

# Influência da microbiota intestinal nas doenças cardiovasculares: o papel da nutrição na otimização do tratamento

## Influence of intestinal microbiota on cardiovascular diseases: the role of nutrition in optimizing treatment

Natalia Tanan Menezes<sup>a</sup>, Amanda Felipe Padoveze<sup>b</sup>

a: Graduada do Curso de Nutrição Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas/FMU, Brasil

b: Nutricionista, docente do Curso de Nutrição do Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas/FMU, Brasil

### RESUMO

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte no Brasil e em todo o mundo. Nos últimos 5 anos cerca de 1 milhão de brasileiros morreram em decorrência de alguma doença cardiovascular. O desequilíbrio da microbiota intestinal afeta a homeostasia do hospedeiro, favorecendo o desenvolvimento de diversas patologias, em evidência as doenças cardiovasculares. O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica com o objetivo de comparar a microbiota intestinal de indivíduos saudáveis e indivíduos portadores de doenças cardiovasculares, bem como analisar as possíveis intervenções nutricionais a fim de modular a microbiota intestinal e potencializar o tratamento nutricional nessas doenças. Os resultados demonstram uma clara distinção entre a microbiota de indivíduos portadores de doenças cardiovasculares e pessoas saudáveis, como um aumento da razão Firmicutes/Bacteroidetes, bem como diminuição do gênero *Faecalibacterium*, relatado na literatura como um gênero capaz de produzir metabólitos anti-inflamatórios. A modulação da composição de microorganismos da microbiota intestinal através da dieta, prebióticos e probióticos pode alterar beneficemente o perfil da microbiota do hospedeiro. Diversos estudos vêm demonstrando a ligação entre a microbiota intestinal e as doenças cardiovasculares, entretanto são necessárias mais pesquisas para elucidar a ligação.

**Descritores:** modulação intestinal, doenças vasculares, aterosclerose, metabólica, N-óxido de trimetilamina, probióticos

### ABSTRACT

Cardiovascular diseases are the leading cause of death in Brazil and worldwide. In the last 5 years, about 1 million Brazilians died as a result of some cardiovascular disease. The imbalance of the intestinal microbiota affects the homeostasis of the host, favoring the development of several pathologies, in evidence cardiovascular diseases. The present study is a literature review with the objective of comparing the intestinal microbiota of healthy individuals and individuals with cardiovascular diseases, as well as analyzing possible nutritional interventions in order to modulate the intestinal microbiota and enhance nutritional treatment in these diseases. The results demonstrate a clear distinction between the microbiota of individuals with cardiovascular diseases and healthy people, such as an increase in the Firmicutes/Bacteroidetes ratio, as well as a decrease in the genus *Faecalibacterium*, reported in the literature as a genus capable of producing anti-inflammatory metabolites. Modulation of the microbial composition of the gut microbiota through diet, prebiotics and probiotics can beneficially alter the profile of the host microbiota. Several studies have demonstrated the link between the gut microbiota and cardiovascular diseases, however more research is needed to elucidate the link.

**Descriptors:** intestinal modulation, vascular diseases, atherosclerosis, metabolomics, trimethylamine N-oxide, probiotics

## INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) compreendem um conjunto de distúrbios associados ao sistema cardiovascular, dentre elas: doença cardíaca coronária; doença cerebrovascular; doença arterial periférica; doença cardíaca reumática; cardiopatia congênita; trombose venosa profunda e embolia pulmonar<sup>1</sup>.

Em 2019, as doenças cardiovasculares foram responsáveis pela morte de 17,9 milhões de pessoas no mundo<sup>1</sup>. Segundo dados do DATASUS<sup>2</sup>, as doenças cardiovasculares aparecem em primeiro lugar entre as principais causas de morte no Brasil. Nos últimos 5 anos, cerca de 1 milhão de brasileiros morreram em decorrência das DCV, sendo as doenças isquêmicas do coração a maior causa de morte. Em 2021, essas doenças representaram 8,7% do total de internações e 13,3% dos gastos financeiros para os serviços hospitalares<sup>2</sup>.

Os principais fatores de riscos, ligados a essa disfunção, incluem tabagismo, inatividade física, alimentação inadequada, uso abusivo de álcool, sobrepeso e obesidade, diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica e colesterol elevado<sup>1</sup>.

Numerosos estudos sugerem que alterações na composição da microbiota intestinal podem estar envolvidas no surgimento de diversas doenças crônicas não transmissíveis, incluindo desde processos inflamatórios, diabetes tipo 2, obesidade e processos ateroscleróticos levando a riscos de desenvolver alguma doença cardiovascular<sup>3,4,5</sup>. Sugere-se que uma microbiota intestinal em equilíbrio promove, além do seu efeito anti-inflamatório, o controle no perfil lipídico, ambos os fatores, que se alterados, podem estar envolvidos no desenvolvimento de aterosclerose e outras doenças cardiovasculares.

O conjunto de bactérias, vírus e eucariotas apatogênicos e patogênicos no homem denomina-se microbioma humano. Estima-se que existem, aproximadamente, 100 trilhões de bactérias e a maioria desses microrganismos encontram-se em nosso intestino, mais precisamente no colón<sup>6</sup>. A microbiota intestinal exerce diversas funções desde regulação da motilidade e da função do trato gastrointestinal, como síntese de vitaminas, modulação do sistema imunológico, promoção da tolerância oral e produção de citocinas anti-inflamatórias e metabolismo de xenobióticos<sup>7</sup>.

O microbioma intestinal metaboliza diversos metabólitos, entre eles o N-óxido de trimetilamina (TMAO) que exerce efeito pró-aterogênico pelo aumento do processo inflamatório<sup>8</sup>. Altos níveis TMAO no plasma parece ser a chave para prever riscos de doenças cardiovasculares, assim como os baixos níveis desse metabólito estão associados à proteção do sistema cardiovascular<sup>9</sup>. O presente estudo teve como objetivo comparar a microbiota intestinal de indivíduos saudáveis e indivíduos portadores de doenças cardiovasculares, bem como

analisar as possíveis intervenções nutricionais a fim de modular a microbiota intestinal e potencializar o tratamento nutricional nessas doenças.

## MÉTODO

A pesquisa baseia-se em uma revisão bibliográfica de modo explicativo/descritivo acerca da associação entre a microbiota intestinal e as doenças cardiovasculares. Assim sendo, em virtude da pandemia da COVID-19, este projeto é de índole teórica, estando isento de qualquer tipo de trabalho experimental.

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica analisando os estudos publicados em um período compreendido entre 2012 e 2022. A consulta foi efetuada entre março e setembro de 2022, em bases de dados eletrônicas, tais como: National Library of Medicine - PubMed, Scientific Electronic Library Online - SciELO, Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde - LILACS e Biblioteca Virtual em Saúde - BVS. Foram incluídas durante o processo outras fontes de análises como bibliotecas físicas, livros e periódicos científicos conforme foi necessário. As palavras-chaves utilizadas na pesquisa foram: modulação intestinal, doenças vasculares, aterosclerose, metabólica, N-óxido de trimetilamina, probióticos. Os resultados foram apresentados de modo qualitativo, de forma a dar ênfase a importância de novos estudos.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Composição da microbiota intestinal

A fim de investigar a composição da microbiota intestinal de pacientes portadores de DCV e indivíduos saudáveis, Jie *et al.*<sup>10</sup> realizaram o sequenciamento metagenômico de 405 amostras fecais de 218 indivíduos com DCV e 187 de pessoas saudáveis. De acordo com os resultados, os filos encontrados em maior abundância em indivíduos com DCV foram a Proteobacteria (incluindo a família Enterobacteriaceae e as bactérias *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* e *Enterobacter aerogenes*), Firmicutes (compreendendo os microbiomas da cavidade oral e *Ruminococcus gnavus*) e a bactéria *Eggerthella lenta*. De maneira oposta, os gêneros Bacteroides, Prevotella e Alistipes, bem como bactérias produtoras de butirato (como *Roseburia intestinalis* e *Faecalibacterium prausnitzii*) foram depletados em pacientes com DCV. Ainda segundo os autores, a bactéria *Ruminococcus gnavus* se associa diretamente a doenças inflamatórias intestinais e a disbiose intestinal, enquanto o micro-organismo *Eggerthella lenta* contribui para a desativação da Digoxina® por meio de suas enzimas.

Em um estudo de coorte realizado por Org *et al.*<sup>11</sup> onde foi coletado amostras de fezes e de sangue em jejum de 531 indivíduos, com risco para desenvolver alguma DCV ou outras doenças metabólicas, demonstrou que os filos Firmicutes e Bacteroidetes encontravam-se em abundância nesses pacientes, sendo a Bacteroidetes, Ruminococcaceae e Lachnospiraceae as famílias bacterianas mais predominantes.

De acordo com os achados no presente estudo, Cui *et al.*<sup>12</sup> realizaram uma análise metagenômica de amostras fecais e plasmáticas de 53 pacientes diagnosticados com Insuficiência Cardíaca Crônica (ICC) e 41 indivíduos classificados como controles saudáveis. Os resultados mostraram que houve um aumento dos gêneros *Ruminococcus gnavus*, *Acinetobacter* e *Veillonella* e diminuição dos gêneros *Alistipes*, *Faecalibacterium* e *Oscillibacter* no grupo ICC. Com relação aos resultados plasmáticos, foi demonstrado que houve um aumento de micro-organismos capazes de sintetizar metabólitos prejudiciais, como o TMAO, e de maneira oposta ocorreu uma diminuição significativa de micro-organismo envolvidos no metabolismo de substâncias protetoras, como o butirato.

Yan *et al.*<sup>13</sup> efetuaram o DNA genômico de 120 amostras fecais, sendo 60 amostras de pacientes hipertensos (caracterizados por PA  $\geq$  140/90 mm Hg) e 60 amostras de pacientes controles saudáveis (PA  $\leq$  120/80 mm Hg). A análise genômica das amostras verificou que o filo Proteobacteria apresentava níveis mais elevados em pacientes hipertensos, enquanto os níveis de Actinobacteria estavam mais baixos. Os gêneros *Klebsiella*, *Clostridium*, *Streptococcus*, *Parabacteroides*, *Eggerthella* e *Salmonella* se apresentaram em abundância em pacientes com hipertensão, ao passo que *Faecalibacterium*, *Roseburia* e *Synergistetes* se encontraram em maior quantidade no grupo controle.

Camundongos machos de 8 semanas deficientes em ApoE  $-/-$  foram alimentados com uma dieta ocidental durante 8 semanas a fim de analisar a relação entre a defasagem da espécie bacteriana *Akkermansia muciniphila* e a gravidade da aterosclerose. Os resultados demonstraram que uma dieta ocidental reduzia os níveis de *A. muciniphila*, à medida que a suplementação de *A. muciniphila*, através da cavidade oral, reduzia os agravos causado pela aterosclerose. Foi demonstrado também que camundongos deficientes de ApoE  $-/-$  possuíam altos níveis do filo Firmicutes e baixos níveis do filo Bacteroidetes. Dietas hiperlipídicas podem causar endotoxemia, gerando a diminuição da espécie *A. muciniphila* que pode ser uma das causas para o aumento das lesões causadas pela aterosclerose<sup>14</sup>.

## N-óxido de Trimetilamina

Diversos metabólitos derivados da microbiota intestinal vêm sendo relatados como pró-aterogênicos. Dentre eles encontra-se o metabólito derivado da colina, fosfatidilcolina e da L-carnitina, o TMAO. Quando tais nutrientes não são totalmente absorvidos são servidos como substrato para as bactérias intestinais, gerando a trimetilamina (TMA)<sup>15</sup>. De forma endógena, a TMA é oxidada no fígado através da enzima flavina mono-oxigenase 3 (FMO3), no metabólito caracterizado como pró-aterogênico, o TMAO<sup>16</sup>. O TMAO é classificado como uma toxina urêmica e uma das hipóteses pela qual essa substância favorece a aterosclerose é a através da ativação do inflamassoma NLRP3 produzindo citocinas pró-inflamatórias (IL-1 $\beta$  e IL-18) promovendo a inflamação vascular e levando a disfunção endotelial<sup>17,18</sup>.

Um estudo realizado com antibióticos indicou que produção de TMA e TMAO é reduzida quando se faz uso de antibióticos, como os utilizados no estudo em questão (Metronizadol e Ciprofloxacina), mas seus níveis de produção voltaram ao normal após um mês de retirada dos antibióticos, o que indica que a formação de TMAO através da fosfatidilcolina é dependente da microbiota intestinal<sup>19</sup>.

Em um estudo prospectivo observacional, Trøised *et al.*<sup>20</sup> realizaram a comparação dos níveis plasmáticos de TMAO de 155 pacientes diagnosticados com ICC estável (> 6 meses), 33 indivíduos saudáveis e 100 pacientes controles com doença arterial coronária (DAC) estável. Os resultados demonstraram que os níveis de betaína, colina e TMAO foram maiores em pacientes com ICC do que nos controles saudáveis. Além disso, o estudo também correlacionou os dados com a classificação do *New York Heart Association* (NYHA), onde foi possível observar que níveis elevados de TMAO estavam relacionados à gravidade da ICC.

Yin *et al.*<sup>21</sup> coletaram amostras de sangue em jejum e fezes de 322 pacientes diagnosticados com acidente vascular cerebral (AVC) e ataque isquêmico transitório (AIT) originários da aterosclerose, e 231 indivíduos controles assintomáticos. Os níveis sanguíneos de TMAO entre o grupo controle assintomático não expressou diferença (valor mediano de 2,71  $\mu\text{mol/L}$ ). Já os níveis de TMAO nos pacientes com AVC e AIT foram menores (nível médio de 2,68  $\mu\text{mol/L}$  e 1,91  $\mu\text{mol/L}$ , respectivamente) comparado aos níveis plasmáticos do grupo controle assintomático. No entanto, houve uma diferença bem clara na composição da microbiota intestinal entre o grupo controle assintomático e o grupo AVC e AIT. O grupo AVC e AIT apresentou aumento dos gêneros oportunistas, como *Enterobacter*, *Megasphaera*, *Oscillibacter* e *Desulfovibrio* e diminuição dos gêneros benéficos *Bacteroides*, *Prevotella* e *Faecalibacterium*.

Dentre os fatores dietéticos, a ingestão excessiva de sal está relacionada ao desenvolvimento de diversas doenças cardiovasculares e a modulação da microbiota intestinal<sup>22</sup>. Com o

propósito de avaliar a influência da ingestão de sal nos níveis plasmáticos de TMAO e a relação com a disbiose, Bielinska *et al.*<sup>23</sup> realizaram um estudo com ratos de 12-14 semanas, onde foram divididos em três grupos: grupo controle (receberam água de torneira); grupo isotônico (receberam solução aquosa de NaCl à 0,9%); e grupo hipertônico (ingeriram solução aquosa de NaCl à 2%). Todos os grupos ingeriram a solução por 2 semanas e mantiveram a dieta padrão de laboratório (0,19% de Na), logo após foi coletado amostras de sangue, urina e fezes. Os resultados mostraram que os grupos isotônico e hipertônico apresentavam níveis elevados de TMAO plasmáticos em comparação com o grupo controle. Em contrapartida, os níveis de TMAO na urina foram maiores no grupo controle do que no grupo isotônico e hipertônico. Isso sugere que os níveis plasmáticos estão elevados porque há diminuição da excreção de TMAO pela urina, ou seja, ocorre retenção de TMAO pelos rins. O estudo também analisou a composição da microbiota desses ratos, onde foi identificado 5 gêneros bacterianos nos grupos isotônicos e hipertônicos com capacidade de produção de TMA, sendo eles: *Clostridium*, *Collinsella*, *Desulfovibrio*, *Lactobacillus* e *Proteus*.

A berberina atua como um fitoterápico natural, ela pode ser extraída de diversas plantas, como *Coptis chinensis Franch* e *Cortex phellodendri*. Esse fitoterápico possui diversas propriedades que conferem benefícios à saúde, promovendo ação anti-inflamatória, diminuição dos níveis do colesterol sanguíneo bem como auxilia na prevenção de doenças metabólicas como diabetes e hiperlipidemia<sup>24</sup>. A berberina mostrou ser capaz de aumentar a produção de butirato na microbiota intestinal através do aumento de bactérias produtoras de butirato, o que sugere que a berberina tem a capacidade de modular a microbiota intestinal<sup>25</sup>. A fim de investigar os efeitos anti-ateroscleróticos da berberina na inibição de TMAO a partir da colina, Li *et al.*<sup>26</sup> selecionaram camundongos C57BL/6J (8 semanas de idade, fêmea) no qual foram alimentados com algumas dietas: ração padrão contendo 0,1% de colina; ração padrão + com 100 mg/kg de berberina (grupo BBR-L) ou 200 mg/kg de berberina (grupo BBR-H); ração contendo 1% de colina; ração com colina (1%) + 100 mg/kg de berberina (grupo C + BBR-L) ou 200 mg/kg de berberina (grupo C + BBR-H). Os camundongos foram alimentados por 6 semanas. Os resultados demonstraram que a suplementação de 200 mg/kg de berberina diminuiu significativamente os níveis de TMAO no plasma. O estudo também relacionou a suplementação de berberina com a modulação da microbiota intestinal, em que o grupo colina (1%) apresentou maiores concentrações de *Alistipes*, *Ruminiclostridium* e *Odoribacter* e o grupo C+BBR-H apresentou concentrações elevadas de *Bacteroidales*, *Alloprevotella* e *Prevotellaceae*.

## O uso de probióticos e prebióticos na modulação da microbiota intestinal

A suplementação de probióticos vem sendo relatada na literatura como uma boa fonte para modular a microbiota intestinal favorecendo o crescimento de bactérias benéficas<sup>27</sup>. De acordo com a *Food and Agriculture Organization/World Health Organization* (FAO/WHO)<sup>28</sup>, “probióticos são micro-organismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro”, além disso ele tem que resistir aos efeitos do suco gástrico presente no estômago e chegar intacto no intestino. Os efeitos dos probióticos já eram observados na sociedade pelo consumo de alimentos fermentados como queijo, iogurte, leite e peixes<sup>29</sup>.

Ainda segundo definições, diversos micro-organismos são considerados probióticos, estes incluem principalmente os gêneros *Lactobacillus* (compreendendo *L. Acidophilus*, *L. Amylovorus*, *L. Casei*, *L. crispatus*, *L. Delbrueckii*, *L. Plantarum*, *L. Rhamnosus*, entre outros) e *Bifidobacterium* (compreendendo as espécies *B. Adolescentis*, *B. Animalis*, *B. Bifidum*, *B. Breve*, *B. Infantis*, *B. Lactis*, *B. Longum*). Entretanto, apenas as cepas advindas de bactérias ácido-lático (envolvendo *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Leuconostoc mesenteroides*, dentre outras espécies) são importantes no nível alimentar e nutricional<sup>30</sup>.

Com o propósito de avaliar a interação dos probióticos em pacientes com hipercolesterolemia, *Rekrsuppaphol et al.*<sup>31</sup> recrutaram 64 pacientes com hipercolesterolemia ( $\geq 200\text{mg/dL}$ ) para fazer uso de probiótico (contendo mínimo de 109 UFC/cápsula de *Lactobacillus acidophilus* e mínimo de 109 UFC/cápsula de *Bifidobacterium bifidu*) e cápsulas de placebo, o uso foi feito 3x ao dia durante 6 semanas. Os 64 indivíduos foram diferenciados em dois grupos (N=31 grupo probiótico e N=33 grupo controle) e foram coletados amostras de sangue (com jejum de 12 horas) para medir os níveis séricos de colesterol total (CT), HDL-colesterol (HDL-c), LDL-colesterol (LDL-c), triglicerídeos (TG) e glicemia de jejum. Também foram coletados dados antropométricos (peso, altura, circunferência da cintura e quadril), dados demográficos (idade e sexo) e mensuração da pressão arterial. O estudo trouxe como resultado a redução dos níveis de CT, LDL-c e HDL-c no grupo probiótico e aumento do CT e LDL-c no grupo controle, não houve alteração nos níveis de TG e glicemia em jejum em ambos os grupos. Com relação aos dados antropométricos, não houve diferença significativa ao longo do estudo. Quanto à pressão arterial, houve diminuição da pressão arterial sistólica, mas não diastólica, no grupo probiótico, e não houve alterações significativas no grupo controle. A suplementação de *Lactobacillus reuteri* (10g) demonstrou ser clinicamente eficaz para a redução do colesterol sanguíneo. O pressuposto pelo qual os probióticos auxiliam na redução do colesterol está na produção de hidrolase de sais biliares<sup>32</sup>.

Os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), principalmente acetato, butirato e propionato são derivados da fermentação bacteriana de fibras dietéticas que não sofrem ação da digestão. Os AGCC servem como substratos energético para as células intestinais<sup>33</sup>. O termo “prebiótico” surgiu em 1995 por Gibson e Roberfroid<sup>34</sup> onde a definição se dava “ingrediente alimentar não digerível que afeta beneficemente o hospedeiro, estimulando seletivamente o crescimento e/ou atividade de um ou de um número limitado de bactérias já residentes no cólon e, assim, melhorar a saúde do hospedeiro”. Hoje a definição mais aceita se dá pela *International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics* (ISAPP) que propõe a seguinte definição “um substrato que é utilizado seletivamente por microrganismos hospedeiros conferindo um benefício à saúde”<sup>35</sup>.

Calderón-Pérez *et al.*<sup>36</sup> convidaram 61 indivíduos para participar de um estudo com o objetivo de avaliar metabólitos microbianos. Os grupos foram divididos em 29 indivíduos com hipertensão grau I (PAS entre 140 a 159 mmHg) sem nenhum tratamento, denominados como grupo HT, e 32 voluntários normotensos, nomeados como grupo NT. Amostras de sangue em jejum e de fezes foram coletadas. O estudo mostrou níveis mais altos nas fezes, em comparação aos níveis plasmáticos, de acetato, butirato e propionato no grupo HT em comparação com o grupo NT, o que demonstra que a absorção dos AGCC não está sendo efetiva no grupo HT. Também foi possível observar que o grupo NT possuía níveis mais altos das espécies bacterianas *Faecalibacterium prausnitzii* e *Roseburia hominis*, ambas relatadas pela literatura como principais produtoras de AGCC, principalmente o butirato<sup>37</sup>. A administração de propionato junto à água foi capaz de reduzir a pressão arterial e reduzir o dano cardíaco em um modelo de estudo utilizando camundongos infundidos com angiotensina II para induzir a hipertensão<sup>38</sup>.

Buscando investigar os efeitos da suplementação de germe de trigo (WG) na modulação da microbiota intestinal, Ojo *et al.*<sup>39</sup> designaram 48 camundongos separados em 4 grupos (N=12/grupo): controle (dieta com 10% de kcal de gordura, 10% kcal de sacarose); C + WG (dieta controle + 10% de WG); HFS (dieta com 60% kcal de gordura, 20% kcal de sacarose); e HFS + WG (dieta HFS + 10% de WG) para tratamento dietético por 12 semanas. Na última semana de tratamento foram coletadas amostras de fezes e sangue. Os resultados concluíram que houve um aumento no filo Firmicutes e Deferribacteres no grupo HFS em comparação ao grupo controle, contudo a suplementação de WG no grupo HFS resultou em aumento de *Lactobacillaceae* em comparação com apenas o grupo HFS. Com relação aos níveis fecais de AGCC, o grupo HFS apresentou diminuição de acetato, propionato, butirato e ácido láctico, à medida que o grupo C + WG apresentou abundância de propionato e butirato comparado aos níveis dos grupos controle, HFS e HFS + WG. Em um outro estudo realizado com camundongos, o alto consumo de fibras (dieta contendo 72,7% de fibras) aumentou a

quantidade de bactérias produtoras de acetato, bem como a diminuição da razão Firmicutes/Bacteroidetes, além de aumentar a predominância de *Bacteroides acidifaciens*<sup>40</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diversos estudos vêm demonstrando a interação da microbiota intestinal com as doenças cardiovasculares, tanto através da composição de micro-organismo presentes no intestino, quanto pela síntese de metabólitos pró-aterogênicos. Esta revisão demonstrou que a relação Firmicutes/Bacteroidetes parece, de fato, estar relacionada às doenças cardiovasculares. O pressuposto de que a microbiota intestinal exerce influência nas DCV se dá pelo aumento de bactérias patogênicas capazes de produzir TMAO e sua relação com a produção de citocinas pró-inflamatórias. A disbiose intestinal está relacionada também a uma má alimentação, portanto a modulação da composição de micro-organismos da microbiota intestinal através da dieta, prebióticos e probióticos pode alterar benéficamente o perfil da microbiota do hospedeiro. No entanto, devido à complexidade da comunidade microbiana os estudos atuais não elucidam totalmente como essas interações acontecem, portanto são necessários mais estudos esclarecendo os fatores corporais interconectados que relacionam a microbiota intestinal a doenças cardiovasculares.

## REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Cardiovascular Diseases (CVDs) [Internet]. who.int. World Health Organization: WHO; 2021 [acesso em 2022 fev 20]. Disponível em: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
2. Datasus – Ministério da Saúde [Internet]. datasus.saude.gov.br [acesso em 2022 fev 26]. Disponível em: <https://datasus.saude.gov.br/>.
3. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, et al. Intestinal microbiota metabolism of l-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med* 2013 May;19(5):576-85.
4. Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FWJ, Nielsen DS, Andreasen AS, Pedersen BK, et al. Gut Microbiota in Human Adults with Type 2 Diabetes Differs from Non-Diabetic Adults. *Bereswill S, editor. PLoS One*. 2010 Feb 5;5(2):e9085.
5. Boulangé CL, Neves AL, Chilloux J, Nicholson JK, Dumas M-E. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome Med*. 2016 abr 20;8(1).
6. Cuppari L, Deiró AQS, Bottoni A, Bazanelli AP, Bottoni A, Souza ANV, et al. *Nutrição Clínica no Adulto*. 4 ed. São Paulo: Manole, 2019.
7. Bischoff SC. "Gut health": a new objective in medicine?. *BMC Medicine*. 2011 Mar 14;9(24):1-14.
8. Jiang S, Shui Y, Cui Y, Tang C, Wang X, Qiu X, et al. Gut microbiota dependent trimethylamine N-oxide aggravates angiotensin II-induced hypertension. *Redox Biol*. 2021 Out;46(102115):1-13.

9. Wang B, Qiu J, Lian J, Yang X, Zhou J. Gut Metabolite Trimethylamine-N-Oxide in Atherosclerosis: From Mechanism to Therapy. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Nov; 8(723886):1-14.
10. Jie Z, Xia H, Zhong SL, Feng Q, Li S, Liang S, et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Commun*. 2017 Oct 10;8(845):1-12.
11. Org E, Blum Y, Kasela S, Mehrabian M, Kuusisto J, Kangas AJ, et al. Relationships between gut microbiota, plasma metabolites, and metabolic syndrome traits in the METSIM cohort. *Genome Biol*. 2017 Apr 13;18(70):1-14.
12. 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 Jan 12;8(635):1-15.
13. 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(381):1-9.
14. Li J, Lin S, Vanhoutte PM, Woo CW, Xu A. Akkermansia Muciniphila Protects Against Atherosclerosis by Preventing Metabolic Endotoxemia-Induced Inflammation in ApoE<sup>-/-</sup> Mice. *Circulation*. 2016 Jun 14;133(24):2434-2446.
15. Hayward HR. Anaerobic degradation of choline. III. Acetaldehyde as an intermediate in the fermentation of choline by extracts of *Vibrio cholericus*. *J Biol Chem*. 1960 Dec;235(12):3592-3596.
16. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth R, Levison BS, Dugar B, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*. 2011 Apr 7;472(7341):57-63.
17. Chen ML, Zhu XH, Ran L, Lang HD, Yi L, Mi MT. Trimethylamine-N-Oxide Induces Vascular Inflammation by Activating the NLRP3 Inflammasome Through the SIRT3-SOD2-mtROS Signaling Pathway. *J Am Heart Assoc*. 2017 Sep 4;6(9):1-17.
18. Boini KM, Hussain T, Li PL, Koka S. Trimethylamine-N-Oxide Instigates NLRP3 Inflammasome Activation and Endothelial Dysfunction. *Cell Physiol Biochem*. 2017;44(1):152-162.
19. Tang WH, Wang Z, Levison BS, Koeth RA, Britt EB, Fu X, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2013 Apr 25;368(17):1575-1584.
20. Troseid M, Ueland T, Hov JR, Svardal A, Gregersen I, Dahl CP, et al. Microbiota-dependent metabolite trimethylamine-N-oxide is associated with disease severity and survival of patients with chronic heart failure. *J Intern Med*. 2015 Jun;277(6):717-726.
21. Yin J, Liao SX, He Y, Wang S, Xia GH, Liu FT, et al. Dysbiosis of Gut Microbiota With Reduced Trimethylamine-N-Oxide Level in Patients With Large-Artery Atherosclerotic Stroke or Transient Ischemic Attack. *J Am Heart Assoc*. 2015 Nov 23;4(11):1-12.
22. Wilck N, Matus MG, Kearney SM, Olesen SW, Forslund K, Bartolomaeus H, et al. Salt-responsive gut commensal modulates TH17 axis and disease. *Nature*. 2017 Nov 30;551(7682):585-589.
23. Bielinska K, Radkowski M, Grochowska M, Perlejewski K, Huc T, Jaworska K, et al. High salt intake increases plasma trimethylamine N-oxide (TMAO) concentration and produces gut dysbiosis in rats. *Nutrition*. 2018 Oct;54:33-39.
24. Wu M, Yang S, Wang S, Cao Y, Zhao R, Li X, et al. Effect of Berberine on Atherosclerosis and Gut Microbiota Modulation and Their Correlation in High-Fat Diet-Fed ApoE<sup>-/-</sup> Mice. *Front Pharmacol*. 2020 Mar 13;11(223):1-16.
25. Wang Y, Shou JW, Li XY, Zhao ZX, Fu J, He CY, et al. Berberine-induced bioactive metabolites of the gut microbiota improve energy metabolism. *Metabolism*. 2017 May;70:72-84.
26. Li X, Su C, Jiang Z, Yang Y, Zhang Y, Yang M, et al. Berberine attenuates choline-induced atherosclerosis by inhibiting trimethylamine and trimethylamine-N-oxide production via manipulating the gut microbiome. *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2021 Apr 16;7(36):1-14.

27. Douglas LC, Sanders ME. Probiotics and prebiotics in dietetics practice. *J Am Diet Assoc.* 2008 Mar;108(3):510-521.
28. Food and Agriculture Organization, World Health Organization. Report of a Joint FAO/WHO Working group on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food [Internet]. London; 2002. [acesso em 2022 set 02]. Disponível em: <https://www.fao.org/3/a0512e/a0512e.pdf>.
29. D'Angelo C, Reale M, Costantini E. Microbiota and Probiotics in Health and HIV Infection. *Nutrients.* 2017 Jun 16;9(6):2-15.
30. Holzapfel WH, Haberer P, Geisen R, Björkroth J, Schillinger U. Taxonomy and important features of probiotic microorganisms in food and nutrition. *Am J Clin Nutr.* 2001 Feb;73(2):365-373.
31. Rerksuppaphol S, Rerksuppaphol L. A Randomized Double-blind Controlled Trial of *Lactobacillus acidophilus* Plus *Bifidobacterium bifidum* versus Placebo in Patients with Hypercholesterolemia. *J Clin Diagn Res.* 2015 Mar;9(3):1-4.
32. Jones ML, Martoni CJ, Parent M, Prakash S. Cholesterol-lowering efficacy of a microencapsulated bile salt hydrolase-active *Lactobacillus reuteri* NCIMB 30242 yoghurt formulation in hypercholesterolaemic adults. *Br J Nutr.* 2012 Mai;107(10):1505-1513.
33. Macfarlane GT, Macfarlane S. Bacteria, colonic fermentation, and gastrointestinal health. *J AOAC Int.* 2012 Jan-Feb;95(1):50-60.
34. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr.* 1995 Jun;125(6):1401-12.
35. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017 Aug;14(8):491-502.
36. Calderón-Pérez L, Gosalbes MJ, Yuste S, Valls RM, Pedret A, Llauradó E, Jimenez-Hernandez N, Artacho A, Pla-Pagà L, Companys J, Ludwig I, Romero MP, Rubió L, Solà R. Gut metagenomic and short chain fatty acids signature in hypertension: a cross-sectional study. *Sci Rep.* 2020 Abr 15;10(6436):1-16.
37. de la Cuesta-Zuluaga J, Mueller NT, Álvarez-Quintero R, Velásquez-Mejía EP, Sierra JA, Corrales-Agudelo V, et al. Higher Fecal Short-Chain Fatty Acid Levels Are Associated with Gut Microbiome Dysbiosis, Obesity, Hypertension and Cardiometabolic Disease Risk Factors. *Nutrients.* 2018 Dez 27;11(51):2-16.
38. Bartolomeus H, Balogh A, Yakoub M, Homann S, Markó L, Höges S, et al. Short-Chain Fatty Acid Propionate Protects From Hypertensive Cardiovascular Damage. *Circulation.* 2019 Mar 12;139(11):1407-1421.
39. Ojo BA, O'Hara C, Wu L, El-Rassi GD, Ritchey JW, Chohanadisai W, et al. Wheat Germ Supplementation Increases Lactobacillaceae and Promotes an Anti-inflammatory Gut Milieu in C57BL/6 Mice Fed a High-Fat, High-Sucrose Diet. *J Nutr.* 2019 Jul 1;149(7):1107-1115.
40. Marques FZ, Nelson E, Chu PY, Horlock D, Fiedler A, Ziemann M, et al. High-Fiber Diet and Acetate Supplementation Change the Gut Microbiota and Prevent the Development of Hypertension and Heart Failure in Hypertensive Mice. *Circulation.* 2017 Mar 7;135(10):964-977.

## CONTATO

Natalia Tanan Menezes: [natalia.tanan27@gmail.com](mailto:natalia.tanan27@gmail.com)