

EFEITOS DO CONSUMO DE PROBIÓTICOS NOS LÍPIDES SANGÜÍNEOS

Marla Simone Jovenasso MANZONI*
Daniela Cardoso Umbelino CAVALLINI*
Elizeu Antonio ROSSI**

■ **RESUMO:** Esse trabalho tem por objetivo revisar os efeitos dos probióticos nos lípides sangüíneos, com ênfase nos possíveis mecanismos envolvidos nessa ação. A modulação dos lípides sangüíneos induzida por probióticos não é similar em animais e humanos devido, principalmente, às diferenças no metabolismo do colesterol entre as espécies. Os resultados dos estudos com animais evidenciam uma melhora significativa no perfil lipídico, sendo que o método de indução da hipercolesterolemia, o modelo animal utilizado e os microrganismos estudados podem ser apontados como possíveis responsáveis pela variação na magnitude dos efeitos observados. Por outro lado, os estudos em humanos apontam discrepâncias nos resultados, sugerindo um moderado efeito benéfico no perfil lipídico, com a utilização de diferentes cepas e espécies de microrganismos. O mecanismo de ação hipolipemiante dos probióticos, apesar de não ser completamente conhecido, envolve a desconjugação de sais biliares, a assimilação direta do colesterol e a fermentação de carboidratos não digeríveis provenientes da dieta, produzindo ácidos graxos de cadeia curta. Apesar das controvérsias, a utilização de probióticos parece constituir uma alternativa viável para o auxílio do controle e prevenção das dislipidemias.

■ **PALAVRAS-CHAVE:** Microbiota; probióticos; colesterol; lípides sangüíneos.

INTRODUÇÃO

Muitas definições de probióticos têm sido publicadas, começando com a proposta por Fuller,¹⁶ que definiu probiótico como “um suplemento alimentar constituído por microrganismos vivos, que afetam benéficamente o hospedeiro por melhorar o balanço da microbiota intestinal”. A legislação brasileira define probióticos como “produtos que contêm microrganismos vivos, que quando ingeridos em quantidades suficientes, causam um impacto positivo na saúde”.⁷ Esta definição é semelhante à recomendada pela FAO/WHO segundo a qual “probióticos são microrganismos vivos que quando administrados em doses apropriadas conferem benefício à saúde do hospedeiro”.¹⁴

Entre os efeitos benéficos decorrentes do consumo de microrganismos probióticos, destacam-se: a redução dos

sintomas da má absorção da lactose, a prevenção de diarreias, a redução da incidência de tumores, a modulação do sistema imune, a redução dos níveis de colesterol total e LDL-C e o aumento do HDL-C.⁴⁷

Considerando que as alterações no perfil lipídico são fatores causais e independentes para doenças cardiovasculares – principal causa de morte no mundo ocidental – a prevenção e o controle das dislipidemias são essenciais para a redução da morbi-mortalidade da população.³² Devido ao elevado custo e aos efeitos colaterais do tratamento medicamentoso, existe, atualmente, um crescente interesse na utilização de terapias alternativas para melhorar o perfil lipídico. Neste contexto, o presente artigo tem por objetivo revisar os efeitos do consumo de probióticos nos lípides sangüíneos, com ênfase nos possíveis mecanismos pelos quais esses efeitos seriam exercidos.

MICROBIOTA INTESTINAL

O trato gastrointestinal humano pode ser dividido em quatro regiões anatômicas: o esôfago, o estômago, o intestino delgado (duodeno, jejuno e íleo), e o intestino grosso ou cólon.¹³

O intestino é um ecossistema complexo, composto por três componentes que estão permanentemente em contato e interação: as células do hospedeiro, os nutrientes e a microbiota. As funções intestinais incluem o conhecido processo que leva à digestão dos alimentos, à absorção dos nutrientes, e a uma série de atividades que objetivam a defesa contra agressores externos. Esta última, e importante função do intestino, é baseada em três constituintes essenciais: a microbiota, a barreira constituída pela mucosa intestinal e o sistema imune local.⁴

A importância das bactérias que compõem o trato gastrointestinal foi negligenciada por muito tempo. Somente no início do século XX é que Metchnikoff hipotetizou a importância dos *Lactobacillus* para a saúde humana e longevidade, através da ingestão de bactérias por meio de iogurte e produtos fermentados.²³ Atualmente, o papel da microbiota gastrointestinal na manutenção da saúde de homens e animais é fato consolidado pela literatura científica.²³ Porém, a alta complexidade deste ecossistema dificulta o entendimento de seu funcionamento e interações.³

* Pós-Doutorado – Departamento de Alimentos e Nutrição – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – UNESP – 14801-902 – Araraquara – SP – Brasil.

** Departamento de Alimentos e Nutrição – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – UNESP – 14801-902 – Araraquara – SP – Brasil.

A colonização do estômago, intestino delgado e intestino grosso é variável, assim como as condições fisiológicas destes ambientes também o são. Após a passagem pela cavidade oral, onde o pH é próximo do básico, o baixo pH do estômago (2,5 – 3,0) é destrutivo para a maioria dos microrganismos. Assim, poucas colônias são encontradas no estômago. Devido aos fluidos intestinais agressivos (sais biliares e sucos pancreáticos, por exemplo), o intestino delgado também compreende um ambiente hostil para o crescimento das células bacterianas. A quantidade de bactérias é muito baixa no duodeno, aumentando gradativamente até o íleo terminal. É no cólon, portanto, que as bactérias encontram condições favoráveis (pH, teor de oxigênio e trânsito intestinal lento) para o seu desenvolvimento, alcançando proporções significativas.^{4,23} O intestino de um humano adulto contém cem trilhões de células bacterianas, o que corresponde a dez vezes o total de células eucarióticas do corpo humano.¹⁸ O Quadro 1 apresenta a colonização microbiana do trato gastrointestinal humano.

A microbiota é constituída por microrganismos vivos, que em parceria com outros componentes, efetuam importantes funções fisiológicas no hospedeiro.⁴ Estes efeitos podem ser locais ou sistêmicos, benéficos ou prejudiciais. A este respeito, enzimas produzidas pelos microrganismos podem atuar metabolicamente no intestino, produzindo compostos benéficos ou nocivos ao hospedeiro. Estes compostos podem afetar a nutrição, a fisiologia, a eficácia de drogas, a carcinogênese e o processo de envelhecimento, assim como a resistência do hospedeiro à infecção.³⁹

Estima-se que o cólon de adultos saudáveis apresenta cerca de quatrocentas a quinhentas espécies de bactérias. Porém, pesquisadores afirmam que nem todas as espécies foram identificadas, e que os novos métodos baseados no reconhecimento do DNA poderão auxiliar neste processo.^{13,35,45}

No cólon as bactérias entram em contato com restos de alimentos não digeridos e não absorvidos pelo hospedeiro. Se o substrato é um carboidrato (principalmente fibras e açúcares não digeríveis), os produtos de sua fermentação são os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC),

predominantemente; acetato, propionato e butirato. Estes ácidos são responsáveis por efeitos fisiológicos no hospedeiro, uma vez que são absorvidos pelos enterócitos. Em particular, atuam sobre o metabolismo dos microrganismos que compõem a microbiota intestinal, regulação hepática de lipídeos e açúcares, e fornecimento de energia aos colônócitos. Adicionalmente aos efeitos gerais, propriedades benéficas específicas têm sido identificadas para os principais AGCC. Deste modo, o equilíbrio da microbiota intestinal é um importante fator na manutenção da saúde do hospedeiro.^{4,9,31,58} Os principais fatores que influenciam a composição da microbiota estão apresentados na Figura 1.

Existe um interesse crescente nas possibilidades de manipulação da composição da microbiota intestinal através da ingestão de alimentos ou ingredientes alimentares, sendo que o objetivo principal é aumentar o número ou a atividade dos microrganismos promotores de saúde.²³ Deste conceito surgiram os probióticos, prebióticos e simbióticos.

USO DE PROBIÓTICOS EM ALIMENTOS

Diferentes tipos de produtos ou suplementos contendo microrganismos com propriedades probióticas estão disponíveis comercialmente, na forma liofilizada ou como alimentos fermentados.²³ No entanto, para o consumo na forma de alimentos, os probióticos foram recentemente definidos como “alimentos contendo microrganismos vivos, que quando ingeridos em quantidade suficiente, exercem efeitos benéficos à saúde além da nutrição básica, devendo conter microrganismos em quantidade suficiente até o seu prazo de validade final”.⁵ Comercialmente, os produtos probióticos geralmente contêm quantidades maiores ou iguais a 10⁶ unidades formadoras de colônia (UFC) por 100g de produto. No entanto, a dose de cepas probióticas para efeitos clínicos específicos ainda não está bem estabelecida.⁵ Charteris et al.⁸ concluíram que a sobrevivência das bactérias probióticas no produto alimentício deve alcançar 10⁹ a 10¹⁰ UFC/100g de produto ou 100 ml, para que a quantidade intestinal atinja 10⁶ a 10⁷ UFC/g. De acordo

Quadro 1– Colonização microbiana do trato gastrointestinal humano.

Região	Microrganismos	Número de Microrganismos
Estômago e Duodeno	Lactobacilos, Estreptococos, Leveduras.	10 ¹ – 10 ³ UFC/mL
Jejuno e Íleo	Lactobacilos, Enterobactérias, Estreptococos, Bacteróides, Bifidobactéria, Fusobactéria	10 ⁴ – 10 ⁸ UFC/mL
Cólon	Bacteróides, Bifidobactéria, Estreptococos, Fusobactéria, Enterobactérias, Clostrídios, Veilonela, Lactobacilos, Proteus, Estafilococos, Pseudomonas, Leveduras e Protozoários.	10 ¹⁰ – 10 ¹² UFC/g

Fonte: Adaptado de Simon & Gorbach.⁵⁴

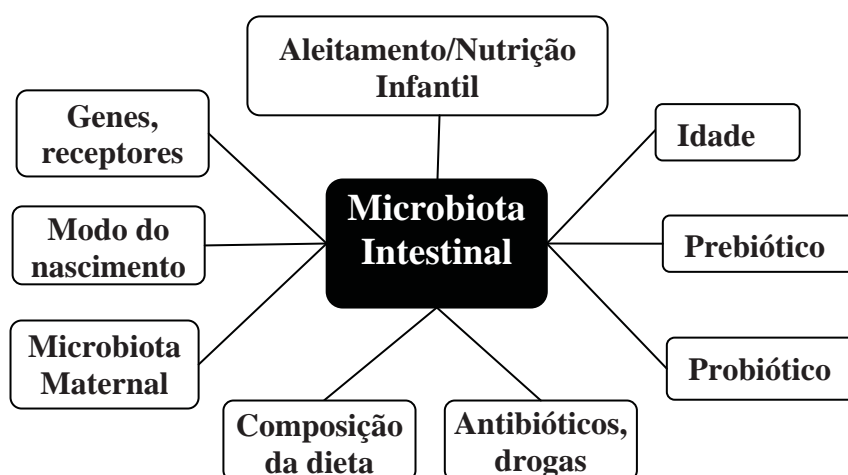


FIGURA 1 – Principais fatores que influenciam a composição da microbiota intestinal.
 Fonte: Adaptado de Bourlioux et al.⁴

com as recomendações da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)¹ a quantidade viável para os probióticos deve estar na faixa de 10^8 a 10^9 UFC na recomendação diária do produto pronto para o consumo, conforme indicação do fabricante. Valores menores podem ser aceitos desde que a empresa comprove sua eficácia.

Os critérios mínimos para que um microrganismo seja considerado probiótico devem incluir a identificação, a determinação da segurança e a caracterização funcional da cepa.¹⁴

Vários microrganismos são usados como probióticos. Entre eles destacam-se as bactérias lácticas, amplamente distribuídas na natureza, e que podem exercer seus efeitos positivos no organismo como residentes ou enquanto transitam pelo trato intestinal.⁴⁷ Historicamente, o uso de bactérias pertencentes aos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* como microrganismos probióticos, tem sido considerado seguro, sendo por isso, utilizadas em uma grande diversidade de produtos disponíveis no mercado.¹⁴ Boyle et al.,⁵ em um artigo de revisão sobre segurança do uso de probióticos, reportaram que tais microrganismos são seguros, mas devem ser usados com precaução em certos grupos de pacientes, particularmente recém-nascidos prematuros ou com deficiência imune.

No Brasil, a ANVISA¹ permite o uso da alegação “O (indicar a espécie do microrganismo probiótico) contribui para o equilíbrio da flora intestinal. Seu consumo deve estar associado a uma dieta equilibrada e hábitos de vida saudáveis”, para produtos que contenham os microrganismos *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* Shirota, *Lactobacillus casei rhammosus*, *Lactobacillus casei defensis*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactococcus lactis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium animalis* (incluindo a subespécie *lactis*), *Bifidobacterium longum* e *Enterococcus faecium*.

Com o aumento do interesse por alimentos funcionais contendo probióticos, outros microrganismos têm sido explorados quanto ao potencial de exercer benefícios à saúde.

Trabalho realizado em 1994, envolvendo pesquisadores da Faculdade de Ciências Farmacêuticas (UNESP – Araraquara) e do Centro de Referência para Lactobacilos (CERELA – Argentina), verificou que o *E. faecium* CRL183 apresentava habilidade de reduzir o colesterol em 54% em modelo *in vitro*.⁵¹ Apoiados nesses resultados, foi desenvolvido um produto fermentado de soja, tipo iogurte, utilizando como bactérias lácticas cepas de *E. faecium* CRL183 e *L. helveticus* ssp *jugurti* 416.⁴⁸ O produto apresentou propriedades sensoriais e tecnológicas semelhantes aos fermentados do leite e efeito hipocolesterolemiantes comprovado em estudos clínicos e com animais.^{48,49,50}

EFEITOS DOS PROBIÓTICOS NOS LÍPIDES SANGUÍNEOS

Em 1963 foi publicado o primeiro trabalho que relacionou a ingestão de bactérias e a redução do colesterol em humanos. Os autores reportaram que o consumo elevado de leites fermentados por espécies de lactobacilos reduziu o colesterol sérico em indivíduos da tribo Samburu.⁵³ Mann & Sperry³⁶ também verificaram que o consumo diário de 4-5 litros de leite fermentado por uma cultura de *Lactobacillus*, durante um período de 3 semanas, resultava em uma redução de 18% na concentração de colesterol total. Em estudo subsequente, Mann³⁷ administrou 4 litros por dia de iogurte, durante 12 dias, e reportou uma diminuição de 16,8% no colesterol total. Quando a ingestão foi reduzida para 2 litros, o efeito de redução de colesterol foi mantido. Porém, 1 litro do produto não foi capaz de promover melhora no perfil lipídico. Um fator apontado como limitante nestes estudos foi o grande volume de produto fermentado empregado, que resultava em um incremento calórico considerável (660 Kcal por litro de produto). Os estudos que investigaram os efeitos dos probióticos nos lípides sanguíneos, publicados após os trabalhos iniciais de Sharper

et al.⁵³ e Mann & Sperry³⁶ são controversos, sendo que alguns demonstraram melhora significativa nos parâmetros lipídicos, enquanto em outros o efeito foi nulo.

Trabalhos recentes, que utilizaram modelos animais para o estudo dos efeitos de microrganismos probióticos nos lípides sanguíneos, são apresentados na Tabela 1. Em todos os estudos verificou-se uma melhora significativa no perfil lipídico, sendo que o método de indução da hipercolesterolemia, o modelo animal utilizado e o (s) microrganismo (s) estudado (s) podem ser apontados como possíveis responsáveis pela variação na magnitude dos efeitos observados.

Dois estudos, utilizando modelos animais distintos, evidenciaram os efeitos benéficos do iogurte de soja fermentado com *E. faecium* CRL 183 nos lípides séricos.^{38,49} Rossi et al.⁴⁹ constataram redução nos níveis de colesterol total (18,4%) e elevação na fração HDL-C (17,8%). No trabalho conduzido por Manzoni et al.³⁸ somente os níveis de HDL-C foram positivamente alterados (↑46%). A concentração de colesterol utilizada para a indução da hipercolesterolemia e as diferenças entre espécies em relação ao metabolismo lipídico podem ter influenciado os efeitos observados.

Xiao et al.⁶¹ investigaram o efeito de um iogurte liofilizado contendo *B. longum* BL1 nos lípides séricos de ratos hipercolesterolêmicos. Após três semanas de estudo os níveis de CT, LDL-C e TG foram reduzidos em 22%, 41% e 13%, respectivamente.

Paik et al.⁴¹ mostraram que a administração de ração suplementada com *Bacillus polyfermenticus* SCD liofilizado diminuiu os níveis de colesterol total (14%) e de LDL-C (24%) em ratos com hipercolesterolemia induzida por uma dieta contendo 1% de colesterol.

Recentemente, Park et al.⁴² examinaram o efeito de uma ração suplementada com *L. acidophilus* ATCC 43121 liofilizado nos lípides séricos de ratos com hipercolesterolemia induzida. Após 21 dias de estudo verificou-se redução nos níveis de colesterol total (25%) e colesterol não HDL (VLDL+IDL+LDL= 42%). Em um estudo subsequente, foi avaliado o efeito hipocolesterolemiantes do *Lactobacillus acidophilus* 43121 e de uma mistura de *Lactobacillus casei* e *Bifidobacterium longum*, em porcos com hipercolesterolemia induzida.⁴³ Nesse estudo, os níveis de colesterol total diminuíram após a suplementação da dieta com *Lactobacillus acidophilus* 43121 ou com uma mistura de *Lactobacillus casei* e *Bifidobacterium longum*, sendo esse efeito mais evidente após 20 dias de tratamento.

Os efeitos dos probióticos nos lípides sanguíneos não são similares em animais e humanos devido, principalmente, às diferenças no metabolismo do colesterol entre as espécies.

A Tabela 2 sumariza os resultados de onze estudos clínicos recentes que investigaram os efeitos de microrganismos probióticos nos parâmetros lipídicos de humanos. Em dois estudos verificou-se redução nos níveis de colesterol total^{22,61} e de LDL-C^{29,40} e em um os níveis de triglicérides foram diminuídos.³⁰ A concentração de HDL-C aumentou significativamente em três trabalhos.^{29,40,50}

As discrepâncias observadas na literatura podem ser decorrentes do (s) microrganismo (s) utilizado (s), da população escolhida para o estudo, da forma de administração do probiótico e do tempo de duração do protocolo.

Os efeitos hipolipemiantes atribuídos aos probióticos são espécie e cepa específicos.⁵⁶ Dos trabalhos que estudaram o *L. acidophilus*,^{11,19,28,30} apenas o que utilizou a cepa 145 associada ao *B. longum* 913 e a oligofrutose²⁸ elevou os níveis de HDL-C, enquanto o *L. acidophilus* 74-2 associado ao *B. animalis* ssp *lactis* DGCC 420 reduziu em 11% os triglicérides séricos. No estudo conduzido por Naruszewicz et al.⁴⁰ a ingestão de uma bebida contendo *L. plantarum* 299v promoveu uma alteração positiva (LDL-C=↓12%, HDL-C=↑10%) nos lípides plasmáticos de homens fumantes. A administração de *L. paracasei* LTH 2579,²⁵ *L. fermentum* (PCC®)⁵⁵ e *L. rhamnosus* GG (LGG)²⁷ não resultou em efeito hipocolesterolemiantes. Nos 2 estudos que utilizaram o *E. faecium* observou-se melhora no perfil lipídico. Porém, o iogurte de soja fermentado com *E. faecium* CRL183 promoveu um aumento no HDL-C (↑10%)⁵¹ e o *E. faecium* M-74 em cápsulas, associado a 50µg selênio, levou a uma redução do CT (12%) e do LDL-C (20%).²²

Estudos indicam que a ação hipocolesterolemiantes dos probióticos pode ser potencializada pela utilização de um prebiótico,⁶³ que por definição são: “ingredientes alimentares não digeríveis que afetam benéficamente o hospedeiro por estimular seletivamente o crescimento e a atividade de um número limitado de bactérias residentes no cólon e assim melhorar a saúde do hospedeiro”.¹⁷ O efeito da combinação de probióticos e prebióticos (simbióticos) nos lípides sanguíneos foi avaliado por Kiebling et al.²⁸ e Greany et al.¹⁹ Um dos estudos reportou elevação do HDL-C com a administração de iogurte fermentado com *L. acidophilus* 145 e *B. longum* 913 acrescido de 1% de oligofrutose,²⁸ enquanto o outro, que testou a combinação *L. acidophilus* DDS-1, *B. longum* UABL-14 e FOS, constatou efeito nulo.¹⁹

Durante a fermentação, as bactérias ácido lácticas produzem metabólitos secundários, alguns dos quais tem sido associados a efeitos benéficos à saúde. Entre esses compostos estão os peptídeos bioativos, liberados de proteínas alimentares, que estão envolvidos na redução do colesterol, sem aumentar a excreção de colesterol e ácidos biliares.⁶² Desta forma, esperava-se que os produtos fermentados apresentassem vantagens em relação às outras formas de apresentação de probióticos. Porém, os resultados dos trabalhos listados na Tabela 2 indicam que a forma de apresentação do probiótico, bem como os níveis iniciais de lípides sanguíneos, não interferiram nos efeitos observados.

Por outro lado, o consumo prolongado do probiótico parece influenciar positivamente os efeitos nos parâmetros lipídicos, uma vez que, a melhora nos níveis de CT (↓12%), LDL-C (↓20) e HDL-C (↑27%) foi mais evidente nos protocolos de longa duração.^{22,29}

Tabela 1 – Detalhes de estudos recentes que avaliaram os efeitos de probióticos nos lípides sanguíneos em animais.

Referência	Tipo de Produto/ Microorganismo	Dose / Período de Ingestão	Modelo Animal	Indução da Hipercolesterolemia	Parâmetros Lipídicos
Rossi et al., 2000 ⁴⁹	Iogurte de soja/ <i>E. faecium</i> CRL 183	1,3.10 ¹⁰ UFC/dia/ 30 dias	Coelhos	Colesterol (0,15%)	CT=↓18,4%, HDL-C=↑17,8% TG = sem alterações
Xiao et al., 2003 ⁶¹	Iogurte liofilizado adicionado à ração/ <i>B. longum</i> BL1	8,0.10 ⁸ UFC/dia/ 3 semanas	Ratos	Colesterol (0,50%) Colato de sódio (0,125%)	CT=↓22%, LDL-C=↓41%, TG=↓13% HDL=sem alteração
Paik, et al., 2005 ⁴¹	Ração suplementada com probiótico liofilizado/ <i>B. polyfermenticus</i> SCD	3,1.10 ⁶ UFC/dia/ 6 semanas	Ratos	Colesterol (1%)	CT= ↓14%, LDL-C= ↓24%
Park et al., 2007 ⁴²	Ração suplementada com probiótico liofilizado / <i>L. acidophilus</i> ATCC 43121	2,0 .10 ⁶ UFC/dia/ 21 dias	Ratos	Colesterol (0,5%)	CT= ↓ 25% VLDL+IDL+LDL= ↓42%
Manzoni et al., 2008 ³⁸	Iogurte de soja/ <i>E. faecium</i> CRL 183	1,0.10 ⁸ UFC/dia/ 21 dias	Ratos	Colesterol (1%), ácido cólico (0,25%)	HDL-C=↑46% CT e TG= sem alteração
Park et al., 2008 ⁴³	Suspensão / <i>L. acidophilus</i> ATCC 43121 e mistura de <i>L. casei</i> e <i>B. longum</i>	3,0.10 ⁷ UFC/dia/ 10 e 20 dias	Porcos	Colesterol (0,5%)	<i>L. acidophilus</i> : CT=↓11,1% (10 dias), 21,6% (20 dias) <i>L. casei</i> e <i>B. longum</i> : CT= ↓ 16,6% (10dias), 26,0% (20 dias)

FOS= Frutooligossacarídeo; MD= maltodextrina; UFC= Unidade Formadora de Colônia; CT= Colesterol Total; TG= Triglicérides.

Tabela 2 – Detalhes de estudos clínicos recentes que avaliaram os efeitos de probióticos nos lípides sanguíneos em humanos.

Referência	Apresentação/ Microorganismo	Dose / Duração	n	População	Tipo de Estudo	Parâmetros Lipídicos
De Ross et al., 1999 ¹¹	Iogurte/ <i>L. acidophilus</i> L-1	500 mL por dia/ 6 semanas	78	H, M, NC, MHC	DC, R, CP, CO	CT, LDL-C, HDL-C e TG = sem alteração
Jahreis et al., 2002 ²⁵ Naruszewicz et al., 2002 ⁴⁰	Salsicha/ <i>L. paracasei</i> LTH 2579 Bebida / <i>L. plantarum</i> 299v	50g por dia/4 semanas 400 mL por dia/ 6 semanas	20 36	H, M, NC H, M, NC	DC, R DC, R, CP	CT, LDL-C, HDL-C e TG = sem alteração LDL-C=↓12%, HDL-C=↑10%, CT e TG = sem alteração
Kiebling et al., 2002 ²⁸	Iogurte/ <i>L. acidophilus</i> 145 e <i>B. longum</i> 913 + 1% oligofrutose	300g por dia/ 21 semanas	29	M, NC, HC	DC, R, CP, CO	CT=↑9% (HC), HDL-C=↑27% (NC) e ↑26% (HC); LDL-C e TG = sem alterações
Rossi et al., 2003 ⁵⁰	Iogurte de soja/ <i>E. faecium</i> CRL183 e <i>L. helveticus</i> ssp <i>jugurti</i>	200 mL por dia/ 6 semanas	44	H, NC	DC, R, CP	HDL-C=↑10%, CT, LDL-C e TG = sem alteração
Xiao et al., 2003 ⁶¹	Iogurte/ <i>B. longum</i> BL1, <i>S. thermophilus</i> , <i>L. delbrueckii</i> ssp <i>bulgaricus</i>	100 mL por dia/ 4 semanas	32	H, NC, MHC	DC, R, CP	CT=↓5%; LDL-C, HDL-C e TG = sem alteração
Hlivak et al., 2005 ²²	Cápsulas/ <i>E. faecium</i> M-74 + 50µg selênio	1 cápsula por dia/ 56 semanas	43	H, M, NC	DC, R, CP	CT= ↓12%; LDL-C= ↓20% HDL-C e TG=NS
Simons et al., 2006 ⁵⁵	Cápsulas/ <i>L. fermentum</i> (PCC®)	2 cápsulas, 2 vezes ao dia/ 10 semanas	44	H, M, HC	DC, R, CP	CT e LDL-C = sem alteração
Klein et al., 2008 ³⁰	Iogurte/ <i>L. acidophilus</i> 74-2, <i>B. animalis subsp lactis</i> DGCC 420	300 g por dia/ 5 semanas	26	H, M, NC	DC, R, CP	CT = sem alteração TG=↓11,6%
Kekkonen et al., 2008 ²⁷	Bebida láctea/ <i>L. rhamnosus</i> GG (LGG)	250 mL 1 vez ao dia/ 3 semanas	26	H, M, NC	DC, R, CP	CT, LDL-C, HDL-C e TG = sem alteração
Greany et al., 2008 ¹⁹	Cápsulas/ <i>L. acidophilus</i> DDS-1 e <i>B. longum</i> UABL-14 + FOS	3 cápsulas por dia/ 2 meses	55	H, M, NC	DC, R, CP	CT, LDL-C, HDL-C e TG = sem alteração

FOS=frutooligossacarídeos; H= Homens; M= Mulheres; NC= Normocolesterolêmicos; MHC=moderadamente hipercolesterolêmicos; HC=hipercolesterolêmicos; DC=Duplo cego; R=Randomizado; CP=Controlado por Placebo; CO=cross-over

Entretanto, é importante ressaltar, que a comparação direta dos resultados dos estudos clínicos revisados (Tabela 2) foi realizada para indicar possíveis variáveis envolvidas na ação hipolipemiante dos probióticos e deve ser vista com cautela, devido às diferenças no delineamento experimental dos trabalhos.

MECANISMO DE AÇÃO DOS PROBIÓTICOS

Os mecanismos pelos quais os probióticos afetam as concentrações de colesterol permanecem em estudo. Algumas hipóteses têm sido propostas, as quais incluem: assimilação do colesterol pelas bactérias; incorporação do colesterol à parede celular das células bacterianas; desconjugação enzimática dos sais biliares, e alteração do metabolismo lipídico pela atuação dos ácidos graxos de cadeia curta.^{44,57, 64.}

Uma primeira hipótese sugere que algumas cepas bacterianas são capazes de assimilar e/ou incorporar o colesterol à parede celular, tornando indisponível a sua absorção do intestino para a corrente sanguínea.²⁹ Quanto a isto, estudos *in vitro* têm demonstrado a capacidade de algumas cepas bacterianas em remover o colesterol adicionado a meios de crescimento bacteriano.^{12,24} A este respeito, Brashears et al.⁶concluíram que a maior parte do colesterol removido por cepas de *L. acidophilus* L1 e ATCC 43121, em meio MRS, foi por incorporação, considerando a possibilidade do colesterol ter sido incorporado à membrana celular das bactérias. Resultados semelhantes foram observados por Jeong et al.²⁶ quando avaliaram a capacidade do

Bacillus polyfermenticus SCD na redução do colesterol. Os autores verificaram a presença de colesterol no extrato celular bacteriano após cultivo e interpretaram esse resultado como sendo assimilação do colesterol pelas células bacterianas. Em adição, verificaram que a redução do colesterol em meio de cultivo foi independente da presença dos ácidos biliares.

Uma segunda hipótese considera que cepas bacterianas probióticas são capazes de produzir enzimas que desconjugam ácidos biliares, as chamadas hidrolase de sais biliares (HSB).² Neste caso, a capacidade de influenciar a concentração de colesterol é hipotetizada através de dois mecanismos. O primeiro envolve a circulação êntero-hepática. Sais biliares desconjugados são menos eficientemente reabsorvidos quando comparados aos ácidos biliares conjugados, o que resulta em aumento da excreção desses ácidos nas fezes.² A redução das concentrações plasmáticas de colesterol ocorre à medida que aumenta a demanda de colesterol para síntese de ácidos biliares que precisam ser repostos.⁴² Resultados obtidos por Park et al.⁴² indicaram que o efeito hipocolesterolêmico do *L. acidophilus* ATCC 43121 pode ser atribuído principalmente à desconjugação e dehidroxilação dos ácidos biliares. No segundo mecanismo, a redução do colesterol plasmático se daria por uma menor absorção, à medida que há uma co-precipitação do colesterol juntamente com os ácidos biliares desconjugados.⁷ Em adição, de acordo com Begley et al.,² sais biliares desconjugados são menos eficientes na solubilização e absorção dos lipídeos advindos da dieta.

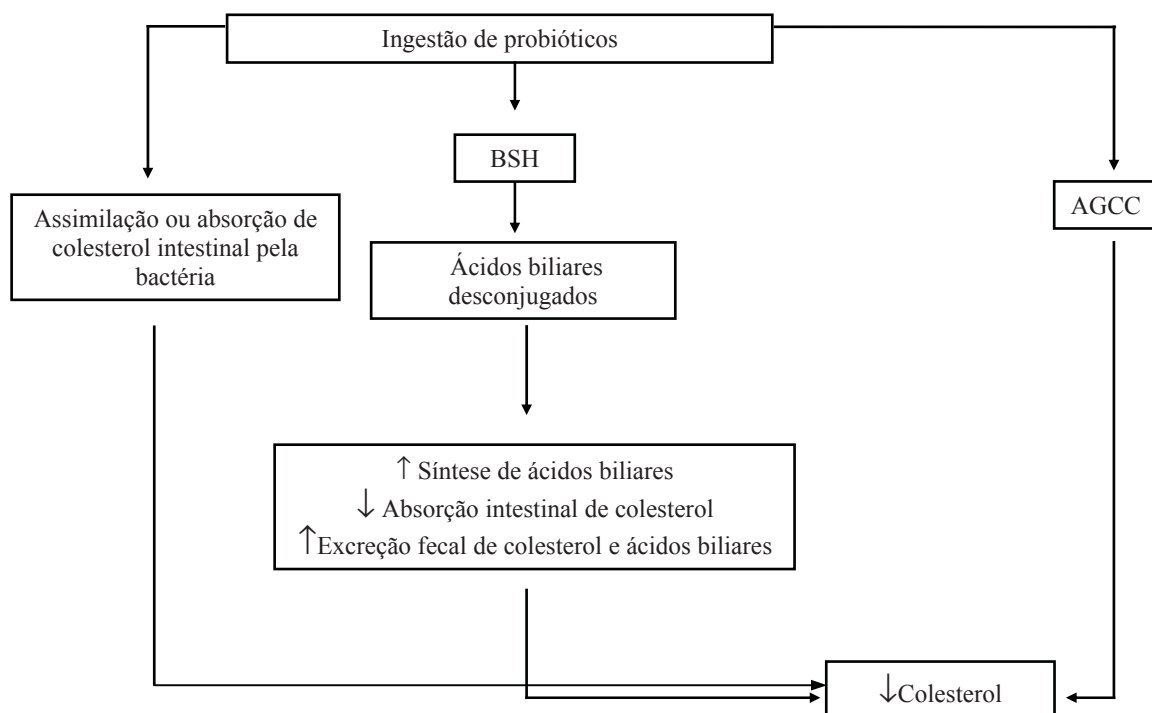


FIGURA 2 – Possíveis mecanismos de ação dos probióticos sobre o metabolismo lipídico. Adaptado de Santos et al.⁵²

A terceira hipótese atribui a redução das concentrações de colesterol à inibição da síntese de colesterol hepático e/ou ao aumento da redistribuição do colesterol do plasma para o fígado, através da ação dos AGCC.^{15, 21} Diferentes caminhos metabólicos têm sido demonstrados para a formação dos AGCC e a composição da microbiota intestinal pode interferir nos níveis produzidos.^{34,46} Em adição, os AGCC podem influenciar o metabolismo lipídico sistêmico.⁶⁰ O propionato é amplamente metabolizado no fígado, é gliconeogênico e pode inibir a lipogênese.⁵⁹ Entretanto, o efeito do propionato sobre o metabolismo do colesterol é controverso.^{20,21} A este respeito, estudo *in vitro* conduzido por Demigné et al.,¹⁰ utilizando células hepáticas de ratos, verificou que o propionato foi capaz de inibir a síntese de ácidos graxos e do colesterol. Em adição, as concentrações de propionato utilizadas para o estudo foram próximas às encontradas na veia porta *in vivo*. No entanto, de acordo com Levrat et al.³³ o efeito hipocolesterolemizante não pode ser atribuído especificamente ao propionato, mesmo quando altas concentrações deste ácido estavam presentes em ratos alimentados com dietas contendo fibras. Resultados similares foram obtidos por Hara et al.²⁰ Estes autores atribuíram ao acetato e não ao propionato o efeito hipocolesterolêmico observado em ratos que receberam uma mistura de AGCC. Estudo subsequente foi realizado a fim de ser verificar o mecanismo envolvido na redução das concentrações plasmáticas do colesterol.²¹ Os resultados demonstraram que a mistura de AGCC foi capaz de inibir a síntese do colesterol hepático. Por outro lado, Fukushima et al.¹⁵ atribuíram a redução da concentração do colesterol sérico em ratos alimentados com dieta hipercolesterolêmica e que receberam o microrganismo probiótico *Amylomyces rouxi* a um aumento da produção de AGCC e ao aumento da expressão dos receptores de LDL no fígado. Rizkalla et al.⁴⁶ conduziram um estudo com homens saudáveis e intolerantes à lactose, e concluíram que o consumo crônico de iogurte probiótico aumentou as concentrações de propionato e butirato, podendo promover melhora do metabolismo de lipídeos e da glicose em longo prazo. A Figura 4 resume os possíveis mecanismos de ação dos probióticos sobre o metabolismo lipídico.

CONCLUSÕES

Apesar das discrepâncias nos resultados obtidos a partir de estudos realizados em humanos, a utilização de probióticos parece constituir uma alternativa viável para o auxílio do controle e prevenção das dislipidemias e consequente redução do risco de doenças cardiovasculares. Estudos adicionais são necessários para determinar o mecanismo exato envolvido neste efeito.

MANZONI, M.S.J.; CAVALLINI, D.C.U.; ROSSI, E.A. The effects of probiotics on blood lipids. *Alim. Nutr.*, Araraquara, v.19, n.3, p. 351-360, jul./set. 2008.

■ **ABSTRACT:** The aim of this work is to review the effects of probiotics on blood lipids, with emphasis on the possible mechanisms involved in this action. The modulation of blood lipids induced by probiotics is not similar in humans and animals because of differences in the cholesterol metabolism between species. The results from animals studies show a significant improvement in lipid profile, and the method of hypercholesterolemia induction, the animal model used and microorganisms studied can be raised as responsible for possible variation in the magnitude of the observed effects. On the other hand, results from human studies suggest a moderate beneficial effect on lipid profile with the use of specific species and strains of microorganisms. The mechanism of action of probiotics hypolipemiant, although not completely known, involves desconjugating of bile salts, the direct assimilation of cholesterol and fermentation of non-digestible carbohydrates from the diet, producing short-chain fatty acids. Despite the controversies, the use of probiotics seems to be a viable alternative to help the control and prevention of dyslipidemias.

■ **KEYWORDS:** Microbiota; probiotics; cholesterol; blood lipids.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Alimentos com alegações de propriedades funcionais e ou de saúde, novos alimentos/ingredientes, substâncias bioativas e probióticos.** Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/alimentos/comissoes/tecno_lista_alega.htm. Acesso em: 17 jul. 2008.
2. BEGLEY, M. et al. Bile salt hydrolase activity in probiotics. *Appl. Environ. Microbiol.*, v. 72, n. 3, p. 1729-1738, 2006.
3. BERG, R. D. The indigenous gastrointestinal microflora. *Trends Microbiol.*, v. 4, p. 430-435, 1996.
4. BOURLIOUX, P. et al. The intestine and its microflora are partners for the protection of the host. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 78, p. 675-683, 2003.
5. BOYLE, R. J.; ROBINS-BROWNE, R. M.; TANG, M. L. K. Probiotic use in clinical practice: what are the risks? *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 83, p. 1256-1264, 2006.
6. BRASHEARS, M.M. et al. Bile salt deconjugation and cholesterol removal from media by *Lactobacillus casei*. *J. Dairy Sci.*, v. 81, p. 2103-2110, 1998.
7. BRASIL. Ministério da Saúde. ANVISA. Resolução nº 18, de 30 de abril de 1999: diretrizes básicas para análise e comprovação de propriedades funcionais e ou de saúde alegadas em rotulagem de alimentos. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 14 maio 1999. Seção 2. p.11.

8. CHARTERIS, W. P. et al. Ingredient selection criteria for probiotic microorganisms in functional dairy foods. **Int. J. Dairy Technol.**, v. 51, n.4, p. 123-136, 1998.
9. CUMMINGS, J.H. **The large intestine in nutrition and disease**. Brussels: Institute Danone, 1997. p. 15-42.
10. DEMIGNÉ, C. et al. Effect of propionate on fatty acid and cholesterol synthesis and on acetate metabolism in isolated rat hepatocytes. **Br. J. Nutr.**, v. 74, p. 209-219, 1995.
11. DE ROSS, N.M.; SCHOUTEN, G.; KATAN, M.B. Yoghurt enriched with *Lactobacillus acidophilus* does not lower blood lipids in healthy men and women with normal to borderline high serum cholesterol levels. **Eur. J. Clin. Nutr.**, v.53, p.277-280, 1999.
12. DILMI-BOURAS, A. Assimilation (*in vitro*) of cholesterol by yogurt bacteria. **Ann. Agric. Environ. Med.**, v. 13, p. 49-53, 2006.
13. DUNNE, C. et al. *In vitro* selection criteria for probiotic bacteria human origin: correlation with *in vivo* findings. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 73, p. 386S – 392S, 2001.
14. FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS/WORLD HEALTH ORGANIZATION. Joint of FAO/WHO Working Group. **Report on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food**. London, 2002. p.1-9.
15. FUKUSHIMA, M. et al. Amylomyces rouxi strain CBS 438.76 affects cholesterol metabolism in cholesterol-fed rats. **J. Nutr. Sci. Vitaminol.**, v. 51, n.6, p. 453-459, 2005.
16. FULLER, R. Probiotics in man and animals. A review. **J. Appl. Bacteriol.**, v. 66, p. 365-378, 1989.
17. GIBSON, G.R.; ROBERFROID, M.B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. **J. Nutr.**, v.125, p.1401-1412, 1995.
18. GILL, H.S.; GUARNER, F. Probiotics and human health: a clinical perspective. **Postgrad. Med. J.**, v. 80, p. 516-526, 2004.
19. GREANY, K.A. et al. Probiotic capsules do not lower plasma lipids in young women and men. **Eur. J. Clin. Nutr.**, v.62, p.232-237, 2008.
20. HARA, H. et al. Fermentation products of sugar-beet fiber by cecal bacteria lower plasma cholesterol concentration in rats. **J. Nutr.**, v. 128, p. 688-693, 1998.
21. HARA, H. et al. Short-chain fatty acids suppress cholesterol synthesis in rat liver and intestine. **J. Nutr.**, v. 129, p. 942-948, 1999.
22. HLIVAK, P. et al. One-year application of probiotic strain *Enterococcus faecium* M-74 decreases serum cholesterol levels. **Bratisl. Lek. Listy**, v.106, p.67-72, 2005.
23. HOLZAPFEL, W. H. et al. Overview of gut flora and probiotics. **Int. J. Food Microbiol.**, v. 41, p. 85-101, 1998.
24. HYEONG-JUN, L. et al. Isolation of cholesterol-lowering lactic acid bacteria from human intestine for probiotic use. **J. Vet. Sci.**, v.5, n. 4, p. 391-395, 2004.
25. JAHREIS, G. et al. Influence of probiotic sausage (*Lactobacillus paracasei*) on blood lipids and immunological parameters of healthy volunteers. **J. Food Technol.**, v.35, p.133-138, 2002.
26. JEONG, H.Y. et al. Antioxidative and cholesterol-reducing activity of Bacillus polyfermenticus SCD. **Korean J. Biotechnol. Bioeng.**, v. 18, p. 371-376, 2003.
27. KEKKONEN, R.A. et al. Effect of probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG intervention on global serum lipidomic profiles in healthy adults. **World J. Gastroenterol.**, v.14, p. 3188-3194, 2008.
28. KIEBLING, G.; SCHNEIDER, J.; JAHREIS, G. Long-term consumption of fermented dairy products over 6 months increases HDL cholesterol. **Eur. J. Clin. Nutr.**, v. 56, p.843-849, 2002.
29. KIMOTO, H. et al. Cholesterol removal from media by lactococci. **J. Dairy Sci.**, v. 85, p. 3182-3188, 2002.
30. KLEIN, A. et al. *Lactobacillus acidophilus* 74-2 and *Bifidobacterium animalis* subsp DGCC 420 modulate unspecific cellular immune response in healthy adults. **Eur. J. Clin. Nutr.**, v. 62, n. 5, p. 584-593, 2008.
31. KVIETYS, P. R.; GRANGER, D. N. Effect of volatile fatty acids on blood flow and oxygen uptake by the dog colon. **Gastroenterology**, v. 80, 962-969, 1981.
32. LAW, M.R. et al. Systematic underestimation of association between serum cholesterol concentration and ischaemic heart disease in observational studies: data from BUPA study. **Brit. Med. J.**, v.308, p.363-366, 1994.
33. LEVRAT, M-A. et al. Role of dietary propionic acid and bile acid excretion in the hypocholesterolemic effects of oligosaccharides in rats. **J. Nutr.**, v. 124, p. 531-538, 1994.
34. LOUIS, P. et al. Understanding the effects of diet on bacterial metabolism in the large intestine. **J. Appl. Microbiol.**, v. 102, 1197-1208, 2007.
35. LUCKEY, T. D.; FLOCH, M. H. Introduction to intestinal microecology. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 25, p. 1291-1295, 1972.
36. MANN, G.V.; SPOERRY, A. Studies of a surfactant and cholesterolemia in the Maasai. **Am J. Clin. Nutr.** v. 27, p. 464-469, 1974.
37. MANN, G.V. A factor in yogurt which lowers cholesterolemia in man. **Atherosclerosis**, v. 26, p. 335-340, 1977.

38. MANZONI, M. S. J. et al. Fermented soy product supplemented with isoflavones affects adipose tissue in a regional-specific manner and improves HDL-cholesterol in rats fed on a cholesterol-enriched diet. **Eur. Food Res. Technol.**, v. 227, n. 6, p. 1591-1597, 2008.
39. MITSUOKA, T. Intestinal flora and aging. **Nutr. Rev.**, v. 50, p. 438-446, 1992.
40. NAURUSZEWICZ, M. et al. Effect of *Lactobacillus plantarum* 299v on cardiovascular disease risk factor in smokers. **Am. J. Clin. Nutr.**, v.76, p.1249-1255, 2002.
41. PAIK, H-D.; PARK, J-S.; PARK, E. Effects of *Bacillus polyfermenticus* SDC on lipid and antioxidant metabolism in rats fed a high-fat and high-cholesterol diet. **Biol. Pharm. Bull.**, v.28, p.1270-1274, 2005.
42. PARK, Y.H. et al. Effect of dietary inclusion of *Lactobacillus acidophilus* ATCC 43121 on cholesterol metabolism in rats. **J. Microbiol. Biotechnol.**, v.17, p.655-662, 2007.
43. PARK, Y.H. et al. Effects of *Lactobacillus acidophilus* 43121 and a mixture of *Lactobacillus casei* and *Bifidobacterium longum* on the serum cholesterol level and fecal sterol excretion in hypercholesterolemia-induced pigs. **Biosci. Biotechnol. Biochem.**, v. 72, p. 595-600, 2008
44. PEREIRA, D. I. A.; GIBSON, G. R. Cholesterol assimilation by lactic acid bacteria and bifidobacteria isolated from the human gut. **Appl. Environ. Microbiol.**, v. 68, n. 9, p. 4689-4693, 2002.
45. RASTALL, R. A. Bacteria in the gut: friends and foes and how to alter the balance. **J. Nutr.**, v. 134, n. 8, p. 2022S-2026S, 2004.
46. RIZKALLA, S.W. et al. Chronic consumption of fresh but not heated yogurt improves breath-hydrogen status and short-chain fatty acid profiles: a controlled study in healthy men with or without lactose maldigestion. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 72, p. 1474-1479, 2000.
47. ROSSI, E.A. Alimentos funcionais. In: DAMASO, A. **Nutrição e exercícios na prevenção de doenças**. Rio de Janeiro: MEDSI, 2001. p.337-362.
48. ROSSI, E. A. et al. Development of a novel fermented soymilk product with potential probiotic properties. **Eur. Food Res. Technol.**, v.209, p.305-307, 1999.
49. ROSSI, E. A. et al. Effects of a novel fermented soy product on the serum lipids of hypercholesterolemic rabbits. **Arq. Bras. Cardiol.**, v.74, p.213-216, 2000.
50. ROSSI, E. A. et al. Efeito de um novo produto fermentado de soja sobre lípidos séricos de homens adultos normocolesterolêmicos. **Arch. Latinoam. Nutr.**, v.53, n.1, p. 47-51, 2003.
51. ROSSI, E.A. et al. In vitro effect of *Enterococcus faecium* and *Lactobacillus acidophilus* on cholesterol. **Microbiol. Alim. Nutr.**, v.12, p. 267-270, 1994.
52. SANTOS, F. L.; FERREIRA, C. L. L. F.; COSTA, N. M. B. Modulação da colesterolemia por meio de prebióticos e probióticos. In: FERREIRA, C. L. L. F. **Prebióticos e probióticos: atualização e prospecção**. Viçosa: Cecília L. L. F. Ferreira, 2003. p. 61-77.
53. SHARPER, A. G. et al. Serum lipids in three o-madic tribes of other Ke ya. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 13, p. 135-146, 1963.
54. SIMON, G. L.; GORBACH, S. L. Intestinal microflora. **Ned. Clin. North Am.**, v. 66, p. 557-574, 1982.
55. SIMONS, L.A.; AMANSEC, S.G.; CONWAY, P. Effect of *Lactobacillus fermentum* on serum lipids in subjects with elevated serum cholesterol. **Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.**, v.16, p.531-535, 2006.
56. SOOMRO, A.H.T.; MASUD, A.; KIRAN, A. Role of lactic acid bacteria (LAB) in food preservation and human health- A review. **Pakistan. J. Nutr.**, v.1, n.1, p.20-24, 2002.
57. STROMPFOVÁ, V. et al. *Enterococcus faecium* EK13—an enterocin A-producing strain with probiotic character and its effect in piglets. **Anaerobe**, v. 12, p. 242-248, 2006.
58. TOOPING, D. L. Short-chain fatty acids produced by intestinal bacteria. **Asia Pacific. J. Clin.Nutr.**, v. 5, p. 15-19, 1996.
59. VOGT, J. A. et al. L-rhamnose increases serum propionate in humans. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 80, p. 89-94, 2004.
60. WOLEVER, T. M. S. Serum acetate:propionate ratio is related to serum cholesterol in men but not women. **J. Nutr.**, v. 126, p. 2790-2797, 1996.
61. XIAO, J.Z. et al. Effects of milk products fermented by *bifidobacterium longum* on blood lipids in rats and healthy adult male volunteers. **J. Dairy Sci.**, v. 86, p.2452-2461, 2003.
62. YOSHIKAWA, M. et al. Bioactive peptides derived from food proteins preventing lifestyle-related diseases. **Biofactors**, v.12, p.143-146, 2000.
63. ZHANG, F. et al. Selection and optimization procedure of synbiotic for cholesterol removal. **Anaerobe**, v.13, p.185-192, 2007.
64. ZHAO, J.R.; YANG, H. Progress in the effect of probiotics on cholesterol and its mechanism. **Wei. Sheng. Wu. Xue. Bao.**, v. 45, n.2, p. 315-319, 2005.