



CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE ANTÔNIO CARLOS
UNIPAC - BARBACENA
CURSO DE NUTRIÇÃO

JADNA ARAÚJO FONTES
MIRNA QUIARA DE S. LIMA

RELAÇÃO DO DESEQUILIBRIO DA MICROBIOTA INTESTINAL COM
AS DOENÇAS CARDIOMETABÓLICAS: UMA REVISÃO DA LITERATURA

BARBACENA
2021

**JADNA ARAÚJO FONTES
MIRNA QUIARA DE S. LIMA**

**RELAÇÃO DO DESEQUILIBRIO DA MICROBIOTA INTESTINAL COM
AS DOENÇAS CARDIOMETABÓLICAS: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Nutrição do Centro Universitário Presidente Antônio Carlos – UNIPAC, como requisito obrigatório para obtenção do título de Bacharela em Nutrição.

Orientadora: Elisa Grossi Mendonça

BARBACENA

2021

**JADNA ARAÚJO FONTES
MIRNA QUIARA DE S. LIMA**

**RELAÇÃO DO DESEQUILIBRIO DA MICROBIOTA INTESTINAL COM
AS DOENÇAS CARDIOMETABÓLICAS: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Nutrição do
Centro Universitário Presidente Antônio
Carlos – UNIPAC, como requisito
obrigatório para obtenção do título de
Bacharela em Nutrição.

Orientadora: Elisa Grossi Mendonça

Entregue em: 30/11/2021

ASSINATURA DA ORIENTADORA

Jadna Araújo Fontes.

ASSINATURA DO ALUNO 1

Mirna Lima

ASSINATURA DO ALUNO 2

BARBACENA

2021

RELAÇÃO DO DESEQUILIBRIO DA MICROBIOTA INTESTINAL COM AS DOENÇAS CARDIOMETABÓLICAS: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Jadna Araújo Fontes ¹

Mirna Quiara De S. Lima ¹

Elisa Grossi Mendonça ²

1. Acadêmica do curso de Bacharelado em Nutrição, Centro Universitário Presidente Antônio Carlos-UNIPAC, Barbacena-MG.

2. Professora orientadora do curso de Bacharelado em Nutrição, Mestre em Ciências da Saúde, Nutricionista, Centro Universitário Presidente Antônio Carlos-UNIPAC, Barbacena-MG.

RESUMO

A microbiota intestinal é definida como a população de microrganismos, fungos, bactérias e vírus, que habitam em todo o trato gastrointestinal, e tem a função de proteger a integridade da mucosa intestinal e impedir a proliferação de bactérias patogênicas. Quando essas comunidades de microrganismos se encontram desequilibrada, ela pode levar ao surgimento de doenças cardiometabólicas. O objetivo do trabalho foi avaliar o impacto da disbiose como causa de doenças cardiometabólicas. O estudo foi realizado a partir de uma revisão da literatura científica por meio das bases de dados PUBMED, BVS, SCIELO E GOOGLE ACADÊMICO, selecionando estudos publicados no período entre os anos de 2010 a 2021, que relacionaram a microbiota intestinal, disbiose e doenças cardiometabólicas. A microbiota intestinal é a principal precursora de metabólitos, como o TMAO, e quando a mesma se encontra em desequilíbrio, é capaz de aumentar os níveis deste metabólito no organismo, assim, sendo capaz de causar um aumento no surgimento das doenças cardiometabólicas.

Palavras-chave: Microbiota, doenças metabólicas, disbiose, microbiota e as doenças metabólicas, causas das doenças metabólicas

ABSTRACT

The intestinal microbiota is defined as the population of microorganisms, fungi, bacteria and viruses, which inhabit the entire gastrointestinal tract, and has the function of protecting the integrity of the intestinal mucosa and preventing the proliferation of pathogenic bacteria, when these communities of microorganisms become unbalanced, it can lead to the emergence of cardiometabolic diseases. The objective of this work will be to evaluate the impact of dysbiosis as a cause of cardiometabolic diseases, we intend to analyze the changes caused by cardiometabolic diseases in the body due to an unstable microbiota, to determine the severity of dysbiosis associated with cardiometabolic diseases. The study will be conducted from a review of the scientific literature through the PUBMED, BVS, SCIELO and GOOGLE ACADEMIC databases, selecting studies published from 2010 to 2021, which relate the intestinal microbiota, dysbiosis and cardiometabolic diseases. The intestinal microbiota is the main precursor of metabolites, such as TMAO, and when it is out of balance, it is able to increase the levels of this metabolite in the body, thus being able to cause an increase in the onset of cardiometabolic diseases.

Keywords: Microbiota, metabolic diseases, dysbiosis, microbiota and metabolic diseases, causes of metabolic diseases

1 INTRODUÇÃO

O corpo humano é composto por trilhões de microrganismos, com diferentes classes de bactérias, fungos, vírus e protozoários, também por uma população microbiana distinta, que habita diversas áreas do sistema, com um papel fundamental na saúde, patologia, crescimento e desenvolvimento de seu hospedeiro. Toda essa colonização é denominada microbioma humano.^{1,2} A microbiota humana, de um modo resumido, é o agrupamento de microrganismos que vivem no organismo humano. Há uma associação de simbiose entre o organismo humano e os microrganismos, relacionando os benefícios desta cooperação.³

A microbiota intestinal, apresenta aproximadamente cerca de mil espécies de bactérias, distribuídas em mais de 50 diferentes filos, sendo que cerca de 90% são representados pelos filos Firmicutes e também pelos filos Bacteroidetes.³

Os Bacteroidetes são um dos filos dominantes no intestino humano e formados principalmente por bactérias gram negativas, isto é, apresentam uma parede celular mais fina e têm propriedades fermentativas que formam o sistema imune intestinal de forma favorável.³ Entre esses filos estão a classe os Bacteroides, Flavobactérias e Sphingobacteria, e a sua ordem é representada pelos Bacteroidales, Favobacteriales e Shingobacteriale.^{1,3,4}

Os Firmicutes têm como aspecto uma parede celular espessa e são classificadas como gram positiva,⁴ em que os principais componentes dos Firmicutes são as classes Bacilli, Clostridia e Molicutes, que tem função na atividade imunomodulatória favorável.^{1,5}

Esses dois tipos de bactérias se localizam na parede intestinal e são estabilizadas após a primeira infância. Cada indivíduo possui uma composição bacteriana intestinal diferente, que é definida através de sua genética, suas características individuais e ambientais, como por exemplo, seus hábitos alimentares, sua idade e o tipo de parto no seu nascimento (natural ou cesária)³. Essas situações são predominantes no equilíbrio entre as bactérias benéficas e bactérias patogênicas, assim o intestino consegue desempenhar seu funcionamento de maneira fisiológica.⁶

Modificações no ambiente, sistema imunológico e no próprio indivíduo podem causar um desequilíbrio na sua constituição⁷. Uma microbiota estabilizada cria uma impermeabilidade contra microrganismos patógenos, aumentando os meios de defesa do hospedeiro contra patógenos, reestabelecendo a imunidade intestinal pela junção das mucosas e induzindo a resposta imune local. Entretanto, quando ocorre o desequilíbrio, há uma diminuição das bactérias benéficas, conseqüentemente, aumenta a permeabilidade intestinal à microrganismos patogênicos, essa condição é conhecida como disbiose intestinal.^{6,7}

A microbiota pode estar ligada tanto a possibilidades de doenças quanto a promoção de saúde. Alguns fatores levam à disbiose intestinal como gorduras, álcool, açúcares; genética do hospedeiro e das bactérias; fatores ambientais e ritmo circadiano; todos esses fatores estão relacionados com desenvolvimento de algumas patologias dentro e fora do trato gastrointestinal como constipação, gases, diarreias, doenças inflamatórias, alergias e as doenças cardiometabólicas.^{3,6,8} Relaciona-se também com a obesidade, diabetes mellitus tipo II, hipertensão arterial sistêmica, câncer, entre outras.^{9,10}

As doenças cardiometabólicas são, no mundo, uma das principais causas de mortes e incapacitações.^{9,10} Possuindo uma estimativa de 15,4 milhões de mortes no mundo em 2050. E quando se fala de predisposição ou proteção contra essas doenças, a microbiota intestinal possui papel fundamental.^{4,9,10}

Quando a microbiota está em disbiose, ocorre aumento na liberação de citocinas pró-inflamatórias, levando a uma inflamação de baixo grau. O avanço dessa inflamação pode gerar doenças metabólicas e patologias associadas, portanto pode-se observar que a microbiota está relacionada com as doenças metabólicas seja para seu progresso ou regresso.^{11,12}

O entendimento detalhado da estrutura e do desempenho da microbiota intestinal poderá direcionar a novas ações terapêuticas, auxiliando na diminuição de casos de morbimortalidade e melhorando a saúde dos pacientes.¹¹ Dessa forma presente estudo tem como objetivo avaliar o impacto da disbiose como causa de doenças cardiometabólicas.

2 METODOLOGIA

O estudo foi realizado a partir de uma revisão da literatura científica por meio das bases de dados PUBMED, BVS, SCIELO E GOOGLE ACADÊMICO, selecionados estudos que abordassem a associação entre o desequilíbrio da microbiota intestinal e as doenças cardiometabólicas. A busca dos artigos foi realizada em artigos publicados no período compreendido entre os anos de 2010 a 2021, nos idiomas português e inglês, por meio das palavras chaves “Microbiota”, “doenças metabólicas”, “disbiose”, “Microbiota e as doenças metabólicas”, “causas das doenças metabólicas”. Foram pesquisados um total de 83 artigos, porém, destes, foram utilizados apenas 40. A seleção inicial dos artigos foi realizada com base nos seus títulos e resumos, analisando se os textos completos estão relacionados com o assunto, no ano de dois mil e vinte e um, em um período que compreende os meses de março a junho.

3 REVISÃO DA LITERATURA

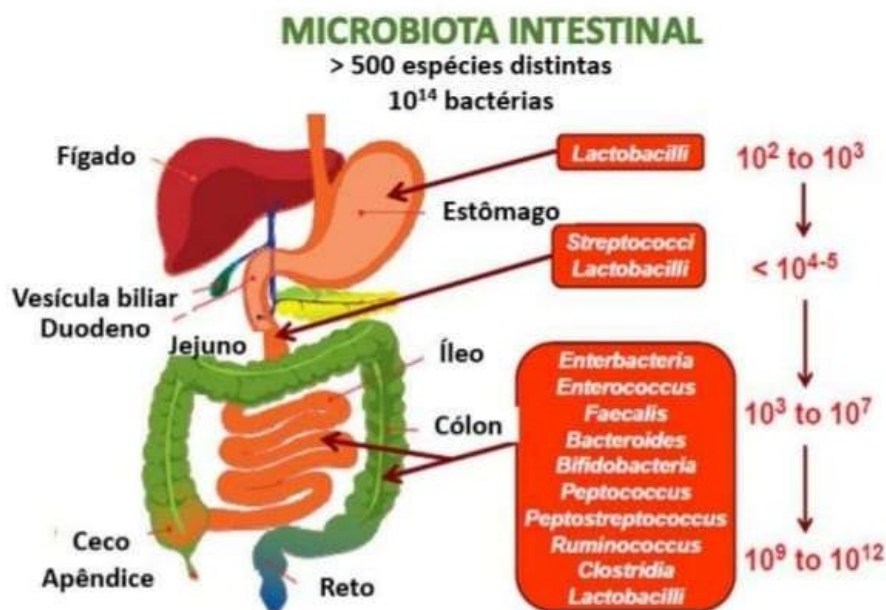
3.1 Microbiota intestinal

Considerado o segundo maior sistema do corpo humano, o sistema gastrointestinal abriga um conjunto de microrganismos, e esse conjunto recebe o nome de microbiota intestinal.¹³

Na microbiota intestinal, o número de espécies bacterianas existentes ainda é um tema de discussão entre os estudos, mas, sabe-se que existem mais de 500 espécies de bactérias e que entre elas, existem os filós dominantes, dividido em dois grupos de filós: os Bacteroidetes e os Firmicutes. Os Bacteroidetes são formados, por bactérias gram negativas, pertencentes a eles a classe dos Bacteroides, Flavobactérias e Sphingobacteria, e a sua ordem é representada pelos Bacteroidales, Favobacteriales e Shingobacteriales. Já o segundo filo, os Firmicutes, compoendo cerca de 90% da microbiota humana, caracterizadas como bactérias gram positivas e entre esse filo encontramos as classes: Bacilli, Clostridia e Molícutes, que tem função na atividade imunomodulatória favorável. A figura 1 abaixo demonstra a distribuição bacteriana do trato gastrointestinal (TGI) ^{2,3,14}

2

Figura 1. Distribuição bacteriana do TGI



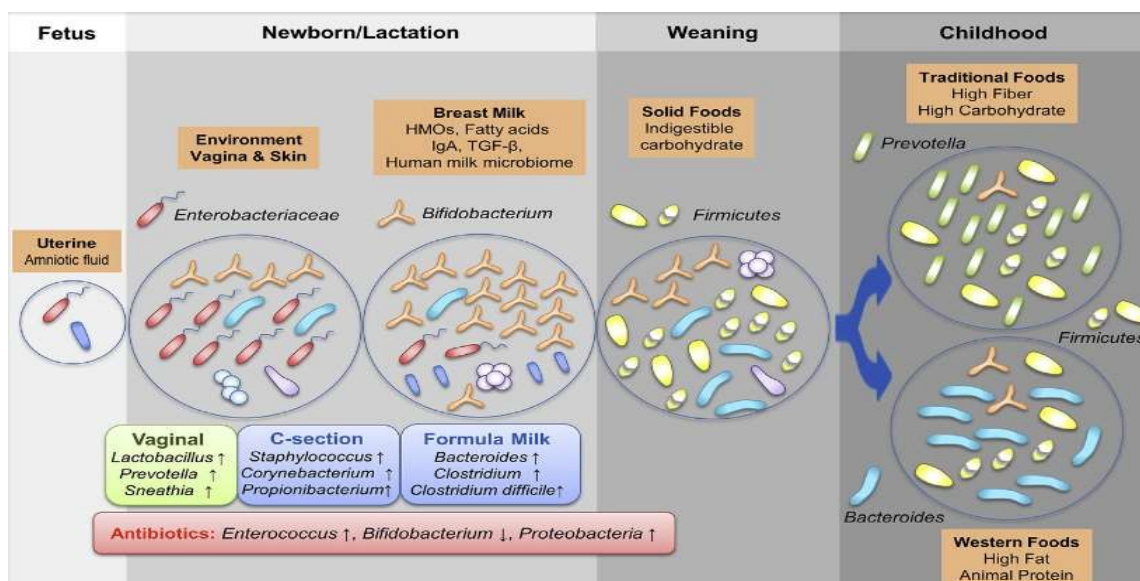
Fonte: Konturek et al. 2015.¹⁵

O número do conteúdo microbiano presente ao longo do TGI, como no estômago, intestino delgado, intestino grosso reto e anus, altera-se de acordo com as condições fisiológicas presentes no local. É no intestino grosso, mais especificamente no cólon, onde encontramos a maior parte deste conteúdo. Isto deve-se ao fato de que neste local, a presença de secreção enzimática seja menor, assim como também os movimentos de peristaltismo, além de conter uma maior concentração de nutrientes, o que favorece a proliferação microbiana. O mesmo não acontece com o estômago e o intestino delgado, já que estes, possuem condições opostas as ditas anteriormente, fazendo com que neles haja uma baixa na diversidade e número de microrganismos.^{13,14,15}

A colonização microbiana no organismo tem início no parto, antes do nascimento um TGI normal é estéril, contudo, no momento do parto, ele já passa a ser colonizado.¹⁶ O contato do bebê com o meio externo é crucial para a formação da microbiota, especificamente o tipo de parto. O parto normal faz com que o bebê tenha contato direto com o canal vaginal materno, composto por bactérias como: *Lactobacillus*, *Prevotella* ou *Sneathia*, comuns no canal vaginal, influenciando positivamente na composição da microbiota. No parto cesáreo o bebê é retirado pelo abdômen, entrando em contato com a pele e boca do bebê, as bactérias presentes na pele da mãe e passadas para o bebê são: *Staphylococcus*, *Corynebacterium* e *Propionibacterium*, assim essas bactérias podem levar a formação de uma microbiota desfavorável.¹⁷

A partir de então, a microbiota intestinal de um bebê é dominada por *Bifidobacterium* e algumas bactérias lácticas. A microbiota dominada por *Bifidobacterium*, chamada de “*Bifidus flora sólida*” é mantida até a introdução de alimentos sólidos. A microbiota intestinal muda muito depois da fase da lactação para a fase do desmame e da introdução dos alimentos, também muda durante o primeiro ano de vida.¹⁷ (Figura 2)

Figura 2. Composição da microbiota intestinal fetal



Fonte: Tanaka e Nakayama, 2017.¹⁶

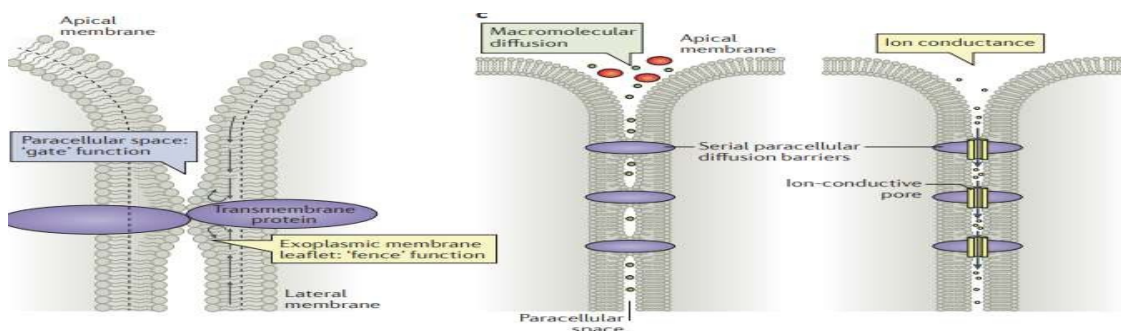
Essa colonização, com o passar dos meses é manipulada por inúmeros fatores como: hábitos alimentares, higiene e o tipo de parto, demora de 6 a 24 meses para que se instale no organismo uma diversidade microbiana equivalente à de um adulto.¹⁷ Quando então chega a fase adulta, a microbiota torna-se hermética e estável.^{18,19} Essa estabilidade é a responsável por ajudar as bactérias presentes na microbiota a realizarem suas funções, uma vez que, uma microbiota intestinal saudável e em equilíbrio é capaz de desenvolver várias funções no organismo.^{15,20}

Dentre as funções, podemos citar suas propriedades regulatórias, como a absorção de micronutrientes e íons, deixando ou não a passagem dos mesmos para o lúmen intestinal. Existem os termos barreira intestinal e permeabilidade intestinal que se diferem na estrutura anatômica da parede do epitélio intestinal. A barreira intestinal é responsável pela separação do meio interno do lúmen intestinal e é protetora do intestino contra microorganismo e toxinas. Já a permeabilidade intestinal tem relação com a passagem de elementos inicialmente pertencentes a luz do intestino para dentro da lâmina do intestino.^{22,23}

A barreira física do intestino é formada por uma camada de células epiteliais entre o lúmen e a mucosa, denominado tight junctions, que são responsáveis pela regulação das passagens de íons, pequenas moléculas e proteínas do complexo juncional. As tight junctions (Figura 3) são constituídas

por complexos de proteínas transmembranas, de placa citoplasmática de sinalização.²³

Figura 3. Tight junctios e as passagens de ions.



Fonte: Zihni C, et al. 2016²⁴

3.2 Desequilíbrio da Microbiota Intestinal

O desequilíbrio da microbiota intestinal é denominado disbiose, caracterizada por uma alteração no microbioma, onde as bactérias patogênicas estão em maior quantidade que as bactérias benéficas. Em geral, a disbiose acontece pelo consumo excessivo de anti-inflamatórios, laxantes, antibióticos, alimentos ultraprocessados e industrializados, exposição a algumas toxinas como os metais pesados.²¹

Há evidências que a permeabilidade intestinal irregular é qualificada por várias disfunções inflamatórias crônicas, em que é relacionado ao desaparecimento de proteínas estruturais essenciais, situadas nas junções firmes no epitélio Intestinal.²²

O aumento na permeabilidade intestinal é também associado a alergia a alimentos, sendo identificado mesmo na ausência de alérgenos. Ainda que não é colocada como a causa principal, fatores ambientais (como infecção e/ou estresse) intensificam a permeabilidade intestinal e a translocação de substâncias que, em circunstâncias normais, não passariam, ajudando para a resposta alérgica em organismos suscetíveis.²³

A desregulação da microbiota leva a destruição de vitaminas, fazendo com que as enzimas deixem de efetuar suas funções por serem inativadas, com

subsequente síntese de toxinas, e por fim destruir a mucosa intestinal, levando redução da absorção dos nutrientes. ¹⁴

No estágio neonatal, o estabelecimento da microbiota está associado com o tecido linfóide intestinal. A formação do sistema imunológico local com ação simultânea ao estímulo da microbiota aciona o sistema imune. O tecido linfóide identifica as espécies e antígenos que são favoráveis ao hospedeiro, desempenhando, deste modo, uma resposta de tolerância imunológica.²⁵ Mais de metade das células imunológicas operantes do corpo humano encontram-se no TGI. O estímulo do sistema imunológico acontece através da modulação antigênica que preserva o sistema imune intestinal preparado para ter resposta rápida e de maneira adequada para uma entrada de bactérias maléficas. ²⁶

A microbiota atua reduzindo a reação para certos antígenos, incentivando células repressoras, levando a imunoestimulação contra bactérias maléficas e a imunoaceitação da própria microbiota. As células epiteliais da mucosa intestinal são substanciais para a ativação inicial do sistema imunológico, a comunicação direta com a luz intestinal é crucial para que aconteça essa ação. ²⁶

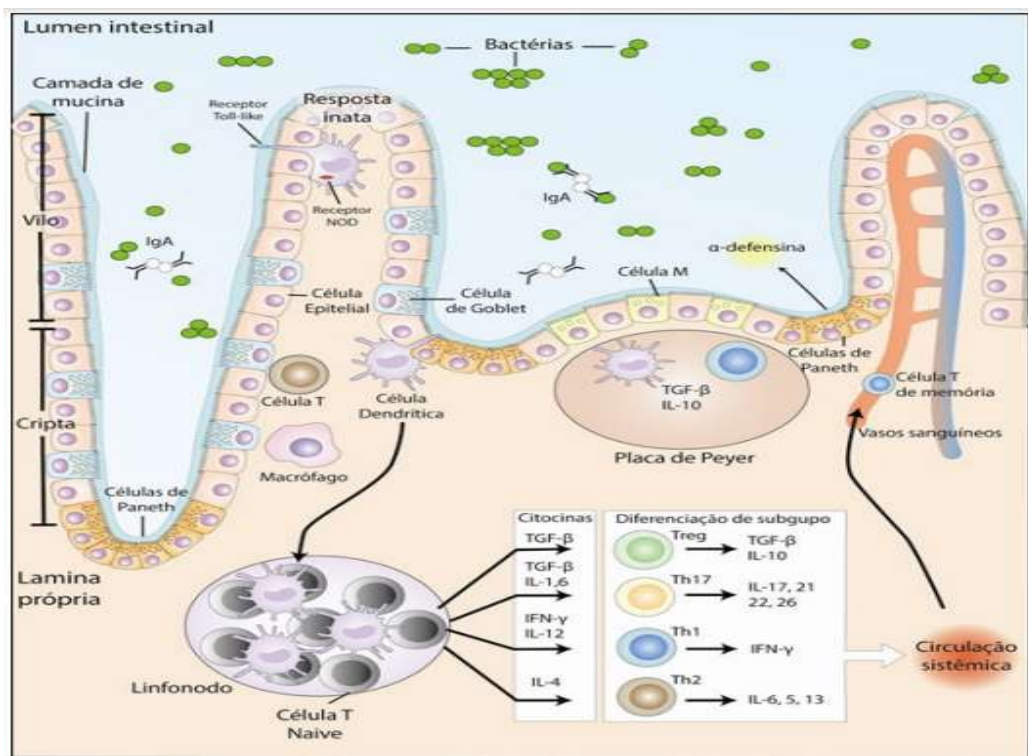
A ativação dos métodos de defesa é sujeita a rápida identificação de risco por meio dos receptores inatos que diferenciam seguimentos estruturais com características de fungos, leveduras e bactérias. A microbiota do TGI desempenha a função de barreira fisiológica, que é constituída pelo epitélio da mucosa do intestino, situado entre a luz intestinal e o espaço peritoneal. Os elementos constituintes da barreira constituem o epitélio mucoso, o sistema imune local, Placa Peyer, lâmina própria, barreira linfóide epitelial e a circulação hemato-linfática. O tecido linfóide conectado ao intestino (GALT) é segmentado em dois suportes operacionais, a Placa de Peyer (PP), ponto de contato luminal do antígeno com o sistema imune e por linfócitos intra-epiteliais que estão distribuídos de forma aleatória. A PP é coberta por células M encarregadas pela tomada e deslocamento do lúmen e por células T que mobilizam os linfócitos B imaturo IgM a trocar o isótopo por IgA. ^{26,27}

Os anticorpos IgA existente na mucosa do intestino encontram-se conectados a um alto número de antígenos bacterianos, virais e fúngicos. É resistente à proteólise intraluminal e não aciona o sistema complemento da resposta inflamatória, o que o torna ideal para suporte e prevenção das mucosas. A resposta imune dá início nas PP ou nos linfonodos mesentéricos e as bactérias

são encontradas nas placas pelas células dendríticas. O funcionamento do sistema imune se dá no meio intracelular pelas proteínas com domínio de ligação a nucleotídeos e oligomerização (NOD) situadas no citosol e no meio extracelular pelos receptores Toll Like da membrana. O acionamento dos sensores é feito por meio da entrada de bactérias que geram sinais e mobilizam o núcleo celular, elevando a expressão de genes encarregados pela produção de proteínas pró-inflamatórias, geralmente são citocinas e enzimas que formam compostos pró-inflamatórios. O intestino tem um sistema imune amplo e altamente operante. O tecido linfático associado ao intestino apresenta células M, que envolvem as placas de Peyer e executam o deslocamento de bactérias e antígenos do lúmen intestinal para o tecido linfóide. Antígenos no lúmen podem ser incorporados por células epiteliais intestinais, células interdigitais da lâmina própria e células M.

25,2

Figura 4. O sistema imune intestinal



Fonte: Figura adaptada de Abraham C, Medzhitov R. 2011 ²⁷

Depois do reconhecimento e ativação do mecanismo de defesa, a imunoglobulina IgA secretora anula as bactérias evitando que se unam à parede da mucosa intestinal e então a ação dos macrófagos e neutrófilos fagocitam as bactérias. Os anticorpos são assistentes na fagocitação das bactérias e em

determinados momentos unem-se a toxinas por elas sintetizadas, para neutralizar as ações das toxinas. ²⁶

3.3 As Doenças Cardiometabólicas

Sendo uma das principais causas de mortes e incapacitações no mundo, as doenças cardiometabólicas (DCM) se caracterizam pelo conjunto de doenças que possuem fatores de riscos cardiovasculares. Sendo entre elas, as mais frequentes são a Obesidade, Hipertensão Arterial, Diabetes Mellitus tipo 2, Dislipidemia e Neoplasias. Entretanto, para uma doença ser reputada com risco cardiometabólico se faz necessário, preliminarmente, ser avaliado o risco do indivíduo, com tal doença, desenvolver doenças cardiovasculares. ^{4,9,10,29}

Atualmente, para a avaliação deste risco, admitiu-se a implantação de um método que avalia o risco de indivíduos, que já possuem uma patologia prévia possuir risco cardiovascular mediante da mesma.²⁸ Este método denominado Escore de Framingham, permite determinar o risco do indivíduo apresentar algum tipo de evento cardiovascular nos próximos 10 anos. Ele juntamente com os parâmetros de designação para risco cardiometabólico (Tabela 1) irão definir o diagnóstico. ²⁹

Tabela1. Parâmetros para designação de risco cardiometabólico.

Características	OMS - 1999	NCEP – ATP III - 2001	FID - 2005
Hipertensão arterial	Uso de anti-hipertensivo ou PA \geq 140/90mmHg	Uso de anti-hipertensivo ou PA \geq 130/85mmHg	Uso de anti-hipertensivo ou PA \geq 130/85mmHg
Dislipidemia	TG \geq 150mg/dl HDL $<$ 35mg/dl (homens), < 40mg/dl (mulheres)	TG \geq 150mg/dl HDL $<$ 40mg/dl (homens), < 50mg/dl (mulheres)	TG \geq 150mg/dl HDL $<$ 40mg/dl (homens), < 50mg/dl (mulheres)
Obesidade	IMC \geq 30kg/m ³ e ou C/Q>0,90 (homens), >0,85 (mulheres)	Cintura > 102 cm (homens), e 88 (mulheres)	Cintura \geq 94 cm (homens) e \geq 88 (mulheres) (europeus)
Glicemia	DM2 ou intolerância à glicose no TOTG	Glicemia em jejum \geq 110mg/dl	Glicemia em jejum \geq 100mg/dl
Outras	Microalbuminúria (excreção de albumina em		

	amostra noturna > 20mcg/min		
--	--------------------------------	--	--

Condições necessárias ao diagnóstico	DM2 ou intolerância à glicose e, mais 2 alterações	Três alterações	Medida de cintura alterada e mais duas alterações
--------------------------------------	--	-----------------	---

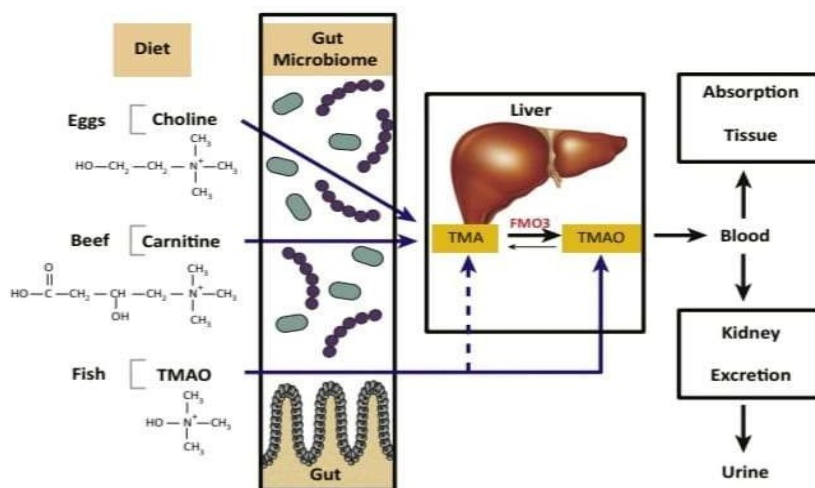
Fonte: Gottlieb et al. 2010.²⁹

Atualmente a microbiota intestinal está sendo relacionado às doenças cardiometabólicas, associando a ideia de que a sua alteração pode interferir no metabolismo humano. Sugere-se que a microbiota intestinal é capaz de produzir diversos metabólitos que podem chegar à grande circulação e lá serem precursores das ações da microbiota no organismo. Foi constatado também, evidências que associam a microbiota com a obesidade, apontando a diferença da composição da mesma em indivíduos magros e obesos, podendo esta diferença, intensificar a produção de citocinas pró-inflamatórias, que são capazes de alterar o gene do hospedeiro, estimulando uma condição patogênica, capaz de favorecer o aparecimento de doenças cardiometabólicas.^{30,31}

Ainda que possam existir fundamentos epidemiológicos que afirmam a relação entre a microbiota intestinal e as DCM, os mecanismos presentes nessa relação permanecem muito imprecisos. No entanto, entre todas as informações disponíveis para explicar esta associação, o N-óxido de trimetilamina (TMAO) se sobressai.^{31,32}

O TMAO é um composto orgânico encontrado naturalmente em nossas dietas no estado pré-formado (trimetilamina TMA), ou pode ser gerado dentro do intestino humano a partir da microbiota humana, quando ocorre a fermentação entre colina, fosfatidilcolina e L-carnitina, feita a princípio, pelas bactérias das classes Firmicutes, Proteobacteria e Actinobacteria, após o consumo de alimentos fonte dele, como ovos e carne.^{32,33}

Figura 5. Diagrama simplificado de geração e metabolismo de N-óxido de trimetilamina (TMAO).



Fonte: Cho e Claudill, 2017.³²

A figura 5 explica o metabolismo para formação da TMAO, sendo que a TMA é o resultado do metabolismo da dieta pelas bactérias presentes na microbiota intestinal e em geral está relacionada a ingestão de alimentos que possuem colina e lecitina, ou alimentos que têm TMAO, sendo que a modificação da colina em TMA é feita através de uma liase. A TMA é integrada no intestino, sendo transportada da circulação sanguínea para o fígado, que vai ser quebrada por enzimas hepáticas flavinas moni-oxidases (FMO) em TMAO, a TMAO pode ser excretada pelo fígado e absorvida no tecido extra-hepático ou ser liberada através da urina, suor e/ou respiração.³²

Além disso, também pode ser absorvida por macrófagos durante a formação de placas ateroscleróticas e dessa forma aumentando os níveis de TMAO, sendo assim, relacionado a um alto risco de Doenças Cardiovasculares (DCV).^{31,34}

A associação da TMAO com as DCV foi divulgada na literatura científica, quando descobriram uma relação entre o acúmulo de plasmas de TMAO, de colina, betaina e o seu risco aumentado de DCV em pacientes cardíacos. A TMAO coopera para o encadeamento de DCV e o acúmulo de colesterol nos macrófagos.³¹

As bactérias produtoras de TMA são *Anaerococcus hydrogenalis*, *Clostridium asparagiforme*, *Clostridium hathewayi*, *Clostridium sporogenes*, *Escherichia fergusonii*, *Proteus penneri*, *Providencia rettgeri* e *Edwardsiella tarda*. Outro modo que a TMAO pode colaborar como patógeno nas DCV

envolvem o aumento do impacto hipertensivo da angiotensina II e o crescimento da atividade plaquetária.³⁵

Bactérias como *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, sintetizam através da fermentação de hidratos de carbono e proteína ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), esses microorganismos existentes no trato gastrointestinal realizam uma função fundamental na composição do microbioma e modificação da imunidade do indivíduo. Desta maneira, a dieta influencia completamente na síntese de AGCC sendo os centrais acetato, o butirato e o propionato. O acetato é feito por microorganismos como: *Ruminococcus sp.*, *Prevotella sp.* e *Bifidobacterium sp.* O butirato é sintetizado por microorganismos como: *Eubacterium rectale*, *Eubacterium halli*, *Ruminococcus bromii*, entre outros e a fermentação do amido é a sua principal via de formação. O propionato é formado por *Bacteroides sp.* Na maior parte das vezes, o acetato é o mais produzido, acompanhado de propionato e butirato.^{35,36,37}

Os AGCC são capazes de realizar um papel fundamental na normalização da inflamação e conseqüentemente resultar em efeitos conservadores e determinantes, determinando ou suavizando a produção de citocinas inflamatórias, que em maiores quantidades vão acarretar mais células imunes, criando um meio vicioso que leva a criação de células espumosas e ao desenvolvimento de aterosclerose.^{37, 38}

Dessa forma, essas cepas bacterianas colaboram para amplificar o acúmulo de endógena de TMAO e AGCC, conseqüentemente se faz possível uma precaução de DCM, tendo como escopo a microbiota intestinal. A disbiose então, tem sido implicada no desenvolvimento de doenças cardiovasculares através de vias independentes do metabolismo e dependentes do metabolismo, promovendo dois importantes fatores de risco como a aterosclerose e a hipertensão.³⁷

Wang Z, et al. 2011³⁰, identificou uma nova via que liga a ingestão de lipídeos da dieta à microbiota e o desenvolvimento de aterosclerose, sendo que a exposição dietética a lipídeos de produtos de origem animal, a microbiota participa na formação de TMAO.

Segundo Li XS, et al. 2018³⁹, a Trimetilisina (TML) é um precursor de nutrientes para a geração dependente da microbiota intestinal de Trimetilamina (TMA) e o metabólito aterogênico N-óxido de trimetilamina (TMAO).

Beegeron N, et al. 2016 ⁴⁰, em seus achados demonstrou que dietas com baixo teor de CHO e alto teor de amido resistente está associada a nível mais elevado de TMAO no plasma.

De acordo com os achados nos estudos, a TML é um precursor para a formação da TMAO e dependendo da dieta ofertada, esse metabólito pode aumentar ou diminuir sua concentração no plasma, por exemplo, uma dieta que tem alto teor RS e rica em CHO e lipídeos é capaz de aumentar os níveis de TMAO. O TMAO é regulado no organismo através da TMAO flavina monooxigenase 3 (FMO3), que regula também lipídeos e inflamações³⁷.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A microbiota intestinal possui um importante papel para o metabolismo de componentes alimentares capazes de provocar a liberação dos AGCCs, tal qual são capazes de proporcionar efeitos cardiovasculares positivos.

O TMAO está relacionado a microbiota e sua permeabilidade, quando a microbiota intestinal encontra-se em desequilíbrio, ocorre o aumento da permeabilidade intestinal, tal como um aumento do fluxo de TMAO para o organismo, possuindo assim uma ligação direta ao risco cardiovascular.

A disbiose intestinal é a principal precursora de metabólitos que levam ao desequilíbrio na composição da microbiota, capaz de causar um aumento no surgimento das doenças cardiometabólicas.

7 REFERÊNCIAS

1. Power SE, Toole PWO, Stanton C, Ross RP, Fitzgerald GF. Intestinal microbiota, diet and health. *Br J Nutr.* 2014; 111(3):387–402.
2. Paixão LA, Castro FFS. A colonização da microbiota intestinal e sua influência na saúde do hospedeiro. *Univ Ci Saúde.* Jan/Jun 2016; 14(1): 85-96.
3. Cominetti C, Cozzolino SMF. Bases bioquímicas e fisiológicas da nutrição: nas diferentes fases da vida, na saúde e na doença. (2nd edição). Editora Manole; 2020.
4. Moraes ACF, Silva IT, Pititto BA, Ferreira SRG. Microbiota intestinal e risco cardiometabólico: mecanismos e modulação dietética. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2014; 58(4): 317-327.
5. Forbes JD, Domselaar G Van, Bernstein CN. The Gut Microbiota in Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Front Microbiol.* 2016;7:1081.
6. Ferreira SRG, Filho ADPC, Lebrão ML, Duarte YAO, Laurenti R. Doenças cardiometabólicas. *Rev Bras Epidemiol.* 2018; 21(2): 1-13.
7. Vandenplas Y, Huys G, Daube G. Probiotics: an update. *J Pediatr.* 2015; 91(1): 6-21.
8. Baumler AJ, Sperandio V. Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut. *Nature.* 2016;535(7610):85-93.
9. Araújo DGS, Vasconcelos LPF, Ana Karla Bezerra da Silva Lima AKLB, Martins AM, Sousa EE, Vasconcelos GMS. Alteração da microbiota intestinal e patologias associadas: importância do uso de prebióticos e probióticos no seu equilíbrio. *TS.* 2019; 19(4): 8-26
10. Pereira JR, Silva ES, Vieira JN. Microbiota intestinal e obesidade: revisão de literatura. In: *Anais I CONIMAS e III CONIDIS, Nov/2019, Campina Grande.* Realize Editora, Nov/2019, 1-5.
11. Passos MCF, Moraes-Filho JP. Intestinal microbiota in digestive diseases. *Arq Gastroenterol.* 2017;54(3):255–62.
12. Parker EA, Roy T, D’Adamo CR, Wieland LS. Probiotics and gastrointestinal conditions: An overview of evidence from the Cochrane Collaboration. *Nutrition.* 2017;1–10.
13. Araújo DGS, Lima AKBS, Filho JLSA, Vasconcelos LPF, Sousa EE. Alteração da microbiota intestinal e patologias associadas: Importância do uso de prébióticos e probióticos no seu equilíbrio. *Rev Tema Saúde.* 2019; 19(6): 22-40.

14. Almeida LB, Marinho CB, Souza CS, Cheib VBP. Disbiose Intestinal. *Rev Bras Nutr Clin.* 2009; 24(1): 58-65.
15. Konturek PC, Haziri D, Brzozowski T, Hess T, Heyman S, Kwiecien S, et al. Emerging role of fecal microbiota therapy in the treatment of gastrointestinal and extragastrointestinal diseases. *J Physiol Pharmacol.* 2015;66(4):483–91
16. Tanaka M, Nakayama J. Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life. *Allergology International.* 2017; 66(4):515-522
17. Sekirov I, Russell SL, Antunes LCM, Finlay BB. Gut Microbiota in Health and Disease. *Physiol Rev.* 2010;90(3):859–904.
18. Quigley EMM. Gut Bacteria in Health and Disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2013;9(9):560–9.
19. Souza CSC, Souza RC, Evangelista JN, Ferreira JCS. A importância da microbiota intestinal e seus efeitos na obesidade. *Research, Society and Development.* 2021; 10(6):1-10
20. Voreades N, Kozil A, Weir TL. Diet and the development of the human intestinal microbiome. *Front Microbiol.* 2014;5:494
21. Manresa MC, Taylor CT. Hypoxia Inducible Factor (HIF) Hydroxylases as Regulators of Intestinal Epithelial Barrier Function. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2017; (3) 303-315
22. Qi Y, Goel R, Kim S, Richards EM, Carter CS, Pepine CJ, et al. Intestinal permeability biomarker zonulin is elevated in healthy aging. *J Am Med Dir Assoc.* 2017;18(9):810.e1-810.e4.
23. Chairatana P, Nolan EM. Defensins, lectins, mucins, and secretory immunoglobulin A: microbe-binding biomolecules that contribute to mucosal immunity in the human gut. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2017;52(1):45-56.
24. Zihni C, Mills C, Matter K. et al. Tight junctions: from simple barriers to multifunctional molecular gates. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2016; (17): 564–580.
25. Perbelin AS, Silva CV, Mello EVSL, Schneider LCL. O papel da microbiota como aliada no sistema imunológico. *Arquivos do MUDI.* 2019; 23(3):345-358.
26. Franca GM, Cruz GS, Moraes RP, Dias AKC, Araújo MES, Moreira LM, et al. O efeito imunomodulador da microbiota intestinal, as consequências de seu desequilíbrio e a profilaxia probiótica. *Revista*

- Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação-REASE. 2021; 7(9):151-175.
27. Abraham C, Medzhitov R. Interactions between the host innate immune system and microbes in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1729-1737.
 28. Gottlieb MG, Cruz IBM, Schwanke CHA, Bodanese LC. Estresse oxidativo como fator de risco cardiometabólico emergente. *Ver Scientia Medica*. 2010; 20(3): 243-249.
 29. Malachias, MVB et al. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 1 Concept, Epidemiology and Primary Prevention. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2016; (107)3: 1-6.
 30. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth R, Levison BS, Dugar B, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*. 2011; 472 (7341): 57-63
 31. Tang WH, Hazen SL. Microbiome trimethylamine N-oxide, and cardiometabolic disease. *Transl Res*. 2017; 179: 108-115.
 32. Cho CE, Claudill MA. Trimethylamine-N-Oxide: Friend, foe, or Simply Caught in the cross-fire?. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2017; 28(2): 121-130
 33. Hairman RS, Gouveia CG, Sichinel AH, Silva LSA, Oliveira TSS, Farias MN, et al. TMAO e a relação com doenças cardiovascular: idoso e seus aspectos fisiológicos. *Braz Journ of Develop*. 2021; 7(1): 6971-6982
 34. Gaci N, Borrel G, Tottey W, et al. Archaea and the human gut: new beginning of an old story. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(16): 62-78.
 35. Lippi G, Danese E, Mattiuzzi C, et al. The Intriguing Link between the Intestinal Microbiota and Cardiovascular Disease. *Semin Thromb Hemost*. 2017; 43: 609-613.
 36. Bennett DC, Tun HM, Kim JE, et al. Characterization of cecal microbiota of the emu (*Dromaius novaehollandiae*). *Vet Microbiol*. 2013; 166: 304-10.
 37. Warriar M, Shih DM, Burrows AC, et al. (2015). The TMAO-Generating Enzyme Flavin Monooxygenase 3 Is a Central Regulator of Cholesterol Balance. *Cell Rep*. 2015;10(3):326-338.
 38. Ma J, Li H. The Role of Gut Microbiota in Atherosclerosis and Hypertension. *Front Pharmacol*. 2018; (9): 1082.

39. Li XS, Wang Z, Cajka T, et al. Untargeted metabolomics identifies trimethyllysine, a TMAO-producing nutrient precursor, as a predictor of incident cardiovascular disease risk. *JCI Insight*. 2018; 3(6):99096.
40. Bergeron N, Williams PT, Lamendella R, et al. Diets high in resistant starch increase plasma levels of trimethylamine-N-oxide, a gut microbiome metabolite associated with CVD risk. *Br J Nutr*. 2016;116(12):2020-2029.