



IX JORNADA ACADÊMICA DO HUPAA

SAÚDE DIGITAL: EM QUE PODEMOS AVANÇAR?

Eixo Temático – Pesquisa

**EIXO INTESTINO-CORAÇÃO-MICROBIOMA: A MICROBIOTA INTESTINAL
FUNCIONA COMO UM FATOR DE RISCO PARA O INFARTO AGUDO?**

***INTESTINE-HEART-MICROBIOME AXIS: DOES THE INTESTINAL MICROBIOTA
FUNCTION AS A RISK FACTOR FOR ACUTE INFARCTION?***

Witiane de Oliveira Araújo

Universidade de Pernambuco, Recife-PE, Brasil

<https://orcid.org/0000-0002-3648-8701>

witiane.araujo@upe.br

Tacy Santana Machado

Universidade Federal de Alagoas, Maceió-AL, Brasil

<https://orcid.org/0000-0002-8058-6712>

tacy.machado@fanut.ufal.br

Maria Luana Ramos dos Santos

Universidade Federal de Alagoas, Maceió-AL, Brasil

<https://orcid.org/0000-0001-6558-093X>

maria.ramos@fanut.ufal.br

Sandra Mary Lima Vasconcelos

Universidade Federal de Alagoas, Maceió-AL, Brasil

<https://orcid.org/0000-0002-9438-3537>

sandra-mary@hotmail.com

Iracema Rocha de Oliveira Silva

Universidade Federal de Alagoas, Maceió-AL, Brasil

<https://orcid.org/0009-0006-3506-0451>

iracema.silva@ctec.ufal.br

Amanda Célia Martins Pastl

Universidade Federal de Alagoas, Maceió -AL, Brasil

<https://orcid.org/0009-0001-6336-3760>

amandapastl.nutri@gmail.com





IX JORNADA ACADÊMICA DO HUPAA

SAÚDE DIGITAL: EM QUE PODEMOS AVANÇAR?

Resumo: a relação entre a alteração da microbiota e as doenças cardiovasculares têm despertado crescente interesse na comunidade científica. O objetivo deste trabalho é identificar os fatores e aspectos relacionados ao microbioma intestinal e o infarto agudo do miocárdio, a fim de apresentar os possíveis fatores de risco envolvidos neste processo. Trata-se de uma revisão integrativa, os estudos foram analisados com publicação entre 2012 e 2023, nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde e PUBMED, utilizando o descritor “heart attack AND microbiota” e “myocardial infarction AND microbiota” e os seus sinônimos. O comprometimento da barreira intestinal pode levar à alteração da microflora intestinal, influenciando de maneira negativa na integridade do epitélio intestinal. Metabólitos bacterianos translocados para a circulação sanguínea possibilitam uma resposta inflamatória mais intensa, aumentando assim o nível de mediadores inflamatórios como TNF- α , IL-1 e IL-6 e, exacerbando a lesão da mucosa intestinal. Fatores exógenos e endógenos, bem como diversos mecanismos, já foram apontados relacionando a microbiota intestinal à eventos cardiovasculares, como o infarto do miocárdio, tornando-a um potencial alvo terapêutico. Novas abordagens de prevenção e tratamento através da modulação da microbiota são promissoras e incluem, dentre outros, inibidores microbianos específicos e intervenções dietéticas.

Palavras-chave: ataque cardíaco; microbiota; microbioma; disbiose; infarto do miocárdio.

Abstract: The relationship between changes in the microbiota and cardiovascular diseases has aroused growing interest in the scientific community. The objective of this work is to identify the factors and aspects related to the intestinal microbiome and acute myocardial infarction, in order to present the possible risk factors involved in this process. This is an integrative review, the studies were analyzed with publication between 2012 and 2023, in the Virtual Health Library and PUBMED databases, using the descriptor “heart attack AND microbiota” and “myocardial infarction AND microbiota” and their synonyms. Compromising the intestinal barrier can lead to changes in the intestinal microflora, negatively influencing the integrity of the intestinal epithelium. Bacterial metabolites translocated to the bloodstream enable a more intense inflammatory response, thus increasing the level of inflammatory mediators such as TNF- α , IL-1 and IL-6, and exacerbating the damage to the intestinal mucosa. Exogenous and endogenous factors, as well as several mechanisms, have already been pointed out relating the intestinal microbiota to cardiovascular events, such as myocardial infarction, making it a potential therapeutic target. New prevention and treatment approaches through microbiota modulation are promising and include, among others, specific microbial inhibitors and dietary interventions.

Keywords: heart attack; microbiota; microbiome; dysbiosis; myocardial infarction.

1 INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV), especialmente o infarto agudo do miocárdio (IAM), é uma das principais causas de óbitos no mundo e no Brasil, de modo a representar um alarmante problema de saúde pública no país. Além disso, observa-se que os casos estão aumentando a cada





IX JORNADA ACADÊMICA DO HUPAA

SAÚDE DIGITAL: EM QUE PODEMOS AVANÇAR?

ano e mais de $\frac{3}{4}$ desses óbitos acontecem em países de baixa e média renda. (OPAS, 2021). O perfil epidemiológico possui relação com as condições modificáveis: obesidade, sedentarismo e uso abusivo de drogas lícitas e ilícitas (Freitas; Padilha, 2020). Investigar as alterações metabólicas causadas pelas doenças cardiovasculares é uma estratégia voltada a esclarecer os aspectos fisiopatológicos e metabólicos que estão envolvidos neste processo (Rodriguez, 2018).

Nesse sentido, a relação entre a alteração da microbiota e as doenças cardiovasculares têm despertado crescente interesse na comunidade científica. Estudos recentes têm revelado indícios de que a composição bacteriana presente no trato gastrointestinal desempenha um papel importante no desenvolvimento e progressão dessas doenças, incluindo o IAM (Tang *et al.*, 2019).

Diante disso, objetivamos identificar os fatores e aspectos relacionados ao microbiona intestinal e o IAM, a fim de apresentar os possíveis fatores de risco envolvidos neste processo através de revisão da literatura.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa, onde foram analisados estudos com publicação entre 2012 e 2023, nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e PUBMED, utilizando o descritor “heart attack AND microbiota” e “myocardial infarction AND microbiota” e os seus sinônimos, relacionados no Medical Subject Heading (MeSH) como estratégia de busca. Os artigos encontrados foram analisados de forma independente por duas autoras, sendo extraídas as informações pertinentes para a elaboração desta revisão. Foram excluídos estudos com casos-controle.

3 REVISÃO DE LITERATURA

O aumento da absorção de energia do intestino pode contribuir para a obesidade e distúrbios metabólicos que, entretanto, cooperam para o risco cardiovascular. Este efeito é parcialmente mediado por AGCC, em particular o butirato, que são produtos de fermentação microbiana de fibras dietéticas e possuem função importante na colheita de energia intestinal e para proporcionar homeostase da integridade na barreira intestinal. (Sonnenburg; Bäckhed, 2016; Troseid, 2017).





IX JORNADA ACADÊMICA DO HUPAA

SAÚDE DIGITAL: EM QUE PODEMOS AVANÇAR?

A produção inadequada de butirato está associada a alguns fatores, dentre eles, o baixo consumo de fibras ocasiona sua redução, fazendo com que ocorra menor fornecimento de energia promovendo inflamação local e a disbiose intestinal, comprometendo a barreira intestinal e assim provendo a translocação de toxinas bacterianas como lipopolissacarídeos (Troseid *et al.*, 2020).

O outro mecanismo associado as DCV envolvem a produção do metabólito pró-aterosclerótico, o TMAO. O metabolismo da fosfatidilcolina dietética e L-carnitina pela microbiota intestinal, resulta na formação do metabólito trimetilamina e posterior conversão em TMAO. Este metabólito foi associado à aterosclerose e níveis plasmáticos elevados de TMAO predizem um risco aumentado de DCV, incluindo incidência de IAM (Wu, 2017). Recentemente foi demonstrado que os níveis plasmáticos de TMAO estão associados a um risco mais elevado de infarto do miocárdio e mortalidade (Lee, 2021; Schiattarella, 2017). Estudos têm evidenciado que a microbiota é essencial para a síntese de TMAO e, a inibição de sua formação atenua a arteriosclerose e trombose em camundongos (Wang, 2011; Wang, 2015). Esses achados têm levado a comunidade científica a considerá-lo como um possível biomarcador de doenças cardiovasculares (Schiattarella, 2017).

De fato, o TMAO e seus precursores dietéticos, colina e carnitina, suprimem o transporte reverso do colesterol *in vivo*, por um mecanismo dependente da microbiota (Koeth, 2013). E, através da indução do NF- κ B, o TMAO aumenta a expressão de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e moléculas de adesão (Seldin, 2016; Ma, 2017). Também contribuindo para a trombose arterial, em células endoteliais e em modelos animais, o TMAO aumentou a atividade plaquetária e induziu a expressão do fator tissular (Zhu, 2016; Witkowski, 2022). Assim, o TMAO apresenta-se como uma via para explicar a alimentação como fator de risco para o infarto e, de forma dependente da microbiota intestinal.

Nessa perspectiva, vale salientar que o comprometimento da barreira intestinal pode levar à alteração da microflora intestinal, influenciando de maneira negativa na integridade do epitélio (Tran *et al.*, 2015). Wu *et al.*, 2017 em um estudo com 66 animais (ratos) evidencia que as alterações da





IX JORNADA ACADÊMICA DO HUPAA

SAÚDE DIGITAL: EM QUE PODEMOS AVANÇAR?

barreira intestinal foram semelhantes à modificação microbiana após o evento cardiovascular e que a barreira intestinal estando em disbiose pode desempenhar um papel importante na translocação da microbiota intestinal. Hsiao *et al.*, 2009 e Nagatomo; Tang, 2015 evidenciam que os possíveis aspectos relacionados a translocação da microbiota intestinal após o IAM está relacionado com as alterações hemodinâmicas substanciais, como a hipoperfusão e congestão nos tecidos intestinais, podendo ocasionar a morfologia intestinal, levando ao aumento da permeabilidade, disfunção intestinal e, por fim, a translocação da microbiota.

Metabólitos bacterianos translocados para a circulação sanguínea possibilitam uma resposta inflamatória mais intensa, aumentando assim o nível de mediadores inflamatórios como TNF- α , IL-1 e IL-6 e, exacerbando a lesão da mucosa intestinal (Seropian., 2016).

CONCLUSÃO

A microbiota intestinal de pessoas com IAM, bem como seus níveis de AGCC e TMAO, são diferentes de pessoas saudáveis. Fatores exógenos e endógenos, bem como diversos mecanismos, já foram apontados relacionando a microbiota intestinal à eventos cardiovasculares, como o infarto do miocárdio, tornando-a um potencial alvo terapêutico.

Novas abordagens de prevenção e tratamento através da modulação da microbiota são promissoras e incluem, dentre outros, inibidores microbianos específicos e intervenções dietéticas. Novos estudos são necessários para expandir o conhecimento sobre as interações entre microbiota intestinal e distúrbios metabólicos associados às doenças cardiovasculares.

REFERÊNCIAS

BRUM, F. R.; CHIOGNA, P. J. Perfil epidemiológico do paciente com infarto agudo do miocárdio no Brasil. **Revista de Saúde Dom Alberto**, v. 8, n. 1, p. 100-127, 3 jun. 2020. Disponível em: <https://revista.domalberto.edu.br/revistadesaudedomalberto/article/view/668>. Acesso em: 9 ago. 2023.





IX JORNADA ACADÊMICA DO HUPAA

SAÚDE DIGITAL: EM QUE PODEMOS AVANÇAR?

HSIAO, J. K. *et al.* Magnetic resonance imaging detects intestinal barrier dysfunction in a rat model of acute mesenteric ischemia/reperfusion injury. **Investigative Radiology**, v. 44, n. 6, p. 329-335, 2009.

Disponível em:

https://journals.lww.com/investigativeradiology/Fulltext/2009/06000/Potential_of.4.aspx. Acesso em: 9 ago. 2023.

LEE, Y. *et al.* Longitudinal Plasma Measures of Trimethylamine N-Oxide and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Events in Community-Based Older Adults. **Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease**, v. 10, n. 17, 2021.

DOI: 10.1161/JAHA.120.020646. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8649305/#jah36598-bib-0057>. Acesso em: 8 ago. 2023.

MA, G. *et al.* Trimethylamine N-oxide in atherogenesis: impairing endothelial self-repair capacity and enhancing monocyte adhesion. **Bioscience Reports**: v. 37, n. 2, 2017. DOI:

10.1042/BSR20160244. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28153917/>. Acesso em: 8 ago. 2023.

NAGATOMO, Y.; TANG, W. W. Intersections between microbiome and heart failure: revisiting the gut hypothesis. **Journal of cardiac failure**, v. 21, n. 12, p. 973-980, 2015. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1071916415011239>. Acesso em : 9 ago. 2023.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. (2021). Doenças cardiovasculares continuam sendo principal causa de morte nas Américas. [S. l.]: OPAS, 2021. Disponível em:

<https://www.paho.org/pt/noticias/29-9-2021-doencas-cardiovasculares-continuam-sendo-principal-causa-morte-nas-americas>. Acesso em: 9 jul. 2023.

RODRIGUEZ, M. P. *et al.* Characterization of metabolomic profile Associated with metabolic improvement after bariatric surgery in subjects with morbid obesity. **Journal of Proteome Research**, v. 17, n. 8, p. 2704-2714, 2018. Disponível em:

<https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.jproteome.8b00144>. Acesso em: 9 ago. 2023.

SELDIN, M. *et al.* Trimethylamine N-Oxide Promotes Vascular Inflammation Through Signaling of Mitogen-Activated Protein Kinase and Nuclear Factor- κ B. **Journal of the American Heart Association**: v. 5, n. 2, 2016. DOI: 10.1161/JAHA.115.002767. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26903003/>. Acesso em: 8 ago. 2023.

SEROPIAN, I. M. *et al.* Inflammatory markers in ST-elevation acute myocardial infarction.

European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care, v. 5, n. 4, p. 382-395, 2016. Disponível em:

<https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/2048872615568965>. Acesso em: 9 ago. 2023.





IX JORNADA ACADÊMICA DO HUPAA

SAÚDE DIGITAL: EM QUE PODEMOS AVANÇAR?

SCHIATTARELLA, G., *et al.* Gut microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide as cardiovascular risk biomarker: a systematic review and dose-response meta-analysis. **European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care**, v. 38, n. 39, p. 2948-2956, 2017. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx342. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29020409/>. Acesso em: 8 ago. 2023.

SONNENBURG, J. L.; BACKHED, F. Diet–microbiota interactions as moderators of human metabolism. **Nature**, v. 535, n. 7610, p. 56-64, 2016. PMID: 27383980. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nature18846> . Acesso em: 9 jul. 2023.

TANG, W. H. W. *et al.* Intestinal Microbiota in Cardiovascular Health and Disease JACC State-of-the-Art Review. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 73, n. 16, p. 2089-2105, abr. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.024>. Acesso em: 9 jul. 2023.

TRAN, C. *et al.* Gut permeability, its interaction with gut microflora and effects on metabolic health are mediated by the lymphatics system, liver and bile acid. **Future Microbiology**, v. 10, n. 8, p. 1339-1353, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nature18846> PMID: 27383980. Acesso em: 9 jul. 2023.

TROSEID, M. *et al.* O microbioma intestinal na doença arterial coronariana e insuficiência cardíaca: conhecimento atual e direções futuras. **EBioMedicine**, v. 52, 2020 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32062353/>. Acesso em: 19 jul. 2023.

TROSEID, M. Gut microbiota and acute coronary syndromes: ready for use in the emergency room? **European Heart Journal**, v. 38, n. 11, p. 825-827, 2017. . PMID: 28159962. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx005>. Acesso em: 9 jul. 2023.

WANG, Z. *et al.* Non-lethal Inhibition of Gut Microbial Trimethylamine Production for the Treatment of Atherosclerosis. **Cell**, v. 163, n. 7, p. 1585-95, 2015. DOI: 10.1016/j.cell.2015.11.055. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26687352/>. Acesso em: 8 ago. 2023.

WANG, Z. *et al.* Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. **Nature**, v. 472, n. 7341, p. 57-63, 2011. DOI: 10.1038/nature09922. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3086762/>. Acesso em: 8 ago. 2023.

WITKOWSKI, M. *et al.* Vascular endothelial tissue factor contributes to trimethylamine N-oxide-enhanced arterial thrombosis. **Cardiovascular Research**, v. 118, n. 10, p. 2367-2384, 2022. DOI:10.1093/cvr/cvab263. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34352109/>. Acesso em: 8 ago. 2023.





IX JORNADA ACADÊMICA DO HUPAA

SAÚDE DIGITAL: EM QUE PODEMOS AVANÇAR?

WU, Z. X. *et al.* The changes of gut microbiota after acute myocardial infarction in rats. **PloS One**, v. 12, n. 7, p. e0180717, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180717>. Acesso em: 9 jul. 2023.

ZHU, W. *et al.* Gut Microbial Metabolite TMAO Enhances Platelet Hyperreactivity and Thrombosis Risk. **Cell**, v. 165, n. 1, p. 111-124, 2016. DOI: 10.1016/j.cell.2016.02.011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26972052>. Acesso em: 8 ago. 2023.

