

Uso de probióticos na redução da inflamação causada pela síndrome metabólica: uma revisão integrativa

The use of probiotics in reducing inflammation caused by metabolic syndrome: an integrative review

Uso de probióticos en la reducción de la inflamación causada por el síndrome metabólico: una revisión integradora

Recebido: 07/10/2022 | Revisado: 19/10/2022 | Aceitado: 21/10/2022 | Publicado: 26/10/2022

Michel Patrik de Sousa Arruda

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6289-8739>

Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida, Brasil

E-mail: michel_arruda@hotmail.com

Mateus Bueno de Pinho Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4861-7275>

Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida, Brasil

E-mail: mateuspinho326@gmail.com

Irineu Rasera Jr

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6300-2319>

Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida, Brasil

E-mail: irineu.junior@fesar.edu.br

Resumo

A Síndrome Metabólica (SM) representa uma condição de estado pró-trombótico e pró-inflamatório caracterizado por aumento da atividade inflamatória das citocinas. Processos de disbiose têm sido associados à obesidade, presente na SM, por isso, o uso de probióticos vem sendo considerado como alternativa às abordagens tradicionais de perda de peso e dieta hipocalórica desde que consumidos em quantidade adequada. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, cuja questão norteadora “O uso de probióticos reduz a inflamação gerada pela síndrome metabólica?” induziu as pesquisas realizadas nas bases de dados: SCIELO, BVS, PUBMED e Science Direct. Foram utilizados os descritores “inflammation”, “probiotic”, “metabolic syndrome” e “insulin resistance”. Realizou-se a análise dos artigos através do modelo PRISMA, sendo incluídos, na amostra final, 8 artigos para a revisão. Todos os estudos incluídos foram publicados no ano de 2017 a 2022 em inglês. O efeito probiótico no peso corporal é dependente de uma série de fatores, como as espécies e cepas dos microrganismos e do tempo de administração do probiótico. Alguns deles têm sido bastante utilizados em pacientes com SM para reduzir o estado inflamatório do organismo, atuando, principalmente, na redução do peso corporal, IMC, circunferências da cintura e do quadril, pressão arterial sistólica e diastólica. Além disso, houve redução de marcadores pró-inflamatórios, como interleucina 5 e proteína C reativa com o uso de probióticos. Esses achados justificam a necessidade de pesquisas multicêntricas, com uma população heterogênea a ser analisada a fim de determinar, com precisão, os efeitos terapêuticos dos probióticos na redução de marcadores inflamatórios e fatores de risco cardiometabólicos em pacientes com SM.

Palavras-chave: Mediadores da inflamação; Probióticos; Síndrome metabólica.

Abstract

The Metabolic Syndrome (MS) represents a condition of pro-thrombotic and pro-inflammatory state characterized by increased inflammatory activity of cytokines. Dysbiosis processes have been associated with obesity, present in MS, so the use of probiotics has been considered as an alternative to traditional approaches to weight loss and a low-calorie diet, provided they are consumed in adequate amounts. This is an integrative literature review, whose guiding question “Does the use of probiotics reduce the inflammation generated by the metabolic syndrome?” induced the research carried out in the databases: SCIELO, VHL, PUBMED and Science Direct. The descriptors “inflammation”, “probiotic”, “metabolic syndrome” and “insulin resistance” were used. The articles were analyzed using the PRISMA model, and 8 articles were included in the final sample for review. All included studies were published in the year 2017 to 2022 in English. The probiotic effect on body weight is dependent on a number of factors, such as the species and strains of microorganisms and the time of administration of the probiotic. Some of them have been widely used in patients with MS to reduce the inflammatory state of the body, acting mainly in reducing body weight, BMI, waist and hip circumferences, systolic and diastolic blood pressure. In addition, there was a reduction in pro-inflammatory markers such as interleukin 5 and C-reactive protein with the use of probiotics. These findings justify the need for

multicentric research, with a heterogeneous population to be analyzed in order to accurately determine the therapeutic effects of probiotics in reducing inflammatory markers and cardiometabolic risk factors in patients with MS.

Keywords: Inflammation mediators; Metabolic syndrome; Probiotics.

Resumen

El Síndrome Metabólico (SM) representa una condición de estado pro-trombótico y pro-inflamatorio caracterizado por aumento de la actividad inflamatoria de las citoquinas. Los procesos de disbiosis se han asociado a la obesidad, presente en la EM, por lo que se ha considerado el uso de probióticos como una alternativa a los enfoques tradicionales de pérdida de peso y dieta hipocalórica, siempre que se consuman en cantidades adecuadas. Se trata de una revisión integrativa de la literatura, cuya pregunta orientadora “¿El uso de probióticos reduce la inflamación generada por el síndrome metabólico?” indujo la investigación realizada en las bases de datos: SCIELO, BVS, PUBMED y Science Direct. Se utilizaron los descriptores “inflamación”, “probiótico”, “síndrome metabólico” y “resistencia a la insulina”. Los artículos se analizaron mediante el modelo PRISMA y 8 artículos se incluyeron en la muestra final para su revisión. Todos los estudios incluidos se publicaron en el año 2017 a 2022 en inglés. El efecto probiótico sobre el peso corporal depende de una serie de factores, como la especie y las cepas de microorganismos y el momento de administración del probiótico. Algunos de ellos han sido ampliamente utilizados en pacientes con EM para reducir el estado inflamatorio del organismo, actuando principalmente en la reducción del peso corporal, el IMC, las circunferencias de cintura y cadera, la presión arterial sistólica y diastólica. Además, hubo una reducción de los marcadores proinflamatorios como la interleucina 5 y la proteína C reactiva con el uso de probióticos. Estos hallazgos justifican la necesidad de una investigación multicéntrica, con una población heterogénea a analizar para determinar con precisión los efectos terapéuticos de los probióticos en la reducción de los marcadores inflamatorios y los factores de riesgo cardiometabólico en pacientes con EM.

Palabras clave: Mediadores de inflamación; Síndrome metabólico; Probióticos.

1. Introdução

A Síndrome Metabólica (SM) é um transtorno complexo representado por um grupo de fatores de risco cardiovascular, usualmente relacionados a anormalidades metabólicas que incluem hipertensão, obesidade central e abdominal, resistência insulínica e dislipidemia aterogênica. É um estado pró-trombótico e pró-inflamatório caracterizado por aumento da atividade inflamatória das citocinas (McCracken; et al., 2017; Negrão et al., 2005; Rochlani, 2017).

Entende-se que exista uma correlação entre a inflamação e as alterações observadas na resistência insulínica que podem causar danos vasculares, indicando que estes efeitos possam estar relacionados à disfunção endotelial associada a um estado pró-trombótico. Assim, a SM leva à ativação endotelial e à resistência insulínica, gerando inflamação metabólica crônica de baixo nível. Como consequência, observa-se um estado pró-trombótico e a ocorrência de estresse oxidativo de baixo grau. Os sinais pró-inflamatórios no endotélio possuem forte ligação com a resistência insulínica, influenciando as deficiências cardiovasculares e metabólicas (Grandl; Wolfrum, 2017).

A terapia primária para o controle da SM consiste na modificação agressiva do estilo de vida, com foco na redução de peso e aumento da atividade física. Propõe-se a inserção de uma dieta que auxilie na redução do peso, tendo por objetivo a melhora da sensibilidade à insulina. Nesse sentido, a dieta do mediterrâneo tem se mostrado eficaz na redução da inflamação causada pela SM. No que tange aos exercícios físicos, a recomendação é um padrão mínimo diário de 30 minutos de atividade física moderada (Meigs, 2021).

Processos de disbiose têm sido associados à obesidade, estados de subnutrição, doença inflamatória intestinal e até desordens neurológicas. Para isso, o uso de probióticos, que são microrganismos vivos, vem sendo considerado como alternativa às abordagens tradicionais de perda de peso e dieta hipocalórica desde que consumidos em quantidade adequada. Dentre os microrganismos mais utilizados como probióticos estão as bifidobactérias e os lactobacilos, associados a outros cocos gram-positivos e leveduras (Brancher, 2014).

O receptor de interleucina TLR5 é uma proteína que atua na modulação da resposta imunológica. A interação entre a microbiota intestinal e o TLR5 é importante, pois na deficiência dessa associação ocorre o início da cascata inflamatória com transcrição de citocinas e outros mediadores inflamatórios. Logo, o desenvolvimento da SM está intrinsecamente associado à

desregulação do sistema imune inato. Além disso, segundo Nunes e Garrido (2018), a restrição alimentar pode impedir a obesidade, mas não a resistência insulínica em estudos com camundongos deficientes em TLR5.

Diante dos benefícios e da viabilidade terapêutica do uso de probióticos o presente estudo tem por foco realizar uma análise da redução da inflamação gerada pela SM mediante o uso de probióticos.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, sendo responsável por sintetizar e selecionar os estudos de forma rigorosa, com avaliação crítica, busca e síntese de evidências, identificando, analisando e sintetizando os resultados dos estudos, com objetivo final a construção de conhecimento e de uma intervenção concreta, gerando impacto para que haja um desenvolvimento social e um pensamento crítico (Souza; et al., 2010).

Ao observar a problemática desenvolvida no projeto de pesquisa, foi formulada uma questão norteadora, a qual contou com a escolha correta de palavras fundamentais para a pesquisa e para a localização de estudos primários encontrados nas bases de dados, sendo essa questão: “O uso de probióticos reduz a inflamação gerada pela síndrome metabólica?” As pesquisas foram realizadas nas seguintes bases de dados: Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), National Library of Medicine - National Institutes of Health (PUBMED) e Science Direct.

Ao realizar uma consulta no Descritores em Ciências da Saúde (DECS) e no Medical Subject Headings (MESH), foram definidos os descritores e palavras-chave. Para a pesquisa nas plataformas foi utilizado o operador booleano “and” e utilizou-se o filtro (2017-2022) em todas as buscas. Além disso, foram selecionados artigos em espanhol, inglês e português. A Figura 1 apresenta os descritores aplicados nesse artigo, a fim de sintetizar o formato da busca.

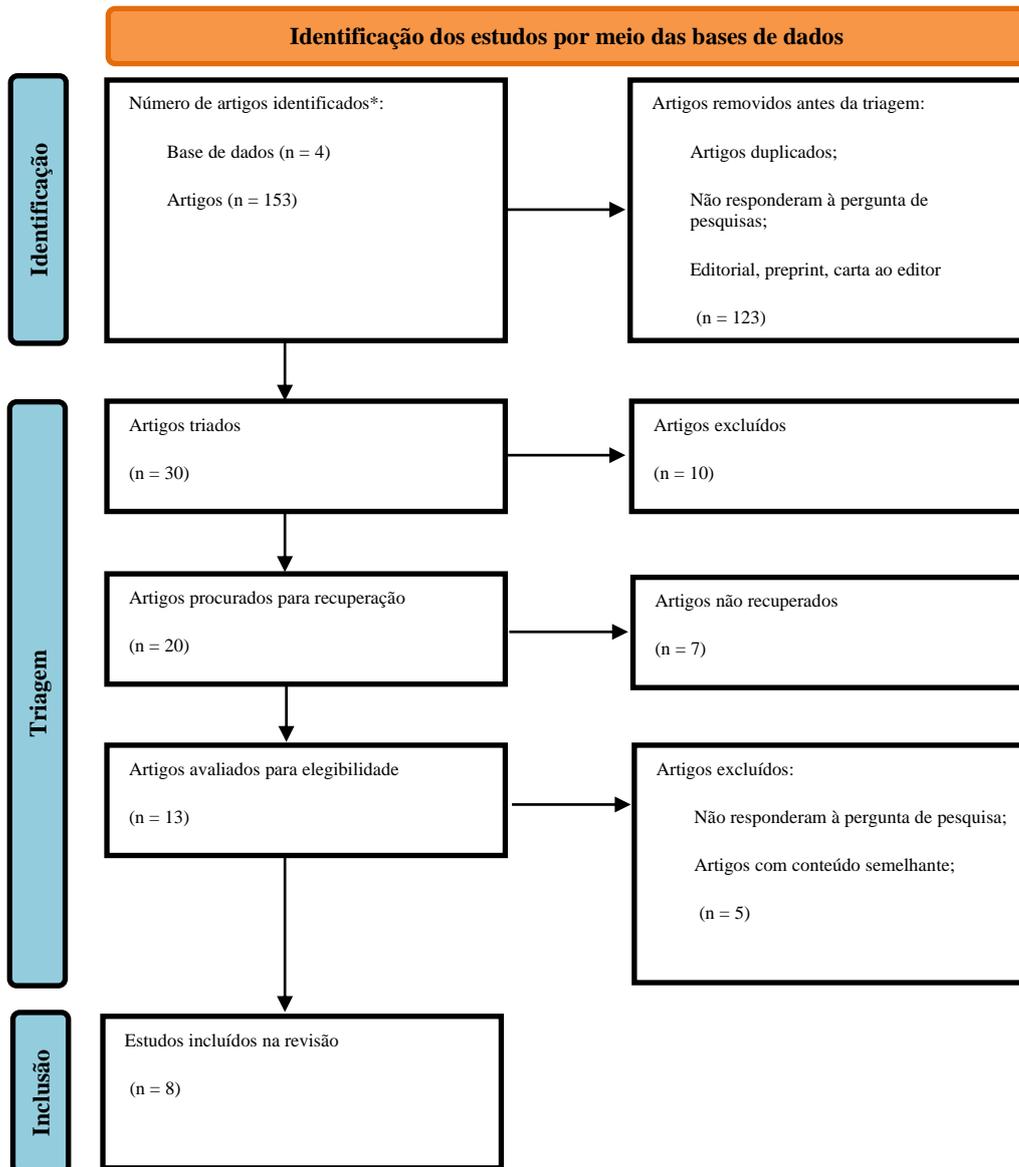
A partir da seleção dos descritores, foi realizado um cruzamento entre eles, conforme a Figura 1, após essa etapa, foram lidos os títulos e resumos dos artigos encontrados no primeiro filtro. A triagem contou com os seguintes critérios de inclusão: responder à pergunta alvo, acesso on-line aberto, estar escrito em português, inglês ou espanhol, foram utilizados artigos publicados nos últimos 5 anos, analisando-se título, volume, número, local de realização do estudo, método e tipo de estudo. Após essa análise, foram excluídas as publicações que não condiziam com os critérios de inclusão já citados, os artigos de dupla publicação e os dos tipos revisão narrativa e integrativa, preprint, editoriais, pre-proof e carta ao editor. Após o primeiro processo de exclusão, foram lidos de forma completa os textos dos artigos selecionados. Um segundo processo excluiu artigos que não responderam à pergunta da pesquisa, com conteúdo semelhante entre os artigos e estudos incompletos, representados na Figura 2.

Figura 1 - Cruzamento dos descritores utilizados nas bases de dados.

CRUZAMENTO DOS DESCRITORES
"Inflammation" AND "Probiotic" AND "Metabolic Syndrome"
"Insulin resistance" AND "Probiotics" AND "Metabolic Syndrome"
"Insulin resistance" AND "Probiotics"
“Inflamação” AND “probióticos”

Fonte: Autores (2022).

Figura 2 - Modelo PRISMA para identificação dos estudos por meio das bases de dados.



Fonte: Autores (2022).

3. Resultados

Para a seleção dos 8 estudos primários, como demonstrado no Quadro 1, foram considerados os resultados obtidos de cada um, sendo extraídos informações sobre título, autores, ano, país, tipo de estudo e metodologia dos artigos escolhidos para a revisão integrativa. Todos os estudos incluídos foram publicados no ano de 2017 a 2022 em inglês. A pesquisa foi realizada por meio de uma revisão de estudos publicados sobre os benefícios do uso de probióticos na redução da inflamação, realizando uma associação com a SM e outros estados inflamatórios. Ao realizar a análise do conteúdo das publicações, quatro categorias temáticas foram elencadas: 1) Benefícios dos probióticos e principais tipos; 2) Efeito dos probióticos e simbióticos sobre os marcadores inflamatórios; 3) Impacto do uso de probióticos relacionado à obesidade; 4) Uso de probióticos relacionado ao metabolismo lipídico e diabetes mellitus.

Quadro 1 - Artigos escolhidos para a revisão integrativa após análise.

TÍTULO	AUTORES	ANO	TIPO DE ESTUDO	METODOLOGIA
Evaluation of the effects of probiotic yoghurt on inflammation and cardiometabolic risk factors in subjects with metabolic syndrome: A randomized controlled trial	Rezazadeh et al.	2020	Ensaio clínico randomizado	Este estudo randomizado e duplo cego foi realizado em 44 indivíduos com SM. Os participantes foram aleatoriamente designados para receber 300 g de iogurte regular diariamente ou 300 g de iogurte probiótico por 8 semanas.
Effect of probiotic and synbiotic supplementation on inflammatory markers in health and disease status: A systematic review and meta-analysis of clinical trials.	Kazemi et al.	2019	Revisão sistemática e metanálise	As bases de dados PubMed, SCOPUS e Web of Science foram pesquisadas. Todos os ensaios clínicos que investigaram o efeito da administração oral de probiótico ou simbiótico em marcadores inflamatórios (proteína C reativa (PCR), interleucina (IL) 1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, fator de necrose tumoral (TNF) α , interferon (IFN) γ e fator de crescimento transformador (TGF) β) por mais de uma semana com grupos de controle simultâneos foram incluídos. Cento e sessenta e sete publicações foram analisadas.
Lactobacillus reuteri V3401 Reduces Inflammatory biomarkers and Modifies the Gastrointestinal Microbiome in Adults with Metabolic Syndrome: The PROSIR Study.	Tenorio-Jiménez et al.	2019	Ensaio clínico randomizado	Avaliou-se os efeitos de <i>L. reuteri</i> V3401 juntamente com recomendações de estilo de vida saudável em pacientes adultos com MetS através de um ensaio clínico randomizado previamente realizado
Impact of bacterial probiotics on obesity, diabetes and non-alcoholic fatty liver disease related variables: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials	Koutnikova et al.	2019	Revisão sistemática e metanálise	Revisar sistematicamente o efeito da ingestão oral de probióticos bacterianos em 15 variáveis relacionadas à obesidade, diabetes e doença hepática gordurosa não alcoólica.
The Effects of Synbiotic Supplementation on Body Mass Index, Metabolic and Inflammatory Biomarkers, and Appetite in Patients with Metabolic Syndrome: A Triple-Blind Randomized Controlled Trial.	Rabiei et al.	2019	Estudo controlado randomizado triplo-cego	Neste ensaio clínico triplo-cego, 46 pacientes iranianos com SM, de ambos os sexos, com idades entre 25-70 anos, que preencheram os critérios de inclusão, foram categorizados aleatoriamente para receber o simbiótico ou uma cápsula de placebo, duas vezes ao dia durante três meses, mais uma dieta para perda de peso usando amostragem aleatória estratificada com base no índice de massa corporal (IMC).
Impact of a short-term synbiotic supplementation on metabolic syndrome and systemic inflammation in elderly patients: a randomized placebo-controlled clinical trial.	Cícero et al.,	2021	Ensaio clínico randomizado controlado	Após 14 dias de padronização da dieta e atividade física, 60 idosos foram randomizados para tratamento com fórmula simbiótica de <i>Lactobacillus plantarum</i> PBS067, <i>Lactobacillus acidophilus</i> PBS066 e <i>Lactobacillus reuteri</i> PBS072 com prebióticos ativos ou placebo.

Serum metabolite profiling yields insights into health promoting effect of <i>A. muciniphila</i> in human volunteers with a metabolic syndrome	Depommier et al.	2021	Ensaio clínico randomizado	Neste estudo de intervenção controlado por placebo realizado em indivíduos virgens de tratamento com pré-diabetes ou síndrome metabólica, mostra-se os efeitos da administração de <i>A. muciniphila</i> . Para cada metabólito, medimos o efeito da intervenção por grupo, calculando o valor diferencial médio entre os dois momentos principais, ou seja, antes e após 3 meses de suplementação com a bactéria ou placebo (ou seja, T0 e T3).
Probiotic reduces bacterial translocation in type 2 diabetes mellitus: A randomised controlled study	Sato et al.	2017	Ensaio clínico randomizado	Dos 70 pacientes recrutados neste estudo, 35 foram designados para o grupo probiótico e 35 para o grupo controle. No grupo probiótico, 35 pacientes completaram a intervenção de 16 semanas, mas um paciente foi excluído da análise final devido ao aparecimento de enterite aguda. No grupo controle, 34 pacientes completaram o estudo de 16 semanas, enquanto um recusou a participação após a randomização.

Fonte: Autores (2022).

Os probióticos são micro-organismos que quando administrados nas quantidades adequadas produzem diversos efeitos benéficos para o ser humano, desde a modulação da microbiota intestinal à modulação do sistema imunológico. Os probióticos mais utilizados pertencem ao gênero *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, dentre eles se destacam o *Lactobacillus reuteri* (*L. reuteri*) V3401 apresentando viabilidade para atuação na redução da absorção do colesterol, e *Akkermansia muciniphila* (*A. muciniphila*) associada à baixa modulação do caproato e 2-metilbutirilglicina, relacionados de forma direta com o diabetes tipo 2, a doença inflamatória intestinal, artrite reumatoide ou cirrose induzida pelo vírus hepatite B (Depommier et al., 2021; Tenório-Jiménez et al., 2019).

Segundo Kazemi et al. (2020), a suplementação com probióticos reduziu os níveis séricos de PCR em pacientes saudáveis, com distúrbios metabólicos e artrite, apresentando maior efeito em indivíduos com doença inflamatória intestinal (DII). Os probióticos podem auxiliar na redução do TNF-alfa em indivíduos com cirrose hepática, doença hepática gordurosa não alcoólica e na DII. Os efeitos dos probióticos não alteraram significativamente as citocinas IL-4, IL-8, IL-12 e TGF- β em indivíduos saudáveis, no entanto houve aumento no IFN- γ sérico. A redução das citocinas pró-inflamatórias IL-1 β , IL-8, TNF- α , e aumento das citocinas anti-inflamatórias IL-10 e IL-4 foi maior quando essas citocinas foram medidas em células polimorfonucleares circulantes do que no soro.

Os probióticos podem ser utilizados como complemento às abordagens tradicionais de perda de peso, dieta hipocalórica e atividade física. Verificou-se que a perda mais significativa foi identificada na população com sobrepeso, sendo de aproximadamente 0,94 kg. Além disso, podem ser observados também efeitos na redução da circunferência abdominal e massa de gordura corporal, ocorrendo uma melhor distribuição da gordura. A obesidade é uma doença inflamatória sistêmica crônica em que ocorre disbiose microbiana intestinal grave e os indivíduos podem ser resistentes a probióticos ou exigir administração de longo prazo. Não foram encontrados dados estatísticos significativos nessa população relacionados à perda de peso, porém por ser fator de risco para SM, os pacientes obesos se beneficiam do tratamento com probióticos para melhora dos fatores associados (Koutnikova et al., 2019).

O *Lactobacillus reuteri* (*L. reuteri*) V3401 é responsável pela redução da absorção de colesterol pelas células epiteliais intestinais, ocorrendo por meio do aumento de uma atividade lítica induzida por esse micro-organismo. Além disso, o uso de probióticos pode auxiliar na redução da glicemia por meio da redução da translocação bacteriana para o sangue, uma das responsáveis pela resistência insulínica. Os ácidos graxos de cadeia curta formados a partir da fermentação da fibra dietética

pela microbiota intestinal foram associados à secreção de incretina, gliconeogênese intestinal, sensibilidade à insulina em adipócitos e secreção de insulina através da ativação do nervo parassimpático (Sato et al., 2017; Tenório-Jiménez, 2019).

4. Discussão

Alguns probióticos têm sido bastante utilizados em pacientes com SM para reduzir o estado inflamatório do organismo, atuando, principalmente, na redução do peso corporal, IMC, circunferências da cintura e do quadril, pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD). Além disso, houve redução de marcadores pró-inflamatórios, a exemplo da interleucina 6 (IL-6) e proteína C reativa (PCR). O efeito sobre o peso corporal é dependente de uma série de fatores, como as espécies e cepas dos microrganismos e do tempo de administração do probiótico, no entanto os resultados não apresentaram perda de peso significativa associada ao uso dos probióticos, apresentando uma perda de aproximadamente 0,94 kg na população com sobrepeso (Rabiei et al., 2018; Rezazadeh et al., 2020).

É importante destacar a correlação da idade com a redução dos marcadores inflamatórios durante o uso de probióticos. Uma diminuição de IL-6 foi observada em indivíduos com idade menor de 49 anos do que naqueles com idade superior. Além disso, há uma associação inversa entre PCR e IL-10 com a idade e uma associação direta entre IL-12 e idade. Embora contraditório, em pacientes idosos o uso de probióticos contendo *L. plantarum*, *L. acidophilus* e *L. reuteri* em um período de 8 meses é capaz de reduzir os parâmetros previamente observados, além de também reduzir consideravelmente os níveis de glicemia de jejum e triglicerídeos. Essa combinação probiótica exerce um efeito anti-inflamatório significativo ao reduzir os níveis séricos de hsCRP e TNF- α . Todavia, a redução de citocinas pró-inflamatórias não foi observada de maneira relevante em demais estudos com outras formulações probióticas aplicados em populações de faixa etária diferentes (Cicero et al., 2021; Kazemi et al., 2019; Rabiei et al., 2018; Sato et al., 2017; Tenorio-Jiménez et al., 2019).

Os probióticos são mais eficazes na redução da inflamação em indivíduos obesos e com sobrepeso do que em indivíduos dentro dos padrões normais de peso, havendo uma maior redução da PCR nos indivíduos com IMC maior que 25kg/m² do que naqueles com menos de 25kg/m². Partindo, então, da relação entre marcadores pró-inflamatórios com o peso corporal, existe uma associação inversa entre IL-8 e IMC e uma associação direta entre IL-10 e IMC. Ainda, os probióticos podem aumentar os valores de peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) e peptídeo YY (PYY), ambos neurotransmissores anorexígenos, que levam à perda de peso através do aumento da sensação de saciedade (Kazemi et al., 2019; Rabiei et al., 2018).

A ação dos probióticos reduz a resistência à insulina por diversos mecanismos. Um deles se dá através da redução significativa de alanina e arginina — aminoácidos altamente correlacionados com a insulina — por meio da administração de probiótico contendo *Akkermansia muciniphila*. Não obstante, a suplementação simbiótica associada à perda de peso através de dieta leva à diminuição da absorção de glicose, consumo de glicose como fonte primária de energia, redução da adiposidade, alteração da permeabilidade intestinal, redução da sinalização inflamatória e regulação positiva da expressão de proglucagons (Depommier et al., 2021; Rezazadeh et al., 2020; Rabiei et al., 2018).

Ao se reduzir os componentes da SM, como hipertrigliceridemia, glicemia de jejum aumentada e aumento da circunferência da cintura, os probióticos também reduzem a atividade das enzimas hepáticas em indivíduos com inflamação hepática. Logo, marcadores inflamatórios, como o TNF- α e IL-6, se encontrarão em baixos níveis em pacientes com esteatose hepática e cirrose após o uso de probióticos por um determinado tempo. Este último marcador, induz resistência à insulina tanto no fígado quanto nos adipócitos por meio da redução da fosforilação do substrato do receptor de insulina (Kazemi et al., 2019; Koutnikova et al., 2019; Tenório-Jiménez et al., 2018).

5. Conclusão

Embora ainda existam poucos estudos disponíveis, compreende-se que os probióticos são capazes de reduzir os parâmetros físicos (p. ex. IMC) e bioquímicos (p. ex. PCR) correspondentes aos fatores de risco metabólicos, presentes em indivíduos com SM, através da redução de citocinas pró-inflamatórias e da resistência insulínica. No entanto, é preciso considerar as características dos pacientes e seu estado de saúde, o tempo de tratamento e o tipo de microrganismo presente na formulação probiótica a ser utilizada.

Esses achados justificam a necessidade de pesquisas multicêntricas, com uma população heterogênea a ser analisada a fim de determinar, com precisão, os efeitos terapêuticos dos probióticos na redução de marcadores inflamatórios e fatores de risco cardiometabólicos em pacientes com SM.

Referências

- Andriani, N., Quessada, L., Quessada, L., Camporeze, B., Soffiatti, F., & Guastalli, G. (2018). Inter-Relação Entre Microbiota Intestinal E Síndrome Metabólica: Futuro Tratamento Promissor. *International Journal of Nutrology*. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1674792>
- Araújo, L. M. B., Britto, M. M. dos S., & Porto da Cruz, T. R. (2000). Tratamento do diabetes mellitus do tipo 2: novas opções. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 44(6), 509–518. <https://doi.org/10.1590/s0004-2730200000600011>
- Barbalho, S. M., Bechara, M. D., Quesada, K., Gabaldi, M. R., Goulart, R. de A., Tofano, R. J., & Gasparini, R. G. (2015). Síndrome metabólica, aterosclerose e inflamação: tríade indissociável? *Jornal Vascular Brasileiro*, 14(4), 319–327. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.04315>
- Brancher, J. S. (2014). Uso de probióticos no tratamento da obesidade: uma revisão sistemática [Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Nutrição)].
- Cheng, A. Y. Y. (2005). Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Canadian Medical Association Journal*, 172(2), 213–226. <https://doi.org/10.1503/cmaj.1031414>
- Cicero, A. F. G., Fogacci, F., Bove, M., Giovannini, M., & Borghi, C. (2021). Impact of a short-term synbiotic supplementation on metabolic syndrome and systemic inflammation in elderly patients: a randomized placebo-controlled clinical trial. *European Journal of Nutrition*, 60(2), 655–663. <https://doi.org/10.1007/s00394-020-02271-8>
- Depommier, C., Everard, A., Druart, C., Maiter, D., Thissen, J.-P., Loumaye, A., Hermans, M. P., Delzenne, N. M., de Vos, W. M., & Cani, P. D. (2021). Serum metabolite profiling yields insights into health promoting effect of *A. muciniphila* in human volunteers with a metabolic syndrome. *Gut Microbes*, 13(1). <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1994270>
- Grandl, G., & Wolfrum, C. (2018). Hemostasis, endothelial stress, inflammation, and the metabolic syndrome. *Seminars in Immunopathology*, 40(2), 215–224. <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0666-5>
- Kazemi, A., Soltani, S., Ghorabi, S., Keshtkar, A., Daneshzad, E., Nasri, F., & Mazloomi, S. M. (2019). Effect of probiotic and synbiotic supplementation on inflammatory markers in health and disease status: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Clinical Nutrition*, 39(3). <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.04.004>
- Koutnikova, H., Genser, B., Monteiro-Sepulveda, M., Faurie, J.-M., Rizkalla, S., Schrezenmeir, J., & Clément, K. (2019). Impact of bacterial probiotics on obesity, diabetes and non-alcoholic fatty liver disease related variables: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*, 9(3), e017995. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017995>
- McCracken, E., Monaghan, M., & Sreenivasan, S. (2018). Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clinics in Dermatology*, 36(1), 14–20. <https://doi.org/10.1016/j.clinidermatol.2017.09.004>
- Nunes, M. L., & Garrido, M. P. (2019). A obesidade e a ação dos prebióticos, probióticos e simbióticos na microbiota intestinal. *Nutrição Brasil*, 17(3), 189–196. <https://doi.org/10.33233/nb.v17i3.907>
- Penalva, D. Q. F. (2008). Síndrome metabólica: diagnóstico e tratamento. *Revista de Medicina*, 87(4), 245. <https://doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v87i4p245-250>
- Rabiei, S., Hedayati, M., Rashidkhani, B., Saadat, N., & Shakerhossini, R. (2018). The Effects of Synbiotic Supplementation on Body Mass Index, Metabolic and Inflammatory Biomarkers, and Appetite in Patients with Metabolic Syndrome: A Triple-Blind Randomized Controlled Trial. *Journal of Dietary Supplements*, 16(3), 294–306. <https://doi.org/10.1080/19390211.2018.1455788>
- Rezazadeh, L., Alipour, B., Jafarabadi, M. A., & Gargari, B. P. (2020). Evaluation of the effects of probiotic yoghurt on inflammation and cardiometabolic risk factors in subjects with metabolic syndrome: A randomised controlled trial. *International Dairy Journal*, 101, 104577. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2019.104577>
- Rochlani, Y., Pothineni, N. V., Kovelamudi, S., & Mehta, J. L. (2017). Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*, 11(8), 215–225. <https://doi.org/10.1177/1753944717711379>
- Samson, S. L., & Garber, A. J. (2014). Metabolic syndrome. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 43(1), 1–23. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2013.09.009>

Sato, J., Kanazawa, A., Azuma, K., Ikeda, F., Goto, H., Komiya, K., Kanno, R., Tamura, Y., Asahara, T., Takahashi, T., Nomoto, K., Yamashiro, Y., & Watada, H. (2017). Probiotic reduces bacterial translocation in type 2 diabetes mellitus: A randomised controlled study. *Scientific Reports*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-12535-9>

Silva-Júnior, A. do C., Cruz, D. P., Vitório De Souza Junior, E., Souza Rosa, R., Missias Moreira, R., & Santana Cardoso Santos, I. (2020). [Repercussions of the prevalence of metabolic syndrome on adults and elderly people in the context of primary health care]. *Revista de Salud Publica (Bogota, Colombia)*, 20(6), 735–740. <https://doi.org/10.15446/rsap.V20n6.65564>

Sociedade Brasileira de Cardiologia. (2005). *I Diretriz Brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica*. <https://www.scielo.br/j/abc/a/qWzJH647dkF7H5dML8x8Nym/?format=pdf&lang=pt>

Souza, M. T. de, Silva, M. D. da, & Carvalho, R. de. (2010). Integrative review: what is it? How to do it? *Einstein (São Paulo)*, 8(1), 102–106. <https://doi.org/10.1590/s1679-45082010rw1134>

Tenorio-Jiménez, C., Martínez-Ramírez, M. J., Del Castillo-Codes, I., Arraiza-Irigoyen, C., Tercero-Lozano, M., Camacho, J., Chueca, N., García, F., Olza, J., Plaza-Díaz, J., Fontana, L., Olivares, M., Gil, Á., & Gómez-Llorente, C. (2019). Lactobacillus reuteri V3401 Reduces Inflammatory Biomarkers and Modifies the Gastrointestinal Microbiome in Adults with Metabolic Syndrome: The PROSIR Study. *Nutrients*, 11(8), E1761. <https://doi.org/10.3390/nu11081761>