

# **Papel da microbiota intestinal nas doenças cardiovasculares e o seu potencial terapêutico**

## ***Role of the gut microbiota in cardiovascular diseases and their potential therapeutic applications***

**Patrícia Ferreira Romão**

**ORIENTADA POR: Dra. Diva Bizarro de Figueiredo Melim**

**COORIENTADA POR: Doutora Margarida Sarmento Oliveira Dias**

**REVISÃO TEMÁTICA**

**I.º CICLO EM CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO | UNIDADE CURRICULAR ESTÁGIO**

**FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO DA UNIVERSIDADE DO PORTO**

**TC**

**Porto, 2023**





## Resumo

A microbiota intestinal engloba triliões de microrganismos (MO), principalmente bactérias, que desempenham um papel crucial na manutenção da saúde, participando em processos fisiológicos e metabólicos no hospedeiro.

A evidência científica tem identificado uma associação entre a microbiota intestinal e várias doenças, incluindo as doenças cardiovasculares (DCV), tais como a aterosclerose, hipertensão arterial (HTA), enfarte agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca (IC), acidente vascular cerebral (AVC), doença coronária, arritmia, entre outras. Diversos estudos sugerem que a disbiose, definida por uma alteração na composição e funcionalidade da microbiota intestinal, se associa com a incidência de DCV. Determinados metabolitos derivados da microbiota intestinal, como o N-óxido de trimetilamina (TMAO), ácidos gordos de cadeia curta (AGCCs) e os ácidos biliares (AB) parecem estar envolvidos no desenvolvimento, prevenção, tratamento ou prognóstico de DCV.

Na presente revisão é evidenciada a complexa interação entre a microbiota intestinal, os seus metabolitos e a sua influência no desenvolvimento de DCV. É também discutido o papel da microbiota intestinal como potencial alvo terapêutico na prevenção e tratamento de DCV, nomeadamente, através de intervenções alimentares, administração de prebióticos, probióticos e transplante de microbiota fecal (TMF).

**Palavras-Chave:** Microbiota intestinal, Disbiose, Doenças Cardiovasculares, Metabolitos microbianos

**Abstract**

The gut microbiota includes trillions of microorganisms (MO), mainly bacteria, that play a crucial role in maintaining health by participating in physiological and metabolic processes in the host.

Scientific evidence has identified an association between the gut microbiota and several diseases, including cardiovascular diseases (CVD), such as atherosclerosis, hypertension (HT), acute myocardial infarction, heart failure (HF), stroke, coronary heart disease, arrhythmia, among others. Several studies suggest that dysbiosis, defined by an alteration in the composition and functionality of the gut microbiota, is associated with the incidence of CVD. Certain metabolites derived from the gut microbiota, such as trimethylamine N-oxide (TMAO), short-chain fatty acids (SCFAs) and bile acids (BA) appear to be involved in the development, prevention, treatment or prognosis of CVD.

In the present review the complex interaction between the gut microbiota, its metabolites and its influence on the development of CVD is highlighted. The role of the gut microbiota as a potential therapeutic target in CVD prevention and treatment is also discussed, namely through dietary interventions, administration of prebiotics, probiotics and fecal microbiota transplantation (TMF).

**Keywords:** Gut Microbiota, Dysbiosis, Cardiovascular Diseases, Microbial metabolites

## **Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos**

**AB** - Ácidos biliares

**AGCCs** - Ácidos gordos de cadeia curta

**AVC** - Acidente vascular cerebral

**DC** - Doença coronária

**DCV** - Doenças cardiovasculares

**DM2** - Diabetes mellitus tipo 2

**HTA** - Hipertensão arterial

**IC** - Insuficiência cardíaca

**MO** - Microrganismos

**PA** - Pressão arterial

**TGI** - Trato gastrointestinal

**TMA** - Trimetilamina

**TMAO** - N-óxido de trimetilamina

**TMF** - Transplante de microbiota fecal

**Sumário**

|                                                                           |     |
|---------------------------------------------------------------------------|-----|
| Resumo .....                                                              | i   |
| Abstract .....                                                            | ii  |
| Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos .....                           | iii |
| Introdução.....                                                           | 1   |
| Metodologia.....                                                          | 3   |
| Microbiota intestinal e doenças cardiovasculares (DCV) .....              | 3   |
| Hipertensão arterial (HTA) .....                                          | 3   |
| Aterosclerose .....                                                       | 4   |
| Arritmia .....                                                            | 5   |
| Doença coronária (DC) .....                                               | 5   |
| Acidente vascular cerebral (AVC) .....                                    | 6   |
| Insuficiência cardíaca (IC) .....                                         | 6   |
| Metabolitos derivados da microbiota intestinal e DCV .....                | 7   |
| Ácidos gordos de cadeia curta (AGCCs).....                                | 7   |
| Ácidos biliares (AB) .....                                                | 8   |
| N-óxido de trimetilamina (TMAO) .....                                     | 9   |
| Terapêuticas moduladoras da microbiota intestinal no tratamento de DCV... | 10  |
| Intervenção alimentar.....                                                | 10  |
| Administração de prebióticos e probióticos.....                           | 12  |
| Transplante de microbiota fecal (TMF) .....                               | 13  |
| Análise crítica .....                                                     | 14  |
| Conclusões .....                                                          | 15  |
| Referências .....                                                         | 16  |

## Introdução

As doenças cardiovasculares (DCV) incluem a aterosclerose, hipertensão arterial (HTA), insuficiência cardíaca (IC), doença coronária (DC), acidente vascular cerebral (AVC), arritmia, entre outras, sendo que estas representam a principal causa de morbidade e mortalidade, a nível mundial<sup>(1)</sup>. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), as DCV causam a morte de 17,9 milhões de pessoas por ano, o que corresponde a 31% do total de todas as mortes<sup>(2, 3)</sup>. A obesidade, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), HTA, dislipidemia, sedentarismo e o tabagismo surgem como fatores de risco para o seu desenvolvimento<sup>(4-6)</sup>. Enquanto os fatores genéticos são responsáveis por menos de 20% das ocorrências de DCV, o estilo de vida é um fator com um maior impacto no desenvolvimento das mesmas<sup>(4)</sup>.

A microbiota intestinal refere-se ao conjunto de microrganismos (MO) que coexiste no trato gastrointestinal (TGI) humano. Esta inclui bactérias, *archaea*, fungos, protozoários e até vírus<sup>(7)</sup>. Em indivíduos saudáveis, a microbiota vive numa relação simbiótica com o hospedeiro, modulando a saúde do mesmo através da regulação da função imunitária e proteção contra agentes patogénicos<sup>(1, 8, 9)</sup>. Na microbiota intestinal humana existem dois filos principais de bactérias, *Firmicutes* e *Bacteroidetes*, que representam mais de 90% do total de bactérias e o seu rácio é geralmente considerado um indicador relativo do estado de saúde, embora ainda seja algo controverso<sup>(10)</sup>. Por outro lado, os filos *Actinobacteria*, *Proteobacteria* e *Verrucomicrobia* encontram-se em muito menor proporção. Ao nível do género, *Eubacterium*, *Ruminococcus*, *Clostridium*, *Lactobacillus*, e

*Bacteroides* também são dominantes na microbiota de adultos saudáveis<sup>(10)</sup>. Existem diversos fatores que afetam a composição da microbiota intestinal, tais como fatores ambientais, fatores genéticos, idade, uso de antibióticos, entre outros<sup>(11)</sup>. A disbiose intestinal é definida como uma alteração na composição microbiana em relação à encontrada em indivíduos saudáveis e caracteriza-se por uma redução da diversidade de MO e de bactérias benéficas, bem como proliferação de MO potencialmente nocivos<sup>(4)</sup>. Esta pode levar a um desequilíbrio homeostático e contribuir para o desenvolvimento de obesidade e DM2, ambos fatores de risco para as DCV<sup>(10)</sup>. A nossa microbiota intestinal funciona como um “órgão” endócrino que participa na síntese de vitaminas e regulação metabólica no intestino ou em órgãos distais através de metabolitos como os ácidos biliares (AB), ácidos gordos de cadeia curta (AGCCs) e N-óxido de trimetilamina (TMAO). Estes metabolitos atuam em recetores do hospedeiro provocando diversos efeitos biológicos<sup>(12, 13)</sup>. De facto, a microbiota intestinal gera metabolitos biologicamente ativos que têm impacto em processos fisiológicos necessários e benéficos no hospedeiro, no entanto, inúmeras evidências demonstram que alterações na sua composição podem desempenhar um papel no desenvolvimento de fenótipos adversos, estando associadas a múltiplas doenças, incluindo as DCV<sup>(5, 7, 14)</sup>. Para além da modulação da microbiota através da dieta, outras abordagens surgem como alternativas ao tratamento das DCV como a administração de prebióticos, probióticos e o transplante de microbiota fecal (TMF)<sup>(10)</sup>.

Esta revisão tem como objetivo discutir o papel e impacto da microbiota intestinal e dos seus metabolitos no desenvolvimento de DCV e abordar potenciais terapêuticas moduladoras da mesma que atuem na prevenção destas doenças.

## Metodologia

A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados *PubMed* e *Scopus* utilizando os seguintes termos de pesquisa: “*Cardiovascular diseases*”, “*Cardiovascular events*” combinados com os termos “*Gut microbiota*”, “*Gut microbiome*”, “*Microbiome*”. A seleção inicial dos artigos foi realizada com base no ano de publicação (artigos publicados entre 2020 e 2023) e a partir da leitura do título e resumo do artigo. Após a leitura do texto integral foram selecionados os artigos que cumpriam os objetivos desta revisão.

## Microbiota intestinal e doenças cardiovasculares

### 1. Hipertensão arterial (HTA)

A HTA é o fator de risco modificável mais comum das DCV, sendo que se encontra positivamente associada com o risco de ocorrência de eventos cardiovasculares<sup>(1, 5, 15)</sup>. Vários estudos relatam que metabolitos derivados de MO intestinais podem atuar na regulação da pressão arterial (PA)<sup>(16, 17)</sup>. Por exemplo, o género *Odoribacter*, produtor de butirato, parece ter uma correlação negativa com a PA sistólica<sup>(7)</sup>. A HTA tem sido consistentemente associada a uma diminuição da diversidade microbiana, maior rácio *Firmicutes* (F)/*Bacteroidetes* (B) e a uma maior abundância de patogénicos oportunistas como *Klebsiella spp.*, *Streptococcus spp.* e bactérias do género *Prevotella*<sup>(16, 17)</sup>. Além disso, vários estudos identificam alterações taxonómicas comuns na microbiota intestinal de indivíduos com HTA, tais como níveis reduzidos de bactérias dos géneros *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Roseburia* e *Bifidobacterium*, alguns dos principais produtores intestinais de AGCCs<sup>(16)</sup>. A redução na produção de AGCCs

nos indivíduos hipertensos, em particular de propionato<sup>(4)</sup>, reduz a expressão do recetor acoplado à proteína G (GPR41), diminuindo a vasodilatação. Além disso, uma redução da produção de acetato leva a uma maior expressão do recetor Olfr78, causando um pico de renina, ocorrendo por isso vasoconstrição<sup>(5)</sup>. Vários estudos têm sugerido que os fármacos anti-hipertensores podem reduzir a PA através da modulação da microbiota intestinal. O *Captopril* é um inibidor da enzima de conversão da angiotensina, que leva a um aumento do género *Allobaculum*, o qual parece manter o efeito anti-hipertensor sustentado mesmo após a retirada deste fármaco. Já o *Candesartan* e *Irbesartan*, bloqueadores do recetor da angiotensina II, parecem normalizar o rácio F/B<sup>(12)</sup>.

## 2. Aterosclerose

A aterosclerose é uma doença inflamatória crónica associada com a presença de dislipidemia, acumulação anormal de macrófagos e produção maciça de citocinas inflamatórias, caracterizando-se por um crescimento progressivo de placas ateroscleróticas nas paredes das artérias. A aterosclerose é um importante fator de predisposição para o AVC e enfarte agudo do miocárdio<sup>(1)</sup>. A microbiota intestinal tem sido considerada um potente regulador do desenvolvimento do processo aterosclerótico<sup>(4)</sup>. A disbiose pode conduzir ao aumento da permeabilidade intestinal, levando a uma elevação dos níveis séricos de lipopolissacarídeos (LPS)<sup>(18, 19)</sup>, promovendo inflamação, formação de células espumosas e consequentemente aterosclerose<sup>(5, 12)</sup>. Um estudo com 218 indivíduos com aterosclerose e 187 indivíduos saudáveis verificou que os primeiros apresentavam um aumento da proporção relativa de *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus*, *Ruminococcus gnavus*, e *Eggerthella lenta* e uma diminuição de *Roseburia intestinalis* e *Faecalibacterium cf. prausnitzii*, sendo as últimas

bactérias produtoras de butirato<sup>(20)</sup>. *Kasahara et al.* (2018) demonstraram que a espécie *Roseburia intestinalis* diminui o processo aterosclerótico através da melhoria do metabolismo dos ácidos gordos e redução da resposta inflamatória<sup>(4)</sup>. Outros estudos demonstraram uma associação positiva entre as espécies patogénicas *Porphyromonas gingivalis*, *Helicobacter pylori* e *Chlamydia pneumoniae* e o desenvolvimento de aterosclerose<sup>(13)</sup>.

### 3. Arritmia

A arritmia inclui a fibrilhação auricular (FA) e esta é considerada uma DCV incurável que contribui para o desenvolvimento de IC ou morte cardíaca súbita. *Zuo et al.* (2019) identificaram um desequilíbrio na composição da microbiota intestinal de doentes com FA, os quais apresentavam uma maior abundância dos géneros *Ruminococcus*, *Streptococcus* e *Enterococcus* e uma redução de *Faecalibacterium*, *Alistipes*, *Oscillibacter* e *Bilophila*<sup>(4, 17)</sup>.

### 4. Doença coronária (DC)

Na aterosclerose, a erosão superficial pode levar à formação de coágulos ou rutura de placas, resultando na inibição do fluxo sanguíneo e, desta forma, contribuir para a DC. A microbiota intestinal pode afetar diretamente o seu desenvolvimento através da produção de metabolitos como os AB, AGCCs e a produção de TMAO ou indiretamente através da regulação do sistema imunitário<sup>(21)</sup>. Em indivíduos com DC é evidente um aumento do rácio *F/B*<sup>(22)</sup>. Para além disso, verifica-se uma maior abundância de *Lactobacillales* (filó *Firmicutes*) e menor prevalência dos géneros *Bacteroides* e *Prevotella* (filó *Bacteroidetes*)<sup>(23-25)</sup>. Também se demonstrou que estes indivíduos apresentam um aumento da proporção de *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter aerogenes*) e *Streptococcus spp*<sup>(26)</sup>. *Karlsson et al.* (2012) evidenciaram que, em

comparação com a população saudável, o género *Collinsella* era mais abundante nestes indivíduos, enquanto os géneros *Rothia* e *Eubacterium* se encontravam em menor abundância<sup>(27)</sup>.

### **5. Acidente vascular cerebral (AVC)**

Evidências recentes sugerem que o eixo microbiota-intestino-cérebro desempenha um importante papel regulador do sistema imunitário após um AVC isquémico. *Yin et al.* (2015) relataram que indivíduos que sofreram um AVC têm maior abundância de patogénicos oportunistas, como *Enterobacter*, *Megasphaera* e *Desulfovibrio* e menor abundância de géneros bacterianos comensais e benéficos como *Bacteroides*, *Prevotella* e *Faecalibacterium*. *Tan et al.* (2021) evidenciaram uma menor abundância de géneros bacterianos produtores de AGCCs, como *Roseburia*, *Bacteroides* e *Faecalibacterium*, em indivíduos que sofreram um AVC isquémico agudo<sup>(28)</sup>. No entanto, alguns doentes com DC e AVC demonstraram uma abundância de géneros benéficos, como *Lactobacillales* ou *Akkermansia*<sup>(10)</sup>. Um número limitado de estudos investigou a relação entre microbiota intestinal e AVC isquémico agudo, pelo que são necessários estudos adicionais para explorar a forma como a microbiota afeta esta patologia e vice-versa<sup>(28)</sup>.

### **6. Insuficiência cardíaca (IC)**

A insuficiência cardíaca (IC) é considerada a fase terminal de várias DCV, sendo caracterizada por uma redução do débito cardíaco e um insuficiente fornecimento de sangue e oxigénio para satisfazer as necessidades do organismo<sup>(17)</sup>. A diminuição do débito cardíaco leva a hipoperfusão intestinal e compromete a integridade da barreira intestinal. Assim, a translocação de MO para a circulação é facilitada, aumentando os níveis de LPS séricos, o que conduz a uma inflamação sistémica de baixo grau<sup>(12, 17, 29-31)</sup>. O intestino é significativamente afetado pela

redução da perfusão sanguínea sendo o primeiro órgão a sofrer isquemia e o último a recuperar. Indivíduos com IC apresentam uma composição alterada da microbiota intestinal, que se manifesta principalmente por uma redução dos géneros *Bacteroides* e *Bifidobacteria* e um aumento dos filos *Firmicutes* e *Proteobacteria*. Também se verifica um aumento da colonização por bactérias patogénicas, como *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Yersinia enterocolitica*<sup>(12, 17, 30)</sup>, bem como níveis reduzidos de bactérias anti-inflamatórias como *Faecalibacterium prausnitzii*<sup>(1, 4, 17)</sup>. Estes indivíduos apresentam também menor diversidade microbiana e redução de bactérias produtoras de butirato<sup>(29)</sup>.

## **Metabolitos derivados da microbiota intestinal e doenças cardiovasculares**

### **1. Ácidos gordos de cadeia curta (AGCCs)**

Os ácidos gordos de cadeia curta (AGCCs), como o acetato, propionato e butirato, são formados no cólon pela microbiota intestinal, através da fermentação de hidratos de carbono não digeríveis<sup>(7, 32)</sup>. As principais bactérias produtoras de AGCCs pertencem ao filo *Firmicutes* e incluem os géneros *Eubacterium*, *Roseburia*, *Faecalibacterium* e *Coprococcus*<sup>(1)</sup>. Estudos demonstram que os AGCCs se relacionam com melhoria do controlo glicémico<sup>(33)</sup>, regulação da PA, regulação imunitária, inflamatória e manutenção da integridade da barreira intestinal<sup>(5, 13, 34)</sup>. O butirato é utilizado como substrato energético das células epiteliais intestinais, aumenta a síntese de citocinas anti-inflamatórias, como a IL-10,<sup>(5)</sup> e é responsável por manter a integridade da barreira intestinal através da regulação de proteínas de junção apertada<sup>(35)</sup>. Os AGCCs também são responsáveis por reduzir os níveis de colesterol sanguíneos através do aumento da sua absorção no fígado e da excreção de AB através das fezes.

Estudos demonstram que as concentrações de AGCCs se encontram reduzidas em doentes com aterosclerose e HTA, o que sugere o seu potencial benéfico na prevenção destas patologias<sup>(1)</sup>. Os AGCCs são absorvidos através da veia porta e passam para a corrente sanguínea onde atuam como moléculas sinalizadoras, ligando-se a recetores acoplados à proteína G, tais como os recetores Olfr78 e GPR41. O recetor Olfr78 é expresso nas células musculares lisas vasculares e no aparelho justaglomerular e medeia a libertação de renina, contribuindo para a vasoconstrição. Em contrapartida, o Gpr41 é expresso no endotélio vascular e promove vasodilatação<sup>(10, 14, 36)</sup>. Estes dois recetores fornecem o equilíbrio funcional necessário para evitar a variação excessiva nas pressões sanguíneas, em condições normais<sup>(13, 31)</sup>. Um estudo verificou que a suplementação com butirato retardou a progressão da aterosclerose e o propionato demonstrou proteger contra a hipertrofia cardíaca, fibrose, disfunção vascular e HTA<sup>(17)</sup>. Outro estudo concluiu que a suplementação com acetato poderia reduzir a PA, fibrose cardíaca e a hipertrofia ventricular esquerda, associado com um aumento da proporção relativa de *Bacteroides acidifaciens*<sup>(10)</sup>.

## 2. Ácidos biliares (AB)

Os AB são formados no fígado, a partir do colesterol, sendo o passo limitante da sua síntese catalisado pela enzima 7  $\alpha$ -hidroxilase (CYP7A1), cuja expressão é regulada pela microbiota intestinal<sup>(10)</sup>. Os AB constituem o principal meio de remoção do colesterol do organismo<sup>(37)</sup>. Primeiramente, o colesterol é convertido nos AB primários, ácido cólico e ácido quenodesoxicólico, sendo estes depois conjugados com a glicina ou taurina. Estes AB são libertados no duodeno, em resposta à ingestão alimentar, de forma a facilitar a digestão e absorção de gordura e vitaminas lipossolúveis. Mais de 95% dos AB primários são reabsorvidos

e regressam ao fígado, através da circulação entero-hepática<sup>(38)</sup>. Os AB não reabsorvidos podem ser desconjugados através da hidrólase de sais biliares, expressa por várias bactérias intestinais comensais, incluindo os géneros de bactérias Gram-positivas *Bifidobacterium*, *Clostridium*<sup>(5)</sup>, *Enterococcus*, *Lactobacillus* e Gram-negativas como os *Bacteroides*<sup>(1, 10, 13)</sup>, originando posteriormente AB secundários. A composição da microbiota vai ter uma forte influência na quantidade de AB secundários formados.

Para além de promoverem a digestão e absorção lipídica, os AB estão envolvidos em processos metabólicos, inflamatórios e na motilidade intestinal. Os AB exercem estes efeitos através da ligação a recetores, dos quais o *Farnesoid X receptor* (FXR) e o recetor tipo membrana para AB (TGR5) assumem uma maior importância. A ligação dos AB ao recetor FXR regula a lipogénese, a função da barreira intestinal e inibe a gliconeogénese hepática, enquanto a ligação ao recetor TGR5 regula a homeostase da glicose, através do aumento de GLP-1<sup>(1, 39)</sup>.

Enquanto níveis plasmáticos reduzidos de AB foram significativamente associados a maior gravidade de DC, enfarte do miocárdio e presença de lesões coronárias, níveis elevados de AB associam-se com maior taxa de sobrevivência, em doentes com IC. De uma forma geral, os AB regulam o desenvolvimento de DCV, sendo que estes podem ter um papel preditivo no risco da sua ocorrência<sup>(10)</sup>.

### **3. N-óxido de trimetilamina (TMAO)**

A trimetilamina (TMA) deriva do metabolismo bacteriano da fosfatidilcolina, colina e L-carnitina da dieta, sob ação de enzimas bacterianas específicas<sup>(17, 31)</sup>. Os seus precursores encontram-se principalmente no leite, queijo, carne vermelha e ovos. A TMA é absorvida para a corrente sanguínea e é oxidada no fígado pela flavina mono-oxigenase 3 (FMO3), originando N-óxido de

trimetilamina (TMAO)<sup>(5)</sup>. Um grande número de estudos indica uma associação positiva entre níveis plasmáticos elevados de TMAO e o desenvolvimento de DCV<sup>(5, 17, 40)</sup>. Um estudo com mais de 1800 indivíduos verificou que a elevação do TMAO plasmático estava positivamente associada com o risco de doença arterial periférica, DC, enfarte do miocárdio<sup>(10)</sup>, IC, aterosclerose e outras doenças cardiometabólicas, tais como, obesidade e diabetes<sup>(1, 5, 17)</sup>. O TMAO aumenta a produção de citocinas pró-inflamatórias e aumenta a expressão de moléculas de adesão, aumentando o risco de AVC<sup>(5)</sup>. É também responsável pela inativação de enzimas como CYP7A1 e CYP27A1, inibindo a produção de AB e a eliminação do colesterol<sup>(12, 41)</sup>. Sabe-se que o TMAO exerce efeitos pró-ateroscleróticos não só pelo aumento da formação de células espumosas<sup>(42, 43)</sup>, mas também através da hiper-reatividade das plaquetas, ao estimular a liberação intracelular de  $Ca^{2+}$ , associada à agregação plaquetária e à formação de coágulos sanguíneos.<sup>(12, 13, 44)</sup>.

## **Terapêuticas moduladoras da microbiota intestinal no tratamento de DCV**

### **1. Intervenção alimentar:**

Os hábitos alimentares atuam como um fator ambiental chave com impacto na composição e funcionalidade da microbiota intestinal, sendo que diversos estudos têm analisado o papel de diferentes dietas na modulação da microbiota intestinal e prevenção de DCV<sup>(10, 45)</sup>. Vários ensaios clínicos confirmaram o efeito protetor da dieta mediterrânea<sup>(2, 46)</sup>, bem como das dietas *plant-based*<sup>(7)</sup> e *DASH*<sup>(17)</sup> na redução do risco de doença coronária, AVC e IC<sup>(10, 12)</sup>. Ambas são fontes importantes de fibra e compostos bioativos que resultam na produção de AGCCs pela microbiota<sup>(17, 47)</sup>. As fibras alimentares são hidratos de carbono não digeríveis, normalmente presentes em hortofrutícolas, cereais integrais, frutos secos e

leguminosas. Estas não são absorvidas no intestino delgado, sendo posteriormente fermentadas pela microbiota intestinal. Um estudo recente demonstrou que a fibra do grão-de-bico aumentou a diversidade microbiana e a proporção relativa de *Bacteroides* e *Lactobacillus*, bem como os níveis de propionato. Uma menor ingestão de fibra alimentar está, portanto, associada a menor diversidade microbiana e menor produção de AGCC, enquanto que uma dieta rica em fibras resulta num aumento da diversidade e da microbiota produtora de acetato<sup>(10)</sup>. Uma dieta rica em cereais integrais resultou em melhorias no perfil lipídico e na PA, acompanhada com reduções nos patogénicos oportunistas da família *Enterobacteriaceae* e aumento de bactérias da família *Bifidobacteriaceae*, protetoras da barreira intestinal. Por outro lado, a dieta ocidental rica em gordura saturada, açúcares e pobre em fibras, encontra-se associada a um maior risco de DCV, resultando numa redução de géneros de bactérias benéficas como *Bifidobacterium* e *Eubacterium* e aumento de *Akkermansia muciniphila*, bactéria degradadora de mucina<sup>(17)</sup>.

Os polifenóis, como os flavonóides, flavonas e flavonóis, presentes principalmente na fruta, são um grupo de fitoquímicos importantes, sendo que um elevado número de estudos destaca o seu papel protetor contra as DCV, através do aumento de AGCCs e diminuição dos níveis séricos de LPS. O resveratrol é um polifenol que demonstrou atenuar a aterosclerose em ratinhos, causando diminuição dos níveis de TMAO e aumento da síntese de AB, associado ao aumento dos géneros benéficos *Bacteroides*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Akkermansia*<sup>(48)</sup>. Para além disso, estudos demonstram que a ingestão de fruta contribui para um aumento da proporção de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*<sup>(7, 10)</sup>.

A L-carnitina, presente na carne vermelha, funciona como um precursor para a produção intestinal de TMA, sendo que a elevação dos seus níveis é acompanhada pelo aumento do género *Prevotella*, associando-se a um maior risco de DCV<sup>(10)</sup>. Sendo a dieta uma fonte importante de TMAO, os estudos sugerem evitar o consumo excessivo de alimentos ricos em carnitina, colina e lecitina, de forma a prevenir a ocorrência de DCV<sup>(2, 17, 49)</sup>.

## **2. Administração de prebióticos e probióticos**

### **Prebióticos**

A maioria dos prebióticos ocorre naturalmente na dieta humana, e destes fazem parte fibras alimentares, oligossacarídeos (fruto-oligossacarídeos, lactulose, inulina) e polissacarídeos (amido resistente, pectina e dextrina), entre outros. Os prebióticos alteram seletivamente a composição da microbiota, estimulando o crescimento de géneros benéficos, como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, inibindo a proliferação de bactérias nocivas, preservando, deste modo, o equilíbrio da microbiota intestinal<sup>(2, 26, 50)</sup>. Os prebióticos levam à produção de AGCCs, os quais têm efeitos positivos na melhoria da integridade da barreira intestinal, melhor controlo glicémico e modulação de biomarcadores cardiovasculares e inflamatórios<sup>(10)</sup>. Um estudo verificou que a inulina reduziu, significativamente, os níveis de triglicerídeos e colesterol LDL sérico e aumentou os níveis séricos de colesterol HDL. O beta-glucano tem também uma clara influência na redução dos níveis de colesterol e manutenção da homeostase da glicose<sup>(26)</sup>. *Cani et al.* (2007) verificaram que a oligofrutose aumentou a proporção de Bifidobactérias, associadas à redução de endotoxemia e inflamação no plasma e tecido adiposo<sup>(10)</sup>.

## Probióticos

Os probióticos são MO vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios para a saúde do hospedeiro. Estes ajudam a manter a integridade da barreira intestinal, regulam o sistema imunitário e inibem a proliferação e invasão de agentes patogénicos<sup>(26)</sup>. Vários alimentos fermentados como o iogurte, *kefir*, *chucrute*, *tempeh* e *kimchi* são fontes de estirpes probióticas<sup>(1)</sup>, sendo as mais importantes *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.* e *Bacteroides fragilis*<sup>(26)</sup>. Uma meta-análise observou reduções ligeiras na PA, índice de massa corporal e glicemia após administração de probióticos, em indivíduos com HTA<sup>(7)</sup>. A administração de *Lactobacillus plantarum*, durante 6 semanas, também demonstrou reduzir significativamente a PA. Para além disso, um estudo demonstrou que probióticos que continham *Lactobacillus plantarum* e *Lactobacillus reuteri*, reduziram significativamente os níveis de colesterol total e colesterol LDL<sup>(26)</sup>. Os mecanismos subjacentes ao efeito hipocolesterolémico dos probióticos relacionam-se com a ativação da hidrolase dos sais biliares, que aumenta a excreção de AB livres, provocando uma redução compensatória do colesterol plasmático<sup>(1)</sup>, e através da produção de AGCCs, que inibem a atividade da 3-hidroximetil-3-glutaril-CoA redutase, enzima responsável pela síntese endógena de colesterol<sup>(7)</sup>. Por outro lado, a ingestão de *Lactobacillus plantarum* na dieta mostrou reduzir os níveis séricos de leptina e fibrinogénio, dois fatores de risco para as DCV<sup>(17)</sup>, bem como de TMAO<sup>(4)</sup>.

### **3. Transplante de microbiota fecal (TMF)**

O TMF é uma intervenção terapêutica na qual se introduz o conteúdo fecal de dadores saudáveis no TGI de indivíduos doentes, de forma a restabelecer o equilíbrio da microbiota intestinal<sup>(26)</sup>. O TMF tem demonstrado ser clinicamente

eficaz no tratamento de doenças intestinais, tais como infecção por *Clostridium difficile* e doença inflamatória intestinal<sup>(30)</sup>, no entanto, possui riscos associados como a possível transferência de endotoxinas ou agentes infecciosos<sup>(4, 7)</sup>. *Hu et al.* (2018) demonstraram que o TMF contrariou o aumento do rácio *F/B* em modelos experimentais<sup>(4)</sup> e diminuiu a resistência à insulina e os níveis de marcadores inflamatórios<sup>(5)</sup>. Num ensaio clínico randomizado, duplamente cego, em que indivíduos com síndrome metabólica receberam TMF de dadores veganos, a capacidade de produção de TMA não foi afetada<sup>(26, 30)</sup>. Embora a investigação inicial seja promissora, este procedimento apresenta algumas limitações. O transplante de estirpes bacterianas específicas pode surgir como uma boa alternativa a este método<sup>(30)</sup>.

### **Análise crítica**

Diversos estudos identificam uma relação entre o perfil da microbiota intestinal, os seus metabolitos e várias DCV. No entanto, todos eles apresentam o desafio comum que é determinar se as alterações na microbiota intestinal são uma causa ou uma consequência da doença<sup>(26)</sup>. O TMAO é consistentemente relatado entre estudos como sendo um fator de risco para as DCV. Estudos demonstram que os ácidos gordos da dieta têm impacto na composição da microbiota intestinal<sup>(40)</sup>, no entanto, poderá a ingestão dos mesmos afetar a produção de TMAO? Por outro lado, o peixe é um alimento que pode conter concentrações elevadas de TMAO, contudo, este relaciona-se com uma melhor saúde cardiovascular<sup>(7)</sup>. São necessários mais estudos que permitam clarificar se o TMAO é um marcador ou mediador de DCV. No futuro, seria interessante analisar compostos que inibam a formação de moléculas nocivas, diminuindo assim o risco de DCV. Outra via

terapêutica consiste na utilização de prebióticos e probióticos, no entanto, não existe evidência científica suficiente que suporte os benefícios do seu consumo a longo prazo<sup>(32)</sup>. De salientar que, o campo de investigação na área da microbiota intestinal é relativamente recente e complexo, sendo que os métodos de biologia molecular utilizados estão longe de serem harmonizados entre estudos. Em muitos estudos, os tamanhos das amostras são relativamente pequenos, não existindo frequentemente grupos de controlo<sup>(1)</sup>. Destaca-se a necessidade de serem efetuados estudos com maior tamanho amostral, que limitem possíveis vieses com base em fatores genéticos e ambientais.

## Conclusões

Vários estudos comprovam a existência de uma associação entre a microbiota intestinal, os seus metabolitos e o desenvolvimento de DCV. Estudos recentes demonstram que *taxa* microbianos específicos estão relacionados com várias DCV e que metabolitos derivados da microbiota intestinal, como o TMAO, parecem estar envolvidos na progressão destas doenças, enquanto os AGCCs e os AB parecem assumir um papel protetor quanto ao seu desenvolvimento. Dada a complexa interação entre a microbiota intestinal e as DCV, a primeira representa um potencial alvo terapêutico no tratamento e prevenção destas doenças. A adesão a uma dieta rica em fibras e compostos fenólicos, a administração de prebióticos e probióticos e o TMF surgem como medidas terapêuticas que visam modular a microbiota intestinal e consequentemente os seus metabolitos, surgindo como potenciais estratégias para o tratamento de DCV.

## Referências

1. Oniszczuk A, Oniszczuk T, Gancarz M, Szymanska J. Role of Gut Microbiota, Probiotics and Prebiotics in the Cardiovascular Diseases. *Molecules*. 2021; 26(4)
2. Rahman MM, Islam F, Or-Rashid MH, Mamun AA, Rahaman MS, Islam MM, et al. The Gut Microbiota (Microbiome) in Cardiovascular Disease and Its Therapeutic Regulation. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022; 12:903570.
3. Attaye I, Pinto-Sietsma SJ, Herrema H, Nieuwdorp M. A Crucial Role for Diet in the Relationship Between Gut Microbiota and Cardiometabolic Disease. *Annu Rev Med*. 2020; 71:149-61.
4. Zhou W, Cheng Y, Zhu P, Nasser MI, Zhang X, Zhao M. Implication of Gut Microbiota in Cardiovascular Diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2020; 2020:5394096.
5. Mansuri NM, Mann NK, Rizwan S, Mohamed AE, Elshafey AE, Khadka A, et al. Role of Gut Microbiome in Cardiovascular Events: A Systematic Review. *Cureus*. 2022; 14(12):e32465.
6. Walker RL, Vlamakis H, Lee JWJ, Besse LA, Xanthakis V, Vasan RS, et al. Population study of the gut microbiome: associations with diet, lifestyle, and cardiometabolic disease. *Genome Med*. 2021; 13(1):188.
7. Sanchez-Rodriguez E, Egea-Zorrilla A, Plaza-Diaz J, Aragon-Vela J, Munoz-Quezada S, Tercedor-Sanchez L, et al. The Gut Microbiota and Its Implication in the Development of Atherosclerosis and Related Cardiovascular Diseases. *Nutrients*. 2020; 12(3)
8. Jansen VL, Gerdes VE, Middeldorp S, van Mens TE. Gut microbiota and their metabolites in cardiovascular disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2021; 35(3):101492.
9. Reis F. Gut microbiota dysbiosis and cardiovascular disease - The chicken and the egg. *Rev Port Cardiol*. 2023; 42(6):553-55.
10. Zhang X, Gerard P. Diet-gut microbiota interactions on cardiovascular disease. *Comput Struct Biotechnol J*. 2022; 20:1528-40.
11. Jardon KM, Canfora EE, Goossens GH, Blaak EE. Dietary macronutrients and the gut microbiome: a precision nutrition approach to improve cardiometabolic health. *Gut*. 2022; 71(6):1214-26.
12. Xu H, Wang X, Feng W, Liu Q, Zhou S, Liu Q, et al. The gut microbiota and its interactions with cardiovascular disease. *Microb Biotechnol*. 2020; 13(3):637-56.
13. Rajendiran E, Ramadass B, Ramprasath V. Understanding connections and roles of gut microbiome in cardiovascular diseases. *Can J Microbiol*. 2021; 67(2):101-11.
14. Witkowski M, Weeks TL, Hazen SL. Gut Microbiota and Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 2020; 127(4):553-70.
15. Xiong Y, Xiong Y, Zhu P, Wang Y, Yang H, Zhou R, et al. The Role of Gut Microbiota in Hypertension Pathogenesis and the Efficacy of Antihypertensive Drugs. *Curr Hypertens Rep*. 2021; 23(8):40.
16. Muralitharan RR, Jama HA, Xie L, Peh A, Snelson M, Marques FZ. Microbial Peer Pressure: The Role of the Gut Microbiota in Hypertension and Its Complications. *Hypertension*. 2020; 76(6):1674-87.
17. Jin L, Shi X, Yang J, Zhao Y, Xue L, Xu L, et al. Gut microbes in cardiovascular diseases and their potential therapeutic applications. *Protein Cell*. 2021; 12(5):346-59.

18. Gawalko M, Agbaedeng TA, Saljic A, Muller DN, Wilck N, Schnabel R, et al. Gut microbiota, dysbiosis and atrial fibrillation. Arrhythmogenic mechanisms and potential clinical implications. *Cardiovasc Res.* 2022; 118(11):2415-27.
19. Lewis CV, Taylor WR. Intestinal barrier dysfunction as a therapeutic target for cardiovascular disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2020; 319(6):H1227-H33.
20. Kim M, Huda MN, Bennett BJ. Sequence meets function-microbiota and cardiovascular disease. *Cardiovasc Res.* 2022; 118(2):399-412.
21. Kazemian N, Mahmoudi M, Halperin F, Wu JC, Pakpour S. Gut microbiota and cardiovascular disease: opportunities and challenges. *Microbiome.* 2020; 8(1):36.
22. Troseid M, Andersen GO, Broch K, Hov JR. The gut microbiome in coronary artery disease and heart failure: Current knowledge and future directions. *EBioMedicine.* 2020; 52:102649.
23. Zhang B, Wang X, Xia R, Li C. Gut microbiota in coronary artery disease: a friend or foe? *Bioscience Reports.* 2020; 40(5)
24. Ding QY, Tian JX, Li M, Lian FM, Zhao LH, Wei XX, et al. Interactions Between Therapeutics for Metabolic Disease, Cardiovascular Risk Factors, and Gut Microbiota. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020; 10:530160.
25. Piccioni A, de Cunzio T, Valletta F, Covino M, Rinninella E, Raoul P, et al. Gut Microbiota and Environment in Coronary Artery Disease. *Int J Environ Res Public Health.* 2021; 18(8)
26. Ramirez-Macias I, Orenes-Pinero E, Camelo-Castillo A, Rivera-Caravaca JM, Lopez-Garcia C, Marin F. Novel insights in the relationship of gut microbiota and coronary artery diseases. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2022; 62(14):3738-50.
27. Liu H, Zhuang J, Tang P, Li J, Xiong X, Deng H. The Role of the Gut Microbiota in Coronary Heart Disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2020; 22(12):77.
28. Yamashiro K, Kurita N, Urabe T, Hattori N. Role of the Gut Microbiota in Stroke Pathogenesis and Potential Therapeutic Implications. *Ann Nutr Metab.* 2021; 77 Suppl 2(Suppl 2):36-44.
29. Palombaro M, Raoul P, Cintoni M, Rinninella E, Pulcini G, Aspromonte N, et al. Impact of Diet on Gut Microbiota Composition and Microbiota-Associated Functions in Heart Failure: A Systematic Review of In Vivo Animal Studies. *Metabolites.* 2022; 12(12)
30. Zhang Y, Wang Y, Ke B, Du J. TMAO: how gut microbiota contributes to heart failure. *Transl Res.* 2021; 228:109-25.
31. Peng J, Xiao X, Hu M, Zhang X. Interaction between gut microbiome and cardiovascular disease. *Life Sci.* 2018; 214:153-57.
32. Scarmozzino F, Poli A, Visioli F. Microbiota and cardiovascular disease risk: A scoping review. *Pharmacol Res.* 2020; 159:104952.
33. Attaye I, Warmbrunn MV, Boot A, van der Wolk SC, Hutten BA, Daams JG, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Dietary Interventions Modulating Gut Microbiota and Cardiometabolic Diseases-Striving for New Standards in Microbiome Studies. *Gastroenterology.* 2022; 162(7):1911-32.
34. Nesci A, Carnuccio C, Ruggieri V, D'Alessandro A, Di Giorgio A, Santoro L, et al. Gut Microbiota and Cardiovascular Disease: Evidence on the Metabolic and Inflammatory Background of a Complex Relationship. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(10)

35. Jayachandran M, Chung SSM, Xu B. A critical review on diet-induced microbiota changes and cardiovascular diseases. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2020; 60(17):2914-25.
36. Murphy K, O'Donovan AN, Caplice NM, Ross RP, Stanton C. Exploring the Gut Microbiota and Cardiovascular Disease. *Metabolites.* 2021; 11(8)
37. Vourakis M, Mayer G, Rousseau G. The Role of Gut Microbiota on Cholesterol Metabolism in Atherosclerosis. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(15)
38. Cai J, Rimal B, Jiang C, Chiang JYL, Patterson AD. Bile acid metabolism and signaling, the microbiota, and metabolic disease. *Pharmacol Ther.* 2022; 237:108238.
39. Rodriguez-Morato J, Matthan NR. Nutrition and Gastrointestinal Microbiota, Microbial-Derived Secondary Bile Acids, and Cardiovascular Disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2020; 22(9):47.
40. He M, Tan CP, Xu YJ, Liu Y. Gut microbiota-derived trimethylamine-N-oxide: A bridge between dietary fatty acid and cardiovascular disease? *Food Res Int.* 2020; 138(Pt B):109812.
41. Zhao Y, Wang Z. Gut microbiome and cardiovascular disease. *Curr Opin Cardiol.* 2020; 35(3):207-18.
42. Liu Y, Zheng G, Jin X, Fan T, Chen Z, Sheng X. Influence of Gut Microbiota and Trimethylamine N-Oxide in Patients with Coronary Heart Disease. *Int Heart J.* 2022; 63(4):683-91.
43. Zhu Y, Li Q, Jiang H. Gut microbiota in atherosclerosis: focus on trimethylamine N-oxide. *APMIS.* 2020; 128(5):353-66.
44. Sanchez-Gimenez R, Ahmed-Khodja W, Molina Y, Peiro OM, Bonet G, Carrasquer A, et al. Gut Microbiota-Derived Metabolites and Cardiovascular Disease Risk: A Systematic Review of Prospective Cohort Studies. *Nutrients.* 2022; 14(13)
45. Cinza-Sanjurjo S, Gonzalez-Juanatey JR. Role of microbiome in the cardiovascular continuum: relationship diet-microbiome and cardiovascular risk. *Eur J Prev Cardiol.* 2023; 30(7):611-12.
46. Hou K, Wu ZX, Chen XY, Wang JQ, Zhang D, Xiao C, et al. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 2022; 7(1):135.
47. Tousoulis D, Guzik T, Padro T, Duncker DJ, De Luca G, Eringa E, et al. Mechanisms, therapeutic implications, and methodological challenges of gut microbiota and cardiovascular diseases: a position paper by the ESC Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation. *Cardiovasc Res.* 2022; 118(16):3171-82.
48. Coutinho-Wolino KS, de FCLFM, de Oliveira Leal V, Mafra D, Stockler-Pinto MB. Can diet modulate trimethylamine N-oxide (TMAO) production? What do we know so far? *Eur J Nutr.* 2021; 60(7):3567-84.
49. Khan I, Khan I, Usman M, Xiao Wei Z, Ping X, Khan S, et al. Circulating microbiota and metabolites: Insights into cardiovascular diseases. *J Clin Lab Anal.* 2022; 36(12):e24779.
50. Chen YH, Yuan W, Meng LK, Zhong JC, Liu XY. The Role and Mechanism of Gut Microbiota in Pulmonary Arterial Hypertension. *Nutrients.* 2022; 14(20)

