



AMANDA VARGAS SPAT

**A INFLUÊNCIA DA MODULAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL EM
BIOMARCADORES DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES:
UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Artigo apresentado ao Curso de Graduação em Nutrição. Área de Ciências da Saúde da Universidade Franciscana, como requisito parcial para aprovação na disciplina de Trabalho Final de Graduação II

Orientador: PROF. DR. THIAGO DURAND MUSSOI

Santa Maria, RS
2022

A INFLUÊNCIA DA MODULAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL NOS BIOMARCADORES DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES: UMA REVISÃO INTEGRATIVA.¹

THE INFLUENCE OF INTESTINAL MICROBIOTA MODULATION ON CARDIOVASCULAR DISEASE BIOMARKERS: AN INTEGRATIVE REVIEW.

Amanda Vargas Spat¹, Thiago Durand Mussoi²

Resumo

Sabe-se que as doenças cardiovasculares (DCV) são a maior causa de morte no mundo (OPAS, 2022). Além disso, estudos demonstraram alterações na microbiota intestinal de pacientes com aterosclerose, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca (IC), hipertensão arterial e outras síndromes metabólicas (JIN et al., 2019; TANG et al., 2019; DE MORAES et al., 2014). Pensando nisso, esta revisão teve como objetivo observar de que modo a modulação da microbiota intestinal pode influenciar nos biomarcadores de DCV e quais são os marcadores que apresentam melhora após a modulação intestinal. O presente estudo foi desenvolvido por meio de uma revisão bibliográfica do tipo integrativa, abrangendo estudos dos últimos dez anos que demonstraram a relação entre a modulação da microbiota intestinal de humanos e a melhora de marcadores de DCV. Concluiu-se que a modulação da microbiota apresenta influência nos marcadores de DCV como, por exemplo, pressão arterial, perfil lipídico e de marcadores inflamatórios importantes.

Palavras-chave: microbiota intestinal, doença cardiovascular, inflamação, disbiose, biomarcadores.

Abstract

It is known that cardiovascular diseases (CVD) are the leading cause of death in the world (PAHO, 2022). In addition, studies have demonstrated changes in the gut microbiota of patients with atherosclerosis, coronary artery disease, heart failure (HF), arterial hypertension and other metabolic syndromes (JIN *et al.*, 2019; TANG *et al.*, 2019; DE MORAES *et al.*, 2014). With this in mind, this review aimed to observe how the modulation of the intestinal microbiota can influence the biomarkers of CVD and which are the markers that improve after intestinal modulation. The present study was developed through an integrative literature review, covering studies from the last ten years that demonstrated the relationship between the

¹ Artigo oriundo de trabalho final de graduação em Nutrição - Universidade Franciscana

¹ Graduanda em Nutrição pela Universidade Franciscana. E-mail: amanda.spat@ufn.edu.br

² Professor Orientador do Curso de Nutrição da Universidade Franciscana. E-mail: thiago@ufn.edu.br

modulation of human intestinal microbiota and the improvement of CVD markers. It was concluded that the modulation of the microbiota has an influence on CVD markers, such as blood pressure, lipid profile and important inflammatory markers.

Keywords: gut microbiota, cardiovascular disease, inflammation, dysbiosis, biomarkers.

INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) e a Organização Mundial da Saúde (OMS), as doenças cardiovasculares são a principal causa de morte no mundo, representando cerca de 31% de todos os óbitos globais. Destes óbitos, estima-se 85% ocorram devido a ataques cardíacos e acidentes vasculares cerebrais (AVCs).

No Brasil, as DCVs, afecções do coração e da circulação, representam a principal causa de morte de brasileiros. São mais de 1100 mortes por dia, cerca de 46 por hora, 1 morte a cada 1,5 minutos (90 segundos). As DCVs causam o dobro de mortes que aquelas devidas a todos os tipos de câncer juntos, 2,3 vezes mais que as todas as causas externas (acidentes e violência), 3 vezes mais que as doenças respiratórias e 6,5 vezes mais que todas as infecções incluindo a AIDS (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2021).

O trato gastrointestinal (TGI) humano é composto por um conjunto de trilhões de microorganismos responsáveis pelas reações químicas do metabolismo do hospedeiro, chamado de microbiota intestinal (TANG *et al.*, 2019; THURSBY; JUGE, 2017). Alterações na variabilidade desses microrganismos, podem levar a um desequilíbrio da microbiota intestinal conhecido por disbiose. O termo disbiose é utilizado quando existe uma redução ou desequilíbrio na concentração de bactérias benéficas ao hospedeiro, sendo considerada um fator contribuinte para o surgimento de doenças crônicas e até mesmo do câncer de cólon (ARAÚJO *et al.*, 2019; TANG *et al.*, 2019; WEISS; THIERRY, 2017).

A disbiose intestinal pode ser revertida através de modificações nos hábitos alimentares, consumo de alimentos orgânicos, exclusão de ultraprocessados e processados da dieta, uso de simbióticos e, até mesmo, transplante de microbiota fecal, este último, em fase de testes com resultados promissores (DE MORAES *et al.*, 2014; SWANSON *et al.*, 2020).

Estudos recentes revelam que a disbiose intestinal pode estar diretamente associada a doenças como: obesidade, diabetes mellitus, doenças do sistema digestivo, cânceres e, recentemente, indicam a relação entre alterações na microbiota intestinal e o surgimento de doenças cardiovasculares (DCVs). Foram encontradas alterações na microbiota de pacientes

com aterosclerose, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca (IC) e hipertensão arterial (JIN *et al.*, 2019; TANG *et al.*, 2019; DE MORAES *et al.*, 2014).

Portanto, a presente revisão integrativa teve como objetivo observar de que modo modulação da microbiota intestinal pode influenciar nos biomarcadores de DCVs e quais são os marcadores que mais apresentam melhora após a modulação intestinal.

MATERIAIS E MÉTODOS

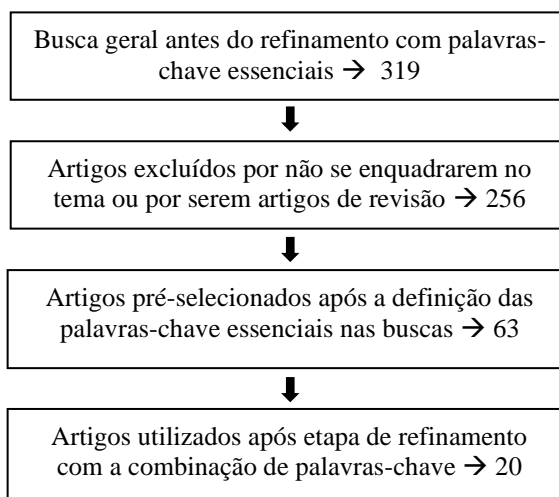
O presente estudo foi desenvolvido por meio de uma revisão bibliográfica do tipo integrativa, que consiste em um método específico que resume a literatura teórica e empírica, assim como resultados de estudos experimentais ou não experimentais existentes. Essa categoria de revisão possibilita a definição de alguns conceitos, a identificação de falhas, a revisão de evidências ou teorias, além da análise ordenada de estudos realizados, fazendo com que a análise metodológica dos estudos incluídos de um tópico particular e a combinação das fontes de dados resulte em uma compreensão mais completa do tema de abrangência da pesquisa (WHITHEMORE; KNALF, 2005).

A revisão integrativa da literatura é um método de pesquisa com grande relevância para o meio acadêmico, com ênfase nas pesquisas da área de estudos em saúde. A síntese de resultados dessa categoria de revisão incorpora novos conceitos e evidências científicas que auxiliam na prática clínica, e como consequência, geram melhorias nos cuidados em saúde (DE SOUZA, *et al.*, 2017).

Para realização da presente pesquisa foram utilizadas as seguintes plataformas digitais de base de dados: PubMed e ScienceDirect por meio dos descritores “*gut microbiota*”, “*cardiovascular*”, “*dysbiosis*” e “*prebiotics*” “*probiotics*”, “*symbiotics*”, “*intervention*”, “*prevention*” e “*human*” nos idiomas português, inglês e espanhol, definidos nos títulos e resumos dos estudos publicados. Foram selecionados artigos que continham essencialmente as seguintes palavras-chave em seu título ou resumo: “*human*”, “*dysbiosis*”, “*microbiota*” e “*symbiotic*”. Foram encontrados 63 artigos. Desses 63, foram selecionados para leitura e refinamento, os artigos que aparecem em maior quantidade nas seguintes consultas adicionais: “*gut AND microbiota AND cardiovascular*”; “*human AND microbiota AND dysbiosis*”; “*intervention AND studies*”; “*microbiota AND microbiota AND prevention*”; “*symbiotic AND microbiota AND target diet*”;

Como resultado, foram selecionados 20 artigos que apareceram em pelo menos 4 resultados dessas consultas. O fluxograma das etapas de seleção dos artigos desta revisão está ilustrado na Figura 1 deste documento.

Figura 1 - Fluxograma das etapas de seleção dos artigos:



Fonte: construção do autor.

Como critério de inclusão foram utilizados: artigos pagos e de livre acesso, publicações dos últimos 10 anos, trabalhos que comprovaram a utilização da modulação intestinal para promoção da saúde humana e prevenção do surgimento de doenças cardiovasculares, bem como aqueles que demonstraram eficácia no tratamento ou melhora de biomarcadores destas doenças. Foram excluídos os artigos que não se encaixaram nos critérios definidos acima.

Para a construção desta revisão integrativa foi necessário percorrer seis etapas distintas: identificar o tema e seleção da hipótese ou questão de pesquisa; estabelecer critérios para inclusão e exclusão da amostragem ou busca na literatura; definir as informações a serem extraídas dos estudos selecionados/categorização dos estudos; avaliar dos estudos incluídos; interpretar os resultados; e apresentar da síntese do conhecimento (ERCOLE; DE MELO; ALCOFORADO., 2014).

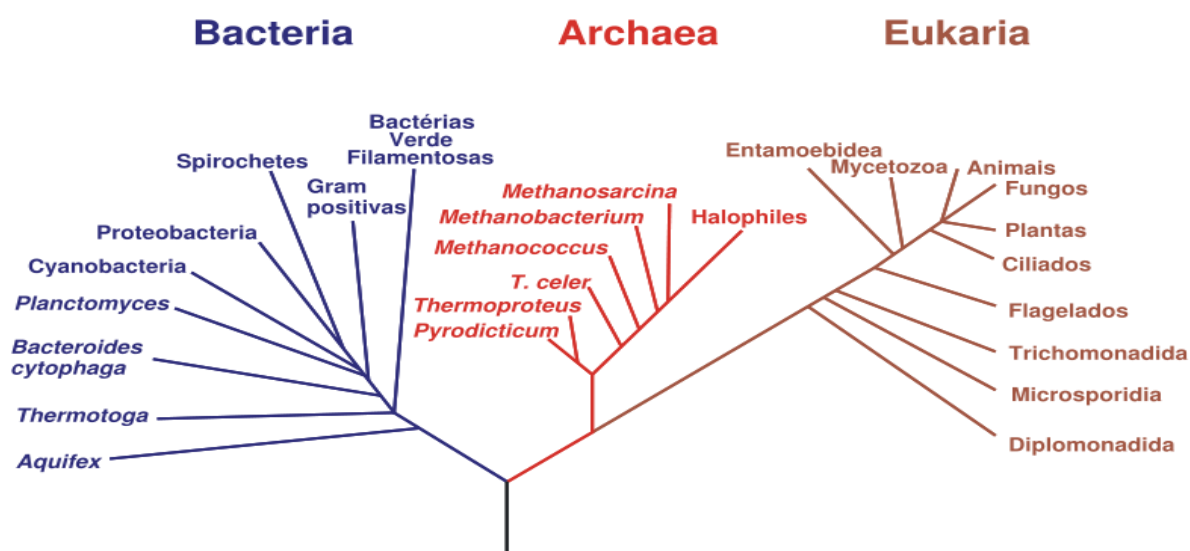
Após a coleta dos dados, fez-se o refinamento do material selecionado por meio da leitura dos resumos e resultados dos artigos, com a exclusão dos estudos que não foram condizentes ao objetivo da revisão realizada. Por último, foi feita a revisão na íntegra dos artigos selecionados, que se enquadram na temática, bem como, a organização dos artigos com métodos e resultados semelhantes, para posterior síntese da pesquisa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Microbiota Intestinal

O TGI humano representa um dos maiores meios de interação entre o hospedeiro, fatores ambientais e antígenos do corpo humano, além de abrigar mais de 100 trilhões de microorganismos com mais de 250 espécies de bactérias, bem como fungos, vírus, *Eukaryota* e *Archaea*, referidas coletivamente como microbiota intestinal (Figura 2). As bactérias do intestino humano são principalmente: Firmicutes (60% a 80%), Bacteroidetes (20% a 40%), Proteobactérias e do filo Actinobacteria (ALLAM-NDOUL; PARADIS; VEILLEUX, 2020; TANG *et al.*, 2019; THURSBY; JUGE, 2017).

Figura 2 – Árvore Filogenética da Vida. Ilustra a relação evolutiva dos organismos: Bactéria, Archaea e Eukaria, bem como os microrganismos pertencentes a cada um desses gêneros.



Fonte: BARBOSA *et al.*, 2015.

O grupo de bactérias que habita o TGI co-evoluiu ao longo de milhares de anos para formar uma relação mutuamente benéfica, que oferece ao hospedeiro uma série de funções fisiológicas como o fortalecimento da integridade intestinal ou a formação do epitélio, gerando proteção contra patógenos. A abundância e a concentração das bactérias da microbiota intestinal podem variar em sua distribuição anatômica no TGI, bem como possuir características diferentes para cada indivíduo (THURSBY; JUGE, 2017; ALLAM-NDOUL; PARADIS; VEILLEUX, 2020).

A microbiota intestinal também funciona como um órgão responsivo à ingestão de alimentos, pois se comunica com os órgãos distais do hospedeiro através de metabólitos gerados pela microbiota intestinal (TANG *et al.*, 2019). No intestino a microbiota é um

conjunto de microorganismos que se localizam entre a mucosa e o lúmen intestinal e colonizam este órgão (ARAÚJO *et al.*, 2019).

Conforme o Araújo *et al.* (2019), em relação às funções da microbiota intestinal pode-se destacar: a função antibacteriana; função imunomoduladora; funções metabólicas-nutricionais; formação de barreiras protetoras contra microrganismos invasores; aumento da imunidade pela aderência da mucosa intestinal; defesa contra patógenos e o aumento das respostas imunes.

Existem fatores que interferem na microbiota intestinal os quais destacam-se: as características do hospedeiro como idade, sexo e herança genética; o tipo de alimentação; fatores ambientais como estresse, uso de antibióticos, cirurgias gastrointestinais e presença de agente infecciosos e tóxicos (DELZENNE; NEYRINCK; CANI, 2011; TSAI *et al.*, 2019).

Deste modo, a parede intestinal é colonizada tanto por bactérias benéficas quanto patogênicas, e para que as funções intestinais permaneçam preservadas é necessário o equilíbrio entre essas populações bacterianas (ROCHA, 2011). Alterações na proporção de microrganismos ou a expansão de novos grupos bacterianos, levam a um desequilíbrio chamado disbiose, que pode ser o gatilho para o surgimento de doenças crônicas não transmissíveis e até mesmo cânceres (WEISS; THIERRY, 2017).

Disbiose e sua Influência no Surgimento de Doenças

Segundo Tang *et al.* (2019), o termo disbiose refere-se a um desequilíbrio nas comunidades microbianas dentro ou sobre o corpo. A predominância de bactérias patogênicas sobre as bactérias benéficas desencadeia um quadro de disbiose, provocando um desequilíbrio metabólico que leva a degradação de vitaminas, inativação de enzimas, lesão da mucosa intestinal, redução na absorção de nutrientes e produção de metabólitos carcinogênicos (BOAS, 2017; ARAÚJO *et al.*, 2019).

Segundo Tsai *et al.* (2019), a microbiota intestinal é um importante eixo na manutenção do equilíbrio microbiano, incluindo seu papel no metabolismo de nutrientes e síntese de vitaminas (K, B12, B1 e B2). O metabolismo dos xenobióticos e das bactérias comensais normais evitam a proliferação de microrganismos patogênicos mantendo as funções da barreira intestinal. Os xenobióticos são compostos químicos que causam estranhamento ao organismo humano e que podem ser produzidos pela indústria ou pela natureza, pelos vegetais e fungos (TSAI, 2019; MAURICE, 2013).

As alterações na microbiota estão intimamente relacionadas às inflamações sistêmicas, síndromes metabólicas e até mesmo câncer colorretal. Os fatores com maior contribuição para o desequilíbrio da microbiota são: o tipo de dieta; alto consumo de alimentos processados e ultraprocessados; consumo de gordura animal e carnes vermelhas em excesso; baixa ingestão de frutas, legumes e grãos integrais; uso de medicamentos anti-inflamatórios, antibióticos e laxantes; envelhecimento e fatores ambientais (ARAÚJO *et al.*, 2019; TSAI *et al.*, 2019; SWANSON, 2020).

Ao ter uma disbiose da microbiota intestinal o indivíduo pode apresentar episódios de flatulência, cólicas, diarreias, prisão de ventre, constipação, irritabilidade, desconforto abdominal, dores articulares entre outros sintomas (ARAÚJO *et al.*, 2019). Sendo assim, percebe-se que indivíduos com doenças como diabetes mellitus, alergias alimentares, obesidade, doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e aqueles com doença cardiovascular, apresentam alterações no microbioma intestinal (ARAÚJO *et al.*, 2019; JIN *et al.*, 2019; TSAI *et al.*, 2019).

Simbióticos

As Diretrizes Mundiais da Organização Mundial de Gastroenterologia (WGO), 2017, sobre probióticos e prebióticos, definem simbióticos como produtos que contém tanto probióticos como prebióticos, e que conferem benefícios à saúde. Os simbióticos também são classificados como combinações apropriadas de prebióticos e probióticos em um produto que exerce um efeito tanto prebiótico como probiótico (WGO, 2017).

Probióticos

Segundo Kim *et al.* (2019), a Organização das Nações Unidas para a Alimentação e Agricultura (FAO) e a Organização Mundial da Saúde (OMS) define probióticos como "microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas conferem um benefício à saúde do hospedeiro".

De acordo com Jin *et al.* (2019), a suplementação probiótica adequada tem a capacidade de interferir nas funções da microbiota intestinal, resultando na ativação do sistema imunológico e no controle de inflamações. Os probióticos mais empregados na modulação da microbiota são dos gêneros: *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Lactococcus*, *Streptococcus* e *Enterococcus*. Essas bactérias são comumente encontradas em produtos

lábteos fermentados e outros derivados do leite, a forma comercial mais comum de probióticos (ARAÚJO *et al.*, 2019; JIN *et al.*, 2019; TSAI *et al.*, 2019).

Araújo *et al.* (2019) explica que produtos probióticos são resistentes ao processo de digestão e chegam intactos ao intestino, onde atuam positivamente na redução de flatulência, melhora na motilidade, modulação da imunidade, melhora na digestão de lactose, aumento na absorção de nutrientes, atividade anti-carcinogênica, entre outras reações benéficas ao hospedeiro.

Kechagia *et al.* (2013) explica que probióticos possuem vários mecanismos de ação e embora a maneira exata como eles exercem seus efeitos ainda não estejam totalmente esclarecidas, seus mecanismos podem variar desde a produção de bacteriocinas e ácidos graxos de cadeia curta, redução do pH intestinal e competição de nutrientes até a estimulação da função de barreira da mucosa e imunomodulação. Os autores ainda citam, quais são os principais produtos existentes no mercado, sendo eles: os lábteos incluindo leites fermentados, queijo, leiteiro, leite em pó e, os mais conhecidos, os iogurtes.

Prebióticos

Prebióticos podem ser ingredientes alimentares não digeríveis que afetam de maneira positiva o organismo através de estímulos na atividade microbiana do cólon, fazendo com que as colônias de bactérias benéficas prevaleçam neste meio (TSAI *et al.*, 2019; ARAÚJO *et al.*, 2019).

São considerados prebióticos substâncias alimentares ricas em: galacto-oligossacarídeos, xilo-oligossacarídeos, fruto-oligossacarídeos, inulina, fosfo-oligossacarídeos, isomalto-oligossacarídeos, lactulose e pectina; que após sofrerem um processo de fermentação, proporcionam mudanças na composição e atividade bacteriana gastrointestinal, gerando benefícios à saúde do hospedeiro (DE MORAES *et al.*, 2014).

Para serem considerados prebióticos também deve-se considerar alguns padrões como: ter origem vegetal, não sofrer hidrólise pelas enzimas digestivas, ser osmoticamente ativa, não ser absorvida na parte superior do trato gastrointestinal e ser parcialmente fermentável por colônias bacterianas. Portanto, prebióticos podem ser encontrados em fibras dietéticas que podem ser classificadas como: solúveis e insolúveis, fermentáveis e não fermentáveis; também são encontrados em açúcares não absorvíveis e em alimentos como frutas, vegetais, leite e mel (ARAÚJO *et al.*, 2019).

O Impacto da Microbiota em Marcadores de Doenças Cardiovasculares

Conforme JIN *et al.* (2019) as Doenças Cardiovasculares (DCVs) se tornaram uma grande preocupação devido à alta mortalidade e morbidade associadas entre os pacientes. Achados dos últimos anos revelam que a microbiota intestinal está associada ao surgimento das doenças crônicas não transmissíveis – DCNT como, diabetes mellitus e obesidade, doenças do sistema digestivo, cânceres e, recentemente, estudos emergentes indicam a relação da disbiose intestinal com o surgimento de DCVs (JIN *et al.*, 2019; TANG *et al.*, 2019; DE MORAES *et al.*, 2014).

Estudos revelam que alterações distintas na microbiota intestinal podem ser observadas na doença aterosclerótica coronariana (DAC), insuficiência cardíaca (IC) e na hipertensão arterial (HA) (TANG *et al.*, 2019; JIN *et al.*, 2019). Na **figura 3**, é demonstrado a relação dos processos metabólicos da microbiota intestinal e a saúde cardiovascular (TANG *et al.*, 2019).

Figura 3 – Processos metabólicos da microbiota intestinal relacionados à saúde cardiovascular.

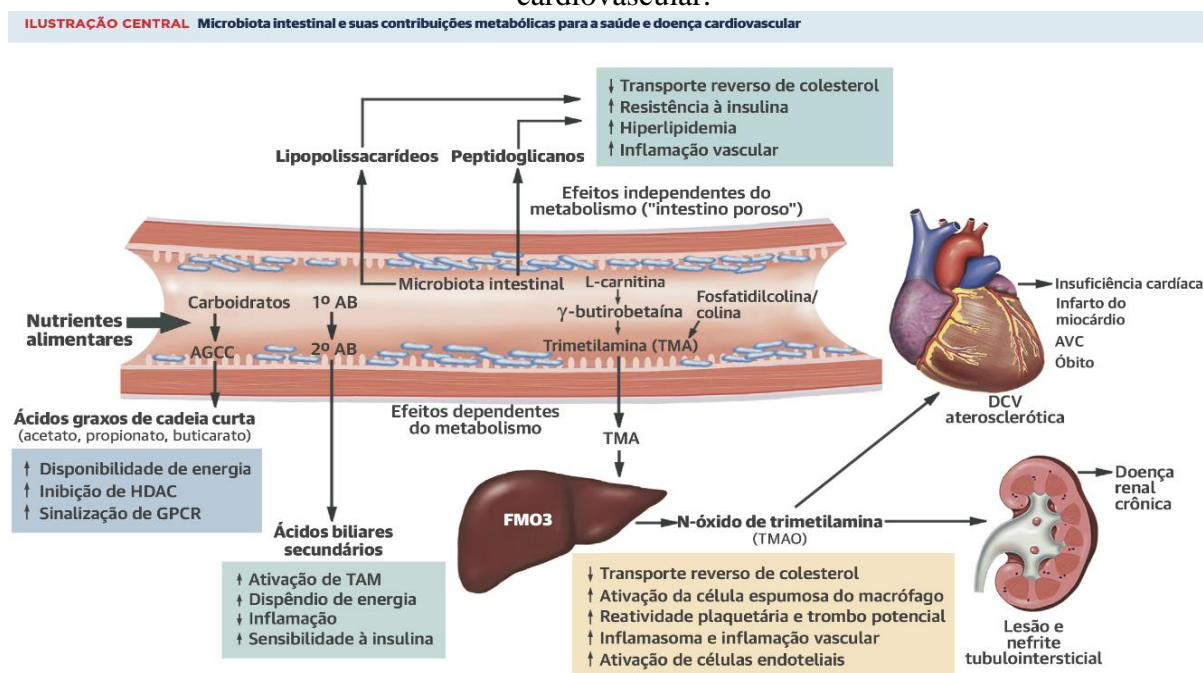
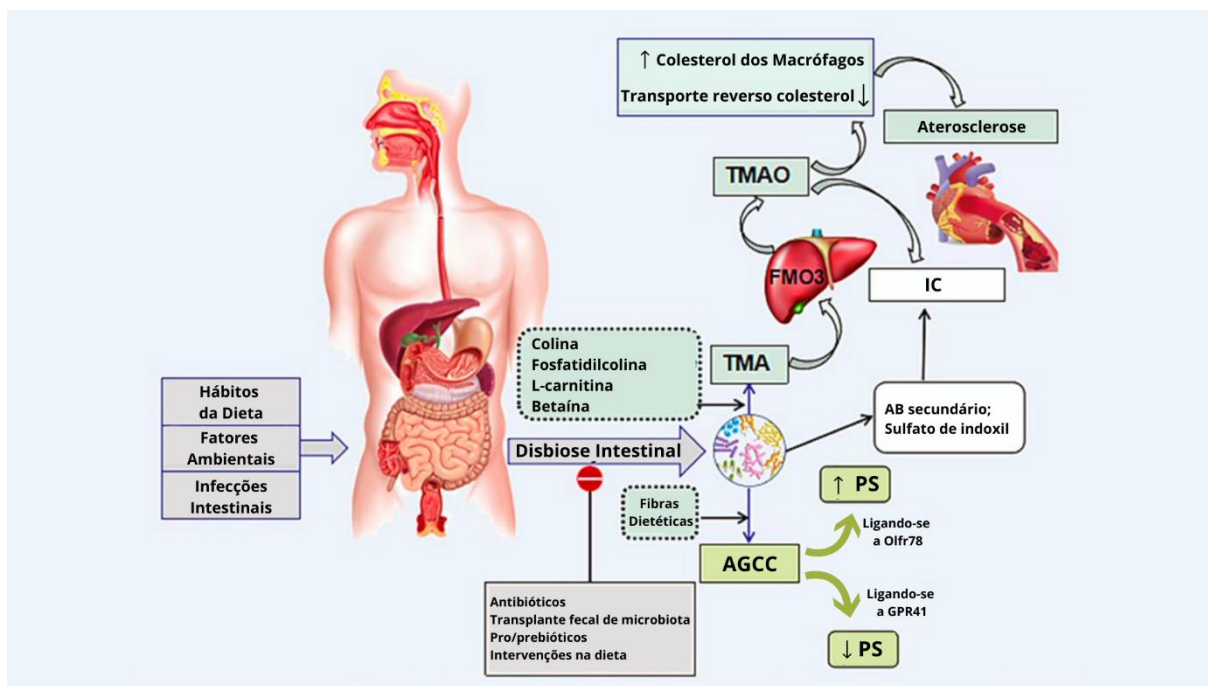


Figura 3 – Nutrientes alimentares são filtrados pela microbiota intestinal pelos efeitos dependentes de metabolismo [geração de metabólitos microbianos, como ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs) e trimetilamina de carboidratos alimentares e colina/carnitina respectivamente e efeitos independentes do metabolismo (lipopolissacarídeos e peptidoglicano), levando, por sua vez a alterações metabólicas que afetam os sistemas cardiovasculares e finalidades do órgão. BA= ácidos biliares; DCV = doença cardiovascular; FMO3 = flavina monooxigenase; GPCR = receptores acoplados à proteína G; HDAC = histona deacetilase; TAM = tecido adiposo marrom.

Fonte: Imagem adaptada pelo autor de Tang, W.H.W. *et al.* J Am Coll. Cardiol. 2019;73(16);2089-105.

Jin *et al.* (2019) também descreve o papel da microbiota intestinal nas doenças cardiovasculares. O autor explica que os hábitos alimentares, fatores ambientais e infecções intestinais podem alterar a microbiota intestinal desde a eubiose até a disbiose. A microbiota metaboliza colina, fosfatidilcolina, L-carnitina e betaína (compostos intermediários essenciais para o metabolismo de lipídios), que geram trimetilamina (TMA), que é oxidada em N-óxido de trimetilamina (TMAO) pelas flavinas monooxigenases hepáticas (FMO3). O TMAO pode acelerar a aterosclerose ao inibir o transporte reverso de colesterol e acumular o colesterol dos macrófagos. Ainda conforme Jin *et al.* (2019), outro metabólito da microbiota intestinal são os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), que regulam a pressão arterial combinando com o receptor olfativo 78 (Orlf78) e com a proteína G41 (GPR41). O ácido biliar secundário juntamente com o sulfato de indoxil estão associados à insuficiência cardíaca, o que é demonstrado na Figura 4 (JIN *et al.*,2019).

Figura 4 – Demonstração das alterações na microbiota de indivíduos com doença arterial coronariana (DAC), hipertensão (ha) e insuficiência cardíaca (IC), conforme a fonte adaptada de Jin *et al.* (2019).



Fonte: Imagem adaptada pelo autor de JIN *et al.*,2019.

Estudos em humanos e camundongos obesos demonstram resultados cardiometabólicos satisfatórios para o uso de probióticos, pois descrevem efeitos relacionados aos indutores da saciedade, aumento plasmático de polipeptídios (PYY), receptores GLP-1 e

GLP-2, redução na circunferência da cintura e perda de peso (WENDLING; WESCHENFELDER.,2013; DE MORAES *et al.*, 2014; TANG *et al.*, 2019; JIN *et al.*, 2019).

Embora a literatura traga muitos resultados relacionados à influência da microbiota em relação ao surgimento das doenças cardiovasculares, ainda não se sabe ao certo quais são as cepas que apresentam melhor eficácia na modulação da microbiota intestinal pelo uso de simbióticos. Porém, a maioria dos estudos com resultados promissores na modulação da microbiota intestinal, envolveram as cepas dos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium lactis* (WENDLING; WESCHENFELDER., 2013; DE MORAES *et al.*, 2014; TSAI *et al.*, 2019)

Modulação da Microbiota Intestinal

Os microrganismos que colonizam os intestinos através da microbiota, possuem capacidade de alterar a expressão gênica das células da mucosa intestinal do hospedeiro, e como consequência, alterar a função do trato GI. A microbiota intestinal em sua maioria é colonizada por bactérias promotoras da saúde, mas há uma pequena população de bactérias potencialmente patogênicas. Para isso, a dieta representa um fator determinante para a colonização da microbiota intestinal, que é altamente influenciada por hábitos alimentares de longo prazo e por fenótipos do hospedeiro (GOMES *et al.*, 2014; DE MORAES *et al.*, 2014).

Souza *et al.* (2021), relatam que o tratamento da disbiose intestinal pode ser realizado através da mudança dos hábitos alimentares ou pela administração de medicamentos. Sugere também, o consumo de alimentos orgânicos, livres de agrotóxicos e aditivos, bem como a exclusão de ultraprocessados da dieta. Existem outras estratégias de modulação da microbiota intestinal que incluem o uso de simbióticos e até mesmo o transplante de microbiota fecal (DE MORAES *et al.*,2014; SWANSON *et al.*, 2020).

Quando a modulação da microbiota intestinal é feita, o número de bactérias patogênicas é reduzido, pois não sobrevivem em meio ácido. Assim, as bactérias promotoras de saúde aumentam seu crescimento, pois, o ambiente ácido é favorável ao seu desenvolvimento, ocasionando o reequilíbrio da microbiota intestinal (ARAÚJO, *et al.*,2019; KIM *et al.*,2019).

Portanto, a modulação da microbiota intestinal faz-se necessária não somente para ocasionar a homeostase intestinal e promover saúde ao hospedeiro, mas também para a prevenção de síndromes metabólicas, doenças intestinais inflamatórias, diabetes mellitus, obesidade, hipertensão e doenças cardiovasculares (KIM *et al.*, 2019; SWANSON *et al.*,2020; TANG *et al.*, 2019; TSAI *et al.*, 2019). Os efeitos da modulação intestinal em marcadores de

doenças cardiovasculares estão descritos na Tabela 1, conforme dados de estudos realizados nos últimos 10 anos.

Tabela 1 - Artigos selecionados sobre a influência da modulação intestinal na melhora de biomarcadores para prevenção do surgimento de Doenças Cardiovasculares.

Autores / Ano de Publicação	Objetivo/ Tipo de estudo	Amostra	Resultados	Conclusões
Vors. C. <i>et al.</i> (2020)	<p>Investigar se a gordura do leite afeta a absorção no metabolismo intestinal de humanos e o impacto na microbiota e nos marcadores associados à saúde cardiometabólica.</p> <p>Tipo de Estudo: randomizado duplo-cego controlado de 4 semanas.</p>	Humanos (n = 48)	<p>A gordura do leite, reduziu significativamente as concentrações plasmáticas de colesterol e marcadores lipídicos de risco de doença cardiovascular em jejum e no período pós-prandial;</p> <p>A maior dose de fosfolipídios induziu uma diminuição do número de partículas de quilomícrons derivadas do intestino e aumentaram a perda fecal de coprostanol, um metabólito do colesterol derivado do intestino;</p> <p>As principais populações bacterianas e os ácidos graxos de cadeia curta fecais não foram afetadas independentemente da dose.</p>	O estudo demonstrou pela primeira vez em humanos que os fosfolipídios derivados da gordura do leite podem melhorar a saúde cardiometabólica, diminuindo vários marcadores lipídicos e cardiovasculares, através de uma absorção intestinal reduzida de colesterol envolvendo interações específicas no intestino, sem perturbar os principais filos bacterianos da microbiota intestinal.

<p>Marungruang N, Tovar J, Björck I, Hållenius FF. (2018)</p>	<p>Observar os resultados de uma dieta multifuncional (DMF) direcionada à inflamação subclínica para diminuir os fatores de risco para doença cardiometabólica em indivíduos saudáveis "em risco" (IMC 25-33 kg/m²), bem como a análise da microbiota intestinal antes e após uma intervenção dietética de 8 semanas.</p> <p>Tipo de estudo: ensaio clínico com dieta controle.</p>	<p>Humanos (n = 47)</p>	<p>A intervenção de 8 semanas com DMF não alterou significativamente a composição da microbiota intestinal em níveis taxonômicos de filo ou gênero; Identificou-se o aumento da abundância de <i>Prevotella copri</i> no grupo DMF em comparação ao grupo controle. O <i>Treponema pallidum</i> correlacionou-se positivamente com a pressão arterial. Em contraste, <i>Faecalibacterium</i> mostrou uma associação negativa com a pressão arterial, enquanto <i>Bilophila</i> pareceu associar-se a um perfil lipídico de baixo risco para doenças cardiometabólicas.</p>	<p>Os resultados do estudo podem ser usados no desenvolvimento de conceitos dietéticos eficazes e capazes de reduzir marcadores de risco cardiometabólico em humanos por meio de uma modulação direcionada à comunidade microbiana intestinal.</p>
<p>Tovar J, Johansson M, Björck I. A. (2016)</p>	<p>Observar os resultados de 8 semanas de uma intervenção com dieta multifuncional (DMF), contendo refeições de baixo impacto glicêmico, alimentos ricos em antioxidantes, peixes oleosos, fibras alimentares viscosas, produtos de soja e grãos de cevada, amêndoas e vegetais, direcionada à redução de lipídios sanguíneos, proteína C-reativa (PCR), pressão arterial e marcadores de risco cardiometabólico.</p> <p>Tipo de estudo: experimento controlado randomizado</p>	<p>Humanos (n = 47)</p>	<p>Os participantes tinham entre 51-72 anos, com IMC entre 25 e 34 kg/m². A dieta resultou em perda de peso, redução do colesterol sérico total, LDL, TGs e ApoB/ApoA1, redução na pressão arterial sistêmica e o risco cardiovascular foi reduzido em 36% segundo escore de Reynolds.</p>	<p>O estudo demonstrou que o consumo da dieta multifuncional diminui os níveis lipídicos no sangue e melhora o perfil intestinal e os aspectos do perfil de risco cardiometabólico, independente da perda de peso.</p>

<p>Ahrens A.P., <i>et al.</i> (2021)</p>	<p>Observar a ação de uma intervenção de seis dias no estilo de vida através da aplicação de uma dieta baseada em vegetais, exercícios e controle do estresse e qual sua implicação em mudanças positivas nos marcadores de saúde cardiovascular e alterações positivas no meio microbiano intestinal.</p> <p>Tipo de estudo: Estudo piloto</p>	<p>Humanos (n = 73)</p>	<p>Houve reduções na pressão arterial, colesterol total e triglicerídeos foram observadas sem redução no peso. Aumentos significativos nos produtores de butirato foram detectados. As alterações da microbiota correlacionaram-se significativamente com o índice de massa corporal (IMC), pressão arterial (PA), colesterol, proteína C reativa de alta sensibilidade, glicose e alterações do N-óxido de trimetilamina (TMAO).</p>	<p>A intervenção melhorou o perfil lipídico, a pressão arterial e os produtores de butirato, sem que os participantes apresentassem perda significativa de peso. Esses resultados demonstram uma estratégia preventiva não farmacológica promissora para melhorar a saúde da microbiota intestinal e cardiovascular.</p>
<p>Ortega-Madueño, I. <i>et al.</i> (2022)</p>	<p>Determinar se existe alguma associação entre o perfil da microbiota intestinal e a carga aterosclerótica global medida pela quantificação do cálcio coronariano (CCC) em indivíduos sem histórico de doença cardiovascular (DCV).</p> <p>Tipo de Estudo: piloto</p>	<p>Humanos (n = 20)</p>	<p>A média de idade foi de 63,5 anos e 60% eram mulheres. Metade dos pacientes (n = 10) apresentou CCC >100, sendo caracterizada por uma maior abundância de bactérias do filo <i>Proteobacteria</i>, principalmente pertencentes às famílias <i>Enterobacteriaceae</i> e <i>Pasteurellaceae</i>, do que pacientes com CCC ≤ 100. Além disso, gêneros bacterianos identificados como biomarcadores, como <i>Enterobacter</i>, <i>Escherichia/Shigella</i> e <i>Klebsiella</i>, foram positivamente associados aos níveis de inflamação e à produção de N-óxido de trimetilamina (TMAO).</p>	<p>Os resultados do estudo piloto mostraram um perfil da microbiota intestinal associado à presença de CCC >100 em pacientes sem DCV prévia, caracterizado por um aumento na proporção de gêneros bacterianos que produzem TMAO. Em relação à composição da microbiota intestinal, observou-se que ela é altamente modulável por diversos fatores, sendo possível que, no futuro, possamos prevenir, e até mesmo intervir nas doenças cardiovasculares por meio de estratégias nutricionais.</p>

<p>Guo Y, Luo S, Ye Y, Yin S, Fan J, Xia M. (2021)</p>	<p>Examinar os efeitos do Jejum Intermitente nos fatores de risco cardiometabólicos e na microbiota intestinal de pacientes com síndrome metabólica.</p> <p>Tipo de estudo: Ensaio clínico randomizado.</p>	<p>Humanos (n = 39)</p>	<p>39 adultos com síndrome metabólica separados em 2 grupos: o grupo JI e grupo controle.</p> <p>O JI de 8 semanas reduziu significativamente a massa gorda, melhorou o estresse oxidativo, a modulação de citocinas inflamatórias e melhorou os parâmetros vasodilatadores. O JI também induziu mudanças significativas nas comunidades da microbiota intestinal, aumentando a produção de AGCC e diminuindo os níveis circulantes de lipopolissacarídeos. A alteração da microbiota intestinal atribuída ao JI foi significativamente associada a fatores de risco cardiovascular e resultou em mudanças distintas do metabolismo de carboidratos na comunidade intestinal.</p>	<p>Observou-se que o Jejum Intermitente induz uma alteração significativa da comunidade microbiana intestinal e das vias funcionais de uma forma intimamente associada à redução de fatores de risco cardiometabólicos.</p> <p>O estudo fornece insights mecanicistas potenciais sobre a prevenção de resultados adversos associados a síndrome metabólica.</p>
<p>Moreira – Rosário, A. <i>et al.</i> (2019)</p>	<p>Elucidar o papel do gérmen de trigo na prevenção primária de eventos cardiovasculares, selecionando um alimento básico para a suplementação com 6 g de gérmen. Isso corresponde a um aumento de seis vezes no consumo médio global de gérmen de trigo, preservando as propriedades sensoriais do pão refinado, crucial para a aceitação do consumidor.</p> <p>Tipo de estudo: Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, cruzado, controlado de 15 semanas.</p>	<p>Humanos (n = 55)</p>	<p>Não se observou efeito significativo da ingestão diária de gérmen de trigo nos níveis de colesterol e triglicerídeos, na resposta glicêmica pós-prandial e na sensibilidade à insulina.</p> <p>A área sob a curva de glicose e avaliação do modelo de homeostase para resistência à insulina não se alterou, sugerindo que 6 g de gérmen de trigo não têm efeito sobre o metabolismo da glicose.</p> <p>Nenhum efeito também foi observado no subgrupo de participantes que cumpriram o protocolo (n=47).</p>	<p>A ausência de alterações nos perfis lipídico e glicêmico sugere que até 6 g/dia de gérmen de trigo pode não ter efeito preventivo no risco de DCV.</p>
<p>Fu, B.C, <i>et al.</i> (2020)</p>	<p>1) investigar associações de TMAO e seus precursores (colina, carnitina e betaína) com biomarcadores de risco inflamatório e cardiometabólico;</p>	<p>Humanos (n = 1.653)</p>	<p>A concentração mediana de TMAO no plasma foi de 3,05 µmol/L. Concentrações mais altas de TMAO e carnitina e concentrações mais baixas de betaína foram associadas a maior resistência à</p>	<p>As concentrações plasmáticas de TMAO foram associadas a vários táxons bacterianos produtores de trimetilamina e, juntamente com seus precursores, podem contribuir para vias de risco inflamatório e</p>

	<p>e 2) identificar perfis de microbioma fecal associado ao TMAO.</p> <p>Tipo de Estudo: estudo transversal</p>		<p>insulina.</p> <p>A colina foi associada a uma pressão arterial sistólica mais alta, TGs, proteína de ligação a lipopolissacarídeos e colesterol HDL mais baixo, refletindo um perfil de risco cardiometabólico adverso. O TMAO foi associado à abundância de 13 gêneros (taxa de falsa descoberta < 0,05), incluindo <i>Prevotella</i>, <i>Mitsuokella</i>, <i>Fusobacterium</i>, <i>Desulfovibrio</i> e bactérias pertencentes às famílias <i>Ruminococcaceae</i> e <i>Lachnospiraceae</i>, além do metanogênio <i>Methanobrevibacter smithii</i>.</p>	<p>cardiometabólico.</p>
<p>Velikonja, A. <i>et al.</i> (2018)</p>	<p>Analisar se o consumo de beta glucanos de cevada podem modificar a composição da microbiota intestinal, a produção de AGCC e melhorar o estado metabólico em pacientes com síndrome metabólica</p> <p>Tipo de estudo: ensaio clínico duplo-cego randomizado, controlado por placebo.</p>	<p>Humanos (n = 43)</p>	<p>43 voluntários com alto risco de desenvolvimento de síndrome metabólica ou com síndrome metabólica diagnosticada.</p> <p>Após a intervenção dietética de 4 semanas, o colesterol plasmático total diminuiu no grupo teste, mas não no grupo controle. A composição de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) nas fezes mudou significativamente com o aumento do ácido propiônico no grupo teste e com diminuição do ácido acético no grupo controle (41,8%).</p>	<p>Os resultados afirmam que os betaglucanos da cevada afetaram o metabolismo lipídico em pacientes com alto risco de desenvolvimento de síndrome metabólica; Os betaglucanos influenciaram a produção de AGCC, alteraram a composição da microbiota intestinal, diminuindo a diversidade e riqueza das populações microbianas; Três participantes do grupo teste sofreram o mesmo tipo de alteração estrutural, exibindo um forte aumento de bactérias gram-negativas do gênero <i>Prevotella</i>;</p> <p>A composição da microbiota pré-intervenção é fortemente individualizada e é um fator importante nas respostas às intervenções.</p>
<p>Kjølbaek, L. <i>et al.</i> (2019)</p>	<p>Investigar os efeitos induzidos pela dieta sobre a microbiota intestinal e marcadores metabólicos em indivíduos com excesso de peso e síndrome metabólica.</p> <p>Tipo de estudo: estudo randomizado cruzado de 12 semanas</p>	<p>Humanos (n = 30)</p>	<p>A ingestão de oligo e polissacarídeos induziu um efeito bifidogênico esperado na microbiota intestinal e aumentou as espécies bacterianas produtoras de butirato.</p> <p>A análise de diversidade beta indicou que a estrutura da microbiota intestinal mudou apenas como resultado da intervenção em oligo e polissacarídeos.</p>	<p>A ingestão de oligo e polissacarídeos tem um efeito bifidogênico e aumentam os produtores de butirato na microbiota intestinal e a ingestão de gorduras polinsaturadas (PUFA) por quatro semanas não induziu nenhum efeito notável na composição da microbiota intestinal ou nos marcadores de risco metabólico.</p>

			Não foram observadas alterações nos marcadores metabólicos após nenhuma das intervenções.	
Cho C.E., <i>et al.</i> (2020)	1) observar a resposta do TMAO a refeições contendo colina livre versus colina lipossolúvel; 2) observar os efeitos do microbioma intestinal na resposta do TMAO. Tipo de estudo: estudo randomizado, controlado, duplo-cego, cruzado	Humanos (n = 37)	A composição da microbiota intestinal diferiu entre produtores de alto TMAO (com aumento $\geq 40\%$ na resposta urinária de TMAO ao bitartarato de colina) e produtores de baixo TMAO (com aumento $< 40\%$ na resposta de TMAO). Produtores de alto TMAO tiveram linhagens mais abundantes de <i>Clostridium</i> de <i>Ruminococcaceae</i> e <i>Lachnospiraceae</i> em comparação com produtores de baixo TMAO (análise de composição de microbiomas, ANCOM).	A fosfatidilcolina é a principal forma de colina nos alimentos e a ausência de elevação de TMAO com fosfatidilcolina contraria os argumentos de que a fosfatidilcolina deve ser evitada devido às suas características produtoras de TMAO. Além disso, o desenvolvimento de recomendações dietéticas individualizadas com base no microbioma intestinal pode ser eficaz na redução do risco de doenças metabólicas.
Kassaian N., <i>et al.</i> (2018)	Avaliar os efeitos de probióticos e simbióticos nos índices glicêmicos em indivíduos pré-diabéticos com risco de diabetes mellitus tipo 2 e suas complicações. Tipo de estudo: ensaio clínico duplo-cego randomizado	Humanos (n = 120)	Em comparação com o placebo, a suplementação com simbiótico resultou em uma redução significativa mais alta na glicemia de jejum e HOMA-IR (biomarcador de resistência à insulina) e uma elevação significativa no índice quantitativo de verificação de sensibilidade à insulina (QUICKI). Além disso, reduções significativas na hemoglobina glicada foram observadas após a suplementação de probióticos e simbióticos em comparação com o placebo. A função das células β (HOMA- β) não diferiu.	A melhora glicêmica por uso de probióticos e suplementos particularmente simbióticos em indivíduos pré-diabéticos foi apoiada pelo estudo. No entanto, os autores mencionam que mais estudos são necessários para recomendações ideais para pacientes com risco de diabetes mellitus do tipo 2.
Wan, Y., <i>et al.</i> (2019)	Investigar se as dietas que diferem no teor de gordura alteram a microbiota intestinal e os perfis metabolômicos fecais e determinar sua relação com fatores de risco cardiometabólico em adultos saudáveis cuja dieta está em transição de uma dieta tradicional com baixo teor de gordura para uma dieta rica em gordura e reduzida em	Humanos (n = 217)	A dieta com baixo teor de gordura foi associada ao aumento da diversidade α avaliada pelo índice de Shannon, com o aumento da abundância de <i>Blautia</i> e <i>Faecalibacterium</i> , enquanto a dieta mais rica em gordura foi associada ao aumento <i>Alistipes</i> , <i>Bacteroides</i> e <i>Faecalibacterium</i> diminuídos. A concentração de ácidos graxos totais de cadeia curta foi significativamente	O estudo demonstrou que o maior consumo de gordura por adultos jovens saudáveis cuja dieta está em estado de transição nutricional parece estar associado a mudanças desfavoráveis na microbiota intestinal, perfis metabolômicos fecais e fatores pró-inflamatórios plasmáticos, que podem conferir consequências adversas para resultados de saúde cardiovascular a longo prazo.

	carboidrato. Tipo de estudo: estudo randomizado de controle alimentar		diminuída no grupo de dieta rica em gordura em comparação com os outros. A dieta rica em gordura foi associada ao enriquecimento fecal em ácido araquidônico e na via de biossíntese de lipopolissacarídeos, bem como fatores pró-inflamatórios plasmáticos elevados após a intervenção. O estudo contou com 217 participantes,	
Wastyk, H.C. <i>et al.</i> (2021)	Determinar como duas intervenções dietéticas à base de folhas e vegetais e alimentos fermentados influenciam o microbioma intestinal e o sistema imunológico em adultos saudáveis. Tipo de estudo: estudo prospectivo randomizado de 17 semanas com medições de alta precisão.	Humanos (n = 37)	A dieta rica em fibras aumentou as enzimas ativas de carboidratos (CAZymes) degradantes de glicano codificadas pelo microbioma, apesar da diversidade estável da comunidade microbiana. A dieta de alimentos altamente fermentados aumentou constantemente a diversidade da microbiota e diminuiu os marcadores inflamatórios.	Concluiu-se que a dieta rica em fibras manteve uma diversidade microbiana estável. Os alimentos fermentados demonstraram ser valiosos para aumentar a diversidade da microbiota intestinal e reduzir a inflamação.

<p>Moludi, J., <i>et al.</i> (2021)</p>	<p>Examinar os efeitos do <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (LGG) no nível de endotoxina e biomarcadores de inflamação em participantes com doença arterial coronariana (DAC).</p> <p>Tipo de estudo; randomizado, duplo-cego de 12 semanas.</p>	<p>Humanos (n = 44)</p>	<p>Houve diminuição significativa na concentração de interleucina (IL1-Beta) e níveis de lipopolissacarídeos (LPS) após a suplementação de probióticos em comparação com o placebo.</p> <p>Os participantes que tiveram perda de peso $\geq 2,5$ kg apresentaram melhora significativa dos fatores cardiovasculares, em comparação com pacientes com redução de peso $< 2,5$ kg, independentemente do suplemento que tomaram.</p>	<p>Evidências preliminares de que a suplementação de probióticos <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG tem efeitos benéficos na endotoxemia metabólica e megainflamação em participantes com DAC.</p>
<p>Guasch-Ferré, M. <i>et al.</i> (2017)</p>	<p>Avaliar a associação entre metabólitos da via da colina e risco de doença cardiovascular (DCV) incidente e o potencial efeito modificador de intervenções na dieta mediterrânea.</p> <p>Tipo de estudo: estudo de coorte de caso aninhado no estudo PREDIMED (Prevention With Mediterranean Diet)</p>	<p>Humanos (n = 694)</p>	<p>Em 1 ano foi feito o acompanhamento das concentrações plasmáticas de 5 metabólitos na via da colina: N-óxido de trimetilamina, betaína, colina, fosfocolina e α-glicerofosfocolina.</p> <p>A relação basal betaína/colina foi inversamente associada com DCV. O escore basal do metabólito da colina foi associado a um risco 2,21 vezes maior de DCV nos quartis extremos (intervalo de confiança de 95% e um risco 2,27 vezes maior de acidente vascular cerebral (intervalo de confiança de 95% para tendência). Os participantes nos quartis mais altos da pontuação que foram aleatoriamente designados para o grupo controle tiveram um risco maior de DCV em comparação com os participantes no quartil inferior e atribuídos aos grupos de dieta mediterrânea. Não foram observadas associações significativas para alterações de 1 ano em metabólitos plasmáticos individuais e DCV.</p>	<p>O escore combinando os metabólitos plasmáticos da via da colina foi associado a um risco aumentado de DCV.</p>

<p>Djekic, D., Shi L, Brolin H, <i>et al.</i> (2020)</p>	<p>1) determinar o efeito sobre o colesterol da lipoproteína de baixa densidade oxidada (LDL-C) como desfecho primário e secundários, fatores de risco cardiometabólicos, microbiota intestinal e metaboloma plasmático, incluindo TMAO, colina, l - carnitina e acetil-carnitina. 2) explorar se a microbiota intestinal ou o metaboloma plasmático na linha de base poderiam prever o nível de resposta a uma dieta vegetariana comparado a uma dieta com carne.</p> <p>Tipo de estudo: randomizado cruzado.</p>	<p>Humanos (n = 27)</p>	<p>O desfecho primário foi a diferença na oxidação do colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) entre as dietas. Os desfechos secundários foram diferenças nos fatores de risco cardiometabólico, qualidade de vida, microbiota intestinal, ácidos graxos de cadeia curta e ramificada e metaboloma plasmático. Diferenças entre dietas vegetarianas e de carne foram observadas na abundância relativa de vários gêneros de micróbios dentro das famílias <i>Ruminococcaceae</i>, <i>Lachnospiraceae</i> e <i>Akkermansiaceae</i>. Os metabólitos plasmáticos, incluindo L - carnitina, metabólitos de acilcarnitina e fosfolipídios, diferiram de acordo com a dieta. O efeito na oxidação do LDL-C em resposta a uma dieta vegetariana foi associado a uma composição basal da microbiota intestinal dominada por vários gêneros de <i>Ruminococcaceae</i>.</p>	<p>A dieta vegetariana em conjunto com a terapia médica ideal reduziu os níveis de oxidação da LDL-C, melhorou os fatores de risco cardiometabólicos e alterou a abundância relativa de micróbios intestinais e metabólitos plasmáticos em pacientes com doença cardíaca isquêmica. Os resultados sugerem que a composição da microbiota intestinal pode estar relacionada à redução do LDL-C.</p>
--	---	-----------------------------	--	--

<p>Shah, R.D. <i>et al.</i> (2020)</p>	<p>Analisar a ingestão de soja na dieta, metabólitos plasmáticos e fecais e dados do microbioma intestinal de duas amostras transversais independentes de indivíduos saudáveis dos EUA (n = 75 magros ou n = 29 obesos).</p> <p>Tipo de estudo: estudo transversal.</p>	<p>Humanos (n = 104)</p>	<p>Houve uma interação significativa entre a ingestão de soja e a composição do microbioma intestinal, conforme definido pelo enterótipo intestinal, nos metabólitos no plasma e nas fezes. O consumo de soja foi associado à redução da pressão arterial sistólica, mas apenas em um subconjunto de indivíduos definidos pelo enterótipo do microbioma intestinal, sugerindo que a resposta à soja pode ser dependente da composição do microbioma. A ingestão de soja foi associada a diferenças em táxons microbianos específicos, incluindo dois táxons mapeados para os gêneros <i>Dialister</i> e <i>Prevotella</i>, que pareciam ser suprimidos pela alta ingestão de soja.</p>	<p>O consumo de alimentos de soja pode moldar o microbioma suprimindo táxons patogênicos específicos e pode proteger contra a hipertensão apenas em indivíduos com microbiota responsiva à soja.</p>
<p>Ivashkin, V.T., Kashukh, Y.A. (2019)</p>	<p>Avaliar o impacto dos produtos contendo L-carnitina e fosfatidilcolina na produção do metabólito pró-aterogênico N-óxido de trimetilamina (TMAO) e nas alterações do microbioma intestinal em pacientes com doença arterial coronariana (DAC)</p> <p>Tipo de estudo: ensaio clínico</p>	<p>Humanos (n = 59)</p>	<p>Pacientes com DAC em comparação com pessoas saudáveis entre os produtos precursores de TMAO consumiram carne vermelha, laticínios com mais frequência, ovos e peixes com menos frequência. A concentração de TMAO em pacientes com DAC foi maior do que em voluntários saudáveis. A correlação entre a concentração de TMAO e a frequência de consumo de carne vermelha, ovos e laticínios foi estimada em pacientes com DAC.</p>	<p>Pacientes com DAC consomem mais precursores de TMAO, apresentam maiores concentrações de TMAO no sangue em comparação com voluntários saudáveis. A microbiota fecal de pacientes com DAC contém um número maior de bactérias intestinais relacionadas aos produtores de trimetilamina em comparação com voluntários saudáveis. A redução do número de produtos contendo L-carnitina e fosfatidilcolina na dieta de pacientes com DAC pode afetar a diminuição da concentração do metabólito pró-aterogênico TMAO.</p>

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão trouxe evidências relacionadas a intervenções alimentares na microbiota intestinal de humanos. Foram utilizados artigos dos últimos dez anos que reuniram dados sobre uso de dieta prebiótica, rica em fibras dietéticas insolúveis e solúveis, fermentáveis e não fermentáveis, encontradas em frutas, vegetais, leites e mel (ARAÚJO et al., 2019)

Como resultado, grande parte dos estudos mostram melhora em biomarcadores de doenças cardiometabólicas, ou ainda, mudanças positivas no perfil lipídico dos participantes. Os padrões da microbiota intestinal dos participantes modificaram-se conforme o tipo de intervenção aplicada, tendo como principais resultados: redução na pressão arterial, melhora dos marcadores inflamatórios, mudanças positivas do perfil lipídico e controle dos níveis de colesterol, além da correlação desses resultados com o risco ou melhora de doenças cardiometabólicas, que puderam ser conferidos na Tabela 1.

Portanto, pode-se observar que a modulação da microbiota intestinal de humanos por meio de uma alimentação rica em alimentos considerados prebióticos pode promover mudanças significativamente positivas nas populações bacterianas intestinais, gerando melhora nos biomarcadores de síndromes metabólicas e de doenças cardiovasculares prévias ou já diagnosticadas. Ainda assim, estudos adicionais relacionando a modulação da microbiota intestinal e doenças cardiovasculares são necessários para que possamos ter uma melhor compreensão de todos os fatores que podem influenciar no surgimento e agravos dessas doenças.

REFERÊNCIAS

ALLAM-NDOUL, B.; PARADIS, S. C.; VEILLEUX, A. **Gut Microbiota and Intestinal Trans-Epithelial Permeability**. International Journal of Molecular Sciences. Setembro, 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/17/6402/pdf>

AHRENS, AP. *et al.* **A Six-Day, Lifestyle-Based Immersion Program Mitigates Cardiovascular Risk Factors and Induces Shifts in Gut Microbiota, Specifically Lachnospiraceae, Ruminococcaceae, Faecalibacterium prausnitzii: A Pilot Study**. Nutrients, 2021 Sep 29;13(10):3459. doi: 10.3390/nu13103459. PMID: 34684459; PMCID: PMC8539164. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/10/3459>

ARAÚJO, D.G.de S. **Alteração da Microbiota Intestinal e Patologias Associadas: Importância do Uso de Prebióticos e Probióticos no Seu Equilíbrio.** Temas em Saúde. Vol. 19; N.º 6; ISSN 2447-2131; João Pessoa, 2019. Disponível em: <https://temasemsaude.com/wp-content/uploads/2019/09/19401.pdf>

BARBOSA, A. *et al.* **Microbiota intestinal: evidências da sua influência na saúde e na doença.** Rúbio. Rio de Janeiro, 2015. 1.ed.; p.: 30 – 288.

BOAS, F.B.R.V. **Obesidade e sua possível relação com a microbiota intestinal.** 2017. 19 f. **TCC (Graduação em Biomedicina), Centro Universitário de Brasília – Uniceub Faculdade de Ciências e Educação em Saúde, Brasília, 2017.** Disponível em: <https://repositorio.uniceub.br/jspui/bitstream/prefix/13304/1/21554454.pdf>

CHO CE, Aardema NDJ, Bunnell ML, Larson DP, Aguilar SS, Bergeson JR, Malysheva OV, Caudill MA, Lefevre M. **Effect of Choline Forms and Gut Microbiota Composition on Trimethylamine-N-Oxide Response in Healthy Men.** MDPI Nutrients. 2020 Jul 25;12(8):2220. doi: 10.3390/nu12082220. PMID: 32722424;

DA PAIXÃO, L.A.; CASTRO, F.F.S. **A colonização da microbiota intestinal e sua influência na saúde do hospedeiro.** Universitas: Ciências da Saúde, Brasília, v. 14, n. 1, p. 85-96, jan./jun. 2016. Disponível em: <file:///Users/amanda/Downloads/3629-18251-1-PB.pdf>

DE MORAES, A.C.F. *et al.*, **Microbiota intestinal e risco cardiometabólico: mecanismos e modulação dietética.** Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo. 2014; vol.58; p. 317-327. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abem/a/SGBSN5QjMxhM68xg6sbgcfJ/?lang=pt&format=pdf>

DELZENNE, N. M.; NEYRINCK, A. M.; CANI, P. D. **Modulation of the gut microbiota by nutrients with prebiotic properties: consequences for host health in the context of obesity and metabolic syndrome.** From 10th Symposium on Lactic Acid Bacterium. Netherland. 28 August – 1 September 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3231917/pdf/1475-2859-10-S1-S10.pdf>

DE SOUZA, C.S.C. *et al.* **A importância da microbiota intestinal e seus efeitos na obesidade.** Research, Society and Development, v. 10, n. 6, ISSN 2525-3409 Doi: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i6.16086>

DE SOUZA, L. M. M., *et al.* **A metodologia de revisão integrativa da literatura em enfermagem.** Revista Investigação em Enfermagem, n. 21, p. 17-26, nov., 2017.

DJEKIC, Demir *et al.* **“Effects of a Vegetarian Diet on Cardiometabolic Risk Factors, Gut Microbiota, and Plasma Metabolome in Subjects with Ischemic Heart Disease: A Randomized, Crossover Study.”** Journal of the American Heart Association vol. 9,18 (2020): e016518. doi:10.1161/JAHA.120.016518

ERCOLE, F. F.; DE MELO, L. S.; ALCOFORADO, C. L. G. C. **Revisão integrativa versus revisão sistemática.** Revista Mineira de Enfermagem, vol. 18, p. 1-260, jan/mar, 2014. Disponível em: <https://cdn.publisher.gn1.link/reme.org.br/pdf/v18n1a01.pdf>

FAO - Food and Agriculture Organization of the Nation/WHO - World Health Organization. **Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria,** October 2001. <https://www.fao.org/3/y6398e/y6398e.pdf>

FU, B.C., Hullar MAJ, Randolph TW, Franke AA, Monroe KR, Cheng I, Wilkens LR, Shepherd JA, Madeleine MM, Le Marchand L, Lim U, Lampe JW. **Associations of plasma trimethylamine N-oxide, choline, carnitine, and betaine with inflammatory and cardiometabolic risk biomarkers and the fecal microbiome in the Multiethnic Cohort Adiposity Phenotype Study.** American Journal Clinical Nutrition. 2020 Jun 1;111(6):1226-1234. doi: 10.1093/ajcn/nqaa015.

GOMES, A.C.; HOFFMANN, C.; MOTA, J.F. **The human gut microbiota: Metabolism and perspective in obesity.** Taylor & Francis Group. Gut Microbes, 2018. VOL. 9, NO. 4, 308–325. <https://doi.org/10.1080/19490976.2018.1465157>

GUASH-FERRÉ M, Hu FB, Ruiz-Canela M, Bulló M, Toledo E, Wang DD, Corella D, Gómez-Gracia E, Fiol M, Estruch R, Lapetra J, Fitó M, Arós F, Serra-Majem L, Ros E, Dennis C, Liang L, Clish CB, Martínez-González MA, Salas-Salvadó J. **Plasma Metabolites from Choline Pathway and Risk of Cardiovascular Disease in the PREDIMED (Prevention with Mediterranean Diet) Study.** Journal American Heart Association. 2017 Oct 28;6(11): e006524. doi: 10.1161/JAHA.117.006524.

GUO Y, Luo S, Ye Y, Yin S, Fan J, Xia M. **Intermittent Fasting Improves Cardiometabolic Risk Factors and Alters Gut Microbiota in Metabolic Syndrome Patients.** J Clin Endocrinol Metab. 2021 Jan 1;106(1):64-79. doi: 10.1210/clinem/dgaa644. PMID: 33017844.

IVASHKIN VT, Kashukh YA. **Impact of L-carnitine and phosphatidylcholine containing products on the proatherogenic metabolite TMAO production and gut microbiome changes in patients with coronary artery disease.** Voprosy Pitaniia. 2019;88(4):25-33. Russian. doi: 10.24411/0042-8833-2019-10038. Epub 2019 Jul 15. PMID: 31722138.

JIN, M. *et al.* **The role of intestinal microbiota in cardiovascular disease - Review.** Wiley Online Library. Wileyonlinelibrary.com/jornal/jcmm. Jan, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6433673/pdf/JCMM-23-2343.pdf>

KASSAIAN N, Feizi A, Aminorroaya A, Jafari P, Ebrahimi MT, Amini M. **The effects of probiotics and synbiotic supplementation on glucose and insulin metabolism in adults with prediabetes: a double-blind randomized clinical trial.** Acta Diabetol. 2018 Oct;55(10):1019-1028.

KECHAGIA, M. *et al.* **Health Benefits of Probiotics: A Review.** Hindawi Publishing Corporation. ISRN Nutrition. Volume 2013, Article ID 481651, 7 pages. Disponível em: <https://doi.org/10.5402/2013/481651>

KJÖLBAEK L, Benítez-Páez A, Gómez Del Pulgar EM, Brahe LK, Liebisch G, Matysik S, Rampelli S, Vermeiren J, Brigidi P, Larsen LH, Astrup A, Sanz Y. **Arabinoxylan oligosaccharides and polyunsaturated fatty acid effects on gut microbiota and metabolic markers in overweight individuals with signs of metabolic syndrome: A randomized**

cross-over trial. Clinical Nutrition. 2020 Jan;39(1):67-79. Doi: 10.1016/j.clnu.2019.01.012. Epub 2019 Feb 19. PMID: 30827722.

MAURICE, C. F; HAISER J.H; TURNBAUGH, P.J. **Xenobiotics Shape the Physiology and Gene Expression of Active Human Gut Microbiome; Elsevier Inc**, p.39-50, 2013.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3552296/>

MARUNGRUANG N, TOVAR J, BJÖRK I, H FF. **Improvement in cardiometabolic risk markers following a multifunctional diet is associated with gut microbial taxa in healthy overweight and obese subjects.** European Journal of Nutrition 2018 Dec;57(8):2927-2936.

doi: 10.1007/s00394-017-1563-3. Epub 2017 Nov 2. PMID: 29098426; PMCID:

PMC6267413. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29098426/>

MOLUDI J, Kafil HS, Qaisar SA, Gholizadeh P, Alizadeh M, Vayghyan HJ. **Effect of probiotic supplementation along with calorie restriction on metabolic endotoxemia, and inflammation markers in coronary artery disease patients: a double-blind placebo controlled randomized clinical trial.** Nutrition Journal. 2021 Jun 1;20(1):47. doi: 10.1186/s12937-021-00703-7.

MOREIRA-ROSÁRIO A., Marques C, Pinheiro H, Norberto S, Sintra D, Teixeira JA, Calhau C, Azevedo LF. **Daily intake of wheat germ-enriched bread may promote a healthy gut bacterial microbiota: a randomized controlled trial.** European Journal Nutrition. 2020 Aug;59(5):1951-1961. doi: 10.1007/s00394-019-02045-x. Epub 2019 Jul 19. PMID: 31325040.

MOREIRA-ROSÁRIO A, Pinheiro H, Marques C, Teixeira JA, Calhau C, Azevedo LF. **Does intake of bread supplemented with wheat germ have a preventive role on cardiovascular disease risk markers in healthy volunteers? A randomised, controlled, crossover trial.**

BMJ Open. 2019 Jan 17;9(1): e023662. Doi: 10.1136/bmjopen-2018-023662. PMID: 30659039; PMCID: PMC6340436.

OPAS - Organização Pan-Americana da Saúde. **Doenças Cardiovasculares: dados/estatísticas**. Brasília (DF), 2021. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/doencas-cardiovasculares>

ORTEGA – MADUEÑO, I. et al. **Relación entre la cuantificación de calcio coronario y la composición de la microbiota intestinal en sujetos sin enfermedad cardiovascular previa: estudio piloto**. Clínica e Investigación en Arteriosclerosis, 2022. Doi: 10.1016/j.arteri.2021.11.008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35125248/>

SHAH RD, Tang ZZ, Chen G, Huang S, Ferguson JF. **Soy food intake associates with changes in the metabolome and reduced blood pressure in a gut microbiota dependent manner**. Nutrition Metabolism Cardiovascular Disease. 2020 Aug 28;30(9):1500-1511. doi: 10.1016/j.numecd.2020.05.001. Epub 2020 May 18. PMID: 32620337; PMCID: PMC7483644.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. **Cardiômetro: mortes por doenças cardiovasculares no Brasil**. Arquivos Brasileiros de Cardiologia – Monitoramento em tempo real. Disponível em: <http://www.cardiometro.com.br/>

SWANSON, K. S. *et al.* **The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics**. Nature Reviews | Gastroenterology & Hepatology. Vol.17; p.687–701. Novembro, 2020. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41575-020-0344-2.pdf>

TANG, W.H.W. *et al.* **Microbiota Intestinal na Saúde e Doença Cardiovascular**. Journal of The American College of Cardiology, 2019. Publicado por Elsevier. Vol. 73; N.º 16, 2019. ISSN 0735-1097. Disponível em: https://static.elsevier.es/jacc/jacc_pt_v1n7.pdf

TANG, W.H.W. *et al.* **Dietary metabolism, the gut microbiome, and heart failure**. Nature Reviews Cardiology. Author manuscript; available in PMC 2020 March 01. doi:10.1038/s41569-018-0108-7

TOVAR J, JOHANSSON M, BJÖRCK I. **A multifunctional diet improves cardiometabolic-related biomarkers independently of weight changes: an 8-week randomized controlled intervention in healthy overweight and obese subjects.** European Journal of Nutrition. 2016 Oct;55(7):2295-306. doi: 10.1007/s00394-015-1039-2. Epub 2015 Sep 14. PMID: 26370118. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26370118/>

THURSBY, E.; JUGE, N. **Introduction to the human gut microbiota.** Biochemical Journal (2017) 474 1823–1836. Doi: 10.1042/BCJ20160510. Disponível em: <https://portlandpress.com/biochemj/article/474/11/1823/49429/Introduction-to-the-human-gut-microbiota>

TSAI, Yu-Ling. *et al.* **Probiotics, Prebiotics and Amelioration of Diseases.** Journal of Biomedical Science Ed.26, Article number:3 (2019). Disponível em: <https://jbiomedsci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12929-018-0493-6>

VILAS BOAS, Fernanda Barbosa Ribeiro. **Obesidade e sua possível relação com a microbiota intestinal.** 2017. 19 f. Monografia de Graduação – Faculdade de Ciências da Educação e Saúde, Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2017.

VELIKONJA A, Lipoglavšek L, Zorec M, Orel R, Avguštin G. **Alterations in gut microbiota composition and metabolic parameters after dietary intervention with barley beta glucans in patients with high risk for metabolic syndrome development.** Journal Anaerobe. 2019 Feb; 55:67-77. doi: 10.1016/j.anaerobe.2018.11.002. Epub 2018 Nov 3. PMID: 30396006.

VORS C, Joumard-Cubizolles L, Lecomte M, *et al.* **Milk polar lipids reduce lipid cardiovascular risk factors in overweight postmenopausal women: towards a gut sphingomyelin-cholesterol.** BMJ Journals Gut. InterplayGut, 2020; 69:487-501. Disponível em: <https://gut.bmj.com/content/gutjnl/69/3/487.full.pdf>

WAN Y, Wang F, Yuan J, Li J, Jiang D, Zhang J, Li H, Wang R, Tang J, Huang T, Zheng J, Sinclair AJ, Mann J, Li D. **Effects of dietary fat on gut microbiota and faecal metabolites, and their relationship with cardiometabolic risk factors: a 6-month randomised**

controlled-feeding trial. BMJ Journal Gut. 2019 Aug;68(8):1417-1429. doi: 10.1136/gutjnl-2018-317609. Epub 2019 Feb 19. PMID: 30782617.

WASTIK, H.C., *et al.* **Gut-microbiota-targeted diets modulate human immune status.** Cell Press Collections, 2021. Aug 5;184(16):4137-4153.e14. doi: 10.1016/j.Cell Press Collections 2021.06.019. Epub 2021 Jul 12. PMID: 34256014; PMCID: PMC9020749.

WEISS, G.A.; THIERRY, H. **Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis.** Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2509-x>

WHITTEMORE, R.; KNAFL, K. **The integrative review: updated methodology.** Journal of Advanced Nursing, vol. 52, p. 546-553, dec., 2005. Disponível em: https://users.phhp.ufl.edu/rbauer/EBPP/whittemore_knafl_05.pdf

WENDLING, L. K.; WESCHENFELDER, S. **Probióticos e Alimentos Lácteos Fermentados – Uma Revisão.** Rev. Inst. Laticínios Cândido Tostes, Juiz de Fora, v.68, n.º 395, p. 49-57, Nov/dez., 2013. Disponível em: <https://www.revistadoilct.com.br/rilct/article/viewFile/50/56>

(WGO) World Gastroenterology Organisation. **Diretrizes Mundiais da Organização Mundial de Gastroenterologia. Probióticos e prebióticos.** 2017. Disponível em: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-portuguese>