

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
FACULDADE DE NUTRIÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO E ALIMENTOS



Dissertação de Mestrado

**Efeitos da suplementação probiótica nos parâmetros lipídicos de indivíduos com
sobrepeso e obesidade: uma revisão sistemática e meta-análise**

Marcelli de Oliveira Rocha

Pelotas, 2024

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas
Catalogação da Publicação

R672e Rocha, Marcelli de Oliveira

Efeitos da suplementação probiótica nos parâmetros lipídicos de indivíduos com sobrepeso e obesidade [recurso eletrônico] : uma revisão sistemática e meta-análise / Marcelli de Oliveira Rocha ; Simone Pieniz, orientadora ; Carlos Castilhos de Barros, coorientador. — Pelotas, 2024.

70 f.

Dissertação (Mestrado) — Programa de Pós-Graduação em Nutrição e Alimentos, Faculdade de Nutrição, Universidade Federal de Pelotas, 2024.

1. Probióticos. 2. Colesterol. 3. LDL-colesterol. 4. HDL-colesterol. 5. Obesidade. I. Pieniz, Simone, orient. II. Barros, Carlos Castilhos de, coorient. III. Título.

CDD 641.1

Marcelli de Oliveira Rocha

Efeitos da suplementação probiótica nos parâmetros lipídicos de indivíduos com
sobrepeso e obesidade: uma revisão sistemática e meta-análise

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Nutrição e Alimentos da
Universidade Federal de Pelotas, como
requisito à obtenção do título de Mestre em
Nutrição e Alimentos.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Simone Pieniz

Co-orientador: Prof. Dr. Carlos Castilho de Barros

Pelotas, 2024

Marcelli de Oliveira Rocha

Efeitos da suplementação probiótica nos parâmetros lipídicos de indivíduos com sobrepeso e obesidade: uma revisão sistemática e meta-análise

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição e Alimentos da Universidade Federal de Pelotas, como requisito à obtenção do título de Mestre em Nutrição e Alimentos.

Data da Defesa da Dissertação: 22 de março de 2024

Banca examinadora:

Prof^a. Dr^a. Simone Pieniz (Orientadora)

Doutora em Microbiologia Agrícola e do Ambiente pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof^o. Dr^o. Carlos Castilho de Barros (Co-orientador)

Doutor em Biotecnologia pela Universidade de Mogi das Cruzes

Prof^a. Dr^a. Sandra Costa Valle (Titular)

Doutora em Ciências Biológicas – Fisiologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Dr. Felipe Mendes Delpino (Titular)

Doutor em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Pelotas

Prof^o. Dr^o. Augusto Schneider (Suplente)

Doutor em Biotecnologia pela Universidade Federal de Pelotas

Resumo

ROCHA, Marcelli de Oliveira. **Efeitos da suplementação probiótica nos parâmetros lipídicos de indivíduos com sobrepeso e obesidade: uma revisão sistemática e meta-análise.** Dissertação de Mestrado (Programa de Pós-Graduação em Nutrição e Alimentos), Faculdade de Nutrição, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas. 2024.

Evidências sugerem que a microbiota intestinal é um fator potencial na fisiopatologia da obesidade e dos distúrbios metabólicos relacionados. Embora ensaios clínicos randomizados (ECR) individuais tenham avaliado os efeitos dos probióticos sobre os níveis de colesterol total, de lipoproteína de baixa densidade (LDL), de lipoproteína de alta densidade (HDL) e de triglicerídeos em indivíduos com sobrepeso e obesidade, os resultados ainda podem ser mais consistentes. Logo, esta revisão sistemática e meta-análise teve como objetivo avaliar os efeitos da suplementação de probióticos sobre os parâmetros lipídicos em indivíduos com sobrepeso e obesidade, a fim de elucidar os aspectos envolvidos nesta temática. Uma busca sistemática de ECR publicados até 2023 foi realizada no PubMed, EMBASE, LILACS, Scopus, Web of Science, Cochrane Library e Science Direct. A meta-análise utilizando um modelo de efeitos aleatórios foi escolhida para analisar o impacto dos ensaios combinados. A revisão foi registrada no PROSPERO (registro prospectivo internacional de revisões sistemáticas) sob o número: CRD42023442133. De um total de 1.363 artigos encontrados ao longo da pesquisa, 29 foram incluídos na revisão sistemática e meta-análise. A análise dos dados mostrou um efeito significativo dos probióticos na redução dos níveis de colesterol total (MD 0,10 mmol/L; IC95%: -0,16 , -0,03), LDL (MD 0,06 mmol/L; IC95% -0,11 , -0,01) e triglicerídeos (MD 0,05 mmol/L; IC95% -0,10 a -0,01), porém sem resultados significativos nos níveis de HDL (MD 0,01 mmol/L; IC95% -0,01 a 0,03) quando comparados ao grupo controle. A presente meta-análise sugere que a suplementação de probióticos por no mínimo seis semanas pode reduzir os níveis de colesterol total, LDL e triglicerídeos em indivíduos com sobrepeso e obesidade.

Palavras chaves: probióticos, colesterol, LDL-colesterol, HDL-colesterol, triglicerídeos, sobrepeso, obesidade

Abstract

ROCHA, Marcelli de Oliveira. **Effects of probiotic supplementation on lipid parameters of overweight and obese individuals: a systematic review and meta-analysis.** Masters Dissertation (Postgraduate Program in Nutrition and Food), Faculty of Nutrition, Federal University of Pelotas, Pelotas. 2024.

Evidence suggests that the gut microbiota is a potential factor in the pathophysiology of obesity and related metabolic disorders. Although individual randomized controlled trials (RCTs) have evaluated the effects of probiotics on total cholesterol, low-density lipoprotein (LDL), high-density lipoprotein (HDL), and triglyceride levels in overweight and obese individuals, the results may still be uncertain. more consistent. Therefore, this systematic review and meta-analysis aimed to evaluate the effects of probiotic supplementation on lipid parameters in overweight and obese individuals, in order to elucidate the aspects involved in this topic. A systematic search for RCTs published up to 2023 was performed in PubMed, EMBASE, LILACS, Scopus, Web of Science, Cochrane Library and, Science Direct. Meta-analysis using a random effects model was chosen to analyze the impact of the combined trials. The review was registered in PROSPERO (International Prospective Registry of Systematic Reviews) under number: CRD42023442133. Of a total of 1,363 articles found during the research, 29 were included in the systematic review and meta-analysis. Data analysis showed a significant effect of probiotics in reducing total cholesterol (MD 0.10 mmol/L; 95% CI: -0.16, -0.03), LDL (MD 0.06 mmol/L; 95% CI -0.11, -0.01) and triglyceride levels (MD 0.05 mmol/L; 95% CI -0.10 to -0.01), but without significant results in HDL levels (MD 0.01 mmol/L; 95% CI -0.01 to 0.03) when compared to the control group. The present meta-analysis suggests that probiotic supplementation for at least six weeks can reduce total cholesterol, LDL and triglyceride levels in overweight and obese individuals.

Keywords: probiotics, cholesterol, cholesterol-LDL, cholesterol-HDL, triglycerides, overweight, obesity.

Lista de quadros

Quadro 1. Cronograma de atividades a serem executadas ao longo do projeto.	27
---	----

Lista de figuras

Figura 1. Fluxograma gráfico (PRISMA 2020) da metodologia a ser utilizada na seleção dos artigos a serem incluídos na revisão sistemática.....	24
Figura 2. Fluxograma gráfico (PRISMA 2020) com a identificação e seleção dos estudos incluídos na revisão sistemática.	41
Figura 3. Risco de viés.	57
Figura 4. Forest plots do efeito dos probióticos no colesterol total.....	58
Figura 5. Forest plots do efeito dos probióticos na lipoproteína de baixa densidade (LDL)	59
Figura 6. Forest plots do efeito dos probióticos na lipoproteína de alta densidade (HDL)	60
Figura 7. Forest plots do efeito dos probióticos nos triglicerídeos.....	61

Lista de tabelas

Tabela 1. Representação das bases de dados utilizadas na pesquisa e respectivos termos.	37
Tabela 2. Descrição detalhada de cada estudo incluído na revisão sistemática e meta-análise (n=30).	43
Tabela 3. Material suplementar com os estudos excluídos (n=11).	70

Sumário

PROJETO DE PESQUISA	12
1. Introdução.....	13
1.1 Justificativa.....	15
2. Objetivos.....	16
2.2 Objetivo geral	16
2.3 Objetivos específicos.....	16
3. Revisão de literatura	17
3.1 Sobrepeso e obesidade.....	17
3.2 Parâmetros lipídicos	18
3.3 Probióticos.....	19
3.4 Microbiota intestinal.....	20
4. Metodologia.....	22
4.1 Delineamento.....	22
4.2 Estratégia de busca	22
4.3 Critérios de elegibilidade.....	22
4.4 Critérios de inclusão	22
4.5 Critérios de exclusão	22
4.6 Caracterização dos desfechos	23
4.7 Seleção dos estudos e extração de dados.....	23
4.8 Análise de risco de viés	24
4.9 Análise qualitativa	24
4.10 Análise quantitativa (meta-análise)	25
5. Cronograma	27
6. Orçamento	28
Referências	29
ARTIGO DE DISSERTAÇÃO	31
1. Introdução.....	33
2. Material & métodos.....	35
2.1 Desenho do estudo.....	35
2.2 Questões de pesquisa	35
2.3 Critérios de elegibilidade.....	36
2.4 Estratégias de busca.....	36

2.5 Seleção dos estudos	39
2.6 Extração dos dados	39
2.7 Avaliação do risco de viés nos estudos incluídos.....	40
2.8 Análise estatística	40
3. Resultados.....	40
3.1 Seleção dos estudos	40
3.2 Características dos estudos	42
3.3 Risco de viés.....	56
3.4 Efeito dos probióticos no colesterol total	58
3.5 Efeito dos probióticos na lipoproteína de baixa densidade (LDL).....	59
3.6 Efeito dos probióticos na lipoproteína de alta densidade (HDL)	60
3.7 Efeito dos probióticos nos triglicerídeos	61
4. Discussão.....	62
Referências	65
Material suplementar	70

PROJETO DE PESQUISA

1. Introdução

O contexto acerca das transformações sociais, econômicas e políticas tem contribuído de forma intensa para uma transição nutricional, a qual tem gerado um impacto negativo na saúde das pessoas, em detrimento das más escolhas alimentares associadas às informações falhas difundidas, constituindo assim, um aumento desordenado de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) (GILBERTO e TAVARES, 2018).

Como resultado do atual padrão de vida somando às mudanças dos hábitos alimentares, tem-se observado um crescente número de indivíduos com sobrepeso e obesidade e suas doenças relacionadas, como hipertensão arterial, diabetes mellitus, dislipidemias, doenças cardiovasculares e outras (ABEVANOLI et al., 2019).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estimava que 13% da população adulta mundial era obesa e 39% estavam com sobrepeso em 2016, tendo a prevalência de obesidade quase triplicado entre 1975 e 2016 (BATISTA et al., 2021), o que torna um dos principais problemas de saúde pública atualmente (FROTA et al., 2015).

A obesidade é definida como uma síndrome metabólica de causa multifatorial, sendo caracterizada como o acúmulo de adipócitos nos tecidos oriundos de um desbalanço energético, com consumo elevado de calorias e gasto calórico reduzido, tendo como principais causas a redução da atividade física, uma dieta baseada em alimentos ricos em gorduras, açúcares e pobres em fibras, e elevado índice de massa corporal (IMC) (SCHMIDT et al., 2017).

Um dos riscos das doenças relacionadas com a obesidade, como por exemplo as de origem vascular, tem sido continuamente associado a níveis elevados de colesterol sanguíneo. A hipercolesterolemia, a hipertrigliceridemia, o aumento da concentração de lipoproteína de baixa densidade (low-density lipoprotein - LDL) e a redução dos níveis de lipoproteína de alta densidade (high-density lipoprotein - HDL) constituem alvos importantes para a prevenção de diversas doenças (GADELHA e BEZERRA, 2019).

A instalação do quadro dislipidêmico contribui para o surgimento de diversas complicações à saúde, especialmente, no surgimento das doenças cardiovasculares de origem aterosclerótica. Atualmente, esse quadro tem sido associado as alterações na composição da microbiota intestinal e na sua estrutura, acarretando transtornos à saúde (SANTOS et al., 2019).

A microbiota intestinal exerce diversas reações bioquímicas e está ligada diretamente à manutenção da saúde, seja intestinal ou sistêmica. Sua instabilidade, chamada disbiose, pode alterar diretamente o desenvolvimento e as complicações de várias doenças, especialmente as DCNT. Na síndrome metabólica e nas doenças cardiovasculares, situações em que as dislipidemias podem estar presentes, existem mudanças na composição e na função da microbiota intestinal (GADELHA e BEZERRA, 2019).

Os hábitos alimentares possuem grande influência na composição da microbiota intestinal. A literatura relata que uma mudança aguda na dieta altera a composição microbiana em apenas 24 horas após o início, com reversão à linha de base em 48 horas após a interrupção da dieta (CHEN; HE; HUANG, 2014). Sabe-se que o principal papel da dieta é fornecer nutrientes para satisfazer as necessidades nutricionais do organismo, mas também modular e controlar diversas funções essenciais para garantir um bom estado de saúde e reduzir o risco de doenças. Em meio a isso, probióticos podem ser caracterizados como um adjunto dietético, onde o microrganismo viável afeta benéficamente o hospedeiro produzindo efeitos terapêuticos (MACHADO et al., 2003).

Os probióticos são definidos como micro-organismos vivos que, quando ingeridos em quantidades adequadas, exercem efeitos benéficos ao organismo. Os gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* são os mais utilizados na elaboração de probióticos (FROTA et al., 2015). Uma grande variedade de produtos fermentados, como iogurte, kefir, chucrute, tempeh e kimchi, que servem como fontes de cepas probióticas, fazem parte da dieta humana em diversas culturas (ONISZCZUK et al., 2021).

Indivíduos com hiperlipidemia apresentam estrutura e função perturbadas da microbiota intestinal. Assim, algumas estratégias nutricionais têm sido apontadas como auxiliares na melhoria da saúde intestinal, e consequentemente, no tratamento da obesidade e dislipidemia. Entre estas, destaca-se o uso de probióticos, micro-organismos vivos, não patogênicos, seguros e eficazes que tem como função auxiliar na colonização intestinal, visando a diminuição da permeabilidade intestinal e complicações metabólicas (SANTOS et al., 2019).

Assim, o uso de probióticos poderia favorecer o controle dos níveis lipídicos reduzindo efetivamente a taxa de morbidade e de mortalidade de indivíduos com sobrepeso e obesidade e, ainda, favorecer a modulação da microbiota intestinal.

1.1 Justificativa

Sabe-se que a obesidade não se manifesta apenas como alterações físicas em indivíduos, mas também está associada a distúrbios do metabolismo lipídico e da glicose, inflamação crônica e aumento do risco de uma variedade de doenças, principalmente doenças cardiovasculares, dislipidêmicas e diabetes e, atualmente, está sendo fortemente associada ao desequilíbrio da microbiota intestinal.

A dieta é um dos fatores mais importantes na indução da obesidade, porém o tipo de alimentação também afeta a composição microbiana intestinal. O hábito alimentar ocidental, representado por alto teor de gordura e açúcares, pode alterar a composição da microbiota intestinal e promover diretamente a ocorrência de distúrbios do metabolismo lipídico.

Indivíduos com hiperlipidemia apresentam alteração na estrutura e no funcionamento da microbiota intestinal. Logo, reduzir os índices lipídicos pode ser eficaz para diminuir as taxas de doenças e de mortalidade em pessoas com excesso de peso e obesidade, ao mesmo tempo em que promove o equilíbrio da microbiota intestinal por meio do uso de probióticos.

A literatura relata diferentes intervenções probióticas e, da mesma forma, diferentes efeitos nos parâmetros lipídicos e na modulação da microbiota intestinal em adultos com sobrepeso e obesidade. Logo, será conduzida uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados (ECR) a fim de avaliar os efeitos da suplementação probiótica nos parâmetros lipídicos de indivíduos com sobrepeso e obesidade.

2. Objetivos

2.2 Objetivo geral

Avaliar os efeitos da suplementação probiótica nos parâmetros lipídicos de indivíduos com sobrepeso e obesidade por meio de uma revisão sistemática e meta-análise.

2.3 Objetivos específicos

- Avaliar o efeito de probióticos no colesterol total, na lipoproteína de alta densidade (HDL) e na lipoproteína de baixa densidade (LDL);
- Avaliar o efeito de probióticos nos triglicerídeos;
- Avaliar a relação da obesidade com a microbiota intestinal.

3. Revisão de literatura

3.1 Sobrepeso e obesidade

A obesidade é um dos problemas de saúde humana mais prevalentes, causada por um desequilíbrio entre a ingestão e o gasto energético. É considerada uma doença complexa com causas multifatoriais, a qual depende de fatores dietéticos, ambientais, psicológicos, genéticos, estilo de vida não saudável, idade, sexo, sono, entre outros, fazendo com que a sua prevalência atinja proporções epidêmicas (ABENAVOLI et al., 2019). É determinada quando o IMC do indivíduo for maior que 30 kg/altura^2 e essa composição afeta diretamente o seu estado metabólico (GILBERTO e TAVARES, 2018).

O aumento da obesidade, enquanto doença inflamatória, está relacionada em grande parte à intensa e rápida mudança do padrão alimentar, de forma inadequada, havendo uma tendência ao excesso do consumo energético, baseando-se em alimentos ricos em gorduras trans e alta densidade calórica e pobres em ingestão de fibras, macro e micronutrientes essenciais, que influenciam diretamente no processo metabólico do indivíduo, favorecendo dessa maneira o acúmulo de tecido adiposo e o aumento de peso (GILBERTO e TAVARES, 2018).

Porém, esta doença não se manifesta apenas como alterações físicas, mas também está associada a distúrbios do metabolismo lipídico e da glicose, inflamação crônica, estresse oxidativo e aumento do risco de uma variedade de doenças, principalmente doenças cardiovasculares, diabetes e câncer (ZWARTJES; GERDES; NIEUWDORP, 2021).

Um dos riscos das doenças relacionadas com a obesidade, como por exemplo, as de origem vascular, tem sido continuamente associado a níveis elevados de colesterol sanguíneo. A hipercolesterolemia, a hipertrigliceridemia, o aumento da concentração de LDL e a redução dos níveis de HDL constituem alvos importantes para a prevenção de diversas doenças (GADELHA e BEZERRA, 2019).

A instalação do quadro dislipidêmico contribui para o surgimento de diversas complicações à saúde, especialmente, no surgimento das doenças cardiovasculares de origem aterosclerótica. Atualmente, esse quadro está sendo fortemente associada ao desequilíbrio da microbiota intestinal (SANTOS et al., 2019).

A dieta é um dos fatores mais importantes na indução da obesidade. Os hábitos alimentares de países e regiões desenvolvidos gradualmente se caracterizam pelo alto consumo de gordura e açúcar. Os micro-organismos intestinais dependem da dieta do

hospedeiro para sobreviver e coletar energia, logo, as mudanças na dieta têm um grande impacto na microbiota intestinal (LIU et al., 2021).

Caso não ocorra o controle da qualidade da microbiota intestinal, esta pode contribuir para o desenvolvimento de doenças metabólicas via estimulação do processo de inflamação crônica, como por exemplo, a obesidade e a dislipidemia (BOULANGÉ et al., 2016). Os micro-organismos do trato gastrointestinal humano afetam a regulação da energia indicando que o intestino possui um papel importante na regulação do peso e pode ser parcialmente responsável pelo desenvolvimento da obesidade (RAMIREZ, 2017).

3.2 Parâmetros lipídicos

Níveis plasmáticos aumentados de lipídios, em especial o colesterol e triglicerídeos, caracterizam a dislipidemia, a qual é dos principais fatores de risco para as DCNT (SANTOS et al., 2019). Comumente esta é descrita através de níveis elevados de colesterol total, LDL e triglicerídeos e um baixo nível de HDL (JIA et al., 2021).

A etiologia da hiperlipidemia é determinada por uma combinação de fatores genéticos e ambientais, como dieta e estilo de vida. A instalação do quadro dislipidêmico contribui para o surgimento de diversas complicações à saúde, especialmente, no surgimento das doenças cardiovasculares de origem aterosclerótica (SANTOS et al., 2019).

A presença de quadros dislipidêmicos tem sido um importante fator de risco para o desenvolvimento de aterosclerose, uma doença inflamatória crônica causada por lipídios, que promove infartos do miocárdio e derrames. Logo, a redução das concentrações de colesterol total e colesterol LDL no sangue diminui significativamente o risco de doenças cardiovasculares (VOURAKIS; MAYER; ROUSSEAU, 2021)

De acordo com a V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, os níveis séricos de colesterol, LDL e TG se elevam em função do consumo alimentar aumentado de colesterol, de carboidratos, de ácidos graxos saturados, de ácidos graxos trans e de excessiva quantidade de calorias. Logo, o alcance das metas de tratamento é variável e depende da adesão à dieta, às correções no estilo de vida – perda de peso, atividade física e cessação do tabagismo. A utilização de técnicas adequadas de mudança do comportamento dietético é fundamental.

A redução dos níveis de colesterol pode ser alcançada com mudanças na dieta, medicamentos e aumento da atividade física, mas atualmente tem sido associada também

a composição da microbiota intestinal, a qual em seu estado de simbiose é essencial para manter a homeostase do metabolismo lipídico (JIA et al., 2021).

A microbiota intestinal é composta por uma ampla gama de micro-organismos que vivem em simbiose e sua composição é modulada por fatores intrínsecos, genéticos e ambientais, como os hábitos alimentares, estilo de vida, uso de antibióticos e presença de morbidades. Entre os grupos bacterianos que compõem a microbiota intestinal, destacam-se as cepas de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* as quais têm sido vastamente estudadas e, a sua suplementação, pode auxiliar na redução da resistência à insulina e na melhora do perfil lipídico, diminuindo os níveis séricos de colesterol total e de colesterol LDL e aumentando os níveis de colesterol HDL (FROTA et al., 2015).

3.3 Probióticos

Probióticos são considerados micro-organismos vivos que, quando administrados em quantidades regulares e adequadas, podem conferir efeitos benéficos ao hospedeiro (VALDES et al., 2018). Podem ser incluídos em uma variedade de produtos, incluindo alimentos, suplementos alimentares ou medicamentos. Alimentos enriquecidos e fermentados por esses micro-organismos moduladores (principalmente as espécies *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*) representam uma ótima fonte a qual pode regular a saúde intestinal e até mesmo tratar ou prevenir doenças inflamatórias intestinais (DII) (BIANCHI et al., 2019).

Muitos fatores influenciam a eficácia dos probióticos, incluindo as interações das bactérias probióticas com o hospedeiro. Para causar um impacto positivo, os probióticos devem inibir química ou fisicamente o crescimento de bactérias patogênicas (como por exemplo, *Enterococcus faecalis*, *Salmonella enterica*, *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*) por meio de mecanismos imunológicos, hormonais e manipulações neuronais. É importante que estes também estimulem o crescimento de micro-organismos benéficos (ONISZCZUK et al., 2021).

Outros benefícios de saúde relatados do consumo de probióticos incluem o alívio de muitos distúrbios relacionados ao sistema imunológico, sistema intestinal, saúde cardiovascular, depressão, ansiedade, diabetes tipo 2, dislipidemias e obesidade (SINGH; CHANG; YAN, 2017).

De acordo com as repercussões positivas dos probióticos, destaca-se três principais mecanismos de ação no tratamento da obesidade: efeito antagônico no crescimento de micro-organismos patogênicos e aderência competitiva à mucosa e

epitélio intestinal (atividade antimicrobiana); aumento na produção da camada de muco intestinal e redução da permeabilidade intestinal (função de barreira) e, modulação do sistema imunológico gastrointestinal (imunomodulação). Sendo assim, a combinação desses mecanismos pode modular a composição da microbiota intestinal e o metabolismo do hospedeiro, restaurando uma microbiota intestinal saudável (ABEVANOLI et al., 2019).

A microbiota intestinal desempenha diversas funções importantes no metabolismo do hospedeiro, como por exemplo, seu papel regulador no metabolismo lipídico. Esta tem sido altamente associada à hiperlipidemia e doenças relacionadas devido aos seus metabólitos, como ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs) e n-óxido de trimetilamina (TMAO), participarem do controle e desenvolvimento de quadros dislipidêmicos (JIA et al., 2021).

Logo, as terapias probióticas surgiram como uma opção confiável e de baixo custo, quando comparadas aos fármacos que possuem um preço alto e diversos efeitos colaterais, para o controle dos níveis séricos de colesterol. Os probióticos introduzem micro-organismos externos adicionais no trato intestinal, enquanto os prebióticos estimulam a taxa de crescimento de um ou mais desses micro-organismos no hospedeiro. Ambas as aplicações quando combinadas (probiótico + prebiótico), tem ação simbiótica, melhorando a viabilidade dos micro-organismos probióticos. Assim, a possibilidade de modular perfis lipídicos através de comunidades microbianas, para controlar a produção de SCFA e TMAO, poderia ser usada como uma ferramenta terapêutica para melhorar a saúde humana e diminuir a hipercolesterolemia (VOURAKIS; MAYER; ROUSSEAU, 2021).

3.4 Microbiota intestinal

O termo microbiota intestinal refere-se a uma variedade de micro-organismos vivos principalmente bactérias anaeróbias que colonizam o intestino logo após o nascimento. Comumente é formada por *Bacteroides* spp., *Bifidobacterium* spp., *Clostridium* spp., *Lactobacillus* spp., *Enterococcus* spp., *Eubacterium* spp., *Fusobacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp. e *Ruminococcus* (SANTOS e VARALHO, 2011) e, sua colonização é influenciada por múltiplos fatores, chegando ao ápice por volta dos dois anos de idade (PAIXÃO e CASTRO, 2015).

O interesse em estudar a microbiota intestinal, suas funções e patologias associadas tem crescido exponencialmente. Isso pode ser explicado pelo fato desta estar

envolvida em funções cruciais para a homeostasia do hospedeiro, como digestão e síntese de nutrientes, desenvolvimento do sistema imunológico e trato digestivo (OLIVEIRA et al., 2020). Além disso, a microbiota também atua como uma barreira contra patógenos provenientes da alimentação e possui grande influência no desenvolvimento do sistema nervoso e funções cognitivas (FORBES; DOMSELAAR; BERNSTEIN, 2016).

A microbiota intestinal ativa produzirá muitas substâncias fisiologicamente ativas, incluindo SCFA, vitaminas e produtos benéficos à saúde, como produtos anti-inflamatórios, analgésicos e antioxidantes, além de produtos potencialmente prejudiciais, como neurotoxinas, agentes cancerígenos e imunotoxinas. Esses produtos podem entrar no sangue, regular diretamente a expressão de genes e afetar os processos imunológicos e metabólicos humanos. Portanto, uma microbiota intestinal saudável é essencial para manter o metabolismo e o equilíbrio energético corporal. O desequilíbrio desta, denominado disbiose, pode causar distúrbios metabólicos e aumentar o apetite central, levando à obesidade (LIU et al., 2021).

A disbiose intestinal é um distúrbio que ocorre no trato gastrointestinal em função do desequilíbrio da microbiota intestinal e ocorre principalmente pelo uso de antibióticos, excesso de laxantes e o consumo em grande quantidade de alimentos industrializados, carne vermelha, gordura animal e o baixo consumo de legumes, frutas e fibras. Esta também pode acarretar o desequilíbrio da absorção de nutrientes e na alteração o metabolismo corporal (SANTOS e RICCI, 2016).

Uma alimentação saudável não está ligada somente ao tipo de alimento ingerido, mas também ao estilo de vida, hereditariedade, biodisponibilidade dos nutrientes e meio ambiente. O intestino pode ser considerado o grande mantenedor da saúde, logo, o acúmulo de maus tratos na função intestinal afeta o equilíbrio da microbiota, fazendo com que as bactérias nocivas proliferem e gerem consequências má digestão de nutrientes (ALMEIDA et al., 2009).

Para a prevenção da disbiose é essencial uma reeducação alimentar, evitando o consumo excessivo de alimentos ultraprocessados, de açúcares simples, e preferindo uma maior ingestão de vegetais, frutas e cereais. Além disso, o uso de produtos probióticos e simbióticos auxilia na prevenção e no tratamento das possíveis alterações da microbiota intestinal (ALMEIDA et al., 2009).

4. Metodologia

4.1 Delineamento

Revisão sistemática e meta-análise com foco no efeito dos probióticos nos parâmetros lipídicos de adultos com sobrepeso e obesidade. Todo o processo de delineamento, busca e tratamento dos dados, assim como relato dos achados, serão conduzidos por meio da plataforma de seleção Rayyan (a web and mobile app for systematic reviews).

4.2 Estratégia de busca

Para esta pesquisa serão consultadas as seguintes bases de dados: PubMed, EMBASE, Scopus, LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), Cochrane Library, Science Direct e Web of Science. Primeiramente, serão realizados alguns testes na base de dados PubMed, com os seguintes descritores: probiotics, obesity, overweight, cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides. A busca nas bases de dados será realizada com os seguintes limites: estudos conduzidos em adultos sobrepeso e obesos e manuscritos com descritor no título e/ou resumo.

4.3 Critérios de elegibilidade

Serão incluídos estudos originais com delineamento experimental, desde que avaliem o efeito dos probióticos e a alteração nos parâmetros lipídicos de indivíduos com sobrepeso e obesidade. As referências citadas nos artigos também serão avaliadas e, caso não sejam encontradas pela busca, serão incluídas na revisão.

4.4 Critérios de inclusão

Serão incluídos estudos que apresentem as seguintes características: (1) ensaios clínicos randomizados; (2) amostras de adultos com sobrepeso e obesidade de ambos os sexos com idade acima de 18 anos; (3) estudos com intervenção probiótica; (4) alterações nos parâmetros lipídicos (HDL, LDL, colesterol total e triglicerídeos).

4.5 Critérios de exclusão

Serão excluídos estudos: (1) conduzidos em animais; (2) em crianças e adolescentes; (2) amostras de adultos saudáveis; (3) estudos sem intervenção probiótica; e (4) estudos que não abordem a modulação dos parâmetros lipídicos.

4.6 Caracterização dos desfechos

O desfecho principal do estudo é a melhoria dos parâmetros lipídicos na população adulta com sobrepeso e obesidade.

4.7 Seleção dos estudos e extração de dados

Após a realização das buscas nas bases de dados, será gerado um arquivo reunindo o conteúdo da busca em cada base. Este, será exportado para o software Rayyan, onde será realizada a seleção dos artigos. Após a inclusão dos arquivos de todas as bases, será realizada a remoção das duplicatas. Após esse estágio, dois revisores independentes analisarão todos os artigos a fim de conduzir a seleção através da leitura de títulos, resumos e textos completos. Em caso de discordância entre os revisores, um terceiro revisor será acionado a fim de determinar se o artigo em questão deve, ou não, ser incluído. A extração de dados será realizada pelos revisores utilizando-se de uma tabela padronizada (conforme descrito no item 3.9) que irá incluir as informações sobre os estudos. Quaisquer divergências serão discutidas e resolvidas por um terceiro revisor. O fluxograma apresentado abaixo (Figura 1), é um exemplo hipotético contendo todos os passos que se pretende seguir para a seleção dos artigos que serão incluídos na revisão sistemática.

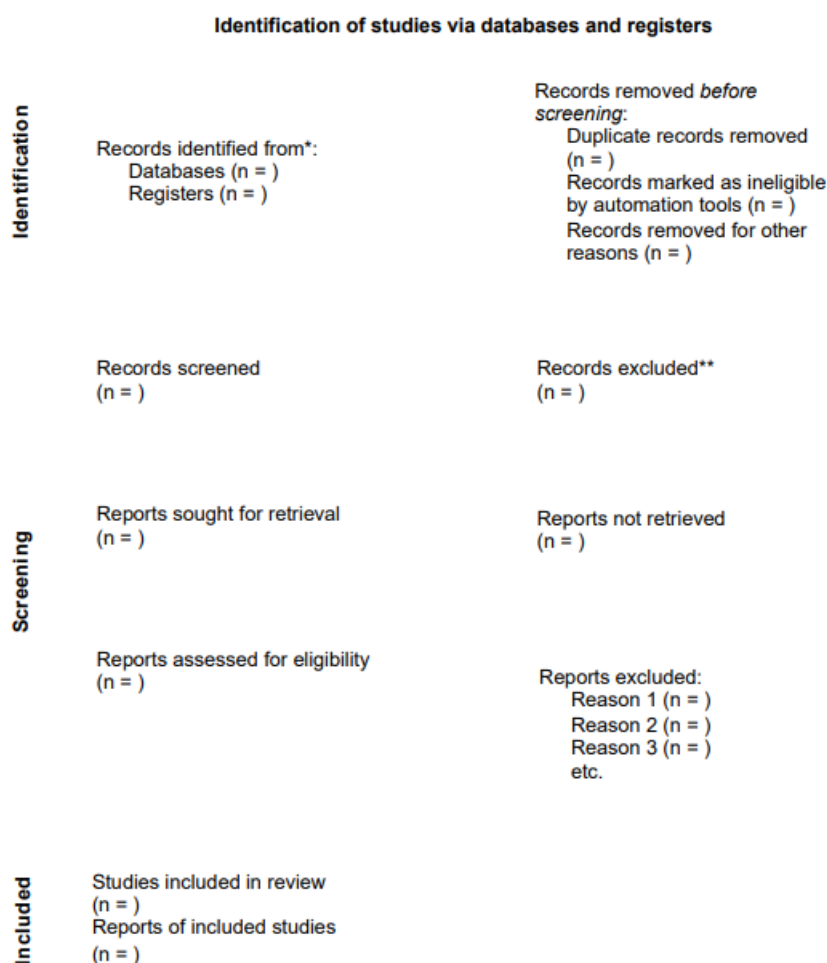


Figura 1. Fluxograma gráfico (PRISMA 2020) da metodologia a ser utilizada na seleção dos artigos a serem incluídos na revisão sistemática.

4.8 Análise de risco de viés

Para avaliar o risco de viés será aplicada a ferramenta Rob 2 Cochrane. Dois revisores independentes avaliarão os riscos de viés e as discordâncias serão resolvidas por consenso. Os componentes metodológicos dos estudos serão avaliados e classificados como “*low risk of bias*”, “*some concerns*” ou “*high risk of bias*”.

4.9 Análise qualitativa

Os dados relacionados a análise qualitativa dos estudos incluídos serão apresentados em formato de tabela. As informações serão estratificadas, de acordo com o desfecho estudado (obesidade na população adulta). As seguintes informações serão coletadas e incluídas na tabela referente aos dados qualitativos dos estudos incluídos:

- Autor / ano;
- Local;
- Amostra (número, características e sexo);
- Idade dos participantes;
- Desenho do estudo;
- Duração (em semanas);
- Intervenção;
- Controle;
- Principais resultados;
- Fonte de financiamento.

4.10 Análise quantitativa (meta-análise)

Uma meta-análise, utilizando-se modelo de efeitos aleatórios, será realizada a fim de avaliar os efeitos dos probióticos nos parâmetros lipídicos de adultos com sobrepeso e obesidade, quando dois ou mais estudos selecionados apresentarem dados quantitativos (média $\pm$ desvio-padrão), para os momentos pré e pós-intervenção. Em casos de indisponibilidade de dados, os mesmos serão solicitados aos autores. Será calculada a diferença média padronizada (SMD) que leva em consideração a diferença na média dos resultados entre grupos dividido pelo desvio padrão dos resultados entre os participantes, deste modo, se obtém a mesma escala em todos os dados extraídos, e assim, os mesmos podem ser combinados. A SMD será relatada com seu intervalo de confiança (IC) de 95%.

O teste Qui-quadrado será utilizado para avaliar a homogeneidade do tamanho do efeito entre os estudos e será empregado um valor de significância de $p < 0,10$. A magnitude da heterogeneidade entre os estudos será avaliada pela estatística “I²”. O teste de heterogeneidade tem o objetivo de examinar a hipótese nula de que todos os estudos estão avaliando o mesmo efeito. O I² descreve a porcentagem da variação total entre os estudos que se deve à heterogeneidade e não ao acaso. Isto é, sua principal vantagem é poder ser calculado e comparado em meta-análises de diferentes tamanhos, diferentes tipos de estudos e usando diferentes tipos de resultados. O valor de 0% indica que não há heterogeneidade, 25% heterogeneidade baixa, 50% moderada e 75% alta. A quantificação da heterogeneidade é apenas um componente da variabilidade entre os estudos, sendo a diversidade nos aspectos clínicos e metodológicos, considerados de maior importância.

Além disso, uma análise de subgrupo, quando aplicável, será conduzida para investigar efeitos de características específicas das intervenções sobre os desfechos estudados. Por fim, o viés de publicação e os efeitos de estudos “pequenos” serão avaliados por meio de gráficos de funil, através da assimetria do mesmo. As análises serão realizadas por meio do software estatístico Stata 15 (StataCorp. 2017, Stata Statistical Software: Release 15, Versão 15.1, StataCorp LP, College Station, TX, EUA). Será considerado um alfa de 5%.

5. Cronograma

Quadro 1. Cronograma de atividades a serem executadas ao longo do projeto.

		2022		2023	
Atividades		1º semestre	2º semestre	1º semestre	2º semestre
Fase I	Seleção do tema	X			
	Revisão de literatura	X			
	Elaboração do projeto de pesquisa		X		
	Qualificação		X		
Fase II	Execução das pesquisas		X		
Fase III	Elaboração da Dissertação/ artigo científico		X	X	
	Defesa da Dissertação				X

6. Orçamento

As ferramentas utilizadas neste estudo serão gratuitas e de propriedade da autora, portanto, não haverá custos na realização do projeto.

Referências

- ABENAVOLI L. *et al.* **Gut Microbiota and Obesity: A Role for Probiotics.** Nutrients, 2019.
- ALMEIDA, L.; MARINHO, C. B.; SOUZA, C. S.; CHEIB, V. B. P. **Disbiose intestinal.** Revista Brasileira de Nutrição Clínica. São Paulo, 2009.
- BATISTA, J.S.; CHAGAS, A.P.; IGNÁCIO, M.C.R.; CAMPOS, T.A. **Use of probiotics in obesity treatment: perspectives.** Brasília Médica, 2021.
- BIANCHI, F., *et al.* **Abordagens do microbioma intestinal para tratar a obesidade em humanos.** Applied Microbiology Biotechnology, 2019.
- BOULANGE, C.L., *et al.* **Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease.** Genome Medicine, 2016.
- CHEN J., HE X., HUANG J. **Diet Effects in Gut Microbiome and Obesity.** Journal of Food Science, 2014.
- FORBES, J.D.; DOMSELAAR, G.V.; BERNSTEIN, C.N. **Microbiota in Immune-Mediated Inflammatory Diseases.** Frontiers in Microbiology, 2016.
- FROTA, K. de MG, *et al.* **Effect of prebiotics and probiotics on the gut microbiota and metabolic changes in obese individuals.** Nutrire. 2015.
- GADELHA, C.J.M.U.; BEZERRA, A.N. **Efeitos dos probióticos no perfil lipídico: revisão sistemática.** Jornal Vascular Brasileiro, 2019.
- GILBERTO, S.L.M.C.; TAVARES, R.L. **Estratégia Low Carb como facilitadora do processo de emagrecimento: uma revisão sistemática.** Revista Diálogos em Saúde, 2018.
- JIA, X., *et al.* **Impact of Gut Microbiota and Microbiota-Related Metabolites on Hyperlipidemia.** Frontiers Cellular and Infection Microbiology, 2021.
- MACHADO, D. F., *et al.* **Efeito de probiótico na modulação dos níveis de colesterol sérico e no peso do fígado de ratos alimentados com dieta rica em colesterol e ácido cólico.** Food Science and Technology, 2003.
- OLIVEIRA, N.C., *et al.* **Intestinal feeding and modulation.** Brazilian Journal of Development, 2020.
- ONISZCZUK, A.; ONISZCZUK, T.; GANCARZ, M.; SZYMAŃSKA, J. **Role of Gut Microbiota, Probiotics and Prebiotics in the Cardiovascular Diseases.** Molecules, 2021.
- PAIXÃO, L.A.; CASTRO, F.F.S. **Colonization of the intestinal microbiota and its influence on health host.** Universitas: Ciências da Saúde, 2015.

RAMIREZ, A.V.G. **A importância da microbiota no organismo humano e sua relação com a obesidade.** International Journal of Nutrology, 2017.

SANTOS, I.R.O.; DE ALBUQUERQUE, C.A.R.; LOPES DE MENEZES, G.B.; FORTES, A.J. **Efeitos dos probióticos nas dislipidemias: uma revisão de escopo.** Revista Brasileira de Desenvolvimento, 2019.

SANTOS, K.E.R.; RICCI, G.C.L. **Microbiota intestinal e a obesidade.** Uningá Review, 2016.

SANTOS, T.T.; VARAVALLO, M.A. **A importância de probióticos para o controle e/ou reestruturação da microbiota intestinal.** Revista Científica do ITPAC, 2011.

SCHMIDT, L.; SODER, T.F.; DEON, R.G.; BENETTI, F. **Obesidade e sua relação com a microbiota intestinal.** Revista Interdisciplinar de Estudos em Saúde, 2017.

SINGH, R.K.; CHANG, H.W.; YAN, D. *et al.* **Influência da dieta no microbioma intestinal e implicações para a saúde humana.** Journal of Translational Medicine, 2017.
VALDES, A.M.; WALTER J.; SEGAL, E.; SPECTOR, T.D. **Role of the gut microbiota in nutrition and health.** BMJ, 2018.

VOURAKIS, M.; MAYER, G.; ROUSSEAU, G. **The Role of Gut Microbiota on Cholesterol Metabolism in Atherosclerosis.** International Journal of Molecular Sciences, 2021.

ZWARTJES, M.S.Z.; GERDES V.E.A.; NIEUWDORP, M. **The Role of Gut Microbiota and Its Produced Metabolites in Obesity, Dyslipidemia, Adipocyte Dysfunction, and Its Interventions.** Metabolites, 2021.

XAVIER, H. T., *et al.* **Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose.** Arquivo Brasileiro de Cardiologia, 2013.

ARTIGO DE DISSERTAÇÃO

Formatado de acordo com as normas da Revista Clinical Nutrition

Efeito da suplementação probiótica nos parâmetros lipídicos em indivíduos com sobrepeso e obesidade: uma revisão sistemática e meta-análise

Marcelli de Oliveira Rocha, Gabriel Peres Messenburger, Fernanda Ferreira Núñez, Isadora Bartz Lindenau, Simone Pieniz

Resumo

Antecedentes e objetivos: Evidências sugerem que a microbiota intestinal é um fator potencial na fisiopatologia da obesidade e dos distúrbios metabólicos relacionados. Embora ensaios clínicos randomizados (ECR) individuais tenham avaliado os efeitos dos probióticos sobre os níveis de colesterol total, lipoproteína de baixa densidade (LDL), lipoproteína de alta densidade (HDL) e triglicerídeos em indivíduos com sobrepeso e obesidade, os resultados ainda podem ser mais consistentes. Logo, esta revisão sistemática e meta-análise teve como objetivo avaliar os efeitos da suplementação de probióticos sobre os parâmetros lipídicos em indivíduos com sobrepeso e obesidade, a fim de elucidar os aspectos envolvidos nesta temática.

Métodos: Uma busca sistemática de ECR publicados até 2023 foi realizada no *PubMed*, *EMBASE*, *LILACS*, *Scopus*, *Web of Science*, *Cochrane Library* e *Science Direct*. A meta-análise utilizando um modelo de efeitos aleatórios foi escolhida para analisar o impacto dos ensaios combinados. A revisão foi registrada no PROSPERO (registro prospectivo internacional de revisões sistemáticas) sob o número: CRD42023442133.

Resultados: De um total de 1.363 artigos encontrados ao longo da pesquisa, 29 foram incluídos na revisão sistemática e meta-análise. A análise dos dados mostrou um efeito significativo dos probióticos na redução dos níveis de colesterol total (MD 0,10 mmol/L; IC95%: -0,16 , -0,03), LDL (MD 0,06 mmol/L; IC95% -0,11 , -0,01) e triglicerídeos (MD 0,05 mmol/L; IC95% -0,10 a -0,01), porém sem resultados significativos nos níveis de HDL (MD 0,01 mmol/L; IC95% -0,01 a 0,03) quando comparados ao grupo controle.

Conclusão: A presente meta-análise sugere que a suplementação de probióticos por no mínimo seis semanas pode reduzir os níveis de colesterol total, LDL e triglicerídeos em indivíduos com sobrepeso e obesidade.

Palavras-chave: probióticos, colesterol, LDL-colesterol, HDL-colesterol, triglicerídeos, sobrepeso, obesidade

1. Introdução

O termo microbiota intestinal refere-se a uma variedade de micro-organismos vivos principalmente bactérias anaeróbias que colonizam o intestino logo após o nascimento. Comumente é formada por *Bacteroides* spp., *Bifidobacterium* spp., *Clostridium* spp., *Lactobacillus* spp., *Enterococcus* spp., *Eubacterium* spp., *Fusobacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp. e *Ruminococcus* [1].

Os hábitos alimentares possuem grande influência na composição da microbiota intestinal. A literatura relata que uma mudança aguda na dieta altera a composição microbiana em apenas 24 horas, com reversão à linha de base em 48 horas após a interrupção da dieta [2]. Além de fornecer nutrientes essenciais, a dieta também possui a função de modular e controlar diversas funções essenciais para garantir um bom estado de saúde e reduzir o risco de doenças. Em meio a isso, os probióticos podem ser caracterizados como um adjunto dietético, onde o micro-organismo viável afeta benéficamente o hospedeiro produzindo efeitos terapêuticos [3].

Os probióticos são definidos como micro-organismos vivos que, quando ingeridos em quantidades adequadas, exercem efeitos benéficos ao organismo. Os gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* são os mais utilizados na elaboração de produtos probióticos [4]. Uma grande variedade de produtos fermentados, como iogurte, kefir, tempeh e kimchi, que servem como fontes de cepas probióticas, fazem parte da dieta humana [5].

A recuperação do equilíbrio da microbiota intestinal por meio do uso de probióticos resulta na melhora da rigidez da barreira intestinal, reduz a migração de bactérias patogênicas para o lúmen intestinal, a toxemia e a inflamação associada. Os probióticos também possuem propriedades antioxidantes, melhoram a sensibilidade à insulina e apresentam um efeito positivo no metabolismo da glicose e dos lipídios [6].

Estudos anteriores relataram que o componente da membrana externa bacteriana Gram-negativa, o lipopolissacarídeo (LPS), foi responsável pelo início da inflamação, resistência à insulina, obesidade e diabetes em camundongos. Ademais, relataram que a alimentação com bifidobactérias reverteu a endotoxemia metabólica, melhorou a integridade intestinal e as alterações metabólicas associadas em camundongos [7]. Logo, a administração de bifidobactérias pode ser uma estratégia promissora para a prevenção da inflamação e do tratamento de doenças metabólicas.

Estudos demonstram também que a microbiota intestinal possui um papel importante no que se diz respeito à obesidade, bem como suas comorbidades associadas [8]. A endotoxemia metabólica explica a ligação da microbiota com a obesidade, uma vez que ocorre uma maior fragilidade na barreira intestinal, aumentando a passagem de toxinas, especialmente quando associada a uma dieta típica ocidental [9].

Mesmo que a causa principal da obesidade seja a ingestão excessiva de calorias em comparação com o gasto, a diferença da composição microbiana intestinal entre indivíduos com e sem obesidade pode afetar a homeostase energética. Ou seja, indivíduos predispostos à obesidade podem ter comunidades microbianas que promovem a extração e/ou armazenamento mais eficiente de energia de uma determinada dieta em comparação com as comunidades de indivíduos magros [10].

O estudo de Turnbaugh e colaboradores [11] mostrou que depois que a microbiota de camundongos obesos foi transferida para camundongos magros, estes últimos aumentaram gradualmente de peso e tornaram-se obesos. Logo, comprova-se a ligação entre a microbiota intestinal e o peso corporal. O biomarcador da microbiota intestinal obesogênica pode ser analisado a partir da presença da bactéria *Firmicutes*. Porém, outras bactérias também são relatadas como aumentadas em indivíduos obesos, como *Enterobacteriaceae*, *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus* [10].

As bifidobactérias são conhecidas como bactérias benéficas devido à sua capacidade de produzir ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs), tais como acetato, propionato, butirato e lactato. Esses metabólitos podem regular (suprimir ou ativar) a expressão de genes específicos associados à adiposidade e à inflamação, proporcionando benefícios ao hospedeiro. Porém, atualmente é observado um declínio dessa população de bifidobactérias, enquanto certas bactérias patogênicas, como *Enterobacteriaceae* e *Staphylococcus*, tendem a proliferar no organismo de indivíduos com obesidade [10].

A microbiota intestinal desempenha diversas funções importantes no metabolismo do hospedeiro, como por exemplo seu papel regulador no metabolismo lipídico. Logo, terapias com probióticos surgiram como uma opção confiável e de baixo custo, quando comparadas aos fármacos, para o controle dos níveis séricos de colesterol [12].

Isso foi observado no estudo de Hajipoor e colaboradores [13], no qual demonstrou redução dos níveis de colesterol total a partir da suplementação probiótica em iogurte, adicionado de cepas de *Lactobacillus acidophilus* e de *Bifidobacterium lactis* por dez

semanas. Fathi e colaboradores [14] também apresentaram em seu estudo uma redução considerável do colesterol total e da lipoproteína de baixa densidade (LDL) quando utilizaram quatro porções diárias de kefir (*Lactobacillus kefir*, *Lactobacillus kefiranofaciens*, *Lactobacillus acidophilus* e *Lactobacillus plantarum*) em um período de oito semanas.

Esses achados fazem com que os probióticos possam ser usados como uma conduta suplementar que acarreta clinicamente em efeitos positivos para prevenção de quadros dislipidêmicos em indivíduos com sobrepeso e obesidade. Portanto, a redução dos níveis de colesterol pode ser alcançada com mudanças na dieta, medicamentos e aumento da atividade física, porém atualmente tem sido muito associada também a composição da microbiota intestinal, a qual em seu estado de simbiose é essencial para manter a homeostase do metabolismo lipídico [15].

Indivíduos com hiperlipidemia podem apresentar estrutura e função perturbadas da microbiota intestinal. O controle dos níveis lipídicos poderia efetivamente diminuir a taxa de morbidade e de mortalidade de indivíduos com sobrepeso e obesidade e, ainda, favorecer a modulação da microbiota intestinal por meio do uso de probióticos. Logo, esta revisão sistemática e meta-análise tem como objetivo avaliar os efeitos da suplementação de probióticos sobre os parâmetros lipídicos em indivíduos com sobrepeso e obesidade.

2. Material & métodos

2.1 Desenho do estudo

Esta revisão sistemática e meta-análise foi conduzida de acordo com as recomendações do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Versão 6.4 [16] e relatadas seguindo as diretrizes *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) [17]. O protocolo desta revisão sistemática foi registrado no PROSPERO (CRD42023442133) e pode ser acessado em: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42023442133.

2.2 Questões de pesquisa

A estratégia PICOS (Paciente, Intervenção, Comparação, Resultado e Desenho do Estudo) foi utilizada para elaborar a pergunta de pesquisa. O objetivo deste estudo foi

avaliar as evidências disponíveis em ensaios clínicos randomizados para determinar os efeitos da suplementação de probióticos nos parâmetros lipídicos em indivíduos com sobrepeso ou obesidade. A intervenção foi definida como qualquer terapia nutricional baseada em probióticos (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, etc) por três ou mais semanas. O desfecho primário avaliado neste estudo compreende colesterol total, LDL, lipoproteína de alta densidade (HDL) e triglicerídeos.

2.3 Critérios de elegibilidade

Para atingir os objetivos da pesquisa em avaliar os efeitos da suplementação probiótica, aplicou-se rigorosos critérios de inclusão e de exclusão. Não houve restrição quanto ao idioma dos estudos avaliados na busca. Foram excluídos estudos sem grupo controle, com outros suplementos de bactérias diferentes do objetivo do estudo, com a população errada, sem randomização e relacionado ao tipo de publicação. Foram incluídos estudos que avaliaram a suplementação de probióticos em parâmetros lipídicos, incluindo colesterol total, LDL, HDL e triglicerídeos. Apenas estudos envolvendo populações com sobrepeso ou obesidade foram considerados. Foram incluídos indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos. Além disso, foram excluídos estudos transversais, aqueles com população animal, sem sobrepeso ou não obesa, investigações em andamento e ensaios clínicos não randomizados.

2.4 Estratégias de busca

As buscas foram realizadas nas seguintes bases de dados (*PubMed*, *EMBASE*, *LILACS*, *Scopus*, *Web of Science*, *Cochrane Library* e *Science Direct*) até abril de 2023, sem restrições de idioma ou data. A estratégia de pesquisa incluiu várias combinações de termos de texto livre e *Medical Subject Headings* (MeSH) relacionados a probióticos (por exemplo, 'probióticos', '*Lactobacillus*', '*Bifidobacterium*') e os resultados primários (por exemplo, 'hdl', 'ldl', 'colesterol', 'triglicerídeos'). Os operadores booleanos OR e AND foram utilizados para construir a estratégia de busca com esses descritores. A estratégia de busca completa é apresentada na tabela 1.

Tabela 1. Representação das bases de dados utilizadas na pesquisa e respectivos termos.

Database	Terms	Results
PubMed	(((((((probiotics[Title/Abstract]) (lactobacillus[Title/Abstract])) (bifidobacterium[Title/Abstract])) (bacillus[Title/Abstract])) (saccharomyces[Title/Abstract])) OR (((((probiotics[MeSH Terms]) OR (lactobacillus[MeSH Terms])) OR (bifidobacterium[MeSH Terms])) OR (bacillus[MeSH Terms])) OR (saccharomyces[MeSH Terms])) AND (((((((Low Density Lipoprotein[Title/Abstract]) OR (ldl[Title/Abstract])) OR (High Density Lipoprotein[Title/Abstract])) OR (hdl[Title/Abstract])) OR (Triglycerides[Title/Abstract])) OR (cholesterol[Title/Abstract])) OR (cholesterol, ldl[MeSH Terms])) OR (cholesterol, hdl[MeSH Terms])) AND (((obesity[MeSH Terms]) OR (obesity[Title/Abstract])) OR (obese[Title/Abstract]))	419
	#1 probiotics:ti OR lactobacillus:ti OR bifidobacterium:ti OR bacillus:ti OR saccharomyces:ti #2 'low density lipoprotein':ti,ab,kw OR ldl:ti,ab,kw OR 'low density lipoprotein cholesterol':ti,ab,kw OR 'high density lipoprotein':ti,ab,kw OR hdl:ti,ab,kw OR 'high density lipoprotein cholesterol':ti,ab,kw OR triglycerides:ti,ab,kw OR cholesterol:ti,ab,kw #3 obesity:ti,ab,kw OR obese:ti,ab,kw #1 AND #2 AND #3	171
Cochrane Library	#1 (Probiotics):ti,ab,kw OR (Lactobacillus):ti,ab,kw OR (Bifidobacterium):ti,ab,kw OR (Bacillus):ti,ab,kw OR (Saccharomyces):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	164

#2 (Low Density Lipoprotein):ti,ab,kw OR (LDL):ti,ab,kw OR
(High Density Lipoprotein):ti,ab,kw OR (HDL):ti,ab,kw OR
(Triglycerides):ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#3 (Cholesterol):ti,ab,kw OR (cholesterol, ldl):ti,ab,kw OR
(cholesterol, hdl):ti,ab,kw (Word variations have been
searched)

#4 #2 OR #3

#5 (Obesity):ti,ab,kw OR (Obese):ti,ab,kw (Word variations
have been searched)

#6 #1 AND #4 AND #5

Scopus ((TITLE (probiotics) OR TITLE (lactobacillus) OR TITLE
(bifidobacterium) OR TITLE (bacillus) OR TITLE (saccharomyces))) AND ((TITLE-ABS-KEY (low AND
density AND lipoprotein) OR TITLE-ABS-KEY (ldl) OR
TITLE-ABS-KEY (cholesterol, AND ldl) OR TITLE-ABS-
KEY (high AND density AND lipoprotein) OR TITLE-
ABS-KEY (hdl) OR TITLE-ABS-KEY (cholesterol, AND
hdl) OR TITLE-ABS-KEY (triglycerides) OR TITLE-ABS-
KEY (cholesterol))) AND ((TITLE-ABS-KEY (obesity)
OR TITLE-ABS-KEY (obese))) 384

#1 Probiotics (Título) or Lactobacillus (Título) or
Bifidobacterium (Título) or Bacillus (Título) or Saccharomyces
(Título)

Web of #2 Low Density Lipoprotein (Resumo) or LDL (Resumo) or
Science cholesterol, ldl (Resumo) or High Density Lipoprotein 164
(Resumo) or HDL (Resumo) or cholesterol, hdl (Resumo) or
Triglycerides (Resumo) or Cholesterol (Resumo)

#3 Obesity (Resumo) or obese (Resumo) #4 #1 AND #2 AND
#3

Science Direct	(Probiotics OR Lactobacillus OR Bifidobacterium OR Bacillus OR Saccharomyces) AND (Low Density Lipoprotein OR LDL OR High Density Lipoprotein OR HDL OR Triglycerides OR Cholesterol) AND (obesity OR obese)	53
LILACS	(Probiotics OR Lactobacillus OR Bifidobacterium OR Bacillus OR Saccharomyces) AND (Low Density Lipoprotein OR LDL OR High Density Lipoprotein OR HDL OR Triglycerides OR Cholesterol) AND (obesity OR obese)	0
Total		1.355

01, Abril, 2023

2.5 Seleção dos estudos

Após a realização da pesquisa em múltiplas bases de dados, foi realizada uma revisão manual para eliminar artigos duplicados. Dois revisores independentes (M.O.R. e F.F.N.) avaliaram meticulosamente os títulos, resumos e textos completos dos artigos. Quaisquer discrepâncias que surgiram durante o processo de revisão foram resolvidas por consenso e, quando necessário, um terceiro revisor (S.P.) foi consultado para resolução de divergências. Além disso, foi realizada uma busca manual nas referências de todos os estudos incluídos nesta revisão sistemática para identificar quaisquer artigos adicionais não descobertos através de buscas eletrônicas. Todo o processo de seleção dos estudos foi facilitado pela plataforma Rayyan [18].

2.6 Extração dos dados

A extração dos dados abrangeu informações de identificação do estudo, compreendendo: autores; ano de publicação; país; amostra (tamanho da amostra e características dos participantes); idades dos participantes; tipo de desenho do estudo; duração do estudo (em semanas); especificidades da intervenção probiótica, incluindo espécies/cepas, dosagem e veículo de administração; características do grupo controle; resultados primários do estudo; e fonte de financiamento.

2.7 Avaliação do risco de viés nos estudos incluídos

A versão revisada da ferramenta Cochrane para avaliação do risco de viés em ensaios randomizados (RoB 2) [19] foi empregada para avaliar a qualidade metodológica dos estudos incluídos. A avaliação abrangeu os seguintes domínios: viés decorrente do processo de randomização, viés devido a desvios das intervenções pretendidas, viés devido à falta de dados do resultado, viés na medição do resultado, viés na seleção do resultado relatado e viés geral. Cada um desses domínios foi classificado como baixo risco de viés, algumas preocupações ou alto risco de viés. Dois autores (M.O.R. e F.F.N.) conduziram avaliações independentes do risco de viés para cada estudo com base nesses domínios. Nos casos de discordância nas avaliações e incapacidade de chegar a um consenso, um terceiro autor (G.P.M.) foi consultado para tomar uma decisão final.

2.8 Análise estatística

Nas análises quantitativas, incluímos estudos que forneceram a média com o desvio padrão (DP) do resultado final para cada grupo. Para estudos que relataram erro padrão (EP), calculamos o desvio padrão usando a seguinte fórmula: $DP = EP \times \sqrt{n}$, em que n é o número de indivíduos em cada grupo. Em estudos que apresentaram intervalos de confiança (IC) de 95%, o DP foi estimado usando a fórmula $(DP = \sqrt{n} \times (\text{limite superior} - \text{limite inferior})/3,92)$. No caso de estudos que não forneceram DP, EP ou um intervalo de confiança de 95% (IC 95%) para a diferença média em cada grupo, o desvio padrão da mudança média foi avaliado usando a seguinte equação: Mudança de DP = raiz quadrada $[(DP \text{ linha de base}^2 + DP \text{ final}^2) - (2 \times R \times DP \text{ linha de base} \times DP \text{ final})]$. Nesta equação, utilizamos um coeficiente de correlação (R) de 0,5, considerando-o uma medida conservadora para um intervalo previsível de 0 – 1 (1). As análises foram conduzidas empregando um modelo de efeitos aleatórios e diferença média (MD) juntamente com intervalos de confiança de 95% (IC 95%). A estatística Higgins I² estimou a heterogeneidade entre os estudos (2). Nós categorizamos a heterogeneidade nos seguintes níveis: baixa (25%), moderada (26-74%) e alta (>75%).

3. Resultados

3.1 Seleção dos estudos

Foram encontrados 1.363 artigos potencialmente relevantes nas bases de dados e após a remoção das duplicatas, permaneceram 731 artigos para a triagem adicional.

Desenho do estudo, probiótico, população, tipo de publicação ou resultados inadequados levaram à exclusão de 690 estudos. Quarenta e um artigos (n=41) foram elegíveis para avaliação de texto completo, entre os quais 12 foram excluídos pelos seguintes motivos: nenhum grupo controle, suplementos com bactérias diferentes do objetivo do estudo, população errada, sem randomização e tipo de publicação (material suplementar). Logo, foram incluídos 29 ensaios clínicos randomizados (ECR) nesta meta-análise. A identificação e seleção dos estudos estão descritas na Figura 2.

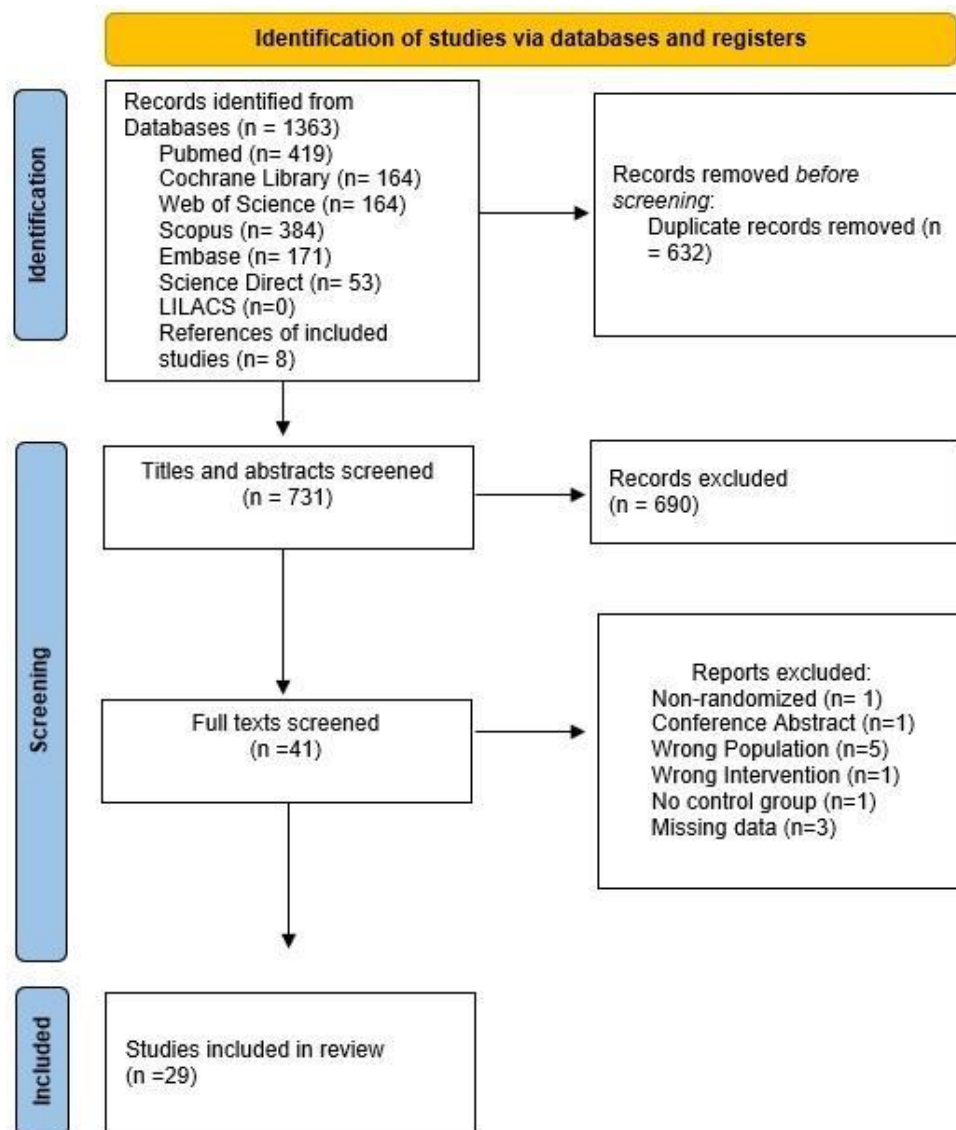


Figura 2. Fluxograma gráfico (PRISMA 2020) com a identificação e seleção dos estudos incluídos na revisão sistemática.

3.2 Características dos estudos

Os 29 estudos foram ensaios clínicos controlados e randomizados publicados entre 2000 e 2022 na Dinamarca (n=2), Índia, Austrália, Irã (n=7), Japão (n=3), Coreia (n=3), Polônia (n=2), Estados Unidos (n=1), Itália, Reino Unido, Eslovênia, Indonésia, Tailândia, Coreia do Sul, Taiwan, Turquia e Finlândia. Dos estudos incluídos um estudo não foi cego, quatro estudos foram simples-cegos, três estudos não mencionaram sobre o cegamento e 22 estudos foram duplo-cegos. Dois estudos tiveram desenho cruzado, 10 estudos tiveram desenho paralelo e os 18 estudos restantes não mencionaram sobre o desenho do estudo. A população dos estudos foi composta por indivíduos com sobrepeso e/ou obesidade, segundo valores do Índice de Massa Corporal (IMC), e em quatro estudos tinham comorbidades associadas (diabetes mellitus tipo 2, doença coronariana, pré-diabetes e síndrome metabólica). O IMC variou de 23 a 45 kg/m² e a idade variou de 18 a 85 anos. O tamanho da amostra variou de 28 a 220 participantes. Sete estudos incluíram apenas mulheres. O veículo probiótico incluiu suplementação através de iogurte fermentado (n=7), leite (n=2), kefir (n=2), cápsula (n=11), sachê (n=6), massa integral (n=1), leite em pó (n=1) ou kimchi (n=1). As espécies probióticas administradas (isoladas ou combinadas) nos estudos foram: *Lactobacillus acidophilus*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium animalis*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus kefir*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus brevis*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Bacillus coagulans*, *Lactobacillus plantarum* e *Bacillus subtilis*. A duração da intervenção variou de três semanas a seis meses. Quatro estudos realizaram intervenção dietética (restrição energética) combinada com a suplementação probiótica. As características dos ECR incluídos estão listadas na Tabela 2.

Tabela 2. Descrição detalhada de cada estudo incluído na revisão sistemática e meta-análise (n=29).

Identificação	Localização	Amostra	Idade	Design de estudo	Duração em semanas	Intervenção	Controle	Principais resultados	Fonte de financiamento
Agerholm-Larsen L et al., 2000 [20]	Dinamarca	70 adultos (H=20; M=50) com sobrepeso e obesidade (IMC 25-37,5kg/m²) distribuídos em 5 grupos	18-55 anos	Randomizado, duplo-cego, paralelo, controlado por placebo	8	Grupo 1: iogurte fermentado com duas cepas de <i>Streptococcus thermophilus</i> e duas cepas de <i>Lactobacillus acidophilus</i> (StLa) (n=16).	Grupo 5: dois comprimidos de placebo (PP) diariamente (500 mg de lactato de cálcio) (n=10)	LDL diminuiu e o fibrinogênio aumentou após 8 semanas no grupo 4 (G)	MD Alimentos A/S
						Grupo 2: iogurte placebo fermentado com delta-ácido-lactona (PY) (n=14).			
						Grupo 3: iogurte fermentado com duas cepas de <i>Streptococcus thermophilus</i> e uma cepa de <i>Lactobacillus rhamnosus</i> (StLr) (n=14).			
						Grupo 4: iogurte fermentado com uma cepa de <i>Enterococcus faecium</i> e duas cepas de <i>Streptococcus thermophilus</i> (cultura CAUSIDO1), GAI01 (G) (n=16)			

Rajikumar et al., 2014 [21]	India	30 adultos com sobrepeso (IMC $\geq$ 25kg/m ²)	40-60 anos	Randomizado, simples-cego, controlado por placebo	6	1 cápsula/dia (3 cepas de bifidobactérias, 4 cepas de lactobacilos e 1 cepa de <i>Streptococcus salivarius subsp. Thermophilus</i>) (n=15)	1 cápsula/dia 40 mg de celulose microcristalina (n=15)	HDL aumentou 18,5%; LDL e TG diminuíram 7,04% e 5,8% respectivamente, no grupo probiótico	Instituto Nacional de Nutrição financiou o estudo. O probiótico VSL#3 foi um cortesia da CD Pharma India Pvt Ltd
Ivey KL et al., 2015 [22]	Austrália	156 adultos (H=96; M=60) com sobrepeso e obesidade (IMC $\geq$ 25kg/m ²) distribuídos em 4 grupos	55 anos ou mais	Randomizado, controlado, paralelo e duplo-cego	6	Grupo 1: iogurte probiótico + cápsulas probióticas (n=40) Grupo 2: iogurte probiótico + cápsulas placebo (n=37) *Probióticos: <i>L. acidophilus La5</i> e <i>B. animalis subsp. dose de lactis Bb12</i> .	Grupo 3: leite controle + cápsulas probióticas (n=39) Grupo 4: leite controle + cápsulas placebo (n=40)	- iogurte probiótico não alterou significativamente as concentrações lipídicas em comparação com o leite controle - a suplementação com cápsulas probióticas não alterou as concentrações de CT, LDL, HDL ou TG quando comparada às cápsulas placebo	Bolsa de pesquisa do Comitê Consultivo de Pesquisa do Hospital Sir Charles Gairdner
Brahe LK et al., 2015 [23]	Dinamarca	53 mulheres obesas (IMC 30–45kg/m ²)	40-70 anos	Randomizado, simples-cego, paralelo, controlado por placebo	6	Grupo sachê probiótico + maltodextrina (<i>L. paracasei ssp. paracasei</i> F19) (n=18) Grupo mucilagem linhaça + maltodextrina (n=19)	Sachê de placebo (maltodextrina pura) (n=16)	- marcadores do metabolismo lipídico e da inflamação foram reduzidos após 6 semanas no grupo da linhaça - não houve efeito de <i>L. paracasei</i> F19 no	Centro da Fundação Lundbeck para Genômica Médica Aplicada em prevenção, cuidados personalizados de doenças, The

						metabolismo lipídico em comparação com placebo	Danish Dairy Board e Arla Foods entregou o produto probiótico e forneceu financiamento adicional
						LDL após 12 semanas diminuiu no grupo PY em comparação com o grupo LF; HDL após 12 semanas aumentou no grupo PY em comparação com o grupo LF; TG após 12 semanas de intervenção reduziu no grupo PY e no grupo LF	
						- redução de peso maior no grupo kefir e leite após 8 semanas de estudo do que no grupo de controle	
						- médias ajustadas multivariadas de níveis/proporções séricas de CT, LDL, TG/HDL e LDL/HDL no grupo kefir significativamente	
						Dieta com 2 porções/dia de laticínios com baixo teor de gordura (n=20)	
						Dieta com kefir contendo 4 porções/dia (<i>Lactobacillus kefiri</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>kefirano</i> <i>faciens</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>acidophilus</i> e <i>Lactobacillus</i> <i>plantarum</i>) (n=18)	
						Dieta com leite desnatado contendo 4 porções/dia (n=20)	
						Dieta com kefir contendo 4 porções/dia (<i>Lactobacillus kefiri</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>kefirano</i> <i>faciens</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>acidophilus</i> e <i>Lactobacillus</i> <i>plantarum</i>) (n=18)	
						Dieta com leite desnatado contendo 4 porções/dia (n=20)	
						Dieta com kefir contendo 4 porções/dia (<i>Lactobacillus kefiri</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>kefirano</i> <i>faciens</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>acidophilus</i> e <i>Lactobacillus</i> <i>plantarum</i>) (n=18)	
						Dieta com leite desnatado contendo 4 porções/dia (n=20)	
						Dieta com kefir contendo 4 porções/dia (<i>Lactobacillus kefiri</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>kefirano</i> <i>faciens</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>acidophilus</i> e <i>Lactobacillus</i> <i>plantarum</i>) (n=18)	
						Dieta com leite desnatado contendo 4 porções/dia (n=20)	
						Dieta com kefir contendo 4 porções/dia (<i>Lactobacillus kefiri</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>kefirano</i> <i>faciens</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>acidophilus</i> e <i>Lactobacillus</i> <i>plantarum</i>) (n=18)	
						Dieta com leite desnatado contendo 4 porções/dia (n=20)	
						Dieta com kefir contendo 4 porções/dia (<i>Lactobacillus kefiri</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>kefirano</i> <i>faciens</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>acidophilus</i> e <i>Lactobacillus</i> <i>plantarum</i>) (n=18)	
						Dieta com leite desnatado contendo 4 porções/dia (n=20)	
						Dieta com kefir contendo 4 porções/dia (<i>Lactobacillus kefiri</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>kefirano</i> <i>faciens</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>acidophilus</i> e <i>Lactobacillus</i> <i>plantarum</i>) (n=18)	
						Dieta com leite desnatado contendo 4 porções/dia (n=20)	
						Dieta com kefir contendo 4 porções/dia (<i>Lactobacillus kefiri</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>kefirano</i> <i>faciens</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>acidophilus</i> e <i>Lactobacillus</i> <i>plantarum</i>) (n=18)	
						Dieta com leite desnatado contendo 4 porções/dia (n=20)	
						Dieta com kefir contendo 4 porções/dia (<i>Lactobacillus kefiri</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>kefirano</i> <i>faciens</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>acidophilus</i> e <i>Lactobacillus</i> <i>plantarum</i>) (n=18)	
						Dieta com leite desnatado contendo 4 porções/dia (n=20)	
						Dieta com kefir contendo 4 porções/dia (<i>Lactobacillus kefiri</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>kefirano</i> <i>faciens</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>acidophilus</i> e <i>Lactobacillus</i> <i>plantarum</i>) (n=18)	
						Dieta com leite desnatado contendo 4 porções/dia (n=20)	
						Dieta com kefir contendo 4 porções/dia (<i>Lactobacillus kefiri</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>kefirano</i> <i>faciens</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>acidophilus</i> e <i>Lactobacillus</i> <i>plantarum</i>) (n=18)	
						Dieta com leite desnatado contendo 4 porções/dia (n=20)	
						Dieta com kefir contendo 4 porções/dia (<i>Lactobacillus kefiri</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>kefirano</i> <i>faciens</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>acidophilus</i> e <i>Lactobacillus</i> <i>plantarum</i>) (n=18)	
						Dieta com leite desnatado contendo 4 porções/dia (n=20)	
						Dieta com kefir contendo 4 porções/dia (<i>Lactobacillus kefiri</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>kefirano</i> <i>faciens</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>acidophilus</i> e <i>Lactobacillus</i> <i>plantarum</i>) (n=18)	
						Dieta com leite desnatado contendo 4 porções/dia (n=20)	
						Dieta com kefir contendo 4 porções/dia (<i>Lactobacillus kefiri</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>kefirano</i> <i>faciens</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>acidophilus</i> e <i>Lactobacillus</i> <i>plantarum</i>) (n=18)	
						Dieta com leite desnatado contendo 4 porções/dia (n=20)	
						Dieta com kefir contendo 4 porções/dia (<i>Lactobacillus kefiri</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>kefirano</i> <i>faciens</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>acidophilus</i> e <i>Lactobacillus</i> <i>plantarum</i>) (n=18)	
						Dieta com leite desnatado contendo 4 porções/dia (n=20)	
						Dieta com kefir contendo 4 porções/dia (<i>Lactobacillus kefiri</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>kefirano</i> <i>faciens</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>acidophilus</i> e <i>Lactobacillus</i> <i>plantarum</i>) (n=18)	
						Dieta com leite desnatado contendo 4 porções/dia (n=20)	
						Dieta com kefir contendo 4 porções/dia (<i>Lactobacillus kefiri</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>kefirano</i> <i>faciens</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>acidophilus</i> e <i>Lactobacillus</i> <i>plantarum</i>) (n=18)	
						Dieta com leite desnatado contendo 4 porções/dia (n=20)	
						Dieta com kefir contendo 4 porções/dia (<i>Lactobacillus kefiri</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>kefirano</i> <i>faciens</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>acidophilus</i> e <i>Lactobacillus</i> <i>plantarum</i>) (n=18)	
						Dieta com leite desnatado contendo 4 porções/dia (n=20)	
						Dieta com kefir contendo 4 porções/dia (<i>Lactobacillus kefiri</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>kefirano</i> <i>faciens</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>acidophilus</i> e <i>Lactobacillus</i> <i>plantarum</i>) (n=18)	
						Dieta com leite desnatado contendo 4 porções/dia (n=20)	
						Dieta com kefir contendo 4 porções/dia (<i>Lactobacillus kefiri</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>kefirano</i> <i>faciens</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>acidophilus</i> e <i>Lactobacillus</i> <i>plantarum</i>) (n=18)	
						Dieta com leite desnatado contendo 4 porções/dia (n=20)	
						Dieta com kefir contendo 4 porções/dia (<i>Lactobacillus kefiri</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>kefirano</i> <i>faciens</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>acidophilus</i> e <i>Lactobacillus</i> <i>plantarum</i>) (n=18)	
						Dieta com leite desnatado contendo 4 porções/dia (n=20)	
						Dieta com kefir contendo 4 porções/dia (<i>Lactobacillus kefiri</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>kefirano</i> <i>faciens</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>acidophilus</i> e <i>Lactobacillus</i> <i>plantarum</i>) (n=18)	
						Dieta com leite desnatado contendo 4 porções/dia (n=20)	
						Dieta com kefir contendo 4 porções/dia (<i>Lactobacillus kefiri</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>kefirano</i> <i>faciens</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>acidophilus</i> e <i>Lactobacillus</i> <i>plantarum</i>) (n=18)	
						Dieta com leite desnatado contendo 4 porções/dia (n=20)	
						Dieta com kefir contendo 4 porções/dia (<i>Lactobacillus kefiri</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>kefirano</i> <i>faciens</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>acidophilus</i> e <i>Lactobacillus</i> <i>plantarum</i>) (n=18)	
						Dieta com leite desnatado contendo 4 porções/dia (n=20)	
						Dieta com kefir contendo 4 porções/dia (<i>Lactobacillus kefiri</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>kefirano</i> <i>faciens</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>acidophilus</i> e <i>Lactobacillus</i> <i>plantarum</i>) (n=18)	
						Dieta com leite desnatado contendo 4 porções/dia (n=20)	
						Dieta com kefir contendo 4 porções/dia (<i>Lactobacillus kefiri</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>kefirano</i> <i>faciens</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>acidophilus</i> e <i>Lactobacillus</i> <i>plantarum</i>) (n=18)	
						Dieta com leite desnatado contendo 4 porções/dia (n=20)	
						Dieta com kefir contendo 4 porções/dia (<i>Lactobacillus kefiri</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>kefirano</i> <i>faciens</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>acidophilus</i> e <i>Lactobacillus</i> <i>plantarum</i>) (n=18)	
						Dieta com leite desnatado contendo 4 porções/dia (n=20)	
						Dieta com kefir contendo 4 porções/dia (<i>Lactobacillus kefiri</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>kefirano</i> <i>faciens</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>acidophilus</i> e <i>Lactobacillus</i> <i>plantarum</i>) (n=18)	
						Dieta com leite desnatado contendo 4 porções/dia (n=20)	
						Dieta com kefir contendo 4 porções/dia (<i>Lactobacillus kefiri</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>kefirano</i> <i>faciens</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>acidophilus</i> e <i>Lactobacillus</i> <i>plantarum</i>) (n=18)	
						Dieta com leite desnatado contendo 4 porções/dia (n=20)	
						Dieta com kefir contendo 4 porções/dia (<i>Lactobacillus kefiri</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>kefirano</i> <i>faciens</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>acidophilus</i> e <i>Lactobacillus</i> <i>plantarum</i>) (n=18)	
						Dieta com leite desnatado contendo 4 porções/dia (n=20)	
						Dieta com kefir contendo 4 porções/dia (<i>Lactobacillus kefiri</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>kefirano</i> <i>faciens</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>acidophilus</i> e <i>Lactobacillus</i> <i>plantarum</i>) (n=18)	
						Dieta com leite desnatado contendo 4 porções/dia (n=20)	
						Dieta com kefir contendo 4 porções/dia (<i>Lactobacillus kefiri</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>kefirano</i> <i>faciens</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>acidophilus</i> e <i>Lactobacillus</i> <i>plantarum</i>) (n=18)	
						Dieta com leite desnatado contendo 4 porções/dia (n=20)	
						Dieta com kefir contendo 4 porções/dia (<i>Lactobacillus kefiri</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>kefirano</i> <i>faciens</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>acidophilus</i> e <i>Lactobacillus</i> <i>plantarum</i>) (n=18)	
						Dieta com leite desnatado contendo 4 porções/dia (n=20)	
						Dieta com kefir contendo 4 porções/dia (<i>Lactobacillus kefiri</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>kefirano</i> <i>faciens</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>acidophilus</i> e <i>Lactobacillus</i> <i>plantarum</i>) (n=18)	
						Dieta com leite desnatado contendo 4 porções/dia (n=20)	
						Dieta com kefir contendo 4 porções/dia (<i>Lactobacillus kefiri</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>kefirano</i> <i>faciens</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>acidophilus</i> e <i>Lactobacillus</i> <i>plantarum</i>) (n=18)	
						Dieta com leite desnatado contendo 4 porções/dia (n=20)	
						Dieta com kefir contendo 4 porções/dia (<i>Lactobacillus kefiri</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>kefirano</i> <i>faciens</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>acidophilus</i> e <i>Lactobacillus</i> <i>plantarum</i>) (n=18)	
						Dieta com leite desnatado contendo 4 porções/dia (n=20)	
						Dieta com kefir contendo 4 porções/dia (<i>Lactobacillus kefiri</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>kefirano</i> <i>faciens</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>acidophilus</i> e <i>Lactobacillus</i> <i>plantarum</i>) (n=18)	
						Dieta com leite desnatado contendo 4 porções/dia (n=20)	
						Dieta com kefir contendo 4 porções/dia (<i>Lactobacillus kefiri</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>kefirano</i> <i>faciens</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>acidophilus</i> e <i>Lactobacillus</i> <i>plantarum</i>) (n=18)	
						Dieta com leite desnatado contendo 4 porções/dia (n=20)	
						Dieta com kefir contendo 4 porções/dia (<i>Lactobacillus kefiri</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>kefirano</i> <i>faciens</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>acidophilus</i> e <i>Lactobacillus</i> <i>plantarum</i>) (n=18)	
						Dieta com leite desnatado contendo 4 porções/dia (n=20)	
						Dieta com kefir contendo 4 porções/dia (<i>Lactobacillus kefiri</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>kefirano</i> <i>faciens</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>acidophilus</i> e <i>Lactobacillus</i> <i>plantarum</i>) (n=18)	
						Dieta com leite desnatado contendo 4 porções/dia (n=20)	
						Dieta com kefir contendo 4 porções/dia (<i>Lactobacillus kefiri</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>kefirano</i> <i>faciens</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>acidophilus</i> e <i>Lactobacillus</i> <i>plantarum</i>) (n=18)	
						Dieta com leite desnatado contendo 4 porções/dia (n=20)	
						Dieta com kefir contendo 4 porções/dia (<i>Lactobacillus kefiri</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>kefirano</i> <i>faciens</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>acidophilus</i> e <i>Lactobacillus</i> <i>plantarum</i>) (n=18)	
						Dieta com leite desnatado contendo 4 porções/dia (n=20)	
						Dieta com kefir contendo 4 porções/dia (<i>Lactobacillus kefiri</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>kefirano</i> <i>faciens</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>acidophilus</i> e <i>Lactobacillus</i> <i>plantarum</i>) (n=18)	
						Dieta com leite desnatado contendo 4 porções/dia (n=20)	
						Dieta com kefir contendo 4 porções/dia (<i>Lactobacillus kefiri</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>kefirano</i> <i>faciens</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>acidophilus</i> e <i>Lactobacillus</i> <i>plantarum</i>) (n=18)	
						Dieta com leite desnatado contendo 4 porções/dia (n=20)	
						Dieta com kefir contendo 4 porções/dia (<i>Lactobacillus kefiri</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>kefirano</i> <i>faciens</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>acidophilus</i> e <i>Lactobacillus</i> <i>plantarum</i>) (n=18)	
						Dieta com leite desnatado contendo 4 porções/dia (n=20)	
						Dieta com kefir contendo 4 porções/dia (<i>Lactobacillus kefiri</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>kefirano</i> <i>faciens</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>acidophilus</i> e <i>Lactobacillus</i> <i>plantarum</i>) (n=18)	
						Dieta com leite desnatado contendo 4 porções/dia (n=20)	
						Dieta com kefir contendo 4 porções/dia (<i>Lactobacillus kefiri</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>kefirano</i> <i>faciens</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>acidophilus</i> e <i>Lactobacillus</i> <i>plantarum</i>) (n=18)	
						Dieta com leite desnatado contendo 4 porções/dia (n=20)	
						Dieta com kefir contendo 4 porções/dia (<i>Lactobacillus kefiri</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>kefirano</i> <i>faciens</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>acidophilus</i> e <i>Lactobacillus</i> <i>plantarum</i>) (n=18)	
						Dieta com leite desnatado contendo 4 porções/dia (n=20)	
						Dieta com kefir contendo 4 porções/dia (<i>Lactobacillus kefiri</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>kefirano</i> <i>faciens</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>acidophilus</i> e <i>Lactobacillus</i> <i>plantarum</i>) (n=18)	
						Dieta com leite desnatado contendo 4 porções/dia (n=20)	
						Dieta com kefir contendo 4 porções/dia (<i>Lactobacillus kefiri</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>kefirano</i> <i>faciens</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>acidophilus</i> e <i>Lactobacillus</i> <i>plantarum</i>) (n=18)	
						Dieta com leite desnatado contendo 4 porções/dia (n=20)	
						Dieta com kefir contendo 4 porções/dia (<i>Lactobacillus kefiri</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>kefirano</i> <i>faciens</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>acidophilus</i> e <i>Lactobacillus</i> <i>plantarum</i>) (n=18)	
						Dieta com leite desnatado contendo 4 porções/dia (n=20)	
						Dieta com kefir contendo 4 porções/dia (<i>Lactobacillus kefiri</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>kefirano</i> <i>faciens</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>acidophilus</i> e <i>Lactobacillus</i> <i>plantarum</i>) (n=18)	
						Dieta com leite desnatado contendo 4 porções/dia (n=20)	
						Dieta com kefir contendo 4 porções/dia (<i>Lactobacillus kefiri</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>kefirano</i> <i>faciens</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>acidophilus</i> e <i>Lactobacillus</i> <i>plantarum</i>) (n=18)	
						Dieta com leite desnatado contendo 4 porções/dia (n=20)	
						Dieta com kefir contendo 4 porções/dia (<i>Lactobacillus kefiri</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>kefirano</i> <i>faciens</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>acidophilus</i> e <i>Lactobacillus</i> <i>plantarum</i>) (n=18)	
						Dieta com leite desnatado contendo 4 porções/dia (n=20)	
						Dieta com kefir contendo 4 porções/dia (<i>Lactobacillus kefiri</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>kefirano</i> <i>faciens</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>acidophilus</i> e <i>Lactobacillus</i> <i>plantarum</i>) (n=18)	
						Dieta com leite desnatado contendo 4 porções/dia (n=20)	
						Dieta com kefir contendo 4 porções/dia (<i>Lactobacillus kefiri</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>kefirano</i> <i>faciens</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>acidophilus</i> e <i>Lactobacillus</i> <i>plantarum</i>) (n=18)	
						Dieta com leite desnatado contendo 4 porções/dia (n=20)	
						Dieta com kefir contendo 4 porções/dia (<i>Lactobacillus kefiri</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>kefirano</i> <i>faciens</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>acidophilus</i> e <i>Lactobacillus</i> <i>plantarum</i>) (n=18)	
						Dieta com leite desnatado contendo 4 porções/dia (n=20)	
		</					

menores do que aqueles no grupo controle - grupo leite apresentaram médias ajustadas multivariadas significativamente mais baixas das proporções séricas de TG/HDL e LDL/HDL do que aqueles no grupo de controle					60 adultos com DM2, sobrepeso ($IMC \geq 25 kg/m^2$) e com condição estável de doença coronariana	Irã	Tajabadi-Ebrahimi M et al., 2017[25]
	Cápsulas simbióticas contendo 3 espécies de bactérias probióticas (<i>Lactobacillus acidophilus</i>, <i>Lactobacillus casei</i>, <i>Bifidobacterium bifidum</i> + 800 mg de inulina) (n=30)	12	Randomizado duplo-cego controlado por placebo	40-85 anos			Bolsa do Vice-Chanceler de Pesquisa, KUMS e Irã
							- o consumo de simbióticos resultou no aumento significativo de HDL em comparação com o placebo - sem alterações significativas em outras concentrações lipídicas - tendência para uma diferença significativa entre a suplementação simbiótica na redução do CT/HDL

Naito et al., 2017 [26]	Japão	98 adultos obesos (IMC $\geq 25 \text{ kg/m}^2$) pré-diabéticos	20-64 anos	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	8	Leite fermentado com cepa Shirota de <i>Lactobacillus casei</i> (LcS) (n=48)	Leite não fermentado (n=50)	CT e LDL foram significativamente mais baixos no grupo LcS do que no grupo controle	-
Mohammadi-Sartang M et al., 2018 [27]	Irã	87 adultos com SM, sobrepeso e obesidade (IMC 25-34,9 kg/m ²)	20-65 anos	Randomizado, duplo-cego, controlado	10	FY = grupo iogurte fortificado (5g de whey protein, 3g de inulina, 500mg de cálcio e 500 UI de vitamina D3, culturas starter de <i>S. thermophilus</i> e <i>L. bulgaricus</i> enriquecidas com <i>bifidobacterium lactis</i> Bb-12). 2 porções/dia de 250g + dieta com restrição calórica (n=44)	PY = grupo iogurte natural desnatado (300mg de cálcio e sem vitamina D, culturas starter de <i>S. thermophilus</i> e <i>L. bulgaricus</i>). 2 porções/dia de 250g + dieta com restrição calórica (n=43)	TG diminuiu mais no grupo FY; HDL aumentou apenas no grupo FY	-
Minami J et al., 2018 [8]	Japão	80 adultos com sobrepeso (25 $\leq$ IMC < 30 kg/m ²)	20-64 anos	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	12	2 cápsulas/dia (<i>Bifidobacterium breve</i> B-3) (n=40)	2 cápsulas/dia de placebo (amido de milho) (n=40)	HDL aumentou ligeiramente em relação ao valor basal no grupo B-3; TG diminuiu ligeiramente em relação ao valor basal no grupo B-3	-
Kim et al., 2018 [28]	Coreia	90 adultos com sobrepeso e obesidade (IMC 25-35 kg/m ²)	20-75 anos	Experimental I randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	12	- Dose baixa de <i>L. Gasseri</i> BNR17 (BNR-L): 2 cápsulas/dia (400mg/cápsula) (<i>Lactobacillus gasseri</i> BNR17+ maltodextrina +	2 cápsulas de placebo/dia (400mg/cápsula) (maltodextrina + celulose cristalina + estearato de	As variáveis lipídicas não foram significativamente diferentes entre os três grupos	Programa de Avaliação da Funcionalidade Alimentar, Instituto de Pesquisa Alimentar da Coreia e pela

Szulinska et al., 2018 [29]	Polônia	71 mulheres obesas (IMC 30-45kg/m²)	45-70 anos	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	12	celulose cristalina + estearato de magnésio) (n=30) - Alta dose de L. Gasseri BNR17 (BNR-H): 2 cápsulas/dia (400mg/cápsula) (n=30) 2 sachês de probióticos/dia (2g) (<i>Bifidobacterium bifidum</i> W23, <i>Bifidobacterium lactis</i> W51, <i>Bifidobacterium lactis</i> W52, <i>Lactobacillus acidophilus</i> W37, <i>Lactobacillus brevis</i> W63, <i>Lactobacillus casei</i> W56, <i>Lactobacillus salivarius</i> W24, <i>Lactococcus lactis</i> W19 e <i>Lactococcus lactis</i> W58) LD: probióticos em baixas doses (n=24); HD: probióticos em altas doses (n=23)	magnésio) (n=30)	Bioneer Corporation e Ministério da Ciência, TIC e Planejamento Futuro
						Suplementação probiótica em doses altas e baixas diminuiu o CT, TG e LDL		Fontes internas (fundos estatutários) da Universidade de Ciências Médicas de Poznan
Angelino et al., 2019 [31]	Itália	41 adultos com sobrepeso e obesidade	30-65 anos	Randomizado, simples-cego, paralelo,	12	Massa integral rica em polifenóis e suplementada com β-glucanos de cevada e cepa probiótica	Controle de grãos integrais (CTR) - feito com a mesma farinha de trigo	Nenhuma alteração significativa no perfil lipídico em ambos os grupos

	(IMC 25-35 kg/m ²)	controlado por placebo	<i>Bacillus coagulans</i> BC30 (n=21)	integral sem adição de β-glucanos de cevada e BC30 (n=20)	(probiótico e placebo)
Hadi A et al., 2019 [32]	59 adultos (H=39; M=20) com sobrepeso ou obesidade (IMC 25-35kg/m ²)	Randomizado, duplo-cego, controlado	8	Cápsula simbiótica de 500mg (<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> e <i>Bifidobacterium bifidum</i> + 0,8g de inulina) (n=30)	- maior redução de TG, CT, LDL e peso corporal em indivíduos com administração de simbióticos em comparação com placebo - tendência para uma diminuição significativa no IMC e na CC no grupo de simbióticos comparando placebo
Culpepper T et al., 2019 [33]	103 adultos obesos	Cruzado randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	18	- 1 cápsula/dia de <i>Lactobacillus plantarum</i> (n=35) - 1 cápsula/dia <i>Bacillus subtilis</i> (n=35) - 1 cápsula/dia de <i>Bifidobacterium animalis lactis</i> (n=33)	- As alterações nos níveis plasmáticos de lipídios não foram diferentes entre cada um dos três probióticos do estudo e o placebo combinado - Houve uma tendência de aumento nas concentrações plasmáticas de HDL com <i>L. plantarum</i>
	EUA				Lallemand Soluções em Saúde

Hibberd et al., 2019 [34]	Finlândia	134 adultos com sobrepeso e obesidade (IMC 28-34,9kg/m²)	18-65 anos	Randomizado, duplo-cego, paralelo e controlado por placebo	6 meses	Grupo 2: 1 sachê/dia polidextrose (LU) Litesse 12 g/dia	Grupo placebo: 1 sachê/dia 12 g/d microcristalino celulose	Abundância do gênero <i>Christensenellacea</i> e spp. no grupo LU+B420 somado a diminuição do CT, LDL e TG.	Financiado pela DuPont Nutrition and Health e pelo Fundo de Inovação da Dinamarca
						Grupo 3: 1 sachê/dia <i>Bifidobacterium animalis subsp. lactis</i> (B420) + 12g de celulose microcristalina			
Michael DR et al., 2020 [35]	Reino Unido	220 adultos com sobrepeso e obesidade (IMC 25-34,9kg/m²)	30-65 anos	Exploratório randomizado em bloco, paralelo, duplo-cego, unicêntrico, de superioridade e controlado por placebo	26	1 cápsula/dia do produto ativo Lab4P (<i>Lactobacillus acidophilus</i> CUL60, <i>Lactobacillus acidophilus</i> CUL21, <i>Lactobacillus plantarum</i> CUL66, <i>Bifidobacterium bifidum</i> CUL20 e <i>Bifidobacterium animalis subsp. lactis</i> CUL34) (n=110)	1 cápsula/dia do placebo de celulose com aparência idêntica ao produto ativo (n=110)	- suplementação Lab4P resultou em reduções significativas no peso corporal, IMC, CC, e relação cintura-altura em comparação ao grupo placebo - reduções significativas na pressão arterial sistólica e reduções significativas no LDL ocorreram em ambos os grupos	Cultech Limited
Razmpoosh E et al., 2020 [36]	Irã	65 mulheres com sobrepeso e obesidade (IMC≥25kg/m²)	20-60 anos	Randomizado e controlado	8	1 dose diária de 50g de probiótico Kashk (<i>Lactobacillus acidophilus</i> La5 e <i>Bifidobacterium lactis</i> Bb12) + dieta para perda de peso (n=32)	Apenas dieta de baixa energia sem produtos Kashk (n=33)	- dieta de baixa energia com Kashk levou a reduções significativas nos níveis de CT, LDL, TG - melhorias significativas no IMC, CC e	Universidade Shahid Sadoughi de Ciências Médicas

	percentual de gordura corporal no grupo intervenção em comparação com o grupo controle							Apoio pela bolsa de pesquisa do National Science Center, Polónia e da American Heart Association
Majewska K et al., 2020 [6]	Polónia	50 mulheres obesas (IMC 30-45 kg/m²)	45-70 anos	Randomizad o duplo-cego controlado por placebo	12	2 sachês/dia (4g) sem bactérias. Grupo placebo (n=25) <i>Bifidobacterium bifidum W23,</i> <i>Bifidobacterium lactis W51,</i> <i>Bifidobacterium lactis W52,</i> <i>Lactobacillus acidophilus W37,</i> <i>Lactobacillus brevis W63, Lactobacillus casei W56,</i> <i>Lactobacillus</i>	- diminuição significativa dos níveis de CT, LDL e TG em comparação com os valores basais no grupo intervenção	
Hajipoor S et al., 2020 [13]	Irã	118 adultos obesos (IMC >30kg/m²)	20-60 anos	Randomizad o, paralelo, duplo-cego, controlado	10	Grupo 2: 100g de iogurte probiótico (<i>Lactobacillus Acidophilus La-B5 e Bifidobacterium lactis Bb-12</i> (n=28)) Grupo 3: 100g de iogurte fortificado com vitamina D (1.000 (UI) de 1,25 (OH)2 D3) (n=30) Grupo 4: 100g de iogurte co-fortificado com probióticos e vitamina D (n=29)	- TG: diminuição significativa foi observada em todos os grupos de intervenção (grupos 2,3,4) - LDL, HDL, CT: apenas o grupo probiótico apresentou diminuição significativa, enquanto a diferença entre os grupos não foi significativa	Universidade de Ciências Médicas Kermanshah

Lim S et al., 2020 [37]	Coreia	95 adultos com sobrepeso (IMC ≥25kg/m ²)	25-65 anos	Randomizad o, duplo- cego, controlado por placebo	12	2 alocações diárias de <i>Lactobacillus sakei</i> (CJLS03) (n=47)	2 alocações diárias de placebo (n=48)	- os níveis de CT, TG, HDL e LDL não diferiram significativamente entre os dois grupos	Apoiado por uma bolsa de pesquisa da CJ Foods R&D, CJ CheilJedang Corporation, Suwon, Coreia e pelo Prêmio de Pesquisa da Sociedade Endócrina Coreana de Endocrinologia e Metabolismo 2019
Praznikar ZJ et al., 2020 [38]	Eslovênia	28 adultos com excesso de peso (IMC 25-29,9 kg/m ²) (H=13; M=15)	30-60 anos	Randomizad o, cruzado, não-cego	8	Kefir 300g/dia (<i>Lactobacillus</i> <i>parakefiri</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>kefirano</i> <i>faciens</i> ssp. <i>kefirgranum</i>) (n=14)	Leite 300g/dia (n=14)	Diminuição estatisticamente significativa no CT e LDL após a suplementação com leite, enquanto a suplementação com kefir resultou em diminuição das concentrações de HDL	Co-financiado pelo Ministério da Educação, Ciência e Desporto da República da Eslovênia e pela União Europeia a partir dos Fundos Sociais Europeus e apoiado pela Agência de Investigação Eslovena
Rahayu et al., 2021 [10]	Indonésia	60 adultos com sobrepeso (IMC≥25kg/ m ²)	35-56 anos	Randomizad o, duplo- cego, controlado por placebo	13	1g/dia de leite em pó desnatado contendo o probiótico <i>Lactobacillus</i> <i>plantarum</i> em sachê (n=30)	1g/dia de leite em pó desnatado sem probiótico (n=30)	Nenhuma alteração significativa no perfil lipídico em ambos os grupos (probiótico e placebo)	-

Chaiyasut C et al., 2021 [39]	Tailândia	72 adultos com sobrepeso ou obesidade (IMC $\geq$ 25 kg/m ²)	18-65 anos	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	12	Grupo simbiótico: Sachês de probióticos (<i>Lactobacillus paracasei</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i>) e prebióticos (5g de inulina e 5g de frutoooligossacarídeo) (n=36)	Sachê de placebo (10g de amido de milho) (n=36)	Grupo simbiótico: diferenças significativas no peso corporal, IMC, gordura corporal, CC, HDL, LDL em comparação com os valores basais	Financiado pelo Fundo de Pesquisa e Inovação para Empresas de Pequena Escala (RISE). S. K. foi financiado pelo Programa de Pesquisa e Desenvolvimento de Pesquisadores para a Indústria (RRI) do Fundo de Pesquisa da Tailândia (TRF). A pesquisa foi parcialmente apoiada pela Universidade de Chiang Mai.
Toshimitsu et al., 2021[40]	Japão	92 adultos com sobrepeso (IMC $\geq$ 25 a <30 kg/m ²)	20-64 anos	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com desenho de grupos paralelos	12	112g de iogurte suplementado com <i>lactobacillus plantarum</i> (OLL2712) (n=46)	112g de iogurte placebo (n=46)	Nenhuma alteração significativa no perfil lipídico em ambos os grupos (probiótico e placebo)	Apoiado pela Meiji Co., Ltd.
Sohn et al., 2022 [41]	Coreia do Sul	85 adultos com sobrepeso (IMC $\geq$ 25 <30 kg/m ²)	~ 40 anos	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, unicêntrico	12	2 cápsulas/dia de <i>lactobacillus plantarum</i> (LMT1-48) (10% de LMT1-48 e 90% de	2 cápsulas/dia de placebo (100% maltodextrina) (n=39)	Nenhuma alteração significativa no perfil lipídico em ambos os grupos (probiótico e placebo)	Pesquisa financiada pela Medytox (Suwon, Coreia do Sul) através de um

	maltodextrina) (n=46)			subcontrato com o Hospital Bundang da Universidade Nacional de Seul (Seongnam, Coreia do Sul).	
Sung-Joon Mo et al., 2022 [42]	59 adultos com sobrepeso e obesidade (IMC $\geq 23,0$ e $< 35,0$ kg/m ²)	Coreia	19-65 anos	Randomizad o, duplo- cego, controlado por placebo	1 cápsula/dia de placebo (250 mg de <i>Lactobacillus</i> <i>curvatus</i> HY7601 e <i>Lactobacillus</i> <i>plantarum</i> KY1032, 5,57 mg de celulose cristalina, 3,5 mg de SiO ₂ e 7 mg de estearato de magnésio) (n=29)
Kong LR et al., 2022 [43]	40 adultos com sobrepeso e obesidade (IMC 27- 35kg/m ²)	Taiwan	20-70 anos	Randomizad o, duplo- cego, controlado por placebo	4 cápsulas/dia de placebo (celulose microcristalina, estearato de magnésio e dióxido de silício) (n=20)
Orak YI; Bulduk S; Bastemir M, 2022 [44]	34 mulheres com sobrepeso e obesidade (IMC ≥ 25 kg/m ²)	Turquia	19-50 anos	Randomizad o	Dieta hipocalórica + atividade física + suplemento probiótico (2 cápsulas/dia - <i>Enterococcus</i> <i>faecium</i> , (n=17)

<i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , frutoligosacarídeos) (n=17)	- Melhorias significativas no LDL em ambos os grupos
--	---

*H=homem; M=mulher; IMC= índice de massa corporal; SM= síndrome metabólica; LDL= lipoproteína de baixa densidade; HDL= lipoproteína de alta densidade; TG=triglicerídeos; CT= colesterol total; CC= circunferência de cintura

3.3 Risco de viés

Todos os artigos selecionados foram avaliados quanto ao risco de viés, conforme recomendações da *Cochrane* [16] e a qualidade metodológica de todos os estudos foi considerada satisfatória. A Figura 3 mostra a distribuição do risco de viés de acordo com cada categoria e domínio especificado na ferramenta de colaboração *Cochrane* para ensaios randomizados. A avaliação dos estudos mostrou que, para quase todos os domínios, um baixo risco de viés foi a categoria mais frequente: processo de randomização (93,3%), desvios das intervenções pretendidas (86,7%), dados de resultados ausentes (100%), medição do resultado (100%), seleção do resultado relatado (73,3%) e avaliação global (63,3%). Apenas três estudos apresentaram alto risco nos domínios 1 (processo de randomização) e 2 (desvios das intervenções pretendidas), pois um deles não teve cegamento e os outros dois não relataram informações de como foi o processo de cegamento.



Figura 3. Resumo do risco de viés (RoB 2) para estudos incluídos.

3.4 Efeito dos probióticos no colesterol total

Ao analisar a Figura 4, observou-se que a intervenção probiótica demonstrou efeito na redução do colesterol total. Este reduziu em média 0,10 mmol/L (IC95%: -0,16 , -0,03), com destaque para três estudos [13,14,32], os quais encontraram reduções significativas nos níveis de colesterol total.

Hajipoor [13] foi o estudo que demonstrou maior redução média de colesterol total em 0,95 mmol/L (IC95% -1,63 , -0,27). Neste foi utilizada suplementação probiótica em iogurte e com as cepas *Lactobacillus acidophilus* e *Bifidobacterium lactis* por 10 semanas.

Fathi [14] também apresentou em seu estudo uma considerável redução do colesterol total, obtendo uma redução média de 0,58 mmol/L (IC95% -0,90 a -0,26) quando utilizada quatro porções diárias de kefir (*Lactobacillus kefir*, *Lactobacillus kefiranofaciens*, *Lactobacillus acidophilus* e *Lactobacillus plantarum*) por oito semanas. Logo, demonstra-se o possível efeito benéfico da suplementação de probióticos em indivíduos com sobrepeso e obesidade, possuindo um valor clinicamente relevante para a redução do colesterol total.

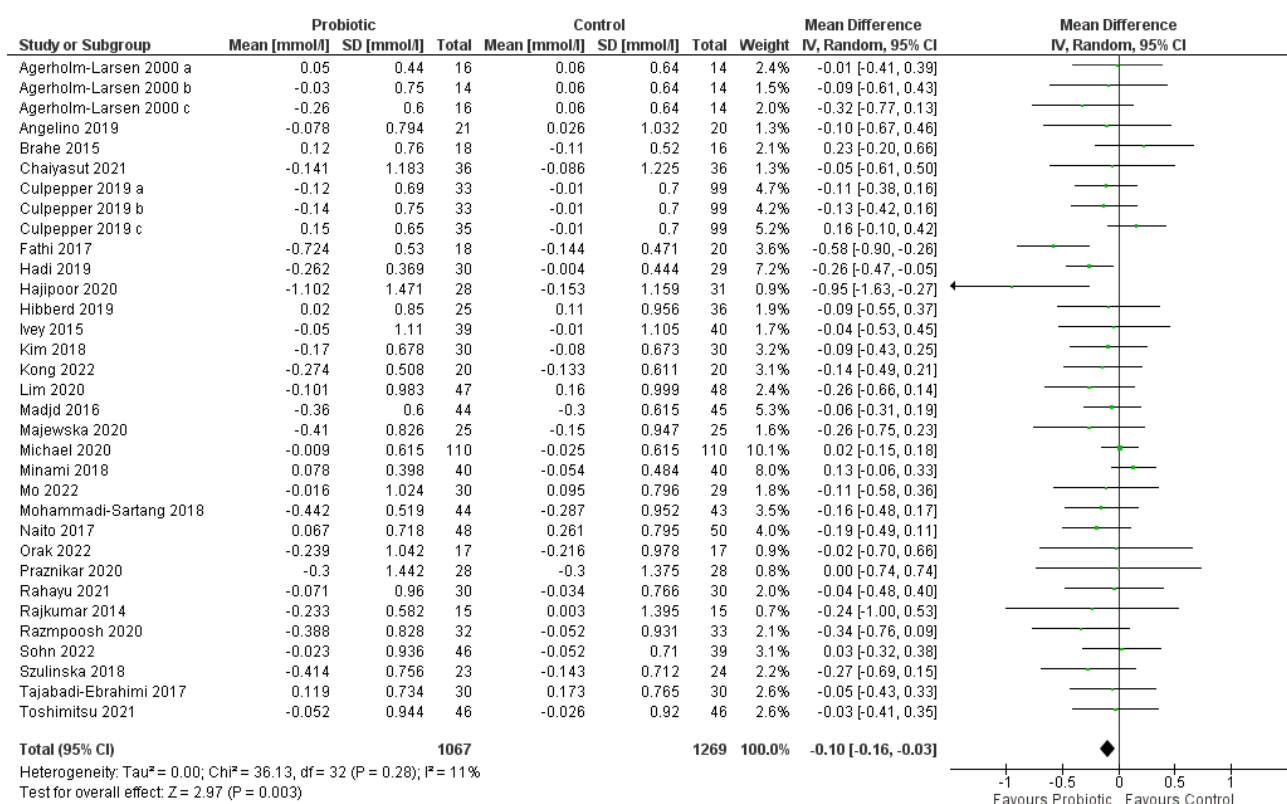


Figura 4. Forest plots do efeito dos probióticos no colesterol total.

3.5 Efeito dos probióticos na lipoproteína de baixa densidade (LDL)

A suplementação com probióticos demonstrou redução média de 0,06 mmol/L (IC95% -0,11 , -0,01) nos níveis de LDL quando comparado ao placebo. A partir da análise individual dos resultados dos estudos, foi possível observar em quatro estudos [14,20,32,36] reduções significativas acima da média neste parâmetro (Figura 5). Destes quatro estudos, destaca-se o estudo de Fathi [14] com maior redução nos níveis de LDL a partir da suplementação probiótica. A intervenção foi realizada a partir do uso de quatro porções diárias de kefir (*Lactobacillus kefir*, *Lactobacillus kefiranofaciens*, *Lactobacillus acidophilus* e *Lactobacillus plantarum*) durante oito semanas. Observou-se uma redução média de 0,45 mmol/L (IC95% -0,69 a -0,22) nos níveis de LDL.

Esses achados fazem com que os probióticos possam ser usados como uma conduta suplementar que acarreta clinicamente em efeitos positivos para redução de LDL em indivíduos com sobrepeso e obesidade.

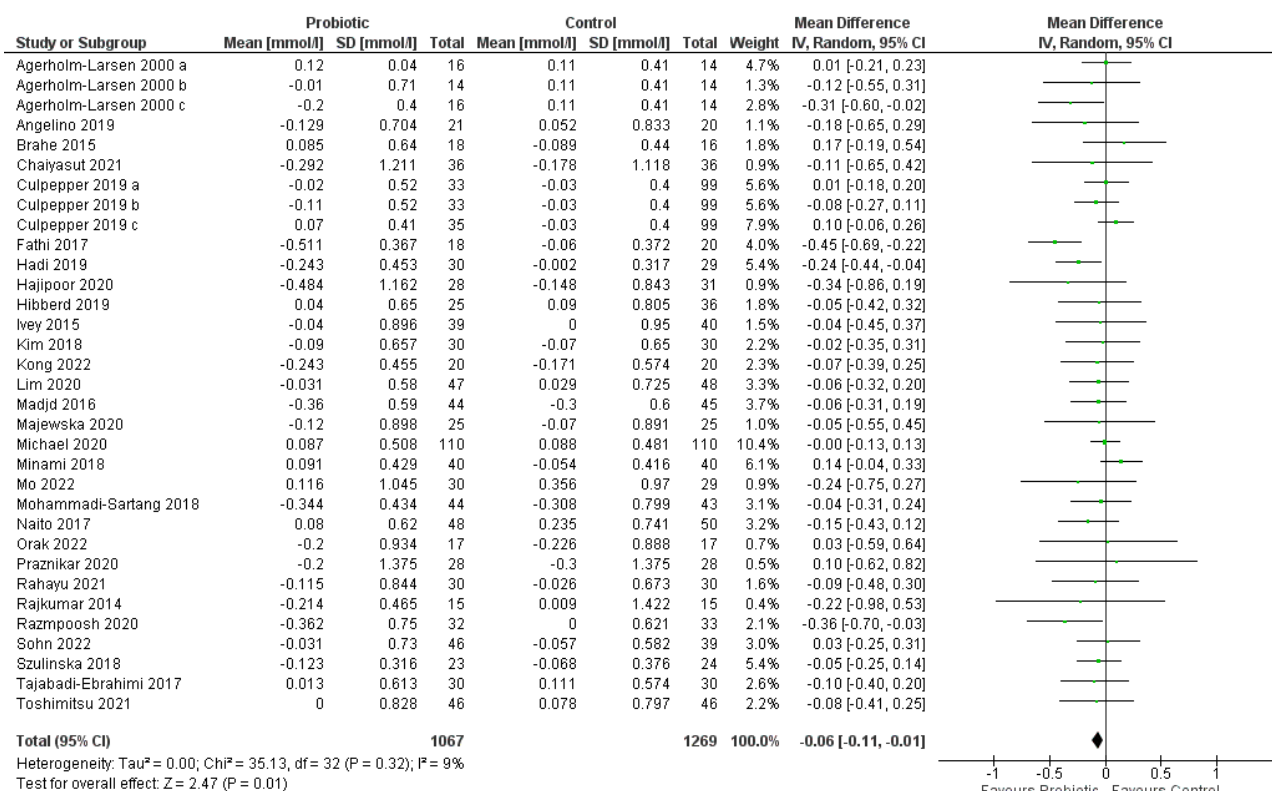


Figura 5. *Forest plots* do efeito dos probióticos na lipoproteína de baixa densidade (LDL)

3.6 Efeito dos probióticos na lipoproteína de alta densidade (HDL)

A partir da análise estatística dos estudos (Figura 6), foi demonstrado que a suplementação de probióticos não apresentou nenhum efeito sob os níveis de HDL em indivíduos com sobrepeso e obesidade (MD 0,01; IC95% -0,01 a 0,03). Além disso, foi demonstrado que não houve diferença significativa entre os grupos e, com uma maior tendência dos resultados dos estudos para o efeito do placebo, com destaque para três estudos [25,27,33] que favoreceram o tratamento placebo.

Hajipoor [13] foi o único estudo que apresentou resultado significativo com redução nos níveis de HDL (MD -0,16; IC95% -0,30 a -0,02). Neste, foi realizada suplementação probiótica em iogurte, com as cepas *Lactobacillus acidophilus* e *Bifidobacterium lactis* por 10 semanas.

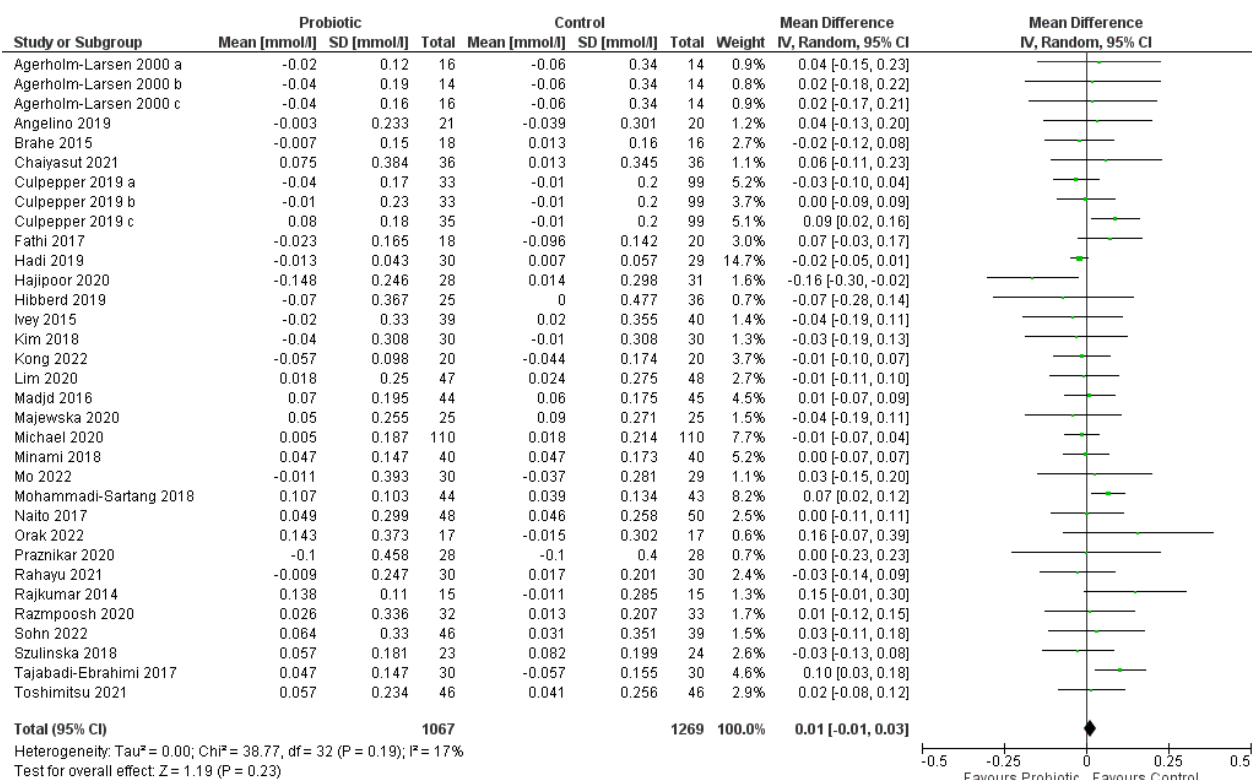


Figura 6. *Forest plots* do efeito dos probióticos na lipoproteína de alta densidade (HDL)

3.7 Efeito dos probióticos nos triglicerídeos

Foi demonstrada uma redução de 0,05 mmol/L (IC95% -0,10 a -0,01) nos níveis de triglicerídeos em indivíduos com sobrepeso e obesidade quando utilizada a suplementação de probióticos. Porém, a partir da análise estatística (Figura 7), é notório que essa redução ocorreu com êxito em apenas três estudos [13,27,32], fazendo com que não haja, na sua maioria, diferença significativa entre os grupos.

Hajipoor [13] foi o estudo que demonstrou melhores resultados nos níveis de triglicerídeo. Neste, foi demonstrada redução média de 0,61 mmol/L (IC95% -1,05 a -0,18) quando utilizado iogurte probiótico suplementado com cepas de *Lactobacillus acidophilus* e *Bifidobacterium lactis* por 10 semanas.

No estudo de Mohammadi [27] houve redução média de 0,34 mmol/L (IC95% -0,58 a -0,09) nos níveis de triglicerídeos quando utilizado iogurte probiótico suplementado com *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus bulgaricus* e *Bifidobacterium lactis*, por 10 semanas.

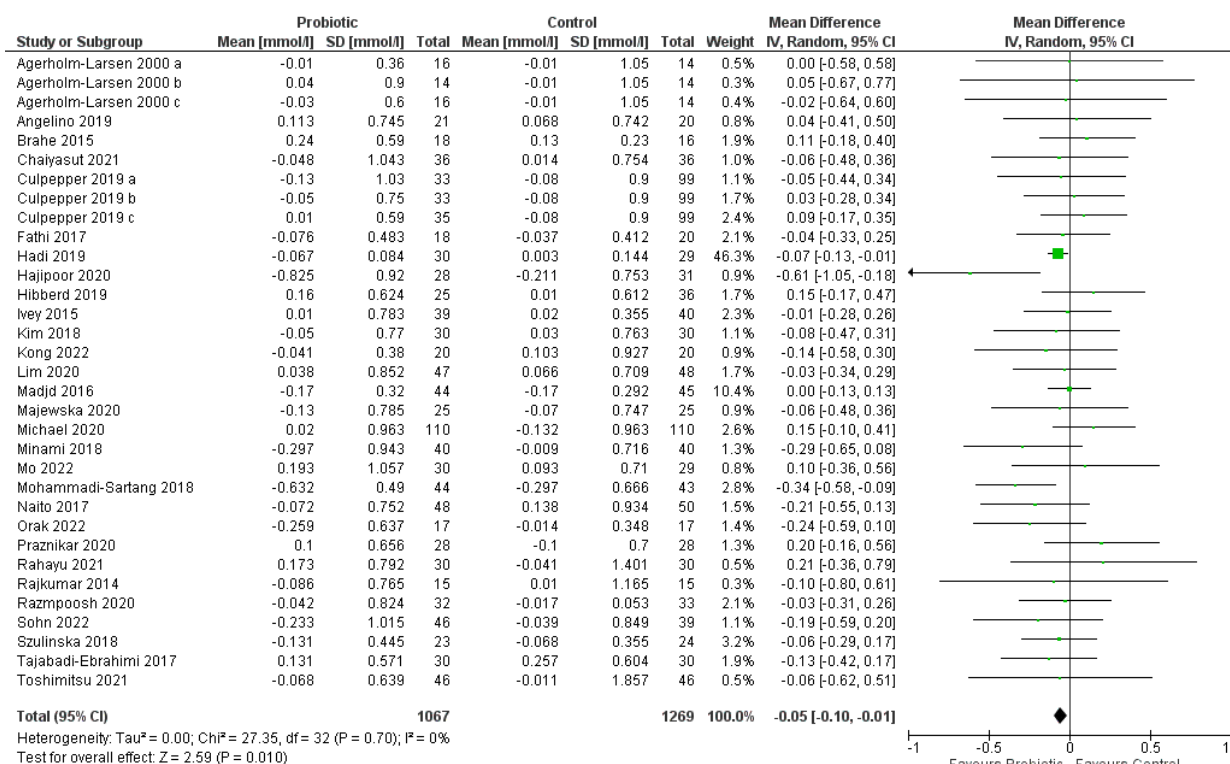


Figura 7. Forest plots do efeito dos probióticos nos triglicerídeos

4. Discussão

Na presente meta-análise os parâmetros lipídicos de colesterol total, de triglicerídeos e de LDL apresentaram diminuição significativa após o consumo de probióticos; já os níveis de HDL não diferiram posterior ao tratamento. Isso corrobora com a meta-análise de Shimizu e colaboradores (2015), na qual a intervenção probiótica produziu alterações nos níveis de colesterol total (-0,17 mmol/L, IC 95%: -0,27 a -0,07 mmol/L) e no colesterol LDL (-0,22 mmol/L, IC 95%: -0,30 a -0,13 mmol/L), e os níveis de HDL e triglicerídeos não diferiram significativamente entre os grupos probióticos e controle.

Mo, Zhang, Yang [45], utilizaram 19 ECR e observaram que a intervenção probiótica também reduziu o colesterol total e o colesterol LDL em comparação com o controle em -0,25mmol/L (IC 95%: -0,39 a -0,12) e -17mmol/L (IC 95%: -0,25 a -0,09), respectivamente. Porém, não foram encontrados efeitos significativos dos probióticos nos níveis de triglicerídeos e de colesterol HDL. Os efeitos dos probióticos na redução dos níveis de colesterol total e de LDL foram maiores em tempos de intervenção mais longos.

Gadelha e Bezerra [46], também encontraram efeitos significativos em relação ao uso de probióticos para redução de colesterol total e de LDL e, além disso, encontraram resultados positivos referente aos níveis de HDL e de triglicerídeos. Em sua revisão sistemática inclusos de 28 ECR, obteve-se como conclusão que as evidências científicas indicaram relação da microbiota intestinal com vários marcadores relacionados à saúde, tais como: melhoras no perfil inflamatório, lipídico, controle glicêmico, massa corporal e marcadores imunológico. Logo, o uso de probióticos tem apresentado resultados promissores na modulação da microbiota intestinal e influência benéfica no tratamento de dislipidemias.

Wang e colaboradores [47], encontraram em sua meta-análise de 31 ECR que o colesterol total sérico foi significativamente reduzido no grupo de probiótico (-13,27 mmol/L, IC 95% (-16,74 a 9,80) em comparação com o grupo controle. Além disso, cepas específicas também reduziram significativamente o colesterol total sérico, como *Lactobacillus acidophilus* e *Bifidobacterium lactis* (MD -8,30, IC 95% (-10,44 a -6,15), *Lactobacillus plantarum* t ≤ seis semanas: (MD -1,56, IC 95%: -6,97 a -3,86) ou t > seis semanas: (MD -22,18, IC 95%: -28,73 a -15,63). Tais cepas (*Lactobacillus acidophilus* (41,2%) e *Bifidobacterium lactis* (31,3%)) também foram observadas na revisão de Santos e colaboradores [48], na qual incluíram 16 estudos. Destes, 81,25%

(n=13) apresentaram efeitos positivos, a partir de três semanas do uso de probióticos, sendo o colesterol total e o LDL os parâmetros lipídicos mais sensíveis à ação dos probióticos.

Na presente meta-análise essas cepas também foram analisadas nos estudos e apresentaram resultados satisfatórios quanto adicionadas em produtos probióticos a fim de reduzir os parâmetros lipídicos.

A investigação da composição da microbiota intestinal é crucial no estudo da saúde de pessoas com obesidade, sobrepeso e problemas lipídicos relacionados. A conexão entre a microbiota intestinal e a obesidade é bem esclarecida: qualquer alteração nesta afeta o equilíbrio energético, modificando o modo como a barreira intestinal funciona e induzindo um estado inflamatório. Isso está diretamente ligado aos sinais que controlam a ingestão de alimentos, influenciando o ganho de peso corporal. Sun e colaboradores [49] analisaram o uso da cepa probiótica *Lactobacillus acidophilus* em uma pesquisa *in vitro* e *in vivo* e constataram que esta possui características benéficas na modulação da microbiota intestinal e, ainda, reduziu os níveis glicêmicos e lipídicos em camundongos obesos.

Na revisão realizada por Oliveira e colaboradores [50], foi constatado que a suplementação de probióticos em indivíduos com obesidade é vantajosa. A obesidade desencadeia um estado inflamatório que altera a composição das bactérias benéficas, como as *Bacteroidetes* (possui características fermentativas, atuando positivamente na modulação do sistema imune intestinal), enquanto aumenta a presença de *Firmicutes* (sua proliferação associa-se ao consumo de calorias em excesso, auxiliando no ganho de peso), que são consideradas obesogênicas. Nesse contexto, a intervenção com probióticos desempenha um papel importante na atenuação dos sintomas sistêmicos da obesidade.

Na meta-análise realizada por Pontes e colaboradores [51] avaliou os efeitos dos probióticos na perda de peso acompanhada de restrição energética concomitante. Embora a perda de peso não tenha sido significativa quando a suplementação de probióticos foi acompanhada de restrição energética, a diminuição do IMC foi observada apenas quando utilizada restrição energética, enquanto a redução da circunferência de cintura e da massa gorda foi significativa com e sem restrição energética. Logo, essas descobertas sugerem que os probióticos podem ter efeitos benéficos também sobre a adiposidade corporal e perda de peso.

No presente estudo, os níveis de colesterol total, de LDL e triglicerídeos foram significativamente reduzidos pela suplementação de probióticos. Estes resultados podem ser parcialmente explicados pela desconjugação dos sais biliares no lúmen intestinal, por meio da atividade da hidrolase dos sais biliares produzida por alguns probióticos. Essa quebra leva a uma menor reabsorção dos sais biliares, promovendo aumento da quantidade necessária de colesterol endógeno para a síntese dos sais biliares [51]. Os probióticos também podem alterar o pH intestinal, a formação de micelas e as vias de transporte do colesterol e/ou lipoproteínas. Considerando que níveis séricos anormais de colesterol são os principais fatores de risco para dislipidemias e doenças cardiovascular, os resultados encontrados em nossa meta-análise apoiam que a suplementação com probióticos poderá auxiliar na redução do risco em indivíduos com sobrepeso e obesidade.

A presente meta-análise teve pontos fortes. Primeiro, a inclusão de sete bases de dados. Segundo a inserção exclusiva de estudos utilizando grupo controle para comparação. Terceiro, os critérios de elegibilidade dos ECR incluídos foram muito semelhantes entre si, incluindo indivíduos com sobrepeso/obesidade e excluindo comorbidades que não fossem associadas a obesidade. Quarto, a avaliação dos estudos pela ferramenta de avaliação *Cochrane Rob 2* mostrou que, para quase todos os domínios, um baixo risco de viés foi a categoria mais frequente. Quinto, a pesquisa teve abrangência de estudos com tempo de pesquisa variados (semanas e meses).

Em conclusão, esta revisão sistemática e meta-análise sugere que a suplementação de probióticos tem um efeito benéfico sobre os parâmetros lipídicos de indivíduos com sobrepeso e obesidade, indicando potencial abordagem clínica complementar. Os probióticos podem ser um importante aliado no tratamento da dislipidemia, em especial na redução do colesterol total, de triglicerídeos e de LDL quando utilizados principalmente em produtos suplementados, como iogurtes ou cápsulas, suplementados com diferentes cepas de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium lactis* e *Streptococcus thermophilus*, e quando consumidos por pelos menos seis semanas, bem como na recuperação da microbiota intestinal devido à sua capacidade de modulação. Além disso, os resultados também indicam a necessidade de continuar pesquisas nessa área, uma vez que as respostas relacionadas aos níveis de HDL ainda não são totalmente satisfatórias e são mecanismos cruciais para a saúde de indivíduos com sobrepeso, obesidade e distúrbios lipídicos.

Referências

- [1] Santos TT, Varavallo MA. A IMPORTÂNCIA DE PROBIÓTICOS PARA O CONTROLE E/OU REESTRUTURAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL. *Revista Científica Do ITPAC* 2011;4:40–9.
- [2] Chen J, He X, Huang J. Diet Effects in Gut Microbiome and Obesity. *J Food Sci* 2014;79. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.12397>.
- [3] Machado DF, Ferreira CLLF, Costa NMB, Oliveira TT. EFEITO DE PROBIÓTICO NA MODULAÇÃO DOS NÍVEIS DE COLESTEROL SÉRICO E NO PESO DO FÍGADO DE RATOS ALIMENTADOS COM DIETA RICA EM COLESTEROL E ÁCIDO CÓLICO. *Ciência e Tecnologia de Alimentos*, Campinas 2003;23:270–5.
- [4] Frota K de MG, Soares NRM, Muniz VR da C, Fontenelle LC, Carvalho CMRG de. Efeito de prebióticos e probióticos na microbiota intestinal e nas alterações metabólicas de indivíduos obesos. *Nutrire* 2015;40:173–87. <https://doi.org/10.4322/2316-7874.55314>.
- [5] Oniszczuk A, Oniszczuk T, Gancarz M, Szymá Nska J, Hamaguchi M. molecules Role of Gut Microbiota, Probiotics and Prebiotics in the Cardiovascular Diseases. *Molecules* 2021;26:1–15. <https://doi.org/10.3390/molecules26>.
- [6] Majewska K, Kręgielska-Narożna M, Jakubowski H, Szulińska M, Bogdański P. The multispecies probiotic effectively reduces homocysteine concentration in obese women: A randomized double-blind placebo-controlled study. *J Clin Med* 2020;9. <https://doi.org/10.3390/jcm9040998>.
- [7] Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, Knauf C, Burcelin RG, Tuohy KM, et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia* 2007;50:2374–83. <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0791-0>.
- [8] Minami J, Iwabuchi N, Tanaka M, Yamauchi K, Xiao J-Z, Abe F, et al. Effects of *Bifidobacterium breve* B-3 on body fat reductions in pre-obese adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Biosci Microbiota Food Health* 2018;37:67–75.
- [9] Kallio KAE, Hätönen KA, Lehto M, Salomaa V, Männistö S, Pussinen PJ. Endotoxemia, nutrition, and cardiometabolic disorders. *Acta Diabetol* 2015;52:395–404. <https://doi.org/10.1007/s00592-014-0662-3>.
- [10] Rahayu ES, Mariyatun M, Manurung NEP, Hasan PN, Therdtatha P, Mishima R, et al. Effect of probiotic *Lactobacillus plantarum* Dad-13 powder consumption on the gut microbiota and intestinal health of overweight adults. *World J Gastroenterol* 2021;126:107–28. <https://doi.org/10.3748/WJG.V27.I1.107>.
- [11] Turnbaugh PJ, Bäckhed F, Fulton L, Gordon JI. Diet-Induced Obesity Is Linked to Marked but Reversible Alterations in the Mouse Distal Gut Microbiome. *Cell Host Microbe* 2008;3:213–23. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2008.02.015>.
- [12] Vourakis M, Mayer G, Rousseau G. The role of gut microbiota on cholesterol metabolism in atherosclerosis. *Int J Mol Sci* 2021;22. <https://doi.org/10.3390/ijms22158074>.
- [13] Hajipoor S, Hekmatdoost A, Rezaei M, Nachvak SM, Alipour M, Eskandari S, et al. The effect of yogurt co-fortified with probiotic and vitamin D on lipid profile,

- anthropometric indices and serum 25-hydroxy vitamin D in obese adult: A Double-Blind Randomized- Controlled Trial. *Food Sci Nutr* 2021;9:303–12. <https://doi.org/10.1002/fsn3.1996>.
- [14] Fathi Y, Ghodrati N, Zibaeenezhad MJ, Faghih S. Kefir drink causes a significant yet similar improvement in serum lipid profile, compared with low-fat milk, in a dairy-rich diet in overweight or obese premenopausal women: A randomized controlled trial. *J Clin Lipidol* 2017;11:136–46. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2016.10.016>.
 - [15] Jia X, Xu W, Zhang L, Li X, Wang R, Wu S. Impact of Gut Microbiota and Microbiota-Related Metabolites on Hyperlipidemia. *Front Cell Infect Microbiol* 2021;11. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.634780>.
 - [16] Higgins J.P.T., Thomas J., Chandler J., Cumpston M., Li T., Page M.J. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.4. Internet 2023.
 - [17] Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., Boutron I., Hoffmann T.C., Mulrow C.D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;29.
 - [18] Ouzzani M., Hammday H., Fedorowicz Z., Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* 2016;5.
 - [19] Sterne J.A.C., Savović J., Page M.J., Elbers R.G., Blencowe N.S., Boutron I. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019;366.
 - [20] Agerholm-Larsen L, Raben A, Haulrik N, Hansen AS, Manders M, Astrup A. Effect of 8 week intake of probiotic milk products on risk factors for cardiovascular diseases. *Eur J Clin Nutr* 2000;54:288–97.
 - [21] Rajkumar H, Mahmood N, Kumar M, Varikuti SR, Challa HR, Myakala SP. Effect of probiotic (VSL#3) and omega-3 on lipid profile, insulin sensitivity, inflammatory markers, and gut colonization in overweight adults: A randomized, controlled trial. *Mediators Inflamm* 2014;2014. <https://doi.org/10.1155/2014/348959>.
 - [22] Ivey KL, Hodgson JM, Kerr DA, Thompson PL, Stojceski B, Prince RL. The effect of yoghurt and its probiotics on blood pressure and serum lipid profile; a randomised controlled trial. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2015;25:46–51. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2014.07.012>.
 - [23] Brahe LK, Le Chatelier E, Prifti E, Pons N, Kennedy S, Blædel T, et al. Dietary modulation of the gut microbiota - A randomised controlled trial in obese postmenopausal women. *British Journal of Nutrition* 2015;114:406–17. <https://doi.org/10.1017/S0007114515001786>.
 - [24] Madjd A, Taylor MA, Mousavi N, Delavari A, Malekzadeh R, Macdonald IA, et al. Comparison of the effect of daily consumption of probiotic compared with low-fat conventional yogurt on weight loss in healthy obese women following an energy-restricted diet: A randomized controlled trial. *American Journal of Clinical Nutrition* 2016;103:323–9. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.120170>.
 - [25] Tajabadi-Ebrahimi M, Sharifi N, Farrokhian A, Raygan F, Karamali F, Razzaghi R, et al. A randomized controlled clinical trial investigating the effect of synbiotic administration on markers of insulin metabolism and lipid profiles in overweight type 2 diabetic patients with coronary heart disease. *Experimental and Clinical*

- Endocrinology and Diabetes 2017;125:21–7. <https://doi.org/10.1055/s-0042-105441>.
- [26] Naito E, Yoshida Y, Kunihiro S, Makino K, Kasahara K, Kounoshi Y, et al. Effect of *Lactobacillus casei* strain Shirota-fermented milk on metabolic abnormalities in obese prediabetic Japanese men: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Biosci Microbiota Food Health* 2018;37:9–18.
 - [27] Mohammadi-Sartang M, Bellissimo N, Totosy de Zepetnek JO, Brett NR, Mazloomi SM, Fararouie M, et al. The effect of daily fortified yogurt consumption on weight loss in adults with metabolic syndrome: A 10-week randomized controlled trial. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2018;28:565–74. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2018.03.001>.
 - [28] Kim J, Yun JM, Kim MK, Kwon O, Cho B. *Lactobacillus gasseri* BNR17 Supplementation Reduces the Visceral Fat Accumulation and Waist Circumference in Obese Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Med Food* 2018;21:454–61. <https://doi.org/10.1089/jmf.2017.3937>.
 - [29] Szulińska M, Łoniewski I, van Hemert S, Sobieska M, Bogdański P. 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* 2018;10. <https://doi.org/10.3390/nu10060773>.
 - [30] Krumbeck JA, Rasmussen HE, Hutkins RW, Clarke J, Shawron K, Keshavarzian A, et al. Probiotic *Bifidobacterium* strains and galactooligosaccharides improve intestinal barrier function in obese adults but show no synergism when used together as synbiotics. *Microbiome* 2018;6. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0494-4>.
 - [31] Angelino D, Martina A, Rosi A, Veronesi L, Antonini M, Mennella I, et al. Glucose- And Lipid-Related Biomarkers Are Affected in Healthy Obese or Hyperglycemic Adults Consuming a Whole-Grain Pasta Enriched in Prebiotics and Probiotics: A 12-Week Randomized Controlled Trial. *Journal of Nutrition* 2019;149:1714–23. <https://doi.org/10.1093/jn/nxz071>.
 - [32] Hadi A, Sepandi M, Marx W, Moradi S, Parastouei K. Clinical and psychological responses to synbiotic supplementation in obese or overweight adults: A randomized clinical trial. *Complement Ther Med* 2019;47. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.102216>.
 - [33] Culpepper T, Rowe CC, Rusch CT, Burns AM, Federico AP, Girard SA, et al. Three probiotic strains exert different effects on plasma bile acid profiles in healthy obese adults: Randomised, double-blind placebo-controlled crossover study. *Benef Microbes* 2019;10:497–509. <https://doi.org/10.3920/BM2018.0151>.
 - [34] Hibberd AA, Yde CC, Ziegler ML, Honoré AH, Saarinen MT, Lahtinen S, et al. Probiotic or synbiotic alters the gut microbiota and metabolism in a randomised controlled trial of weight management in overweight adults. *Benef Microbes* 2019;10:121–35. <https://doi.org/10.3920/BM2018.0028>.
 - [35] Michael DR, Jack AA, Masetti G, Davies TS, Loxley KE, Kerry-Smith J, et al. A randomised controlled study shows supplementation of overweight and obese

- adults with lactobacilli and bifidobacteria reduces bodyweight and improves well-being. *Sci Rep* 2020;10. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60991-7>.
- [36] Razmpoosh E, Zare S, Fallahzadeh H, Safi S, Nadjarzadeh A. Effect of a low energy diet, containing a high protein, probiotic condensed yogurt, on biochemical and anthropometric measurements among women with overweight/obesity: A randomised controlled trial. *Clin Nutr ESPEN* 2020;35:194–200. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2019.10.001>.
 - [37] Lim S, Moon JH, Shin CM, Jeong D, Kim B. Effect of *Lactobacillus sakei*, a probiotic derived from kimchi, on body fat in Koreans with obesity: A randomized controlled study. *Endocrinology and Metabolism* 2020;35:425–34. <https://doi.org/10.3803/EnM.2020.35.2.425>.
 - [38] Pražnikar ZJ, Kenig S, Vardjan T, Bizjak MČ, Petelin A. Effects of kefir or milk supplementation on zonulin in overweight subjects. *J Dairy Sci* 2020;103:3961–70. <https://doi.org/10.3168/jds.2019-17696>.
 - [39] Chaiyasut C, Sivamaruthi BS, Kesika P, Khongtan S, Khampithum N, Thangaleela S, et al. Synbiotic supplementation improves obesity index and metabolic biomarkers in Thai obese adults: A randomized clinical trial. *Foods* 2021;10. <https://doi.org/10.3390/foods10071580>.
 - [40] Toshimitsu T, Gotou A, Sashihara T, Furuichi K, Hachimura S, Shioya N, et al. Ingesting Yogurt Containing *Lactobacillus plantarum* OLL2712 Reduces Abdominal Fat Accumulation and Chronic Inflammation in Overweight Adults in a Randomized Placebo-Controlled Trial. *Nutrition in Health and Disease* 2021;5:1–11.
 - [41] Sohn M, Jung H, Lee WS, Kim TH, Lim S. Effect of *Lactobacillus plantarum* LMT1-48 on Body Fat in Overweight Subjects: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Diabetes Metab J* 2023;47:92–103. <https://doi.org/10.4093/dmj.2021.0370>.
 - [42] Mo SJ, Lee K, Hong HJ, Hong DK, Jung SH, Park SD, et al. Effects of *Lactobacillus curvatus* HY7601 and *Lactobacillus plantarum* KY1032 on Overweight and the Gut Microbiota in Humans: Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Nutrients* 2022;14. <https://doi.org/10.3390/nu14122484>.
 - [43] Kong LR, Lin HY, Hsiao MS, Wang SC. Synbiotic Supplementation Facilitates Weight Loss, Improves Lipid Profile and Gut Health in Overweight and Obese Subjects. *Int J Probiotics Prebiotics* 2022;17:53–9. <https://doi.org/10.37290/ijpp2641-7197.17:53-59>.
 - [44] Orak Yİ, Bulduk S, Baştamir M. The Effect of Probiotic Use on Some Blood Parameters in Overweight and Obese Women Who Follow a Weight-Loss Diet. *Progress in Nutrition* 2022;24. <https://doi.org/10.23751/pn.v24i3.13113>.
 - [45] Mo R, Zhang X, Yang Y. Effect of probiotics on lipid profiles in hypercholesterolaemic adults: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Med Clin (Barc)* 2019;152:473–81. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2018.09.007>.
 - [46] Gadelha CJMU, Bezerra AN. Effects of probiotics on the lipid profile: Systematic review. *J Vasc Bras* 2019;18. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.180124>.

- [47] Wang L, Guo MJ, Gao Q, Yang JF, Yang L, Pang XL, et al. The effects of probiotics on total cholesterol. *Medicine (United States)* 2018;97. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000009679>.
- [48] Santos IRO, Albuquerque CAR, Menezes GBL, Ferreira AJF. Efeitos dos probióticos nas dislipidemias: a scoping review. *Brazilian Journal of Development* 2019;5:27672–87. <https://doi.org/10.34117/bjdv5n11-365>.
- [49] Sun Q, Zhang Y, Li Z, Yan H, Li J, Wan X. Mechanism analysis of improved glucose homeostasis and cholesterol metabolism in high-fat-induced obese mice treated with: La -SJLH001 via transcriptomics and culturomics. *Food Funct* 2019;10:3556–66. <https://doi.org/10.1039/c9fo00205g>.
- [50] Santos Oliveira K, Angélica M, Oliveira F, Trindade De Oliveira M, Farias L, Cruz S. Artigo de Revisão. *Saúde Unifan* 2022;2:64–79.
- [51] Pontes KS da S, Guedes MR, Cunha MR da, Mattos S de S, Barreto Silva MI, 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. *Clinical Nutrition* 2021;40:4915–31. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.06.023>.

Material suplementar

Tabela 3. Material suplementar com os estudos excluídos (n=11).

	Reports excluded	Reason
Non-randomized	Impact of probiotic supplementation in a patient with type 2 diabetes on glycemic and lipid profile	Non-randomized studies do not meet the inclusion criteria
Conference abstract	Effect of 3 probiotic strains on bile acids and glucose metabolism in healthy adults: a randomized, double-blind placebo-controlled crossover study	Conference abstract does not meet the inclusion criteria
Wrong population	A low glycemic index, energy-restricted diet but not Lactobacillus rhamnosus supplementation changes fecal short-chain fatty acid and serum lipid concentrations in women with overweight or obesity and polycystic ovary syndrome	Polycystic ovary syndrome does not meet the inclusion criteria
Wrong population	The efficacy of probiotics supplementation on the lipid profiles of obese adolescents: a randomized trial	Adolescents do not meet the inclusion criteria
Wrong population	Synbiotic supplementation improves metabolic factors and obesity values in women with polycystic ovary syndrome independent of affecting apelin levels: a randomized double-blind placebo - controlled clinical trial	Polycystic ovary syndrome does not meet the inclusion criteria
Wrong population	The usefulness of probiotic administration in obese children with nonalcoholic fatty liver disease	Children with NAFLD do not meet the inclusion criteria

Wrong population	Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of a Multispecies Probiotic Mixture in Nonalcoholic Fatty Liver Disease	People with NAFLD do not meet the inclusion criteria
Wrong intervention	Whole-grain wheat consumption reduces inflammation in a randomized controlled trial on overweight and obese subjects with unhealthy dietary and lifestyle behaviors: role of polyphenols bound to cereal dietary fiber	Whole-grain wheat does not meet the inclusion criteria
No control group	Prebiotics and probiotics consumption in relation to metabolic syndrome markers in university students	Studies without a control group do not meet the inclusion criteria
Missing data	Beneficial effects of Bifidobacterium lactis on lipid profile and cytokines in patients with metabolic syndrome: A randomized trial. Effects of probiotics on metabolic syndrome	Does not present mean $\pm$ SD and is impossible to calculate
Missing data	Effect of fragmented Lactobacillus amylovorus CP1563 on lipid metabolism in overweight and mildly obese individuals: a randomized controlled trial	Does not present mean $\pm$ SD and is impossible to calculate