

O impacto dos prebióticos e probióticos nas doenças cardiovasculares

Ana Luísa Pereira Moreira

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(Mestrado Integrado)

Orientador: Prof. Doutor José Luís Ribeiro Themudo Barata

Fevereiro 2024

Folha em branco

Declaração de Integridade

Eu, Ana Luísa Pereira Moreira, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 41005 de Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referência de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 14/02/2024

Ana Luísa Pereira Moreira

Folha em branco

Agradecimentos

Ao meu orientador Prof. Doutor José Luís Ribeiro Themudo Barata pelo seguimento, apoio, disponibilidade e aconselhamento durante a realização desta dissertação.

À minha família e ao meu namorado que me apoiaram incondicionalmente ao longo do meu percurso académico.

Aos meus amigos por toda a força e motivação que me proporcionaram nestes últimos 6 anos.

Às amigas da faculdade, em especial à Mónica Rodrigues e à Carolina Pinto pela companhia e por fazerem parte desta etapa da minha vida. Sem vocês teria sido muito mais difícil.

Obrigada a todos pelo tempo que me dedicaram nesta jornada.

Folha em branco

Resumo

As doenças cardiovasculares representam uma preocupação global de saúde, sendo das principais causas de morbidade e mortalidade a nível mundial.

A introdução na alimentação humana de prebióticos (substâncias não digeríveis que estimulam o crescimento de bactérias benéficas já presentes na microbiota) e probióticos (bactérias benéficas que melhoraram a composição da microbiota) têm apresentado um impacto positivo na microbiota intestinal atuando através de diversos mecanismos, desde a produção de metabolitos específicos até a modulação da sua composição.

A disbiose, caracterizada pelo desequilíbrio na composição da microbiota, tem sido associada a várias condições patológicas, incluindo doenças cardiovasculares. A presença de bactérias patogénicas e a redução de espécies benéficas pode desencadear processos inflamatórios crónicos e contribuir para a progressão da insuficiência cardíaca, aterosclerose, doença arterial coronária e hipertensão arterial.

Os prebióticos e os probióticos parecem ter um impacto positivo na saúde cardiovascular. Estes efeitos incluem uma redução do colesterol e melhoria no controlo da pressão arterial, fatores de risco significativos para as doenças cardiovasculares. Para além disso, por terem propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, poderão ser benéficos na prevenção de eventos cardiovasculares.

No entanto, para se compreender melhor o impacto destes componentes na saúde cardiovascular, é de extrema importância realizar mais estudos em humanos que forneçam mais informações e comprovem a eficácia desta abordagem no tratamento e prevenção das doenças cardiovasculares.

Em síntese, há interação entre a microbiota intestinal, os seus metabolitos e as doenças cardiovasculares e os prebióticos e probióticos são possíveis aliados na promoção da saúde cardiovascular. Integrar estratégias que visem equilibrar a microbiota poderá vir a representar uma abordagem complementar no combate às doenças cardiovasculares, proporcionando benefícios significativos à saúde humana.

Palavras-chave

Prebióticos, probióticos, simbióticos, microbiota, doenças cardiovasculares, hipertensão arterial, dislipidemia.

Folha em branco

Abstract

Being one of the main causes of morbidity and mortality worldwide, cardiovascular diseases represent a global health concern.

Introducing prebiotics (non-digestible substances that stimulate the growth of beneficial bacteria already present in the microbiota) and probiotics (beneficial bacteria that improve the composition of the microbiota) into human nutrition has proven to have a positive impact in the intestinal microbiota acting through different mechanisms, from the production of specific metabolites to the modulation of their composition.

Known for unbalancing the composition of the microbiota, Disbiose, has been associated with several pathological conditions including cardiovascular diseases. The presence of pathogenic bacteria and the reduction of beneficial species can trigger chronic inflammatory processes and contribute to the progression of heart failure, atherosclerosis, coronary artery disease and high blood pressure.

Prebiotics and probiotics appear to have a positive impact on cardiovascular health. This includes a reduction in cholesterol and improved blood pressure control, significant risk factors for cardiovascular diseases. Also, due to having antioxidant and anti-inflammatory properties, they may be also beneficial in preventing cardiovascular events.

To better understand the impact of these components on cardiovascular health, is it then extremely important to carry out more studies to gather more information and help prove the effectiveness of this approach in the treatment and prevention of cardiovascular diseases.

In summary, there is a connection between the intestinal microbiota, its metabolites, and cardiovascular diseases, where prebiotics and probiotics are possible allies in promoting cardiovascular health. Incorporate strategies that aim to balance the microbiota could represent a complementary approach in the fight against cardiovascular diseases, providing significant benefits to human health.

Keywords

Prebiotics, probiotics, synbiotics, microbiota, cardiovascular diseases, high blood pressure, dyslipidemia

Folha em branco

Índice

Agradecimentos	v
Resumo	vii
Palavras-Chave	vii
Abstract	ix
Keywords	ix
Índice	xi
Lista de Figuras	xiii
Lista de Tabelas	xv
Lista de Acrónimos	xvii
1 Introdução	1
2 Objetivos	3
3 Materiais e Métodos	4
4 Metabolitos da microbiota com impacto nas doenças cardiovasculares	5
4.1 N-óxido de trimetilamina	5
4.2 Ácidos gordos de cadeia curta	6
4.3 Aminoácidos de cadeia ramificada	7
4.4 Metabolitos derivados de aminoácidos aromáticos	7
4.5 Ácidos Biliares	8
4.6 Toxinas Urémicas	9
4.7 Lipopolissacarídeos	9
5 Disbiose nas doenças cardiovasculares	10
5.1 Disbiose na insuficiência cardíaca	10
5.2 Disbiose na aterosclerose e doença arterial coronária	12
5.3 Disbiose na hipertensão arterial	14
6 Influência dos probióticos e prebióticos nas doenças cardiovasculares	16
6.1 Probióticos	18
6.2 Prebióticos	22
6.3 Simbióticos	26
7 Conclusão	28
8 Bibliografia	29

Folha em branco

Lista de Figuras

Figura 1 Efeitos do TMAO na DCV	6
Figura 2 O eixo coração-intestino na IC	10
Figura 3 A microbiota afeta a aterosclerose por três vias diferentes	13
Figura 4 As interações de diferentes metabolitos derivados da microbiota com a pressão arterial.	14
Figura 5 Diferença entre prebiótico, probiótico e simbiótico	17
Figura 6 O impacto dos probióticos nas DCV	21
Figura 7 Efeitos positivos dos prebióticos	22

Folha em branco

Lista de Tabelas

Tabela 1 Prebióticos e os seus mecanismos de ação

24

Folha em branco

Lista de Acrónimos

AAA	Aminoácidos Aromáticos
AGCC	Acidos gordos de cadeia curta
AXOS	Arabinoxilanoligossacarídeos
BSH	Hidrolase de sais biliares
BCAA	Aminoácidos de cadeia ramificada
Ca ²⁺	Cálcio
COS	Oligossacarídeos de quitosano
COX ₂	Cicloxygenase-2
CT	Colesterol total
DAC	Doença arterial coronária
DCV	Doenças Cardiovasculares
DM ₂	Diabetes Mellitus tipo 2
DRC	Doença renal crónica
ECA	Enzima conversora da angiotensina
FOS	Frutooligossacarídeos
FMO	Flavinas monooxygenases hepáticas
FXR	Recetor farnesoid X
GOS	Galactooligossacarídeos
GPR ₄₁	Recetores acoplados à proteína G 41
GJ	Glicemia em Jejum
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HMG-COA reductase	Enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-COA reductase
HTA	Hipertensão Arterial
IC	Insuficiência Cardíaca
ICAM-1	Molécula de adesão intracelular tipo 1
IL-6	Interleucina-6
IL-8	Interleucina-8
IL-10	Interleucina-10
IL-22	Interleucina-22
IMC	Índice de massa corporal
IMO	Isomaltooligossacarídeos
IPA	Ácido indol-3-propiónico
ISAPP	Associação Científica Internacional de Probióticos e Prebióticos
LBA	Ácido lactobiónico
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LPS	Lipopolissacarídeos
MDA	Malondialdeído
MOS	Mananoligossacarídeos
NF-κB	Fator nuclear κB
NO	Óxido nítrico
Olf _{r78}	Recetor Olfativo 78
OMS	Organização Mundial de saúde
PAD	Pressão arterial diastólica
PAGin	Fenilacetilglutamina

PAS	Pressão arterial sistólica
PCR	Proteína C-reativa
PCS	Sulfato de p-cresil
PXR	Recetor pregnano X
LBP	Proteína de Ligação do LPS
TG	Triglicéridos
TMAO	N-óxido de trimetilamina
TMA	Trimetilamina
TNF- α	Fator de necrose tumoral
SI	Sulfato de indoxil
RFOs	Oligossacarídeos de rafinose
ROS	Espécies reativas de oxigénio
UFC	Unidades formadoras de colónias
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular
VLDL	Lipoproteína de muito baixa densidade
XOS	Xilooligossacarídeos

Folha em branco

1. Introdução

As doenças cardiovasculares (DCV) representam um dos principais desafios de saúde do século XXI, sendo a principal causa de morbidade e mortalidade em todo o mundo.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2019, as DCV mataram 17,9 milhões de pessoas, representando 32% de todas as mortes a nível global. (1)

As DCV referem-se a um conjunto de condições patológicas que afetam o coração e os vasos sanguíneos, sendo as mais conhecidas as doenças arteriais coronárias (angina e enfarte do miocárdio), os acidentes vasculares cerebrais, a hipertensão arterial (HTA), a trombose venosa, a arritmia e a doença tromboembólica. (2)

As DCV têm na sua maioria uma base aterosclerótica e existem diversos fatores de risco modificáveis: HTA, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipercolesterolemia, dislipidemia, obesidade, tabagismo, sedentarismo, hábitos alimentares, alcoolismo, stress, entre outros. (3)

Também existem fatores não modificáveis como o sexo, idade, história prévia e história familiar que contribuem para o seu início, evolução, complicações e prognóstico, estimando-se que 75% das DCV podem ser atribuídas a fatores de risco modificáveis, ou seja, preveníveis tratáveis e/ou controláveis. (3)

Se o reconhecimento do papel patogénico dos fatores de risco acima referidos tem décadas, verificou-se nos últimos anos que a microbiota intestinal e os seus metabolitos desempenham um papel relevante na saúde cardiovascular. (4)

A microbiota é um conjunto de microrganismos que habita o trato gastrointestinal humano, incluindo bactérias, fungos e vírus. No que diz respeito às bactérias, o intestino humano “aloja” entre 300 a 1000 espécies diferentes, com dois dos principais filos – *Firmicutes* e *Bacteroidetes* – a representar 85-90% do total da microbiota intestinal. (4,5)

A microbiota intestinal apresenta diversas funções como: produzir vitaminas (vitamina K, folato e vitamina D) e ajudar na digestão através da produção de enzimas relevantes no metabolismo de diversos nutrientes. (4,5)

Podendo ser influenciada por vários fatores como a via de nascimento, aleitamento materno, a geografia, a dieta, o estilo de vida e o uso de fármacos (nomeadamente antibióticos), a microbiota vai se modificando desde o nascimento até à morte e é diferente de indivíduo para indivíduo. (2,5)

A perturbação do equilíbrio da microbiota intestinal pode aumentar o risco de desenvolver DCV, devido a fatores relacionados com a resposta imunitária e por

aumentar a suscetibilidade à obesidade, resistência à insulina, aterosclerose e propensão à trombogênese. (2)

Neste contexto, os prebióticos e probióticos surgem com potencial interesse na promoção da saúde cardiovascular.

Os **prebióticos** são substâncias não digeríveis que estimulam o crescimento de certas bactérias benéficas já presentes na microbiota intestinal. Os prebióticos mais comuns são: os frutooligossacarídeos (FOS), a inulina, os galactooligossacarídeos (GOS), a polidextrose e a lactulose. (6,7).

Os **probióticos**, por outro lado, são bactérias benéficas que podem ser adicionadas ao regime alimentar para melhorar a composição da microbiota intestinal. Estes podem ser encontrados em alimentos fermentados ou na forma de suplementos alimentares. (6,7)

Os **simbióticos** são uma combinação de prebióticos e probióticos, que têm como objetivo aumentar o crescimento e a atividade das bactérias benéficas no trato gastrointestinal. (7)

Ao longo desta dissertação será feita uma revisão da literatura científica atual no que se refere ao impacto da utilização de prebióticos e probióticos na prevenção e tratamento das doenças DCV.

2.Objetivos

O objetivo desta monografia é verificar se existe evidência científica que demonstre o impacto da utilização de probióticos e prebióticos na prevenção e tratamento das doenças cardiovasculares.

3. Materiais e Métodos

Para a realização desta monografia foi feita uma ampla revisão de literatura sobre a utilização de prebióticos e probióticos na prevenção de doenças cardiovasculares. As bases de dados a que se recorreram foram: PubMed, Google Scholar e Cochrane Library. Os artigos relevantes escolhidos foram os que têm data de publicação nos últimos 10 anos e que desenvolveram o seu estudo em humanos. Quanto à língua dos artigos, incluíram-se apenas aqueles escritos em língua inglesa ou portuguesa e as palavras-chave utilizadas na pesquisa foram: prebiotics OR probiotics OR symbiotics, AND cardiovascular disease OR dyslipidemia OR hypertension.

4. Metabolitos da microbiota com impacto nas doenças cardiovasculares

Muitos dos diversos microrganismos que integram a microbiota intestinal têm a capacidade de promover ou proteger do desenvolvimento de diversas patologias através da produção de metabolitos que podem influenciar o restante organismo de diversas formas.

Alguns desses metabolitos são diretamente absorvidos na circulação sistêmica onde são biologicamente ativos. Para entrarem na circulação, esses metabolitos têm de atravessar a barreira intestinal, sendo que a integridade e a permeabilidade desta barreira depende de inúmeros fatores, incluindo a composição da microbiota e o fluxo sanguíneo intestinal. (6,8)

Outros metabolitos intestinais, após serem produzidos, são metabolizados por enzimas, servindo então como mediadores que podem afetar diversos processos fisiológicos e metabólicos, através da sua capacidade de afetar a expressão genética, as vias metabólicas e as respostas fisiológicas em diferentes tecidos do hospedeiro.

4.1 N-óxido de trimetilamina

O N-óxido de trimetilamina (TMAO) é um composto orgânico produzido a partir da colina, fosfatidilcolina e L-carnitina, presente em diversos alimentos como ovos, carnes vermelhas e leite. (7) Diversos componentes da microbiota intestinal, como por exemplo membros das classes *Peptostreptococcaceae* e *Clostridiaceae*, convertem a colina, fosfatidilcolina e L-carnitina num composto intermediário, a trimetilamina (TMA). Posteriormente a TMA é convertida em TMAO pela ação das flavinas monooxigenases hepáticas (FMOs). (9)

O nível de TMAO no sangue depende de vários fatores, incluindo a dieta, a permeabilidade da barreira intestinal, a atividade das enzimas hepáticas e a taxa de excreção da TMA, bem como da composição e da atividade da microbiota intestinal. (8)

O mecanismo subjacente aos efeitos do TMAO ainda está sob investigação, no entanto, de acordo com a evidência científica atual, uma alta concentração de TMAO no sangue está associada a um aumento do risco de DCV. (2,6,8) O TMAO tem sido indicado como marcador de eventos cardiovasculares já que influencia o metabolismo do colesterol no fígado, no intestino e vasos arteriais. (2,10)

Hardin et al. descreveram um possível mecanismo que relaciona o TMAO ao aumento dos fatores ateroscleróticos. (11) De acordo com os autores deste artigo, o aumento do TMAO plasmático promoveu o recrutamento de macrófagos que ao serem incapazes de

metabolizar adequadamente os lípidos no seu interior, acumulam-se e produzem células espumosas. A inflamação resultante da produção de células espumosas e da acumulação de macrófagos promove o desenvolvimento de aterosclerose.

Leustean et al. descreveram outros mecanismos de ação do TMAO nas DCV, que incluíram a agregação plaquetária e a diminuição do nível de óxido nítrico (NO). (8) De acordo com os autores, o TMAO contribui diretamente para a hiperatividade plaquetária e aumento da trombogenicidade do sangue via ativação plaquetária dependente de múltiplos agonistas e através da libertação aumentada de cálcio (Ca^{2+}) de depósitos intracelulares. (8)

Outros estudos verificaram que níveis plasmáticos elevados de TMAO estão associados a aumento da morbidade e mortalidade ao provocar fibrose ventricular, subsequente dilatação, diminuição da espessura das paredes e redução da fração de ejeção. (12)

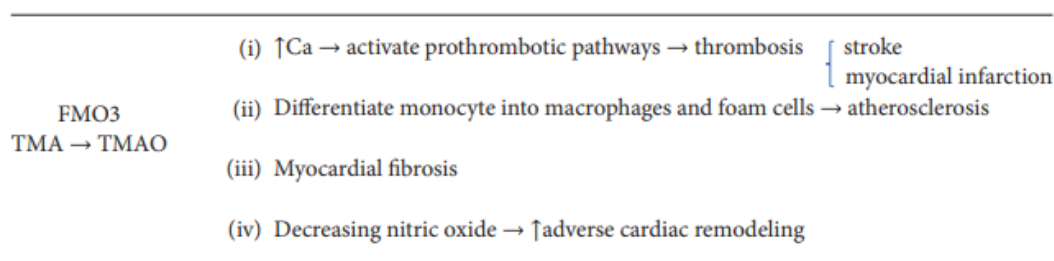


Figura 1: Efeitos do TMAO na DCV. Adaptado de (8).

4.2 Ácidos gordos de cadeia curta

Os ácidos gordos de cadeia curta (AGCC), como o butirato, acetato e propionato, são ácidos carboxílicos com menos de seis carbonos, produzidos através da fermentação de hidratos de carbono e proteínas por bactérias presentes no trato gastrointestinal.

O acetato é produzido por microrganismos como *Ruminococcus sp.*, *Prevotella sp.* e *Bifidobacterium sp.* A fermentação do amido é a principal via de produção de butirato, sendo feita por microrganismos como *Eubacterium rectale*, *Eubacterium halli*, *Ruminococcus bromii*, entre outros. O propionato pode ser obtido por *Bacteroides sp.* Em geral, acredita-se que o acetato seja o AGCC mais prevalente, seguido pelo propionato e depois pelo butirato. (13)

Os AGCC têm efeito anti-inflamatório através de recetores acoplados à proteínas G (GPR41 e GPR43) e desempenham um papel importante na regulação de células imunes, libertação de citocinas e expressão de moléculas de adesão em células vasculares, estando todos estes processos relacionados diretamente às DCV. (14,15)

Alterações nas concentrações destes ácidos gordos podem causar desequilíbrios imunológicos e metabólicos no organismo e diversas pesquisas já demonstraram a

ligação entre os AGCC e os fatores de risco para as DCV, como HTA, DM2, obesidade, entre outros. (13)

4.3 Aminoácidos de cadeia ramificada

Os aminoácidos de cadeia ramificada (BCAAs) são um grupo de três aminoácidos essenciais: leucina, isoleucina e valina.

Estes aminoácidos são chamados de "cadeia ramificada" devido à sua estrutura molecular, que apresenta uma ramificação alifática lateral. Estes aminoácidos são considerados essenciais porque o corpo humano não consegue produzi-los por si só e, portanto, precisam de ser obtidos através da alimentação ou de suplementos alimentares. (16)

Os BCAAs são importantes para a síntese de proteínas musculares e, por isso, são frequentemente utilizados por atletas e fisiculturistas como suplemento para melhorar o desempenho físico e aumentar a massa muscular. (16)

O metabolismo de BCAAs é influenciado pela microbiota intestinal, já que as bactérias que compõem a microbiota desempenham um papel importante na biosíntese e absorção de BCAAs. Embora a fonte de BCAAs seja tanto de nutrientes provenientes da dieta, quanto do metabolismo microbiano, verificou-se que níveis elevados de BCAAs foram associados a resistência à insulina, sendo incerto o mecanismo pelo qual estes causam resistência à insulina. Outro estudo recente sugere que o 3-hidroxi-isobutirato, um intermediário catabólico do BCAA valina, é um regulador do transporte de ácidos gordos e pode levar a acumulação de lípidos a nível muscular e promover a resistência à insulina.(6)

4.4 Metabolitos derivados de aminoácidos aromáticos

Aminoácidos aromáticos (AAAs) são aminoácidos com anéis de benzeno ou outros na sua estrutura molecular e incluem a fenilalanina, o triptofano e a tirosina. A fenilalanina e o triptofano são aminoácidos essenciais, a tirosina é obtida através da conversão da fenilalanina no fígado e nos rins. Estes aminoácidos desempenham papéis importantes na síntese de proteínas e em várias vias metabólicas no organismo. (17)

Após a sua ingestão, a fenilalanina é metabolizada pela microbiota intestinal e origina ácido fenilacético. Posteriormente ocorre a sua absorção e conjugação para dar origem à fenilacetilglutamina (PAGln). A PAGln é um metabolito que tem vindo a ser associado

à insuficiência cardíaca (IC) devido a diminuir a contratilidade dos cardiomiócitos via recetores adrenérgicos. (18)

Outro metabolito a destacar é o ácido indol-3-propiónico (IPA), que é um dos vários metabolitos produzidos pela microbiota a partir do triptofano. (8,19) Níveis elevados de IPA no sangue estão associados a um menor risco de desenvolver diabetes e inflamação de baixo grau. Existem evidências de que o IPA possui efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios, e possivelmente melhora o metabolismo da glicose. Para além disso, os níveis de IPA no plasma sanguíneo têm uma relação negativa com os níveis de proteína C-reativa (PCR), interleucina-6 (IL-6) e glicemia em jejum (GJ). O IPA parece promover a produção de interleucina-22 (IL-22) que controla a proliferação de células epiteliais, a produção de peptídeos antimicrobianos e limita a capacidade de bactérias comensais de causar inflamação, o que poderá estar envolvido no desenvolvimento de aterosclerose. Vários estudos também demonstraram que o IPA pode melhorar a função de barreira intestinal ativando o recetor pregnano X (PXR), inibindo a inflamação local e aumentando a expressão das junções apertadas ao nível da parede intestinal. (19)

4.5 Ácidos Biliares

Os ácidos biliares são produzidos a partir da oxidação do colesterol no fígado e posteriormente excretados no trato intestinal, de forma a tornar os lípidos provenientes da dieta solúveis para serem absorvidos. A nível intestinal, os ácidos biliares são descarboxilados por hidrolases de sais biliares provenientes da microbiota originando ácidos biliares secundários, que são reabsorvidos na circulação. (6)

Um desses ácidos biliares secundários é o ácido desoxicólico que pode servir como um agente antimicrobiano direto devido à sua hidrofobicidade e propriedades detergentes nas membranas bacterianas. Existe um equilíbrio dinâmico entre a quantidade e a composição ácido biliar e a microbiota. Níveis reduzidos de ácidos biliares no intestino podem ser associados ao aumento bacteriano e a um estado inflamatório. (20).

Por outro lado, os ácidos biliares e os seus derivados ligam-se a vários recetores que influenciam o metabolismo e a regulação do perfil lipídico. Estes recetores são expressos em grande quantidade nos cardiomiócitos, células endoteliais, fibroblastos cardíacos e células musculares lisas vasculares. Ao ligarem-se a estes recetores celulares, os ácidos biliares influenciam alguns reguladores intracelulares relacionados com o risco de DCV como miocardiopatia diabética, miocardiopatia cirrótica, aterosclerose, arritmia e IC (21). O recetor farnesoid X (FXR), em específico, parece também ter um papel relevante ao nível do fígado, regulando o metabolismo dos

triglicerídeos (TG), especialmente na produção de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) e na lipogénese de novo e ao nível do intestino delgado regulando a esteatose e obesidade. (22)

4.6 Toxinas Urémicas

O triptofano, um aminoácido essencial já acima mencionado, é metabolizado em indol pela microbiota intestinal e após ser absorvido, é convertido em sulfato de indoxil (SI) no fígado. Já a tirosina, também um aminoácido, após ser metabolizada a nível intestinal origina p-cresil que depois pode ser sulfatado a nível hepático para formar o sulfato de p-cresil (PCS). Estes derivados têm a capacidade de se ligar a proteínas e apresentar toxicidade cardiovascular. Numa revisão sistemática, o SI e o SPC foram associados ao aumento de risco de desenvolver eventos cardiovasculares major em pacientes com doença renal crónica (DRC). Verificou-se que nestes pacientes o SI e o SPC não são removidos eficazmente e acumulam-se no sangue, exercendo efeitos prejudiciais no endotélio ao aumentar a calcificação e rigidez vascular. (23)

4.7 Lipopolissacarídeos

Os lipopolissacarídeos (LPS) são uma parte da membrana externa das bactérias Gram negativas e desempenham um papel importante na manutenção da integridade estrutural e proteção contra substâncias químicas. Os LPS têm uma estrutura complexa, composta por uma parte lipídica e uma parte de açúcar, que estão ligadas por uma ligação covalente. Quando as bactérias são destruídas, os LPS são libertados, atravessam a parede intestinal e entram na corrente sanguínea, onde podem desencadear inflamação sistémica e sépsis. (24)

5. Disbiose nas doenças cardiovasculares

A composição da microbiota intestinal individual varia e é influenciada por diversos fatores como dieta, componente genética, idade, exposição ao stress, exercício físico, doenças concomitantes, uso de antibióticos e outros medicamentos. (25) A disbiose é um desequilíbrio da microbiota intestinal e ocorre quando existem muitas bactérias patogénicas, poucas bactérias benéficas ou quando existe poucas bactérias no total (benéficas e patogénicas). Estes desequilíbrios foram associados a doenças metabólicas como obesidade, DM2, esteatose hepática não-alcoólica, DCV, bem como muitas outras doenças crónicas. (9,25,26)

Nas DCV foi detetada uma mudança na relação *Firmicutes/Bacteroidetes*, existindo um aumento dos *Firmicutes* e diminuição dos *Bacteroidetes*. Espécies como *Roseburia intestinalis*, *Eubacterium halii* e *Faecalibacterium prausnitzii* geralmente diminuem enquanto *Lactobacilli gasseri*, *Streptococcus mutans* e *Escherichia coli* aumentam em indivíduos com DM2 e DCV. (25)

5.1 Disbiose na insuficiência cardíaca

As sequelas fisiopatológicas da IC, que inclui uma redução do fluxo de sangue e hipóxia periférica, podem promover uma alteração na função intestinal e comprometer a barreira epitelial, permitindo um aumento na passagem de compostos microbianos, como LPS para a corrente sanguínea e induzir inflamação sistémica no organismo do hospedeiro (figura 2). (26) (27)

O

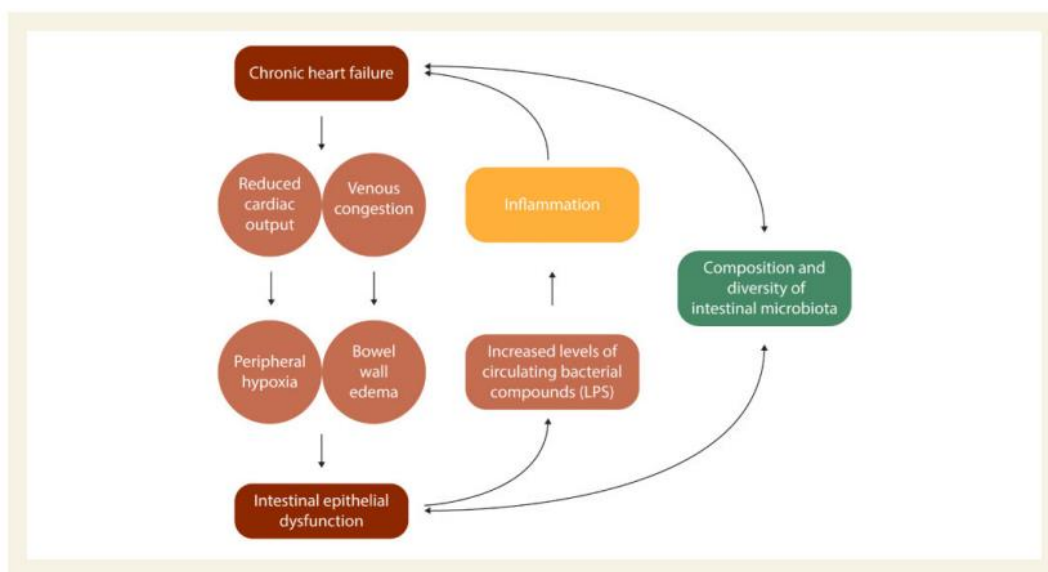


Figura 2: O eixo coração-intestino na IC. A IC pode levar a um aumento na libertação de compostos do intestino para a corrente sanguínea e causar uma inflamação sistémica de baixo grau, o que por consequência pode agravar a IC e completar um ciclo vicioso. A composição da microbiota intestinal é alterada na presença de IC. Adaptado de (15)

LPS induz a expressão de recetores como o CD14 e o SR-AI em macrófagos. Posteriormente, isto levará à absorção e acumulação de LDL, resultando na formação de ésteres de colesterol e células espumosas. Para além disso, quando o LPS se liga ao seu recetor de membrana, o TLR4, inicia uma via de sinalização que produz citocinas pró-inflamatórias, que contribuem para o desenvolvimento de DCV.

O LPS presente na corrente sanguínea também se liga à proteína de ligação do LPS (LBP), que é produzida a nível hepático e secretada na corrente sanguínea. Os níveis de LBP no sangue de pacientes com DCVs são significativamente superiores, tornando esta proteína um biomarcador independente para prever a mortalidade cardiovascular. Para além disso, a interação entre LPS e LBP com células do sistema imunológico, como monócitos e macrófagos, desencadeiam a libertação de fator de necrose tumoral (TNF- α), que pode provocar uma série de respostas pró-inflamatórias. (24)

Sandek et al. mostraram que pacientes com IC apresentavam alterações na função intestinal, edema da parede intestinal e um crescimento excessivo de microrganismos (26). Espécies potencialmente patogénicas, como *Shigella*, *Salmonella* e *Clostridium difficile*, foram encontrados em elevadas concentrações em amostras de fezes de pacientes com IC, quando comparados com controlos saudáveis. (15)

Coortes independentes de pacientes com IC verificaram uma diminuição na diversidade microbiana e uma depleção de vários produtores de butirato (*Fecalibacterium prausnitzii*, família *Lachnospiraceae*, *Eubacterium hallii*) que foram inversamente associados a biomarcadores inflamatórios. (28)

Cui e colaboradores relataram que foram encontradas diferenças significativas na composição da microbiota entre pacientes com IC crónica e indivíduos controlo saudáveis. (29) Outro estudo mostrou que pacientes com IC tinham níveis mais altos de *Prevotella*, *Hungatella* e *Succinlasticum* e níveis mais baixos da família *Lachnospiraceae* (*Faecalibacterium* e *Bifidobacterium*) do que os indivíduos pertencentes ao grupo controlo. (4)

Wang et al. pesquisaram as concentrações séricas de marcadores inflamatórios (IL-6, IL-8, TNF- α e IL-10) em pacientes com IC crónica estável e verificaram que havia um nível diminuído de IL-10, que apresenta um efeito anti-inflamatório no organismo. (30) Os níveis da PCR também estavam significativamente elevados nestes pacientes. Esta descoberta apoia a teoria que o aumento da permeabilidade intestinal na IC ocorre devido à disbiose intestinal e o papel da inflamação na patogénese da IC. Um estudo semelhante, realizado em pacientes com IC sistólica em diferentes estágios, concluiu que os níveis de inflamação, como IL-6, PCR, adiponectina, endotelina, TNF- α aumentaram proporcionalmente com a gravidade da IC e diminuíram significativamente em pacientes com dispositivos de assistência ventricular esquerda e

transplante cardíaco. Portanto, pode-se supor que a inflamação desempenha um papel significativo na progressão da IC. (31)

5.2 Disbiose na aterosclerose e doença arterial coronária

Embora o conhecimento sobre as alterações na composição da microbiota associadas à doença coronária ainda seja limitado, já há vários artigos que apoiam esta relação. (28,32)

No que se refere à aterosclerose, foi encontrado DNA microbiano em placas ateroscleróticas, indicando uma potencial ligação entre a presença de bactérias que podem passar do trato intestinal, da cavidade bucal ou de outros locais do corpo para a placa aterosclerótica. Verificou-se que existem diferenças entre a microbiota de pacientes com aterosclerose e o grupo controle. Para além disso, foi demonstrado que a síntese de butirato pela microbiota é menor em pacientes com aterosclerose em comparação com indivíduos saudáveis. (33)

Verificou-se que indivíduos com aterosclerose sintomática apresentaram maior abundância do género *Collinsella* e menor abundância de *Eubacterium* e *Roseburia*, a microbiota intestinal destes pacientes parece apresentar maior capacidade de síntese de peptidoglicanos, o que poderá contribuir para um aumento da inflamação nas paredes arteriais ateroscleróticas. (22)

De acordo com uma revisão publicada sobre o impacto da microbiota intestinal na aterosclerose, (22) a microbiota demonstrou ter a capacidade de afetar a aterogénese por três vias diferentes, como é demonstrado na imagem 3. Em primeiro lugar, tanto infeções locais que invadem a placa aterosclerótica quanto infeções distantes podem levar a respostas pró-aterogénicas. Infeções bacterianas levam a um aumento de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas, que podem ser mediadas por recetores expressos nos macrófagos. A resposta pró-inflamatória, independentemente do local da infeção, pode afetar a progressão da aterosclerose. (22)

Em segundo lugar, a microbiota influencia a aterosclerose através da alteração do metabolismo do colesterol. A microbiota tem a capacidade de alterar os níveis de triglicéridos e colesterol no sangue e desempenhar um papel importante na modificação dos ácidos biliares, que funcionam como moléculas de sinalização através do FXR. Ao que parece, a ativação do FXR também é capaz de induzir FMOs no fígado e posteriormente estas enzimas convertem a TMA em TMAO. (34)

Em terceiro lugar, componentes provenientes da dieta e metabolitos microbianos podem levar à produção de moléculas benéficas e prejudiciais para o desenvolvimento de placas ateroscleróticas. Destaca-se aqui o TMAO ao promover a aterosclerose através de várias formas: aumenta o número de receptores na superfície dos macrófagos, promovendo a formação de células espumosa e afeta também o metabolismo do colesterol e lipoproteínas interferindo no transporte reverso do colesterol dos órgãos e tecidos extra-hepáticos para o fígado. O TMAO tem ainda a capacidade de suprimir a expressão de enzimas de síntese de ácidos biliares e reduzir a taxa de metabolismo do colesterol. Níveis elevados de TMAO no plasma podem elevar a expressão de citocinas como interleucina-1 β , interleucina-18 e TNF- α ao mesmo tempo em que diminuem a expressão de citocinas anti-inflamatórias como interleucina-10, o que promove ainda mais a aterogênese.(35)

Por outro lado, as fibras alimentares e a formação de AGCC podem promover uma redução geral na inflamação sistêmica. (22)

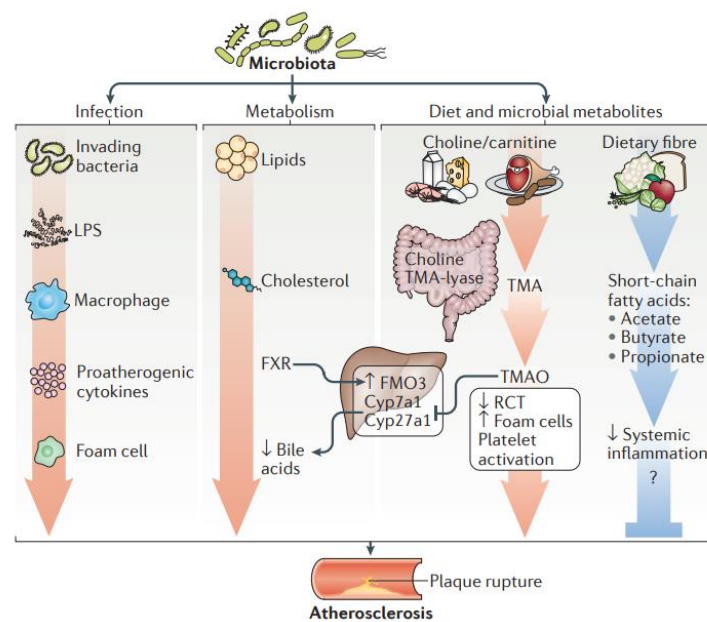


Figura 3 A microbiota afeta a aterosclerose por três vias diferentes. Adaptado de (22).

No que se refere à DAC e à composição da microbiota intestinal, um estudo demonstrou que o filo *Bacteroidetes* estava diminuído e a ordem *Lactobacillales* estava aumentada em pacientes com DAC em comparação com indivíduos com fatores de risco, mas sem DAC, e controlos saudáveis. (36)

Outro estudo revelou que, a *Faecalibacterium prausnitzii*, uma espécie produtora de butirato, também foi significativamente inferior nos pacientes com DAC. (12)

5.3 Disbiose na hipertensão arterial

Tem também sido sugerida uma ligação entre a microbiota intestinal e o controlo da pressão arterial. Pacientes com HTA apresentam uma maior quantidade de bactérias patogénicas, o que poderá enfraquecer a barreira intestinal e causar inflamação. (15)

Sun et al. sugeriram que existe maior quantidade de certas bactérias como *Anaerovorax*, *Butyricoccus*, *Vampirovibrio*, *Methanobrevibacter*, *Oxalobacter*, *Cellulosibacter*, *Mogibacterium* e *Sporobacter* em hipertensos.(37) Outro estudo referiu que os géneros *Klebsiella*, *Clostridium*, *Streptococcus*, *Parabacteroides*, *Eggerthella* e *Salmonella* eram mais frequentemente encontrados no intestino do grupo de pessoas hipertensas do que em pessoas do grupo controlo.(38) Também foi identificado uma maior quantidade de *Alistipes finegoldii* e *Eubacterium siraeum*, associadas a uma maior inflamação intestinal e de *Ruminococcus* que participa na degradação do muco e, eventualmente, na disfunção da barreira intestinal. (37,39)

Relativamente às vias através das quais a microbiota parece influenciar a pressão arterial, destacam-se vários metabolitos.

Verificou-se que a quantidade de bactérias produtoras de butirato é inversamente proporcional à pressão arterial. (40) O papel deste AGCC parece ser inibir a elevação tensional induzida pela angiotensina II ao suprimir o recetor (pro)renina. (41,42)

Ao nível das toxinas urémicas, o SI e o PCS ao causarem calcificação arterial e desencadarem stress oxidativo, contribuem para a disfunção endotelial. Tudo isto pode resultar num aumento da resistência vascular e elevação da pressão arterial. (41)

Vários estudos também concluíram que níveis elevados de TMAO estavam associados a uma maior prevalência de HTA em comparação com níveis baixos de TMAO. Outros estudos também sugeriram que a redução das concentrações de TMAO no sangue pode diminuir os níveis de pressão arterial e que o TMAO é capaz de prolongar o efeito hipertensivo da angiotensina II. No entanto, o mecanismo pelo qual o TMAO e os seus precursores afetam a pressão arterial é atualmente desconhecido. (35,43)

Brunt et al. verificaram que níveis elevados

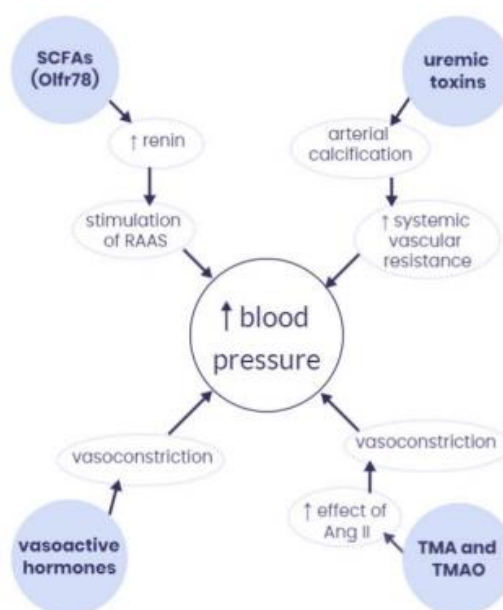


Figura 4: As interações de diferentes metabolitos derivados da microbiota com a pressão arterial. Adaptado de (41)

de TMAO promovem o endurecimento da parede das artérias e aumentam a pressão arterial sistólica (PAS), por promoverem a acumulação de produtos finais de glicação avançada e excesso de stress oxidativo relacionado com o superóxido. (44) A maior parte dos estudos associa os níveis elevados de TMAO à HTA como consequência do seu papel, já mais estudado, como promotor da aterosclerose. (35, 43)

Outros estudos têm destacado que a microbiota intestinal tem a capacidade de produzir serotonina, dopamina e norepinefrina. (45) Estas moléculas podem ser sintetizadas por diversos géneros de bactérias comensais, como *Escherichia*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Streptococcus*. Estes neurotransmissores poderão estar envolvidos no desenvolvimento de HTA através de mecanismos vasoconstritores, no entanto, mais estudos são necessários para avaliar o possível impacto da produção a nível intestinal destas substâncias no desenvolvimento e controlo de HTA. (41)

6. Influência dos probióticos e prebióticos nas doenças cardiovasculares

Os probióticos são definidos como microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro. (4,6)

Vários alimentos possuem probióticos, como por exemplo, iogurtes, leite fermentado, queijo, kefir, kombucha e alguns preparados à base de soja (tempeh, miso, natto). No entanto, os probióticos também podem ser consumidos como suplemento alimentar. De acordo com o conhecimento atual, os probióticos englobam tanto bactérias (*Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Leuconostoc*, *Pediococcus*, *Propionibacterium*, *Bifidobacterium*, *Bacillus*, algumas *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Escherichia coli*) como gêneros de leveduras (*Saccharomyces*). (46) De forma a ter um impacto positivo, os probióticos inibem quimicamente ou fisicamente o crescimento de bactérias patogênicas por meio de interações imunológicas, hormonais e neuronais. Também apresentam a capacidade de estimular o crescimento de microrganismos benéficos. (47)

De acordo com a OMS, no momento do consumo humano, o número de células vivas em alimentos que se classificam como probióticos não pode ser inferior a 10^6 células por 1 mL ou 1 g de produto e a dose terapêutica é de 10^8 – 10^9 células em 1 mL ou 1 g de produtos.

Os microrganismos contidos nos probióticos devem ser resistentes à ação do suco gástrico e sais biliares e após passarem por esta barreira química, devem aderir à superfície do intestino, onde as suas funções serão realizadas. (46)

Os probióticos auxiliam no processo de digestão, na decomposição da lactose, melhoram a absorção de minerais e aumentam a síntese de várias vitaminas (tiamina, riboflavina, niacina, ácido pantotênico, vitamina K). Foi demonstrado que também possuem propriedades antiproliferativas, proapoptóticas e antioxidantes. (48)

Os prebióticos, de acordo com a Associação Científica Internacional de Probióticos e Prebióticos (ISAPP), são substratos seletivamente utilizados por microrganismos da microbiota do hospedeiro. (49) Representam as substâncias mais usadas para manter uma microbiota intestinal normal e restaurar o seu equilíbrio quando a sua composição é afetada. Os prebióticos contêm apenas substâncias que estimulam o crescimento de microrganismos, não existindo bactérias na sua composição. (4)

Os hidratos de carbonos não digeríveis, como os polissacarídeos (amido resistente, pectina e dextrina) e os oligossacarídeos, FOS, GOS, xilooligossacarídeos (XOS), isomaltoligossacarídeos (IMO), mananoligossacarídeos (MOS), oligossacarídeos de

rafinose (RFOs), arabinoxilanoligossacarídeos (AXOS), lactulose, inulina e outros, são considerados componentes alimentares com propriedades prebióticas que podem ser obtidas através de várias fontes alimentares, como soja, aveia, alho, cebola, banana, mel e feijão.

Estes componentes são cada vez mais utilizados pela indústria alimentar como ingredientes funcionais na produção de alimentos como pão integral, barras de cereais, chocolate, produtos lácteos, fórmulas infantis, produtos cárneos, entre outros. (50)

A ISAPP atualizou recentemente a definição de simbióticos para "uma mistura que contém microrganismos vivos e substratos seletivamente utilizados por microrganismos do hospedeiro que proporcionam benefício para a saúde". Ou seja, os simbióticos não são mais do que uma combinação de prebióticos e probióticos que pode ser encontrada em produtos ou suplementos alimentares e cuja combinação pode ter resultados sinérgicos, sendo o principal objetivo aumentar a sobrevivência dos microrganismos probióticos no trato gastrointestinal. (49,51) Foram descritos dois tipos de simbióticos:

- Simbióticos sinérgicos: simbióticos nos quais o prebiótico é utilizado como substrato pelo microrganismo coadministrado (probiótico);
- Simbióticos complementares: simbióticos onde os componentes atuam de forma independente, ou seja, o prebiótico não é utilizado pelo probiótico, mas sim por microrganismos presentes na microbiota do hospedeiro. (51)

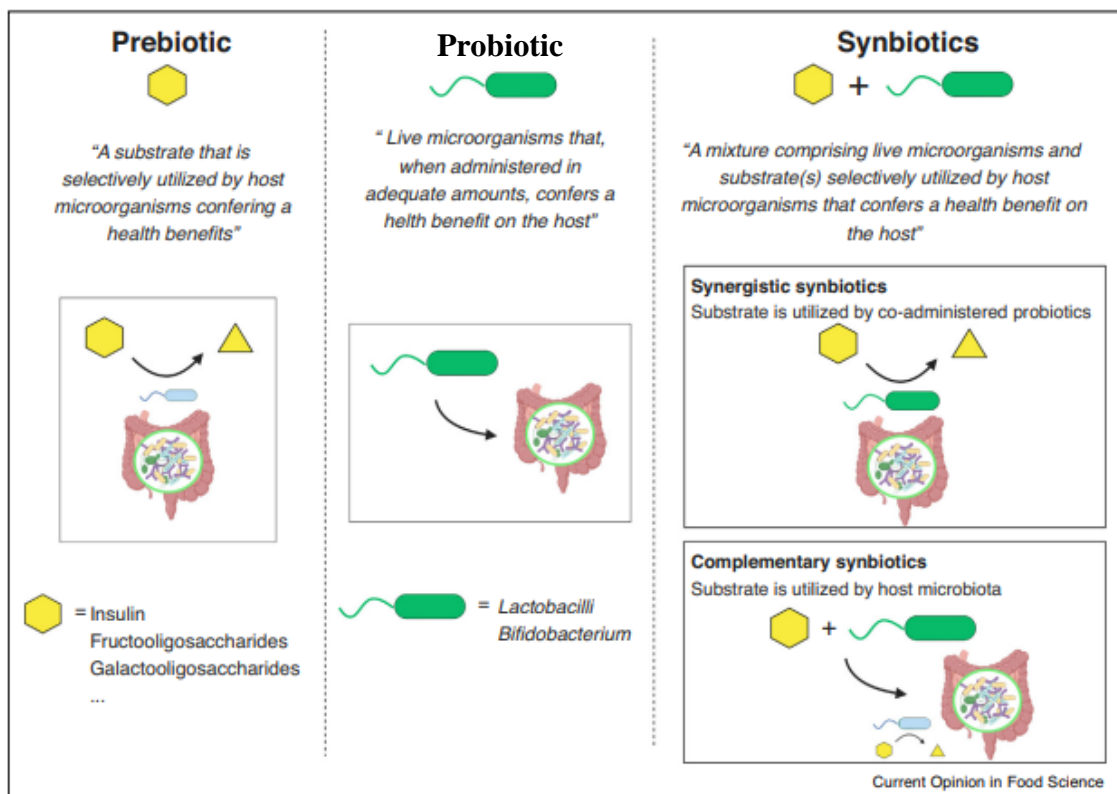


Figura 5: Diferença entre prebiótico, probiótico e simbiótico. Adaptado de (83)

6.1. Probióticos

De acordo com a evidência científica atual os probióticos parecem ter um papel relevante em vários fatores de risco para o desenvolvimento das DCV. (4,52–56)

A administração oral de probióticos mostrou ter um impacto positivo no perfil lipídico em vários estudos. (52,57–60)

Uma meta-análise de 12 artigos detetou reduções no colesterol total (CT) e nas lipoproteínas de baixa densidade (LDL) em pessoas obesas e com excesso de peso. (61)

Outra meta-análise encontrou um efeito positivo dos probióticos no CT e também concluíram que o grupo com CT superior a 200 mg/dL teve uma melhor resposta ao tratamento com probióticos. (58)

Noutro artigo a suplementação com simbióticos ou probióticos resultou na redução das concentrações de CT, TG e LDL no caso de níveis mais baixos de CT no início do estudo e entre pacientes mais jovens. (59)

Vários estudos revelaram que não houve aumento significativo nos níveis de lipoproteínas de alta densidade (HDL) quando os probióticos foram utilizados como espécie única ou com múltiplas espécies. (60) No entanto, numa meta-análise, quando foi realizada a análise por subgrupos de acordo com o índice de massa corporal (IMC), verificou-se que o efeito benéfico dos probióticos nos níveis de HDL foi significativo em pacientes com IMC igual ou superior a 29, não tendo sido observada diferença significativa no grupo com IMC inferior a 29. (59)

No que se refere ao perfil lipídico, a utilização de várias espécies de probióticos parece ter um efeito superior à utilização de uma única espécie. (60,62) O mecanismo subjacente poderá ser as interações sinérgicas e cooperativas entre diferentes espécies probióticas. (59)

Lactobacillus acidophilus e *Bifidobacterium lactis* são os probióticos mais frequentemente usados e com melhores resultados. No entanto, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus helveticus* e *Enterococcus faecium* também apresentaram resultados promissores. (52)

Atualmente não existem padrões regulamentados para probióticos que produzam um efeito na redução do colesterol e quem investiga nesta área tem utilizado concentrações variadas de probióticos, obtendo, talvez por essa razão, resultados diversos. Doses mais altas de probióticos não se traduzem necessariamente em melhores efeitos na redução do colesterol. (62,63) No que se refere ao tempo de duração do tratamento, as intervenções a longo prazo com probióticos parecem apresentar melhores resultados. (58)

Os níveis de CT e LDL revelaram-se mais baixos após a suplementação com probióticos quando a duração da intervenção foi igual ou superior a oito semanas. Mo et al. também observaram que probióticos de múltiplas espécies, consumidos por seis ou mais semanas, por pacientes com hipercolesterolemia ligeira ou por pacientes com menos de 50 anos de idade, mostraram efeitos significativamente maiores na redução do LDL. (52)

Diferentes mecanismos podem atuar de forma sinérgica na melhoria do perfil lipídico. Os probióticos do género *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, por exemplo, promovem uma grande atividade da enzima hidrolase de sais biliares (BSH). Esta enzima, para além de contribuir para alterar a composição da microbiota intestinal, também promove a desconjugação de sais biliares. Esses ácidos biliares desconjugados são facilmente precipitados em pH baixo, o que resulta na sua eliminação no trato gastrointestinal. Como não são reabsorvidos no intestino, precisam de ser substituídos por ácidos biliares produzidos no fígado a partir do colesterol sanguíneo. (2,13)

Existem vários artigos que não referem alterações significativas nos níveis de LDL, TG e HDL após a administração de probióticos em comparação com os grupos controlo. Esta diferença de resultados poderá dever-se a diversas variações na amostra e no tipo de probióticos utilizados, por exemplo: idade, IMC, país de origem e presença de outras patologias nos participantes e dose, espécies utilizadas e tempo de intervenção dos probióticos. (60)

Os probióticos parecem também ter um impacto positivo no controlo da pressão arterial. (52,53,64,65)

Uma meta-análise recente de 14 ensaios clínicos avaliaram o impacto na pressão arterial da suplementação com probióticos em pacientes com HTA e verificaram uma redução mais acentuada na PAS e pressão arterial diastólica (PAD) em intervenções com duração superior a 4 semanas, com dosagem superior a 2×10^{10} UFC (unidades formadoras de colónias) e entre aqueles com menos de 60 anos de idade ou que também tinham DM2. (66) Uma possível justificação para a necessidade de períodos de intervenção mais longos será porque os probióticos precisam de algum tempo para colonizar e se proliferarem na parede intestinal do hospedeiro e também para inibirem a proliferação de bactérias patogénicas.

Outra meta-análise composta por 13 estudos em que avaliaram o impacto dos probióticos em pacientes com DM2, concluíram que a suplementação com probióticos está associada à redução dos níveis de PAS e PAD, com um impacto mais acentuado entre os pacientes com menos de 55 anos de idade. (60)

Em 2018, Hendijani e Akbari, através de uma meta-análise de 11 estudos verificaram que o impacto na redução na pressão arterial dos probióticos foi mais pronunciado entre aqueles com um IMC <29 kg/m².(52)

Quanto às espécies de probióticos utilizadas, foi observado que a ingestão de *L. helveticus* foi capaz de reduzir a pressão arterial e mostrou ser capaz de diminuir a rigidez arterial, reduzindo assim o risco de eventos cardiovasculares como enfarte agudo do miocárdio em pacientes com DAC. (67) *L. plantarum* também contribuiu para a redução da PAS e PAD em pacientes medicados com anti-hipertensores (68).

Lewis-Mikhael et al. sugeriram que a ingestão de probióticos com apenas uma espécie tem um efeito mais pronunciado na pressão arterial do que probióticos de múltiplas espécies. No entanto, nem todos os estudos concordam com esta afirmação, apoiando que a utilização de várias espécies poderão ter um efeito sinérgico no controle da tensão arterial. (66)

Os mecanismos anti-hipertensores dos probióticos são complexos e ainda não são completamente compreendidos. Foi sugerido por alguns estudos que os probióticos podem afetar a regulação da água corporal através da sua influência no sistema renina angiotensina aldosterona, já que alguns probióticos promovem a liberação de peptídeos inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA).

Também foi observado que a modulação da secreção de vários péptidos, como serotonina, dopamina e norepinefrina, e a modificação do metabolismo do sódio pela microbiota intestinal podem ser outras formas pelas quais os probióticos podem influenciar a pressão arterial. (52)

A biotransformação de fitoestrógenos (que possuem propriedades vasodilatadoras) pelos probióticos e o seu potencial efeito na melhoria da sensibilidade à insulina e do perfil lipídico, também podem explicar o seu efeito anti-hipertensor. (59)

Há alguns artigos científicos que não verificaram impacto positivo dos probióticos no controle da pressão arterial, como uma meta-análise de 18 ensaios em pacientes com síndrome metabólica, realizada por Dong et al., que não detetaram mudanças significativas na pressão arterial após a suplementação com probióticos. (27) Uma outra meta-análise recente composta por estudos onde se administrou probióticos a pacientes com síndrome metabólica não demonstrou melhoria significativa na PAS e PAD. (69)

A disfunção endotelial pode ser causada por processos inflamatórios e stress oxidativo que também provocam a formação de espécies reativas de oxigénio (ROS) e redução da biodisponibilidade de NO, o que pode culminar em HTA.

A suplementação de 6 semanas com *Lactobacillus plantarum* em homens com DAC estável melhorou a função endotelial aumentando a biodisponibilidade de NO e, ao mesmo tempo, reduziu a inflamação sistêmica. (70)

Tenorio-Jimenez et al. relataram que uma administração por doze semanas de *L. reuteri V3401* estava associada a níveis mais baixos de biomarcadores de inflamação, como TNF- α , IL-6, IL-8 e molécula de adesão intercelular-1 solúvel, em adultos obesos com idades entre 18 e 65 anos com síndrome metabólica. (71)

Tenore et al. referiram uma diminuição nos níveis de TMAO num grupo de 90 indivíduos com fatores de risco cardiovascular, incluindo CT e LDL, após o consumo de probióticos compostos por *L. rhamnosus LHR11* e *L. plantarum SGL07*. (72)

A utilização do probiótico *B. animalis subsp. Lactis LKM512* também promoveu a diminuição do nível de TMA em voluntários saudáveis. No entanto, estes resultados não foram concordantes com outros estudos. (2)

As espécies dos géneros *Bifidobactérias* e *Lactobacillus* restauraram o número de espécies benéficas e levam a uma diminuição significativa nos níveis de endotoxinas. As *Bifidobactérias* não degradam glicoproteínas do muco intestinal como fazem outras bactérias patogénicas, e melhoram o ambiente das microvilosidades, evitando a permeabilidade e a translocação bacteriana. (73)

A suplementação durante 3 meses com *Lactobacillus rhamnosus* GG na dose de 1.6×10^9 UFC em cápsulas diárias teve um efeito promissor na recuperação cardiovascular em pacientes com enfarte do miocárdio submetidos a intervenção coronária percutânea, com a diminuição de marcadores inflamatórios TGF- β , PCR e do TMAO. (72)

Estes resultados sugerem o possível papel dos probióticos na mediação da inflamação sistémica e da função endotelial vascular.

Como é possível verificar, os probióticos parecerem ser uma opção terapêutica útil no controlo e prevenção das DCV através da melhoria do perfil lipídico, da diminuição da pressão arterial elevada, redução do stress oxidativo e inflamação (56) como é visível na

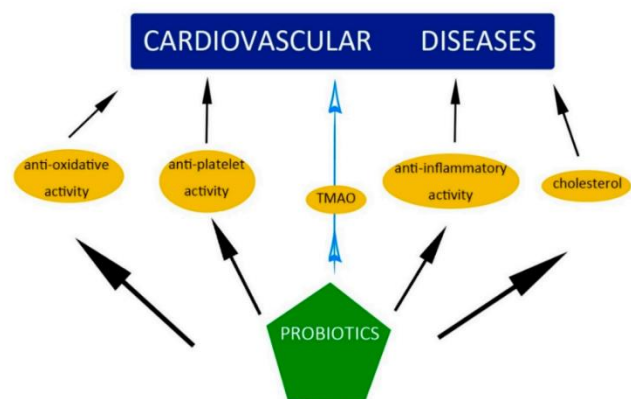


Figura 6: O impacto dos probióticos nas DCV. Adaptado de (4)

No entanto, o mecanismo subjacente a estes efeitos permanece incerto sendo necessários mais estudos para definir as espécies a utilizar, as doses e o tempo de exposição para obter resultados benéficos.

6.2. Prebióticos

Os prebióticos parecem ter a capacidade de influenciar positivamente a saúde cardiovascular através de diversos mecanismos envolvidos no reequilíbrio da disbiose, inflamação e capacidade antioxidante da microbiota intestinal. (74)

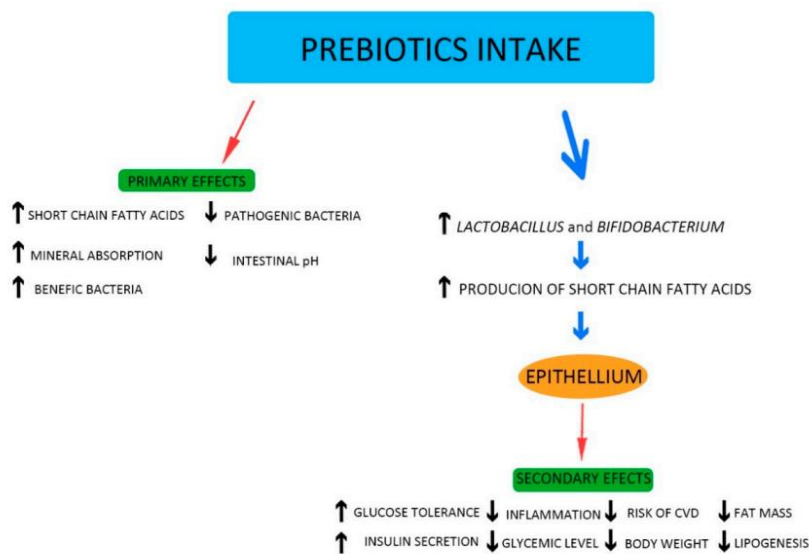


Figura 7: Efeitos positivos dos prebióticos. Adaptado de (4)

Diversos prebióticos, nomeadamente os IMO e o ácido lactobiónico (LBA) favoreceram o crescimento de bactérias benéficas, como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, (74,75) inibindo assim a proliferação de bactérias prejudiciais e permitindo que bactérias saudáveis aumentem a produção de AGCC. (4,49,74,75)

Num estudo onde se utilizou um complexo prebiótico composto por farelo de trigo fermentado e oligossacarídeos de quitosano (COS) durante seis meses em doentes com IC e DAC verificou-se melhoria da capacidade antioxidante (aumento da superóxido dismutase e glutatona e diminuição da alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase) e do perfil lipídico (diminuição de CT, TG e LDL e aumento do HDL). Este efeito benéfico foi atribuído ao reequilíbrio da disbiose da microbiota intestinal (diminuição de *Faecalibacterium*, *Alistipes* e *Escherichia* aumento de *Bacteroides*, *Megasphaera*, *Roseburia*, *Prevotella* e *Bifidobacterium*) e há promoção do crescimento das espécies probióticas *Lactobacillus*, *Lactococcus* e *Phascolarctobacterium*. (76)

Os GOS mostraram-se capazes de modular o processo inflamatório e a função imune aumentando os níveis de IL-10, IL-8, diminuindo a PCR e melhorando a atividade das células Natural Killer. (77)

A inulina demonstrou ter a capacidade de eliminar ROS, e por consequência bloquear o crescimento e desenvolvimento de agentes patogênicos que são estimulados por estes. No mesmo estudo é afirmado que a inulina inibe a libertação de radicais livres (H_2O_2) e protege a mucosa intestinal contra danos induzidos pelo LPS. (78)

Um outro estudo também demonstrou que a suplementação de inulina enriquecida com oligofrutose por 8 semanas reduziu significativamente os níveis de GJ, HbA1c, CT, LDL, a razão CT/HDL-c e a razão LDL-c/HDL-c, mas não afetou significativamente os níveis de TG e HDL. (79)

Para avaliar os efeitos da administração oral de L-ramnose e lactulose no perfil lipídico, Vogt et al. administraram 25 g/dia desses dois prebióticos durante quatro semanas em indivíduos saudáveis. Observaram uma redução significativa na síntese e nos níveis de TG, mas não nos níveis de colesterol. (80)

Os benefícios dos prebióticos no perfil lipídico mostraram-se ser em grande parte mediados pelos AGCC, como o butirato, que inibe a síntese de colesterol no fígado. Os FOS, como a inulina, podem contribuir para a redução do colesterol aumentando a excreção fecal de ácidos biliares, reduzindo a absorção intestinal de colesterol e aumentando a expressão da enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA redutase (HMG-CoA redutase). (80)

Paradoxalmente, os prebióticos mostraram ter um efeito prejudicial no perfil lipídico ao produzirem acetato que é convertido em acetil-CoA, que é um substrato para a síntese de ácidos gordos nos hepatócitos. Isso pode justificar o aumento na concentração sanguínea de colesterol e TG após infusão retal de acetato. Por outro lado, o propionato pode inibir a síntese de lipídios a partir do acetato pois inibe a enzima acetil-CoA carboxilase, reduzindo por consequência a conversão de acetato em malonil-CoA, um precursor essencial na síntese de ácidos gordos. Portanto, é crucial determinar os produtos finais dos prebióticos para avaliar o seu impacto no perfil lipídico. (80)

Alguns estudos mostraram efeitos promissores no uso de suplementos prebióticos na redução da pressão arterial. A suplementação com 10 g/dia de inulina causou uma redução significativa na PAD. Outros estudos também observaram redução na PAS e PAD após a suplementação com prebióticos. (50)

As propriedades redutoras da pressão arterial dos AGCC podem ser atribuídas à sua capacidade em modular a libertação de renina através do recetor olfativo 78 (Olfr78) na arteríola aferente, bem como em modular a resistência periférica através dos recetores Olfr78 e recetores Gpr41. Estes recetores Olfr78 e GPR41 são expressos nas células

musculares lisas dos vasos sanguíneos e são conhecidos como os novos recetores de AGCC. (50)

O facto dos prebióticos se terem demonstrado benéficos no controlo do perfil lipídico, na regulação do peso corporal, na atenuação da resistência à insulina, na melhoria da sensibilidade à insulina no fígado, e na absorção de minerais, como o Ca²⁺, o trato gastrointestinal são outros fatores que parecem ajudar no efeito hipotensor destas substâncias.

Numa revisão realizada em 2020 por Guarino et al. foram resumidos numa tabela os mecanismos de ação de diversos prebióticos. (78) (tabela 1)

A incorporação de prebióticos em produtos alimentares deve ser realizada de forma a não afetar negativamente a qualidade dos produtos alimentares e deve ser estável durante o processamento e a distribuição dos alimentos. Alguns parâmetros tecnológicos, como alta temperatura e baixo pH, especialmente quando combinados com longos períodos de armazenamento, podem reduzir a atividade prebiótica devido à hidrólise parcial de alguns prebióticos (por exemplo, FOS). Em condições neutras (temperatura de 20 °C e pH 6) todos os prebióticos são estáveis. (74)

É importante realçar que estudos podem apresentar resultados discordantes devido a diferenças entre as espécies prebióticas avaliadas, desenhos de estudo, dosagens e tipos de suplementação, variações na dieta, status basal de antioxidantes e glicemia, duração da suplementação, flora intestinal basal e outras variáveis. Portanto, mais pesquisas são necessárias para compreender os efeitos dos prebióticos na saúde CV. (50)

Tabela 1: Prebióticos e os seus mecanismos de ação. Adaptado de (78)

Tipo de prebiótico	Mecanismo de ação
Frutanos (inclui inulina e FOS)	↑ crescimento de <i>Lactobacillus e Bifidobacterium</i> ; ↑ Produção de AGCC; Contraria o stress oxidativo induzido por LPS na mucosa intestinal; Atua indiretamente como eliminador de ROS, graças à ação dos AGCC e estimula a atividade da Glutathione S-transferase;
GOS	↑ crescimento de <i>Lactobacillus e Bifidobacterium</i> ; ↑ IL-10, IL-8 e PCR, promove a atividade das células NK e ↓ a expressão de IL-1β Promove o metabolismo lipídico;
Lactulose	Em pequena dose (2-3g/dia), ↑ crescimento de <i>Lactobacillus</i> e promove uma pequena produção de AGCC; 5g/dia determina o equilíbrio correto entre a população microbiana (<i>Lactobacillus, Bifidobacteria e Anaerostipes</i>) e produção de AGCC, enquanto 10g/dia ↓ a produção de butirato e ↑ de acetato;

Acido Lactobionico	<p>↑ crescimento de <i>Lactobacillus e Bifidobacterium</i>;</p> <p>Devido às propriedades anti-inflamatórias, ↓obesidade e melhora os parâmetros metabólicos;</p>
XOS	<p>↑ crescimento de <i>Lactobacillus e Bifidobacterium e a concentração fecal de butirato</i>;</p> <p>↓ <i>crescimento de Clostridium</i>;</p>
Arabinooligosacarídeos	<p>↑ crescimento de <i>Lactobacillus e Bifidobacterium</i>;</p> <p>↓ Firmicutes, Bacteroidetes e desulfobrio;</p> <p>↑ Produção de acetato o que promove uma diminuição no pH, da inflamação;</p>
Oligosacarídeos de soja	<p>↑ crescimento de <i>Lactobacillus e Bifidobacterium</i>;</p> <p>↓ Clostridia e bacteroidetes;</p> <p>↑ Funções imunológicas;</p>
IMO	<p>↑ crescimento de <i>Lactobacillus, Bifidobacterium, Akkermansia e Roseburia</i>;</p> <p>Melhora a relação Firmicutes/bacteroidetes e Prevotella/bacteroidetes;</p> <p>Efeito benéfico sobre o tecido adiposo visceral, na produção de citocinas pró-inflamatórias, no controle lipídico e glicêmico e melhora os níveis de insulina, glucagon e leptina;</p>
Amido resistente	<p>↑ crescimento de <i>Bifidobacterium, Bacteroidetes, Akkermansia e Allobactum</i>;</p> <p>↑ produção de AGCC;</p>
Glucomananos	<p>↑ crescimento de <i>Lactobacillus e Bifidobacterium</i>;</p> <p>↓ <i>crescimento de Clostridium perfringens e Escherichia Coli</i>;</p> <p>↑ produção de AGCC;</p> <p>Melhora os níveis de colesterol sérico e glicemia;</p>
Psyllium	<p>↑ crescimento de <i>Fecalibacterium e Phascolarctobacterium</i> associado à produção de AGCC;</p> <p>↑ Concentração fecal de butirato;</p>
Polifenóis	<p>↑ crescimento de <i>Lactobacillus, Bifidobacterium, Akkermansia, Roseburia e F. Prausnitzii</i>;</p> <p>↓ <i>crescimento de Clostridium</i>;</p> <p><i>Inibe os mediadores pró-inflamatórios: ciclooxigenase-2 (COX2), IL-6, TNF-α, Fator nuclear κB (NF-κB), Fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)</i>;</p> <p>↓ <i>TG sérico e a PCR</i>;</p>

6.3. Simbióticos

Os simbióticos parecem favorecer uma mudança positiva nos gêneros de bactérias intestinais que formam a microbiota intestinal, bem como ter um efeito favorável em diversos fatores de risco cardiovascular, nomeadamente: o controlo da pressão arterial, o perfil lipídico e a inflamação.

Uma revisão sistemática e meta-análise desenvolvida por Amir Hadi et al. demonstrou que a toma de simbióticos pode ter um efeito benéfico nos níveis de PAS. Estes efeitos foram mais pronunciados quando a toma de simbióticos durou pelo menos 12 semanas, quando foram administrados como suplemento, ou em populações com um IMC médio <30 kg/m² ou numa idade média <50 anos. (81) Arabi et al também demonstraram que a administração de simbióticos é eficaz na modificação da PAS em pacientes com síndrome metabólica (82) Este efeito poderá ser explicado por modificação na composição da microbiota intestinal, diminuição da permeabilidade intestinal, inibição das vias inflamatórias, aumento da produção de AGCC e elevação do NO derivado do endotélio. (82)

O papel dos simbióticos na modificação do perfil lipídico com base em evidência científica atual ainda é limitado e contraditório, no entanto, vários estudos têm descrito propriedades promissoras dos simbióticos no que diz respeito à melhoria do perfil lipídico. Por exemplo, Mofid et al. relataram que o consumo regular de iogurtes simbióticos reduz o risco de DCV em pacientes com hipercolesterolemia. (2)

A dislipidemia é um dos fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento de DCV em pacientes com síndrome metabólica, daí existirem vários estudos nesta população específica (82). Na revisão sistemática já mencionada anteriormente desenvolvida por Arabi et al em pacientes com síndrome metabólica também se verificou um efeito redutor de lípidos plasmáticos após a suplementação simbiótica. (82) Nunez-Sanchez et al. relataram uma diminuição nos níveis séricos de TG, TC, LDL e aumento nos níveis de HDL em participantes com síndrome metabólica após a administração de simbióticos. (83)

No estudo desenvolvido por Kassaian et al. verificou-se que a ingestão diária de 6 g de um probiótico composto por *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, and *Bifidobacterium longum* ou simbiótico (o mesmo probiótico e inulina) resultou numa diminuição nos níveis séricos de TG em comparação com o placebo após seis meses de tratamento, sem diferença significativa nos níveis de CT, LDL e HDL. (84) Por outro lado, Riabiei et al. não encontraram diferença em nenhum dos parâmetros lipídicos em comparação com o grupo controlo.

(85) Neste caso, os autores sugeriram que os resultados observados podem ter sido devido aos níveis de colesterol estarem dentro da faixa normal no início do estudo. (83) Dois artigos concluíram que a suplementação com um simbiótico composto por *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium bifidum* e inulina, em pacientes obesos diabéticos e com DAC por 12 semanas, resultou na elevação dos níveis de HDL, numa redução da PCR e do Malondialdeído (MDA) séricos, e elevação do NO plasmático. (86,87)

Um ensaio clínico randomizado e controlado por placebo em pacientes idosos com síndrome metabólica indicou que a suplementação com *L-Plantarum*, *L. acidophilus*, *L. reuteri* em combinação com inulina e FOS melhorou o perfil lipídico (redução do CT, TG e elevação do HDL), reduziu os parâmetros inflamatórios PCR e TNF- α e reduziu a pressão arterial. (88)

Haghighat et al. observaram que a suplementação com simbióticos durante 12 semanas reduz a concentração de molécula de adesão intracelular tipo 1 (ICAM-1), que é um fator de risco para DCV em pacientes em hemodiálise. (2)

Como é possível verificar há uma elevada discrepância nos resultados dos estudos mencionados e isto poderá ser explicado devido à grande variabilidade de composição e nas doses dos simbióticos utilizados nos diferentes estudos, diferenças no desenho experimental, variabilidade da amostra estudada, na forma e na duração como os simbióticos foram administrados. De acordo com os resultados acima mencionados, os potenciais benefícios da suplementação com simbióticos vão ao encontro dos potenciais benefícios já descritos dos prebióticos e dos probióticos.

Embora existam resultados promissores quanto ao uso de simbióticos para controlo de alguns fatores de risco para as DCV é necessário o desenvolvimento de mais estudos nesta área.

7. Conclusão

Nos últimos anos, temos assistido a um crescente interesse na relação entre a saúde intestinal e a prevenção de doenças crônicas. Neste contexto, os probióticos e prebióticos, surgiram como uma possível estratégia no restabelecimento da microbiota intestinal e na redução do risco de desenvolvimento de condições crônicas patológicas. A evidência científica demonstra que probióticos e prebióticos podem ter um impacto positivo na saúde cardiovascular. Estes efeitos incluem uma potencial redução do colesterol e no controle da pressão arterial, fatores de risco significativos para DCV. Para além disso, vários estudos sugerem que estes componentes podem ter propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, o que pode ser benéfico na prevenção de eventos cardiovasculares.

No entanto, o número de estudos existentes em humanos ainda é limitado sendo que grande parte da evidência atual baseia-se em estudos *in vitro* e em animais.

Os estudos em humanos já existentes, analisam probióticos, prebióticos e simbióticos diferentes, com doses e tempo de exposição distintos. A variação dos métodos de recolha e processamento dos dados pode também interferir na qualidade e comparação dos resultados obtidos e o tamanho das amostras em muitos estudos clínicos também é relativamente pequeno, e nem sempre têm grupo controlo.

Para progredir na compreensão do papel dos probióticos e prebióticos na saúde cardiovascular, são necessários mais estudos, especialmente ensaios clínicos bem projetados com amostras de população mais abrangentes. Além disso, a pesquisa deve explorar o uso combinado de probióticos e prebióticos com a terapia farmacológica recomendada para a DCV. Essa investigação pode ajudar a determinar a eficácia desta abordagem no tratamento e na prevenção de DCV.

Em resumo, embora haja evidência promissora que probióticos, prebióticos e simbióticos desempenham um papel na prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares, ainda há muito a ser esclarecido. Há cada vez mais pesquisa nesta área sendo necessária a definição precisa das doses e tempo de tratamento para cada tipo de prebiótico, probiótico e simbiótico a utilizar. Também é de extrema importância o conhecimento dos mecanismos de ação específicos e a compreensão completa de como estas substâncias interagem com a microbiota intestinal para ser possível avançar no campo da saúde intestinal e cardiovascular.

Apesar de não existir evidência sobre riscos significativos da sua administração, como ainda permanecem em aberto diversas questões sobre a sua eficácia e estratégia de tratamento, a sua utilização não deverá ser incentivada nem desincentivada pelos profissionais de saúde com o objetivo de tratar ou prevenir as DCV.

8. Bibliografia

1. Makino K, Lee S, Bae S, Chiba I, Harada K, Katayama O, et al. Absolute Cardiovascular Disease Risk Assessed in Old Age Predicts Disability and Mortality: A Retrospective Cohort Study of Community-Dwelling Older Adults. *J Am Heart Assoc.* 2021 Dec 21;10(24).
2. Olas B. Probiotics, prebiotics and synbiotics-a promising strategy in prevention and treatment of cardiovascular diseases? *Int J Mol Sci.* 2020 Dec 2;21(24):1–15.
3. Ribeiro S, Furtado C, Pereira J. Associação entre as doenças cardiovasculares e o nível socioeconómico em Portugal. *Revista Portuguesa de Cardiologia.* 2013;32(11):847–54.
4. Oniszczyk A, Oniszczyk T, Gancarz M, Szymá Nska J, Hamaguchi M. molecules Role of Gut Microbiota, Probiotics and Prebiotics in the Cardiovascular Diseases. 2021; Available from://doi.org/10.3390/molecules26041172
5. Deng X, Ma J, Song M, Jin Y, Ji C, Ge W, et al. Effects of products designed to modulate the gut microbiota on hyperlipidaemia. *Eur J Nutr.* 2019 Oct 1;58(7):2713–29.
6. Kappel BA, Federici M. Gut microbiome and cardiometabolic risk. Vol. 20, *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders.* Springer; 2019. p. 399–406.
7. Hairrman RS, Gouveia CG, Sichinel ÂH, Silva LSA da, Oliveira T de S da S, Farias MN, et al. TMAO E A RELAÇÃO COM DOENÇA CARDIOVASCULAR: IDOSO E SEUS ASPECTOS FISIOLÓGICOS/ TMAO AND THE RELATIONSHIP WITH CARDIOVASCULAR DISEASE: THE ELDERLY AND THEIR PHYSIOLOGICAL ASPECTS. *Brazilian Journal of Development.* 2021;7(1):6971–82.
8. Leustean AM, Ciocoiu M, Sava A, Costea CF, Floria M, Tarniceriu CC, et al. Implications of the intestinal microbiota in diagnosing the progression of diabetes and the presence of cardiovascular complications. Vol. 2018, *Journal of Diabetes Research.* Hindawi Limited; 2018.
9. Din AU, Hassan A, Zhu Y, Yin T, Gregersen H, Wang G. Amelioration of TMAO through probiotics and its potential role in atherosclerosis. Vol. 103, *Applied Microbiology and Biotechnology.* Springer; 2019. p. 9217–28.
10. Moludi J, Alizadeh M, Yagin NL, Pasdar Y, Nachvak SM, Abdollahzad H, et al. New insights on atherosclerosis: A cross-talk between endocannabinoid systems with gut microbiota. Vol. 10, *Journal of Cardiovascular and Thoracic Research.* Tabriz University of Medical Sciences; 2018. p. 129–37.
11. Hardin SJ, Singh M, Eyob W, Molnar JC, Homme RP, George AK, et al. Diet-induced chronic syndrome, metabolically transformed trimethylamine-N-oxide, and the cardiovascular functions. Vol. 20, *Reviews in Cardiovascular Medicine.* IMR Press Limited; 2019. p. 121–8.
12. Yoshida N, Yamashita T, Hirata K ichi. Gut Microbiome and Cardiovascular Diseases. *Diseases.* 2018 Jun 29;6(3):56.
13. Cátia Rafaela Ferreira Almeida. A influência do microbioma humano nas doenças cardiovasculares. [Porto]: Faculdade Ciências da Saúde Universidade Fernando Pessoa; 2018.
14. Bolognini D, Tobin AB, Milligan G, Moss CE. The pharmacology and function of receptors for short-chain fatty acids. Vol. 89, *Molecular Pharmacology.* American Society for Pharmacology and Experimental Therapy; 2016. p. 388–98.
15. Katsimichas T, Antonopoulos AS, Katsimichas A, Ohtani T, Sakata Y, Tousoulis D. The intestinal microbiota and cardiovascular disease. Vol. 115, *Cardiovascular Research.* Oxford University Press; 2019. p. 1471–86.
16. Fedewa M V, Spencer SO, Williams TD, Fuqua CA, Becker ZE. Branched-chain amino acids and muscle soreness 1 effect of branched-chain amino acid supplementation on muscle 1 soreness following exercise: a meta-analysis 2.

17. Duo Xu, Ying Xu, Boya Zhang, Yue Wang, Liyuan Han, Jiabin Sun, et al. Higher dietary intake of aromatic amino acids was associated with lower risk of cardiovascular disease mortality in adult participants in NHANES III. *Nutrition Research*. 2023 May;113:39–48.
18. Romano KA, Nemet I, Prasad Saha P, Haghikia A, Li XS, Mohan ML, et al. Gut Microbiota-Generated Phenylacetylglutamine and Heart Failure. *Circ Heart Fail*. 2023 Jan 1;16(1):E009972.
19. Li Q, You Y, Zeng Y, Wang X, Pan Z, Pang J, et al. Associations between plasma tryptophan and indole-3-propionic acid levels and mortality in patients with coronary artery disease. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2022 Oct 1;116(4):1070–7.
20. Schoeler M, Caesar R. Dietary lipids, gut microbiota and lipid metabolism. Vol. 20, *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. Springer; 2019. p. 461–72.
21. Zhang S, Zhou J, Wu W, Zhu Y, Liu X. The Role of Bile Acids in Cardiovascular Diseases: From Mechanisms to Clinical Implications. *Aging Dis*. 2023 Apr 1;14(2):261–82.
22. Jonsson AL, Bäckhed F. Role of gut microbiota in atherosclerosis. Vol. 14, *Nature Reviews Cardiology*. Nature Publishing Group; 2017. p. 79–87.
23. Sanchez-Gimenez R, Ahmed-Khodja W, Molina Y, Peiró OM, Bonet G, Carrasquer A, et al. Gut Microbiota-Derived Metabolites and Cardiovascular Disease Risk: A Systematic Review of Prospective Cohort Studies. Vol. 14, *Nutrients*. MDPI; 2022.
24. Bárbara Alves Costa. *Papel da Microbiota Intestinal no Desenvolvimento das Doenças Cardiovasculares*. [Coimbra]: Universidade de Coimbra; 2021.
25. Kurilshikov A, Van Den Munckhof ICL, Chen L, Bonder MJ, Schraa K, Rutten JHW, et al. Gut Microbial Associations to Plasma Metabolites Linked to Cardiovascular Phenotypes and Risk: A Cross-Sectional Study. *Circ Res*. 2019 Jun 7;124(12):1808–20.
26. Sandek A, Swidsinski A, Schroedl W, Watson A, Valentova M, Herrmann R, et al. Intestinal blood flow in patients with chronic heart failure: A link with bacterial growth, gastrointestinal symptoms, and cachexia. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(11):1092–102.
27. Salari A, Mahdavi-Roshan M, Kheirkhah J, Ghorbani Z. Probiotics supplementation and cardiometabolic risk factors: A new insight into recent advances, potential mechanisms, and clinical implications. Vol. 16, *PharmaNutrition*. Elsevier B.V.; 2021.
28. Tang WHW, Bäckhed F, Landmesser U, Hazen SL. Intestinal Microbiota in Cardiovascular Health and Disease: JACC State-of-the-Art Review. Vol. 73, *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier USA; 2019. p. 2089–105.
29. Cui X, Ye L, Li J, Jin L, Wang W, Li S, et al. Metagenomic and metabolomic analyses unveil dysbiosis of gut microbiota in chronic heart failure patients. *Sci Rep*. 2018 Dec 1;8(1).
30. Wang Z, Cai Z, Ferrari MW, Liu Y, Li C, Zhang T, et al. The Correlation between Gut Microbiota and Serum Metabolomic in Elderly Patients with Chronic Heart Failure. *Mediators Inflamm*. 2021;2021.
31. Desai D, Desai A, Jamil A, Csendes D, Gutlapalli SD, Prakash K, et al. Re-defining the Gut Heart Axis: A Systematic Review of the Literature on the Role of Gut Microbial Dysbiosis in Patients With Heart Failure. *Cureus*. 2023 Feb 13;
32. Gerdes V, Gueimonde M, Pajunen L, Nieuwdorp M, Laitinen K. How strong is the evidence that gut microbiota composition can be influenced by lifestyle interventions in a cardio-protective way? Vol. 311, *Atherosclerosis*. Elsevier Ireland Ltd; 2020. p. 124–42.
33. Katsimichas T, Antonopoulos AS, Katsimichas A, Ohtani T, Sakata Y, Tousoulis D. The intestinal microbiota and cardiovascular disease. Vol. 115, *Cardiovascular Research*. Oxford University Press; 2019. p. 1471–86.
34. Wahlström A, Sayin SI, Marschall HU, Bäckhed F. Intestinal Crosstalk between Bile Acids and Microbiota and Its Impact on Host Metabolism. Vol. 24, *Cell Metabolism*. Cell Press; 2016. p. 41–50.
35. Iaccarino G, Yoshikawa M, Papandreou C, Mascarenhas P, Maloberti A, Wang H, et al. Trimethylamine N-oxide and its precursors in relation to blood pressure: A mendelian randomization study.

36. Schoeler M, Caesar R. Dietary lipids, gut microbiota and lipid metabolism. Vol. 20, *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. Springer; 2019. p. 461–72.
37. Sun S, Lulla A, Sioda M, Winglee K, Wu MC, Jacobs DR, et al. Gut microbiota composition and blood pressure: The CARDIA study. *Hypertension*. 2019 May 1;73(5):998–1006.
38. Yan Q, Gu Y, Li X, Yang W, Jia L, Chen C, et al. Alterations of the gut microbiome in hypertension. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017 Aug 24;7(AUG).
39. Li J, Zhao F, Wang Y, Chen J, Tao J, Tian G, et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome*. 2017;5(1).
40. Sun Z, Sun X, Li J, Li Z, Hu Q, Li L, et al. Using probiotics for type 2 diabetes mellitus intervention: Advances, questions, and potential. Vol. 60, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. Taylor and Francis Inc.; 2020. p. 670–83.
41. Tokarek J, Budny E, Saar M, Kućmierz J, Młynarska E, Rysz J, et al. Does the Composition of Gut Microbiota Affect Hypertension? Molecular Mechanisms Involved in Increasing Blood Pressure. Vol. 24, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2023.
42. Jaworska K, Koper M, Ufnal M. Gut microbiota and renin-angiotensin system: A complex interplay at local and systemic levels. Vol. 321, *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*. American Physiological Society; 2021. p. G355–66.
43. Yan Q, Gu Y, Li X, Yang W, Jia L, Chen C, et al. Alterations of the gut microbiome in hypertension. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017 Aug 24;7(AUG).
44. Brunt VE, Casso AG, Gioscia-Ryan RA, Sapinsley ZJ, Ziemba BP, Clayton ZS, et al. Gut Microbiome-Derived Metabolite Trimethylamine N-Oxide Induces Aortic Stiffening and Increases Systolic Blood Pressure with Aging in Mice and Humans. *Hypertension*. 2021 Aug 1;78(2):499–511.
45. Dicks LMT. Gut Bacteria and Neurotransmitters. Vol. 10, *Microorganisms*. MDPI; 2022.
46. Kothari D, Patel S, Kim SK. Probiotic supplements might not be universally-effective and safe: A review. Vol. 111, *Biomedicine and Pharmacotherapy*. Elsevier Masson SAS; 2019. p. 537–47.
47. Zucko J, Starcevic A, Diminic J, Oros D, Mortazavian AM, Putnik P. Probiotic – friend or foe? Vol. 32, *Current Opinion in Food Science*. Elsevier Ltd; 2020. p. 45–9.
48. Nowak A, Paliwoda A, Błasiak J. Anti-proliferative, pro-apoptotic and anti-oxidative activity of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* strains: A review of mechanisms and therapeutic perspectives. Vol. 59, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. Taylor and Francis Inc.; 2019. p. 3456–67.
49. Mohanty D, Misra S, Mohapatra S, Sahu PS. Prebiotics and synbiotics: Recent concepts in nutrition. Vol. 26, *Food Bioscience*. Elsevier Ltd; 2018. p. 152–60.
50. Ghaffari S, Roshanravan N. The role of nutraceuticals in prevention and treatment of hypertension: An updated review of the literature. Vol. 128, *Food Research International*. Elsevier Ltd; 2020.
51. Hijová E. Benefits of Biotics for Cardiovascular Diseases. Vol. 24, *International Journal of Molecular Sciences*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
52. Salari A, Mahdavi-Roshan M, Kheirkhah J, Ghorbani Z. Probiotics supplementation and cardiometabolic risk factors: A new insight into recent advances, potential mechanisms, and clinical implications. Vol. 16, *PharmaNutrition*. Elsevier B.V.; 2021.
53. Thushara RM, Gangadaran S, Solati Z, Moghadasian MH. Cardiovascular benefits of probiotics: A review of experimental and clinical studies. Vol. 7, *Food and Function*. Royal Society of Chemistry; 2016. p. 632–42.
54. Wu H, Chiou J. Potential benefits of probiotics and prebiotics for coronary heart disease and stroke. *Nutrients*. 2021 Aug 1;13(8).
55. Mahdavi-Roshan M, Salari A, Kheirkhah J, Ghorbani Z. The Effects of Probiotics on Inflammation, Endothelial Dysfunction, and Atherosclerosis Progression: A Mechanistic Overview. Vol. 31, *Heart Lung and Circulation*. Elsevier Ltd; 2022. p. e45–71.

56. Murphy K, O'donovan AN, Caplice NM, Ross RP, Stanton C. Exploring the gut microbiota and cardiovascular disease. Vol. 11, *Metabolites*. MDPI AG; 2021.
57. Yan S, Tian Z, Li M, Li B, Cui W. Effects of probiotic supplementation on the regulation of blood lipid levels in overweight or obese subjects: A meta-analysis. *Food Funct*. 2019 Mar 1;10(3):1747–59.
58. 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 Feb 1;97(5).
59. Hendijani F, Akbari V. Probiotic supplementation for management of cardiovascular risk factors in adults with type II diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Nutrition*. 2018 Apr 1;37(2):532–41.
60. Liang T, Wu L, Xi Y, Li Y, Xie X, Fan C, et al. Probiotics supplementation improves hyperglycemia, hypercholesterolemia, and hypertension in type 2 diabetes mellitus: An update of meta-analysis. Vol. 61, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. Bellwether Publishing, Ltd.; 2021. p. 1670–88.
61. Yan S, Tian Z, Li M, Li B, Cui W. Effects of probiotic supplementation on the regulation of blood lipid levels in overweight or obese subjects: A meta-analysis. *Food Funct*. 2019 Mar 1;10(3):1747–59.
62. Gadelha CJMU, Bezerra AN. Effects of probiotics on the lipid profile: Systematic review. Vol. 18, *Jornal Vascular Brasileiro*. Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular; 2019.
63. Ishimwe N, Daliri EB, Lee BH, Fang F, Du G. The perspective on cholesterol-lowering mechanisms of probiotics. Vol. 59, *Molecular Nutrition and Food Research*. Wiley-VCH Verlag; 2015. p. 94–105.
64. Chi C, Li C, Wu D, Buys N, Wang W, Fan H, et al. Effects of Probiotics on Patients with Hypertension: a Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Hypertens Rep*. 2020 May;22(5).
65. Qi D, Nie XL, Zhang JJ. The effect of probiotics supplementation on blood pressure: A systemic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis*. 2020 Apr 25;19(1).
66. Chi C, Li C, Wu D, Buys N, Wang W, Fan H, et al. Effects of Probiotics on Patients with Hypertension: a Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Hypertens Rep*. 2020 May;22(5).
67. Griffiths MW, Tellez AM. *Lactobacillus helveticus*: The proteolytic system. Vol. 4, *Frontiers in Microbiology*. Frontiers Research Foundation; 2013.
68. Lewis-Mikhael AM, Davoodvandi A, Jafarnejad S. Effect of *Lactobacillus plantarum* containing probiotics on blood pressure: A systematic review and meta-analysis. Vol. 153, *Pharmacological Research*. Academic Press; 2020.
69. Dong Y, Xu M, Chen L, Bhochhibhoya A. Probiotic Foods and Supplements Interventions for Metabolic Syndromes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Recent Clinical Trials. *Ann Nutr Metab*. 2019 Apr 1;74(3):224–41.
70. Vasquez EC, Pereira TMC, Peotta VA, Baldo MP, Campos-Toimil M. Probiotics as beneficial dietary supplements to prevent and treat cardiovascular diseases: Uncovering their impact on oxidative stress. Vol. 2019, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. Hindawi Limited; 2019.
71. Szulińska M, Łoniewski I, Skrypnik K, Sobieska M, Korybalska K, Suliburska J, et al. Multispecies probiotic supplementation favorably affects vascular function and reduces arterial stiffness in obese postmenopausal women—A 12-week placebo-controlled and randomized clinical study. *Nutrients*. 2018 Nov 5;10(11).
72. Carlo Tenore G, Caruso D, Buonomo G, D'avino M, Ciampaglia R, Maisto M, et al. Lactofermented annurca apple puree as a functional food indicated for the control of plasma lipid and oxidative amine levels: Results from a randomised clinical trial. *Nutrients*. 2019 Jan 1;11(1).
73. Moludi J, Maleki V, Jafari-Vayghyan H, Vaghef-Mehrabany E, Alizadeh M. Metabolic endotoxemia and cardiovascular disease: A systematic review about potential roles of prebiotics and probiotics. Vol. 47, *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. Blackwell Publishing; 2020. p. 927–39.

74. Florowska A, Krygier K, Florowski T, Dłuzewska E. Prebiotics as functional food ingredients preventing diet-related diseases. Vol. 7, *Food and Function*. Royal Society of Chemistry; 2016. p. 2147–55.
75. Goderska K. The antioxidant and prebiotic properties of lactobionic acid. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2019;
76. Jiang T, Xing X, Zhang L, Liu Z, Zhao J, Liu X. Chitosan oligosaccharides show protective effects in coronary heart disease by improving antioxidant capacity via the increase in intestinal probiotics. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019.
77. Vulevic J, Juric A, Walton GE, Claus SP, Tzortzis G, Toward RE, et al. Influence of galacto-oligosaccharide mixture (B-GOS) on gut microbiota, immune parameters and metabolomics in elderly persons. *British Journal of Nutrition*. 2015 Aug 28;114(4):586–95.
78. Guarino MPL, Altomare A, Emerenziani S, Di Rosa C, Ribolsi M, Balestrieri P, et al. Mechanisms of action of prebiotics and their effects on gastro-intestinal disorders in adults. Vol. 12, *Nutrients*. MDPI AG; 2020.
79. Aliasgharzadeh A, Khalili M, Mirtaheri E, Gargari BP, Tavakoli F, Farhangi MA, et al. A combination of prebiotic inulin and oligofructose improve some of cardiovascular disease risk factors in women with type 2 diabetes: A randomized controlled clinical trial. *Adv Pharm Bull*. 2015;5(4):507–14.
80. Davani-Davari D, Negahdaripour M, Karimzadeh I, Seifan M, Mohkam M, Masoumi SJ, et al. Prebiotics: Definition, types, sources, mechanisms, and clinical applications. Vol. 8, *Foods*. MDPI Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2019.
81. Hadi A, Pourmasoumi M, Kazemi M, Najafgholizadeh A, Marx W. Efficacy of synbiotic interventions on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. Vol. 62, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. Taylor and Francis Ltd.; 2022. p. 5582–91.
82. Arabi SM, Bahrami LS, Rahnama I, Sahebkar A. Impact of synbiotic supplementation on cardiometabolic and anthropometric indices in patients with metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Vol. 176, *Pharmacological Research*. Academic Press; 2022.
83. Núñez-Sánchez MA, Herisson FM, Cluzel GL, Caplice NM. Metabolic syndrome and synbiotic targeting of the gut microbiome. *Curr Opin Food Sci*. 2021 Oct;41:60–9.
84. Kassaian N, Feizi A, Aminorroaya A, Ebrahimi MT, Norouzi A, Amini M. Effects of probiotics and synbiotic on lipid profiles in adults at risk of type 2 diabetes: A double-blind randomized controlled clinical trial. *Functional Foods in Health and Disease*. 2019 Jul 1;9(7):494–507.
85. Rabiei S, Hedayati M, Rashidkhani B, Saadat N, Shakerhossini R. 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. *J Diet Suppl*. 2019 May 4;16(3):294–306.
86. Farrokhian A, Raygan F, Soltani A, Tajabadi-Ebrahimi M, Sharifi Esfahani M, Karami AA, et al. The Effects of Synbiotic Supplementation on Carotid Intima-Media Thickness, Biomarkers of Inflammation, and Oxidative Stress in People with Overweight, Diabetes, and Coronary Heart Disease: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2019 Mar 15;11(1):133–42.
87. 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 Jan 1;125(1):21–7.
88. Cicero AFG, Fogacci F, Bove M, Giovannini M, Borghi C. Impact of a short-term synbiotic supplementation on metabolic syndrome and systemic inflammation in elderly patients: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Eur J Nutr*. 2021 Mar 1;60(2):655–63.