto, são mais relevantes em pessoas vivendo com hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia -14,13 mg/dL (95% IC: -22,62 até -5,64 mg/dL; I<sup>2</sup> 71,9%). Na análise de sensibilidade foi verificado

que apenas a suplementação com cepas combinadas exerceu efeito positivo sobre os níveis de LDL-c -4,45 mg/dL (95% IC: -7,07 até -1,83 mg/dL; I<sup>2</sup> 25,3%)

### HDL-Colesterol

O TE geral para HDL-c não foi estatisticamente significante 0,02 (95% IC: -0,04 até 0,08; 36 RSMA; I<sup>2</sup> 72,5%) independentemente da faixa etária. O TE para HDL-c foi apenas estatisticamente significante para suplementação com tempo ≤ 10 semanas 0,12 (95% IC: 0,03 até 0,21; 18 RSMA; I<sup>2</sup> 74,1%). A análise de subgrupo revelou que o TE para HDL-c só foi estatisticamente significante para pessoas vivendo com DM2 0,48 (95% IC: 0,22 até 0,74; 12 RSMA; I<sup>2</sup> 69%) e pessoas vivendo com doença gordurosa hepática não alcoólica (DGHNA) -0,11 (95% IC: -0,15 até -0,08; 4 RSMA; I<sup>2</sup> 0%).<sup>45</sup>

Na RSMA Ghorbani et al.<sup>46</sup> os autores verificaram que o efeito geral dos probióticos sobre o HDL-c foi positivo 1,14 mg/dL (95% IC: 0,23 – 2,06 mg/dL; I<sup>2</sup> 59,8%), embora apenas estatisticamente significante para tempo de suplementação maior que 12 semanas 1,32 mg/dL (95% IC: 0,18 – 2,47 mg/dL; I<sup>2</sup> 63,8%). Contudo, quando categorizado pelo uso isolado e combinado de cepas, o efeito só foi positivo para o uso combinado 1,39 mg/dL (95% IC: 0,23 – 2,54 mg/dL; I<sup>2</sup> 70,1%).

### Triglicérides

O TE geral para os níveis de TG foi de -0,13 (95% IC: -0,23 até -0,04; 36 RSMA; I<sup>2</sup> 74,7%). Quando categorizado para as faixas etárias, efeitos estatisticamente significantes não foram verificados. No que tange o tempo de suplementação, apenas foi observado efeito quando o tempo de intervenção foi > 10 semanas -0,18 (95% IC: -0,35 até -0,02; 36 RSMA; I<sup>2</sup> 79,4%). Quando categorizado por tipo de doença, só foi observado efeito sobre o TG de pessoas vivendo com DM2 -0,36 (95% IC: -0,63 até -0,09; 12 RSMA; I<sup>2</sup> 64,3%) e pessoas vivendo com DGHNA -0,21 (95% IC: -0,41 até -0,01; 4 RSMA; I<sup>2</sup> 60,8%).<sup>45</sup>

Os dados de Ghorbani et al.<sup>46</sup> revelaram efeito positivo dos probióticos sobre os níveis de TG, com redução média de -12,58 mg/dL (95% IC: -11,31 até -2,06 mg/dL; I<sup>2</sup> 35,7%). O efeito, porém, só foi estatisticamente significante com múltiplas cepas -14,46 mg/dL (95% IC: -20,29 até -8,65 mg/dL; I<sup>2</sup> 40,5%). Ademais, segundo Ghorbani et al.<sup>46</sup> diversos estudos apresentam potenciais vieses por conflitos de interesse para a análise dos desfechos aqui demonstrados, como CT (24/38), LDL-c (23/37), HDL-c (24/38) e TG (25/40).

### Perfil glicêmico

A revisão guarda-chuva de Zarezadeh et al.<sup>47</sup> avaliou o efeito da suplementação probiótica sobre os parâmetros relacionados ao perfil glicêmico. Aqui, destacamos a glicemia e a HbA1c. Quarenta e oito RSMA foram inseridas e de acordo com os critérios da ferramenta AMSTAR, as RSMA foram consideradas de elevada qualidade. Os autores apontam para a elevada variabilidade dos resultados, o que cursa em baixa força de recomendação para os desfechos glicemia e HbA1c. Similar ao perfil lipídico, os mesmos probióticos foram testados predominantemente, sendo: *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* se destacam como principais probióticos utilizados, principalmente: *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *L.*

*bulgaricus*, *L. reuteri*, *L. plantarum*, *L. gasseri*, *L. curvatus*, *L. salivarius*, *L. paracasei*, *B. breve*, *B. longum*, *B. bifidum*, *B. animalis*, *S. thermophilus*, *S. fecalis* e *S. lactis*.

### Glicemia

O TE sobre a glicemia foi de -0,51 (95% IC: -0,63 até -0,38; I<sup>2</sup> 88,1%). Os estudos foram conduzidos predominantemente com pessoas com idade < 50 anos. O TE para esse grupo foi de -0,43 (95% IC: -0,58 até -0,28; 29 RSMA; I<sup>2</sup> 87,5%) e para ≥ 50 anos de idade foi de -0,42 (95% IC: -0,64 até -0,20; 9 RSMA; I<sup>2</sup> 50,9%). Dosagens de 10<sup>9</sup> UFC foram as mais testadas, sendo o TE de -0,41 (95% IC: -0,55 até -0,27; 21 RSMA; I<sup>2</sup> 81,1%). A magnitude do efeito, porém, reduz com intervenções mais prolongadas. Por exemplo, até 7 semanas o TE foi de -0,71 (95% IC: -0,97 até -0,44; 22 RSMA; I<sup>2</sup> 82,6%) e ≥ 8 semanas o TE foi de -0,33 (95% IC: -0,46 até -0,21; 26 RSMA; I<sup>2</sup> 67,2%).

### Hemoglobina glicada

Os níveis de HbA1c foram avaliados em 22 estudos, com TE geral de -0,32 (95% IC: -0,44 até -0,20; 22 RSMA; I<sup>2</sup> 72,1%). Os efeitos foram estatisticamente significantes apenas para pessoas com idade < 50 anos, com TE de -0,32 (95% IC: -0,50 até -0,14; 6 RSMA; I<sup>2</sup> 51,1%). O tempo de intervenção (< 8 semanas vs. 8 semanas) ou dose (10<sup>8</sup> e 10<sup>9</sup>) favorecem efeitos muito similares (~ 0,30). O TE dos probióticos sobre a HbA1c parece ser mais relevante para pessoas vivendo com DM2 -0,39 (95% IC: -0,50 até -0,28; 17 RSMA; I<sup>2</sup> 44,6%).

### Adiposidade corporal

No que tange à adiposidade corporal, RSMA do tipo guarda-chuva não foram identificadas. O efeito dos probióticos foi recentemente avaliado por Pontes et al.<sup>48</sup> em uma RSMA convencional. Vinte e seis estudos foram inseridos na meta-análise. Todavia, apenas 13 estudos avaliaram a adiposidade corporal em kg e oito estudos avaliaram a adiposidade corporal relativa (%). Os autores verificaram que a adiposidade corporal (kg) em resposta à suplementação probiótica reduziu -0,71 kg (95% IC: -1,1 até -0,32 kg; I<sup>2</sup> 55%), enquanto o percentual de gordura reduziu -0,66% (95% IC: -1,05 até -0,27%; I<sup>2</sup> 46%). Os autores verificaram o efeito sobre a gordura visceral, com redução de -6,24 cm<sup>2</sup> (95% IC: -8,94 até -3,54 cm<sup>2</sup>; I<sup>2</sup> 0%). Similar ao perfil lipídico e ao perfil glicêmico, os mesmos probióticos foram testados predominantemente, sendo: *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* se destacam como principais probióticos utilizados, principalmente: *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *L. reuteri*, *L. plantarum*, *L. gasseri*, *L. curvatus*, *L. salivarius*, *L. paracasei*, *B. breve*, *B. longum*, *B. bifidum*, *B. animalis*, *S. thermophilus*, *S. fecalis* e *S. lactis*.

## PRESSÃO ARTERIAL

### Pressão arterial sistólica

Zarezadeh et al.<sup>49</sup> avaliaram o efeito da suplementação sobre a PAS e a PAD. Quatorze RSMA foram inseridas na revisão guarda-chuva. O tempo de intervenção variou entre 6 e 19 semanas. Pode-se verificar que WMD sobre a PAS foi de -1,96 mmHg (95% IC: -2,78 até -1,14; 13 RSMA; I<sup>2</sup>

68,2%). Além disso, para PAS, o efeito foi estatisticamente significativo para intervenções com tempo ≤ 10 semanas -2,28 mmHg (95% IC: -3,47 até -1,09; 5 RSMA; I<sup>2</sup> 21,5%) e > 10 semanas -1,96 mmHg (95% IC: -3,20 até -0,72; 7 RSMA; I<sup>2</sup> 72,0%). Interessantemente, o efeito médio foi superior em pessoas vivendo com DM2, sendo -3,22 mmHg (95% IC: -5,63 até -0,81; 3 RSMA; I<sup>2</sup> 48,2%) em comparação às pessoas vivendo com HAS -2,51 mmHg (95% IC: -3,96 até -1,06; 2 RSMA; I<sup>2</sup> 0%).

### Pressão arterial diastólica

O efeito sobre a PAD foi mais discreto, sendo de -1,28 mmHg (95% IC: -1,76 até -0,79; I<sup>2</sup> 68,9%). O TE foi positivo para intervenções com tempo < 10 semanas -1,28 mmHg (95% IC: -1,70 até -0,86; I<sup>2</sup> 7%) e > 10 semanas -0,79 mmHg (95% IC: -1,51 até -0,08; I<sup>2</sup> 50,1%). Para ambos, PAS e PAD, os probióticos mais testados foram *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, mas o número de estudos é inferior comparativamente aos outros fatores de risco, bem como o detalhamento de cepa não foi reportado.

### N-óxido de Trimetilamina

Como citado anteriormente, o TMAO desempenha um importante papel na gênese das DCVs. Contudo, poucos estudos avaliaram o efeito a suplementação probiótica sobre os níveis de TMAO. Sohoulil et al.<sup>50</sup> avaliaram, por meio de uma RSMA, o efeito de oito estudos sobre os níveis de TMAO. O tempo de intervenção variou entre 2 e 18 semanas, com doses de probióticos variando entre 1,6 x 10<sup>9</sup> e 9 x 10<sup>13</sup>. Não foi observado efeito positivo da suplementação probiótica sobre os níveis de TMAO (WMD -0,08 μmol/L; 95% IC: -0,76 até 0,60; p= 0,813; I<sup>2</sup> 94,3%). Sobre a avaliação do risco de viés, foi considerado não claro (n= 5) e baixo (n= 3) para os estudos incluídos na RSMA.

## DISCUSSÃO

Os probióticos são definidos como “microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefício à saúde do hospedeiro”.<sup>51</sup> Os estudos que avaliaram o papel dos probióticos na saúde humana avançaram incessantemente nas últimas décadas, principalmente no que tange o potencial efeito positivo dos probióticos em condições como a diarreia associada ao uso de antibióticos ou associada ao *Clostridium difficile*.<sup>52,53</sup> Além disso, pesquisadores avaliam e discutem os efeitos do uso dos probióticos para as doenças gastrointestinais como a síndrome do intestino irritável, a doença inflamatória intestinal e para a erradicação da *Helicobacter pylori*. Apesar dos potenciais efeitos positivos para estas condições, o uso para outras desordens requer evidências mais robustas, principalmente sobre os mecanismos de ação que ainda são incertos.<sup>52,53</sup>

Um elemento associado ao uso de probióticos que ainda não claro se deve à real capacidade dos probióticos colonizarem de maneira eficiente o trato gastrointestinal do hospedeiro durante e, sobretudo, após o período de suplementação. Por exemplo, alguns estudos mostraram que após o período de suplementação, nem todas as pessoas mantiveram as mudanças observadas na composição da MI.

Logo, é plausível assumir que os efeitos mais relevantes dos probióticos apenas aconteçam durante a suplementação.<sup>51-53</sup>

A respeito dos mecanismos de ação, sugere-se que a interação direta entre os probióticos e as células epiteliais intestinais ou as células do sistema imunológico perfaz os mecanismos mais importantes associados aos probióticos. Estes mecanismos podem ser definidos como: (1) indução da imunomodulação; (2) proteção contra o estresse fisiológico; (3) supressão de patógenos; (4) modulação do microbioma intestinal; (5) melhoria da barreira e função do epitélio intestinal.<sup>51-53</sup> Portanto, estes mecanismos seriam os principais considerados para relacionar a modulação da MI com efeitos positivos no metabolismo humano e, a médio e longo prazo, prover efeitos positivos na incidência e severidade de doenças, como as DCVs.

Não obstante, estabelecer evidências científicas robustas para uma determinada intervenção sobre um desfecho de interesse é desafiador, especialmente para condições multifatoriais, como as DCVs e os seus fatores de risco. Por isso, definir o efeito de uma intervenção apenas pelo mecanismos de ação é antecipado e equivocado, o que evoca a importância de avaliar o efeito de intervenções a partir de ensaios clínicos, bem delineados e com elevada qualidade metodológica.<sup>54</sup>

Tendo em vista essa reflexão e a interpretação cautelosa das RSMA publicadas até o momento sobre a suplementação probiótica para os fatores de risco cardiovascular, é possível observar, com base nos resultados aqui apresentados, que o efeito da suplementação probiótica é, em sua maioria, pequeno e, provavelmente, pouco relevante para o manejo das DCVs. Apesar dos resultados significantes do ponto de vista estatístico, é imprescindível uma interpretação mais robusta e alinhada à nutrição baseada em evidências.<sup>55</sup> Ademais, destaca-se a elevada heterogeneidade observada nas RSMA, o que gera resultados incertos e pouco robustos. Estes resultados, por exemplo, incorrem em baixa de força de recomendação para o uso de probióticos para os fatores de risco cardiovascular aqui apresentados com base nos critérios propostos pelo *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE).<sup>56</sup>

Apesar dos mecanismos biológicos que relacionam a MI com os fatores de riscos para as DCVs serem interessantes, o manejo da MI ainda parece ser incerto. Isso se deve, ao menos em parte, à dificuldade de compreender, *a priori*, a MI do hospedeiro, para oferecer de maneira direcionada a suplementação probiótica mais adequada. Ainda, é possível que modificar a composição de bactérias no intestino *per se* não favoreça efeitos positivos, uma vez que o consumo de alimentos e nutrientes específicos determina, em grande

medida, os produtos da MI, como os AGCC.<sup>57</sup> Logo, considerando que a maioria dos estudos não avaliou o consumo alimentar e, por consequência, os nutrientes ingeridos, é possível que os suplementos probióticos se esbarrem em outros fatores associados à alimentação, que são antagonistas aos potenciais efeitos positivos oriundos dos probióticos.<sup>58</sup> Por exemplo, as pessoas submetidas à suplementação probiótica poderiam consumir elevada quantidade de gordura saturada acompanhada de uma baixa quantidade de fibras alimentares, fatores que impactam diretamente na MI e no seus metabólitos.

Os estudos, portanto, apresentam limitações, como (1) a variabilidade dos probióticos utilizados, bem como a dosagem; (2) o tempo de suplementação que não permite verificar efeitos mais robustos, sobretudo de incidência; (3) ausência de controle da alimentação e de outros fatores confundidores. Estes resultados, portanto, demonstram a necessidade de novos e mais bem delineados estudos que avaliem o efeito da suplementação probiótica sobre os fatores de riscos relacionados às DCVs.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos resultados meramente estatísticos das revisões sistemáticas com meta-análise, a suplementação probiótica exerce efeitos positivos sobre os fatores de risco cardiovascular, como CT, LDL-c, TG, glicemia, HbA1c, PAS e PAD. Efeitos não foram observados para HDL-c e TMAO. Entretanto, uma análise mais crítica revela que os efeitos são, sobretudo, pequenos e com elevada heterogeneidade. Além disso, clinicamente, não fica claro o quão as mudanças observadas sejam determinantes para o desenvolvimento, ao longo do tempo, das doenças cardiovasculares. Assim, considerando critérios mais exigentes para o estabelecimento do nível de evidência, a suplementação probiótica não apresenta elevada força de recomendação para o manejo dos fatores de risco associados às doenças cardiovasculares. Finalmente, novos e mais bem delineados estudos, que controlem por fatores confundidores, são necessários para avançar no entendimento sobre o efeito da suplementação probiótica sobre estes parâmetros.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

## REFERÊNCIAS

1. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2023 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2023;147(8):e93-e621.
2. Laranjo L, Lanás F, Sun MC, Chen DA, Hynes L, Imran T, et al. World Heart Federation Roadmap for Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: 2023 Update. *Glob Heart*. 2024;19(1):8.
3. Olvera Lopez E, Ballard BD, Jan A. Cardiovascular Disease. In: *StatPearls*. Treasure Island; 2024.
4. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanás F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-52.
5. Fox CS, Pencina MJ, Wilson PW, Paynter NP, Vasan RS, D'Agostino RB. Lifetime risk of cardiovascular disease among individuals with and without diabetes stratified by obesity status in the Framingham heart study. *Diabetes Care*. 2008;31(8):1582-4.
6. Vasan RS, Sullivan LM, Wilson PW, Sempos CT, Sundström J, Kannel WB, et al. Relative importance of borderline and elevated levels of coronary heart disease risk factors. *Ann Intern Med*. 2005;142(6):393-402.

7. Choroszky M, Litwinowicz K, Bednarz R, Roleder T, Lerman A, Toya T, et al. Human Gut Microbiota in Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Metabolites*. 2022;12(12):1165.
8. Gill SR, Pop M, Deboy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science*. 2006;312(5778):1355-9.
9. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JL. The human microbiome project. *Nature*. 2007;449(7164):804-10.
10. Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, et al. The sequence of the human genome. *Science*. 2001;291(5507):1304-51.
11. Reimer RA. Establishing the role of diet in the microbiota-disease axis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(2):86-7.
12. Kennedy KM, Plagemann A, Sommer J, Hofmann M, Henrich W, Barrett JFR, et al. Parity modulates impact of BMI and gestational weight gain on gut microbiota in human pregnancy. *Gut Microbes*. 2023;15(2):2259316.
13. Stanislawski MA, Dabelea D, Wagner BD, Sontag MK, Lozupone CA, Eggesbo M. Pre-pregnancy weight, gestational weight gain, and the gut microbiota of mothers and their infants. *Microbiome*. 2017;5:113.
14. Wernroth ML, Peura S, Hedman AM, Hetty S, Vicenzi S, Kennedy B, et al. Development of gut microbiota during the first 2 years of life. *Sci Rep*. 2022;12(1):9080.
15. Patangia DV, Anthony Ryan C, Dempsey E, Paul Ross R, Stanton C. Impact of antibiotics on the human microbiome and consequences for host health. *Microbiologyopen*. 2022;11(1):e1260.
16. Kamo T, Akazawa H, Suda W, Saga-Kamo A, Shimizu Y, Yagi H, et al. Dysbiosis and compositional alterations with aging in the gut microbiota of patients with heart failure. *PLoS One*. 2017;12(3):e0174099.
17. Zhu Q, Gao R, Zhang Y, Pan D, Zhu Y, Zhang X, et al. Dysbiosis signatures of gut microbiota in coronary artery disease. *Physiol Genomics*. 2018;50(10):893-903.
18. Liu H, Chen X, Hu X, Niu H, Tian R, Wang H, et al. Alterations in the gut microbiome and metabolism with coronary artery disease severity. *Microbiome*. 2019;7(1):68.
19. Blaut M. Gut microbiota and energy balance: role in obesity. *Proc Nutr Soc*. 2015;74(3):227-34.
20. Heiss CN, Olofsson LE. Gut Microbiota-Dependent Modulation of Energy Metabolism. *J Innate Immun*. 2018;10(3):163-71.
21. Xu Z, Jiang W, Huang W, Lin Y, Chan FKL, Ng SC. Gut microbiota in patients with obesity and metabolic disorders - a systematic review. *Genes Nutr*. 2022;17(1):2.
22. Marques CG, Dos Santos Quaresma MVL, Nakamoto FP, Magalhães ACO, Lucin GA, Thomatieli-Santos RV. Does Modern Lifestyle Favor Neuroimmunometabolic Changes? A Path to Obesity. *Front Nutr*. 2021;8:705545.
23. Hou K, Wu ZX, Chen XY, Wang JQ, Zhang D, Xiao C, et al. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):135.
24. Takeuchi T, Kubota T, Nakanishi Y, Tsugawa H, Soda W, Kwon ATJ, et al. Gut microbial carbohydrate metabolism contributes to insulin resistance. *Nature*. 2023;621(7978):389-95.
25. Li WZ, Stirling K, Yang JJ, Zhang L. Gut microbiota and diabetes: From correlation to causality and mechanism. *World J Diabetes*. 2020;11(7):293-308.
26. Kazemian N, Mahmoudi M, Halperin F, Wu JC, Pakpour S. Gut microbiota and cardiovascular disease: opportunities and challenges. *Microbiome*. 2020;8(1):36.
27. Masenga SK, Hamooya B, Hangoma J, Hayumbu V, Ertuglu LA, Ishimwe J, et al. Recent advances in modulation of cardiovascular diseases by the gut microbiota. *J Hum Hypertens*. 2022;36(11):952-9.
28. Di Vincenzo F, Del Gaudio A, Petito V, Lopetuso LR, Scaldaferrri F. Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review. *Intern Emerg Med*. 2023.
29. Wang Z, Bergeron N, Levison BS, Li XS, Chiu S, Jia X, et al. Impact of chronic dietary red meat, white meat, or non-meat protein on trimethylamine N-oxide metabolism and renal excretion in healthy men and women. *Eur Heart J*. 2019;40(7):583-94.
30. Rath S, Rud T, Pieper DH, Vital M. Potential TMA-Producing Bacteria Are Ubiquitously Found in Mammalia. *Front Microbiol*. 2019;10:2966.
31. Rath S, Heidrich B, Pieper DH, Vital M. Uncovering the trimethylamine-producing bacteria of the human gut microbiota. *Microbiome*. 2017;5(1):54.
32. Boini KM, Hussain T, Li PL, Koka S. Trimethylamine-N-Oxide Instigates NLRP3 Inflammasome Activation and Endothelial Dysfunction. *Cell Physiol Biochem*. 2017;44(1):152-62.
33. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth R, Levison BS, Dugar B, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*. 2011;472(7341):57-63.
34. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med*. 2013;19(5):576-85.
35. Ge X, Zheng L, Zhuang R, Yu P, Xu Z, Liu G, et al. The Gut Microbial Metabolite Trimethylamine N-Oxide and Hypertension Risk: A Systematic Review and Dose-Response Meta-analysis. *Adv Nutr*. 2020;11(1):66-76.
36. Emonds JJ, Ringel C, Reinicke M, Müller D, Von Eckardstein A, Meixensberger J, et al. Influence of Trimethylamine N-Oxide on Platelet Activation. *Nutrients*. 2022;14(16):3261.
37. Querio G, Antoniotti S, Geddo F, Levi R, Gallo MP. Trimethylamine N-Oxide (TMAO) Impairs Purinergic Induced Intracellular Calcium Increase and Nitric Oxide Release in Endothelial Cells. *Int J Mol Sci*. 2022;23(7):3982.
38. Rahman S, O'Connor AL, Becker SL, Patel RK, Martindale RG, Tsikitis VL. Gut microbial metabolites and its impact on human health. *Ann Gastroenterol*. 2023;36(4):360-8.
39. Oniszczuk A, Oniszczuk T, Ganczar M, Szymanska J. Role of Gut Microbiota, Probiotics and Prebiotics in the Cardiovascular Diseases. *Molecules*. 2021;26(4):1172.
40. Bock PM, Telo GH, Ramalho R, Sbaraini M, Leivas G, Martins AF, et al. The effect of probiotics, prebiotics or synbiotics on metabolic outcomes in individuals with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2021;64(1):26-41.
41. Dixon A, Robertson K, Yung A, Que M, Randall H, Wellalagodage D, et al. Efficacy of Probiotics in Patients of Cardiovascular Disease Risk: a Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Hypertens Rep*. 2020;22(9):74.
42. Lei Y, Xu M, Huang N, Yuan Z. Meta-analysis of the effect of probiotics or synbiotics on the risk factors in patients with coronary artery disease. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1154888.
43. Munn Z, Peters MDJ, Stern C, Tufanaru C, McArthur A, Aromataris E. Systematic review or scoping review? Guidance for authors when choosing between a systematic or scoping review approach. *BMC Med Res Methodol*. 2018;18(1):143.
44. Lakens D. Calculating and reporting effect sizes to facilitate cumulative science: a practical primer for t-tests and ANOVAs. *Front Psychol*. 2013;4:863.
45. Zarezadeh M, Musazadeh V, Faghfour AH, Roshanravan N, Dehghan P. Probiotics act as a potent intervention in improving lipid profile: An umbrella systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2023;63(2):145-58.
46. Ghorbani Z, Kazemi A, Bartolomeus TUP, Martami F, Noor-mohammadi M, Salari A, et al. The effect of probiotic and synbiotic supplementation on lipid parameters among patients with cardiometabolic risk factors: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Cardiovasc Res*. 2023;119(4):933-56.
47. Zarezadeh M, Musazadeh V, Faghfour AH, Sarmadi B, Jamilian P, Jamilian P, et al. Probiotic therapy, a novel and efficient adjuvant approach to improve glycemic status: An umbrella meta-analysis. *Pharmacol Res*. 2022;183:106397.
48. Pontes K, Guedes MR, Cunha MRD, Mattos S de S, Silva MIB,

- Neves MF, et al. Effects of probiotics on body adiposity and cardiovascular risk markers in individuals with overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr.* 2021;40(8):4915-31.
49. Zarezadeh M, Musazadeh V, Ghalichi F, Kavyani Z, Nasernia R, Parang M, et al. Effects of probiotics supplementation on blood pressure: An umbrella meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2023;33(2):275-86.
50. Sohoulí MH, Ozovanu OD, Fatahi S, Hekmatdoost A. Impact of probiotic supplementation on trimethylamine N-oxide (TMAO) in humans: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr ESPEN.* 2022;50:56-62.
51. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11(8):506-14.
52. Swanson KS, Gibson GR, Hutkins R, Reimer RA, Reid G, Verbeke K, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;17(11):687-701.
53. Suez J, Zmora N, Segal E, Elinav E. The pros, cons, and many unknowns of probiotics. *Nat Med.* 2019;25(5):716-29.
54. Dugard A, Tavernier E, Caille A, Dechartres A, Hoang A, Girandeu B, et al. Intervention effect estimates in randomised controlled trials conducted in primary care versus secondary or tertiary care settings: a meta-epidemiological study. *BMC Med Res Methodol.* 2022;22(1):329.
55. Kaegi-Braun N, Baumgartner A, Gomes F, Stanga Z, Deutz NE, Schuetz P. "Evidence-based medical nutrition - A difficult journey, but worth the effort!". *Clin Nutr.* 2020;39(10):3014-8.
56. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):401-6.
57. Koh A, Backhed F. From Association to Causality: the Role of the Gut Microbiota and Its Functional Products on Host Metabolism. *Mol Cell.* 2020;78(4):584-96.
58. Guiducci L, Nicolini G, Forini F. Dietary Patterns, Gut Microbiota Remodeling, and Cardiometabolic Disease. *Metabolites.* 2023;13(6):760.