Revista Eletrônica ACERVO CIENTÍFICO
ISSN 2595-7899

Eixo microbiota–TMAO e sua associação com o risco cardiovascular

Microbiota–TMAO axis and its association with cardiovascular risk

Eje microbiota–TMAO y su asociación con el riesgo cardiovascular

Letícia Gonzalez Silva[1], Ana Julia Consoni Ferreira[1], Giovana Pipolo de Oliveira[1], João Pedro Brito Faria[1], João Victor Gonçalves Machado[1], Laura Gava Moretti[1], Júlia Karoline Viana Fabi[2], Maria Júlia Biazon Alves[2], Alexandre Goes Borba[3].

RESUMO

Objetivo: Examinar evidências da relação entre o eixo microbiota intestinal-TMAO e o risco cardiovascular, ampliando sua relevância clínica e fisiopatológica. **Métodos:** Trata-se de uma Revisão Integrativa. A busca foi realizada nas bases de dados PubMed, LILACS e CAPES, incluindo artigos publicados entre 2016 e 2026, usando descritores relacionados ao tema. **Resultados:** Dos 6.408 estudos, após a aplicação de filtros, restaram 5 que demonstraram a contribuição aterosclerótica da trimetilamina N-óxido na fisiopatologia cardiovascular em estudos observacionais. Os eventos cardiovasculares associam-se à elevada concentração de TMAO, cuja formação está envolvida com padrões alimentares de origem animal. Em modelos experimentais, o uso do resveratrol (RSV) apresentou capacidade de reduzir a síntese do composto por remodelação da microbiota intestinal, sugerindo efeito metabólico protetor. **Considerações finais:** Nesse contexto, novas medidas dietéticas e farmacológicas podem ser consideradas estratégias complementares em indivíduos com risco cardiovascular. Contudo, são indispensáveis mais pesquisas para avaliar o potencial do metabólito TMAO como um biomarcador e compreender melhor seu papel prognóstico clínico. Além disso, investigações adicionais com o RSV devem ser incentivadas, especialmente quanto à sua ação na modulação do microbioma intestinal com potencial impacto na prevenção primária e secundária a doenças cardiovasculares.

Palavras-chave: Microbioma gastrointestinal, Óxido de trimetilamina N, Doenças cardíacas.

ABSTRACT

Objective: To examine evidence regarding the relationship between the gut microbiota–TMAO axis and cardiovascular risk, expanding its clinical and pathophysiological relevance. **Methods:** This is an Integrative Review. The search was conducted in the PubMed, LILACS, and CAPES databases, including articles published between 2016 and 2026, using descriptors related to the topic. **Results:** Of the 6,408 studies identified, after applying filters, 5 remained, demonstrating the atherosclerotic contribution of trimethylamine

[1] Fundação Educacional do Município de Assis (FEMA), Assis – SP.
[2] Universidade de Marília (UNIMAR), Marília – SP.
[3] Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA), Marília – SP.

SUBMETIDO EM: 5/2026 | **ACEITO EM: 6/2026** | **PUBLICADO EM: 7/2026**

N-oxide in cardiovascular pathophysiology in observational studies. Cardiovascular events are associated with elevated TMAO concentrations, whose formation is linked to animal-based dietary patterns. In experimental models, the use of resveratrol (RSV) showed the ability to reduce the synthesis of this compound through remodeling of the gut microbiota, suggesting a protective metabolic effect. **Final considerations:** In this context, new dietary and pharmacological measures may be considered complementary strategies for individuals at cardiovascular risk. However, further research is essential to evaluate the potential of the TMAO metabolite as a biomarker and to better understand its clinical prognostic role. In addition, further investigations involving RSV should be encouraged, especially regarding its action in modulating the intestinal microbiome with potential impact on the primary and secondary prevention of cardiovascular diseases.

Keywords: Gastrointestinal microbiome, Trimethylamine N-oxide, Heart diseases.

RESUMEN

Objetivo: Examinar evidencias sobre la relación entre el eje microbiota intestinal–TMAO y el riesgo cardiovascular, ampliando su relevancia clínica y fisiopatológica. **Métodos:** Se trata de una Revisión Integradora. La búsqueda se realizó en las bases de datos PubMed, LILACS y CAPES, incluyendo artículos publicados entre 2016 y 2026, utilizando descriptores relacionados con el tema. **Resultados:** De los 6.408 estudios identificados, tras la aplicación de filtros, permanecieron 5 que demostraron la contribución aterosclerótica de la trimetilamina N-óxido en la fisiopatología cardiovascular en estudios observacionales. Los eventos cardiovasculares se asocian con concentraciones elevadas de TMAO, cuya formación está relacionada con patrones alimentarios de origen animal. En modelos experimentales, el uso de resveratrol (RSV) mostró capacidad para reducir la síntesis de este compuesto mediante la remodelación de la microbiota intestinal, sugiriendo un efecto metabólico protector. **Consideraciones finales:** En este contexto, nuevas medidas dietéticas y farmacológicas pueden considerarse estrategias complementarias en individuos con riesgo cardiovascular. Sin embargo, son necesarias más investigaciones para evaluar el potencial del metabolito TMAO como biomarcador y comprender mejor su papel pronóstico clínico. Además, deben incentivarse estudios adicionales con RSV, especialmente en relación con su acción en la modulación del microbioma intestinal, con potencial impacto en la prevención primaria y secundaria de las enfermedades cardiovasculares.

Palabras clave: Microbioma gastrointestinal, Óxido de trimetilamina N, Enfermedades cardíacas.

INTRODUÇÃO

A microbiota intestinal é o conjunto de microrganismos não patogênicos que habitam o trato gastrointestinal e estabelecem uma relação simbiótica com o hospedeiro. Estima-se que o intestino humano abrigue trilhões de microrganismos, cujo conteúdo genético, denominado microbioma, é cerca de 450 vezes maior que o genoma humano. Esses microrganismos desempenham funções essenciais na digestão de fibras alimentares, na manutenção da integridade da barreira epitelial, na proteção contra patógenos e na regulação do sistema imunológico e da inflamação. Sabe-se que a composição da microbiota varia conforme a idade, o sexo, a geografia, a dieta e outros fatores ambientais, sendo relativamente estável em um mesmo indivíduo quando em equilíbrio. Esse equilíbrio, denominado eubiose, é fundamental para a homeostase, enquanto sua ruptura, a disbiose, pode favorecer processos inflamatórios associados a diversas doenças, incluindo as cardiovasculares (ZHOU Y, et al., 2024).

As doenças cardiovasculares (DCVs) constituem a principal causa de mortalidade e incapacidade no mundo, sendo responsáveis por aproximadamente 32% das mortes globais, o que representa cerca de 17,9 milhões de óbitos a cada ano. O infarto agudo do miocárdio e o acidente vascular cerebral correspondem a 85% dessas mortes. Mesmo com intervenções farmacológicas consolidadas e mudanças no estilo de vida, parte dos pacientes mantém risco elevado ou controle pressórico insuficiente, o que reforça a necessidade

de investigar mecanismos adicionais, como a participação da microbiota intestinal na regulação cardiovascular (GOULART ETV, et al., 2025).

Do ponto de vista clínico, a disbiose intestinal tem sido consistentemente observada em pacientes com hipertensão arterial, aterosclerose e insuficiência cardíaca. Essa alteração promove um ambiente pró-inflamatório, com aumento da permeabilidade intestinal e ativação de vias inflamatórias sistêmicas, contribuindo para a disfunção endotelial e a rigidez arterial. Paralelamente, a redução de bactérias produtoras de ácidos graxos de cadeia curta compromete os efeitos benéficos desses compostos na modulação da pressão arterial, estabelecendo uma ponte biológica entre a composição microbiana e o risco cardiovascular (GONÇALVES FM, 2024).

Entre os mecanismos que conectam a microbiota à fisiopatologia cardiovascular, destaca-se a produção de trimetilamina (TMA), gerada a partir de precursores dietéticos como colina e L-carnitina, encontrados em carnes vermelhas, ovos e laticínios. A TMA é convertida no fígado em trimetilamina-N-óxido (TMAO) por ação de enzimas hepáticas. Elevados níveis circulantes de TMAO têm sido associados a aumento de até 62% no risco de mortalidade por todas as causas e a 23% maior risco de eventos cardiovasculares, promovendo disfunção endotelial, estresse oxidativo e ativação plaquetária, que contribuem para a progressão da aterosclerose (CANYELLES M, et al., 2023).

Apesar dos avanços na compreensão das associações clínicas entre a microbiota e as doenças cardiovasculares, ainda persistem lacunas importantes. Grande parte da literatura concentra-se em análises metagenômicas e na correlação de metabólitos como o TMAO com desfechos clínicos, mas a caracterização funcional dos genes, proteínas e vias metabólicas bacterianas envolvidas na regulação da pressão arterial permanece incompleta. Estudos sobre similaridade molecular entre espécies bacterianas produtoras desses metabólitos são escassos, evidenciando a necessidade de sínteses que integrem achados moleculares e clínicos (SILVA LV, 2025).

Diante do exposto, este estudo tem como objetivo analisar as evidências científicas acerca da associação entre o eixo microbiota intestinal-TMAO e o risco cardiovascular, com ênfase nos mecanismos fisiológicos envolvidos e nos desfechos clínicos associados. Nesse contexto, busca-se responder à seguinte questão: qual é a relação entre a microbiota intestinal, o TMAO e o risco de doenças cardiovasculares?

MÉTODOS

Desenho do estudo e pergunta de pesquisa

Trata-se de uma revisão integrativa, que seguiu as seguintes etapas descritas por Souza MT, et al. (2010): identificação do tema e estruturação da pergunta de pesquisa; definição dos critérios de inclusão; seleção dos artigos nas bases de dados científicos; avaliação e análise dos estudos selecionados; interpretação dos resultados e apresentação da revisão integrativa.

Para estruturação da pergunta de pesquisa foi utilizada a estratégia PICO (acrônimo para population, intervention, comparison e outcomes) apresentada no **Quadro 1**, que levou a construção da seguinte pergunta norteadora: Quais mecanismos fisiopatológicos e desfechos clínicos têm sido associados ao eixo microbiota–TMAO no contexto do risco cardiovascular?

Quadro 1 - Definição dos termos para estruturação da pergunta de pesquisa pelo acrônimo PICO.

P - População	Indivíduos adultos ou populações avaliadas quanto ao risco cardiovascular
I - Intervenção/ exposição	Níveis elevados de TMAO ou alterações no eixo microbiota intestinal–TMAO
C- Comparador	Baixos níveis de TMAO ou ausência dessas alterações
O – Outcome (desfecho)	Ocorrência de desfechos cardiovasculares

Fonte: Silva LG, et al., 2026.

Estratégia de busca

Inicialmente, foi realizada a consulta aos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e aos Medical Subject Headings (MeSH), com o objetivo de identificar descritores padronizados, bem como sinônimos e termos alternativos relevantes para a temática do estudo.

A partir dessa etapa, foram selecionados os seguintes descritores em português e inglês: *"microbioma gastrointestinal / gastrointestinal microbiome", "óxido de trimetilamina N / trimethylamine N-oxide (TMAO)", "eixo intestino-cérebro / brain-gut axis", "fatores de risco para doenças cardíacas / heart disease risk factors"* e *"doenças cardiovasculares / cardiovascular diseases"*.

Após a definição dos termos de busca, foi elaborada a estratégia de busca utilizando os operadores booleanos "AND" e "OR", com o intuito de ampliar e refinar a recuperação dos estudos relevantes nas bases de dados. A estratégia final de busca foi estruturada da seguinte forma: ("Gastrointestinal Microbiome" OR TMAO OR "Brain-Gut Axis" OR "Trimethylamine N-oxide") AND ("Heart Disease Risk Factors" OR "Cardiovascular Diseases").

A busca dos estudos foi realizada nas bases de dados PubMed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e no Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), por serem fontes amplamente utilizadas na área da saúde e por contemplarem publicações nacionais e internacionais relevantes para a temática investigada.

A escolha dessas bases teve como objetivo ampliar a abrangência da busca, possibilitando a identificação de estudos indexados em diferentes contextos científicos e garantindo maior sensibilidade na recuperação da literatura pertinente ao tema.

Para o refinamento da busca, foram aplicados filtros específicos em cada base de dados, de acordo com os recursos disponíveis em cada plataforma, a fim de selecionar estudos mais atuais, acessíveis e pertinentes à temática investigada.

Na base PubMed, foram utilizados os filtros de publicação nos últimos 10 anos, texto completo gratuito, estudo clínico, ensaio clínico, estudo multicêntrico, estudo observacional e ensaio clínico randomizado controlado.

Na LILACS, aplicaram-se os filtros de texto completo e recorte temporal dos últimos 10 anos. No Portal de Periódicos CAPES, foram utilizados os filtros de acesso aberto, período de publicação entre 2016 e 2026 e artigos revisados por pares. A busca foi realizada e finalizada no mês de março de 2026.

Critérios de seleção

Foram incluídos estudos publicados nos últimos 10 anos, disponíveis na íntegra, nos idiomas português ou inglês, realizados com população adulta (idade superior a 18 anos) e que abordassem a associação entre o eixo microbiota–TMAO e o risco cardiovascular.

Foram excluídos estudos duplicados, publicações que não apresentavam relação direta com a temática proposta, resumos, editoriais, cartas ao editor, dissertações, teses e estudos de revisão de qualquer natureza, além daqueles que, após leitura na íntegra, não respondiam à pergunta norteadora da revisão.

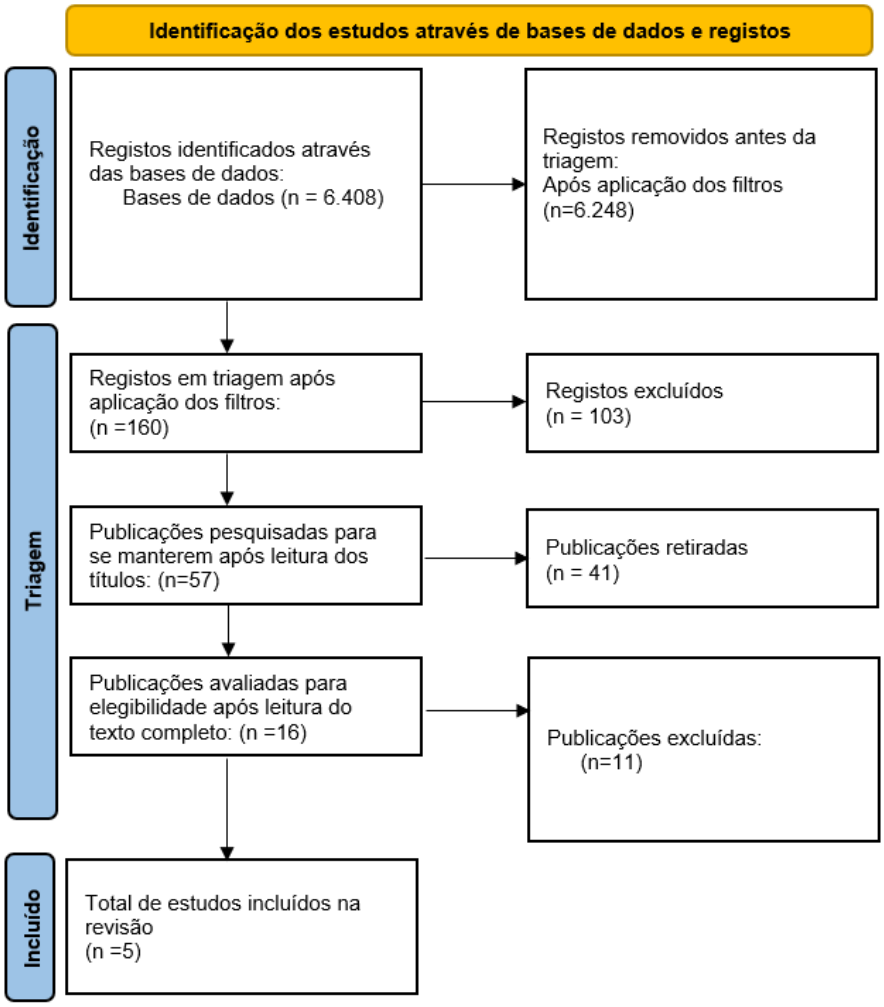
O processo de seleção dos estudos ocorreu em duas etapas. Inicialmente, foi realizada a leitura dos títulos e resumos dos artigos identificados nas bases de dados, com o objetivo de verificar sua pertinência em relação ao tema e aos critérios de elegibilidade previamente estabelecidos.

Em seguida, os estudos pré-selecionados foram submetidos à leitura na íntegra, permitindo a avaliação detalhada do conteúdo e a confirmação de sua inclusão final na revisão.

Seleção dos estudos

O processo de seleção dos estudos consistiu em algumas etapas: busca inicial, aplicação dos filtros, leitura de título e leitura do texto completo (**Figura 1**).

Figura 1 - Fluxograma PRISMA (2020) da seleção dos estudos.



Fonte: Silva LG, et al., 2026.

Extração de dados e apresentação dos resultados

Para extração dos dados foram consideradas informações sobre: autor(es); características da amostra, como faixa etária, sexo e número de participantes; desenho do estudo; tipo de intervenção e grupo comparador; instrumentos utilizados para avaliação dos desfechos; período de acompanhamento; além dos dados estatísticos relacionados ao desfecho de interesse para cada grupo intervenção e comparador.

Avaliação dos estudos incluídos

A avaliação dos estudos incluídos foi realizada com base na proposta de Souza LV, et al. (2010), que classifica as evidências científicas em níveis de acordo com o delineamento metodológico dos estudos. Dessa forma, os artigos selecionados foram analisados e categorizados conforme seu desenho de estudo, permitindo a identificação do nível de evidência apresentado por cada publicação.

RESULTADOS

O processo de identificação e seleção dos estudos seguiu etapas sequenciais de busca, aplicação de filtros e avaliação por elegibilidade nas bases PubMed, LILACS e CAPES. Inicialmente, foram encontrados 6.408 registros, os quais foram submetidos à triagem por título e resumo, seguida da leitura na íntegra dos estudos potencialmente relevantes e análise criteriosa quanto à adequação aos objetivos da pesquisa. Após a exclusão de estudos duplicados e daqueles que não atenderam aos critérios estabelecidos, cinco artigos foram selecionados para compor a presente revisão, conforme apresentado no **Quadro 2**.

Quadro 2 - Fluxograma da seleção dos artigos.

	PubMed	Lilacs	Capes
Busca inicial	1823	72	4513
Aplicação de filtros	86	70	4
Leitura do título e resumos	33	22	2
Leitura do texto completo	12	2	2
Artigos selecionados	4	1	0

Fonte: Silva LG, et al., 2026.

Os estudos incluídos nesta análise apresentam heterogeneidade quanto ao delineamento e às amostras, abrangendo desde estudos observacionais, como coorte até estudos experimentais com modelos animais e investigações em humanos. De modo geral, as pesquisas contemplam indivíduos com risco cardiovascular ou doenças cardiometabólicas, bem como modelos animais utilizados para elucidação de mecanismos fisiopatológicos, permitindo uma visão abrangente da relação entre microbiota intestinal, seus metabólitos e desfechos cardiovasculares. Os estudos possuem natureza observacional e natureza experimental, logo, são classificados em nível 2 (60%) e nível 4 (40%). (**Quadro 3**)

Quadro 3 - Caracterização dos estudos selecionados

Citação	Desenho de Estudo	Avaliação
(AMREIN M, et al., 2022)	Coorte prospectivo, de centro único ou multicêntrico, com análises funcionais e de seguimento de longo prazo.	Nível 4
(CRIMARCO A, et al., 2020)	Ensaio clínico cruzado, randomizado e unicêntrico, sem período de washout.	Nível 2
(LI XS, et al., 2018)	Estudo observacional com abordagem de descoberta e validação (caso-controle encaixado/coorte prospectiva)	Nível 4
(ZHU W, et al., 2016)	Estudo experimental (animal + humano).	Nível 2
(CHEN ML, et al., 2016)	Estudo experimental (modelo animal – camundongos C57BL/6J e ApoE−/−).	Nível 2

Nota: TMAO - Trimetilamina-N-óxido; DACf - Doença Arterial Coronariana funcionalmente.
Fonte: Silva LG, et al., 2026.

A integração dos resultados provenientes de estudos metabolômicos, ensaios clínicos, coortes observacionais evidencia um papel central, porém complexo e multifacetado, do eixo metabólico envolvendo trimetilamina N-óxido (TMAO) e seus precursores na fisiopatologia cardiovascular. Em resumo, as pesquisas contemplam a verificação da Trimetilamina N-óxido (TMAO), um metabólito dependente da microbiota intestinal, com o risco de eventos cardiovasculares, bem como estudos comparando dietas com carnes de origem vegetal e animal, verificando a elevação ou diminuição das taxas de TMAO nos pacientes ao final da análise (CRIMARCO A, et al., 2020; AMREIN M, et al., 2022; LI XS, et al., 2018; ZHU W, et al., 2016; CHEN ML, et al., 2016).

De maneira geral, os estudos analisados demonstram de forma consistente que o TMAO está associado a múltiplos processos fisiopatológicos, incluindo inflamação, aterosclerose e trombose, bem como ao aumento do risco cardiovascular. Apesar dessa convergência, observa-se variabilidade quanto aos desfechos investigados e às abordagens metodológicas, incluindo estudos focados em mecanismos biológicos e outros voltados à modulação da microbiota intestinal, evidenciando a amplitude de perspectivas presentes na literatura (ZHU W, et al., 2016; CHEN ML, et al., 2016) (**Quadro 4**).

Quadro 4 - Resultados dos artigos selecionados

Citação	Amostra	Objetivo	Resultados
(AMREIN M, et al., 2022)	Foram analisados 1.726 pacientes com suspeita de DAC.	Analise do valor sérico de TMAO e investigação da sua relação com o diagnóstico e mortalidade de DAC. Foi realizada a coleta de sangue para dosagem de TMAO, seus precursores e troponina de alta sensibilidade.	Durante cerca de 5 anos de seguimento, ocorreram 88 infartos e 223 óbitos (115 cardiovasculares). Os níveis de TMAO e de seus precursores (colina, carnitina e betaína) foram mais elevados nos pacientes com DACf, apresentando correlação positiva, porém fraca, com idade (rho de Spearman 0,25, p < 0,001) e biomarcadores cardíacos, como hs-cTnT (rho de Spearman 0,32, p < 0,001) e NT-proBNP (rho de Spearman 0,22, p < 0,001). Apesar de demonstrarem associação em análises iniciais, TMAO e precursores apresentaram baixa capacidade diagnóstica (AUC ~0,55), perdendo significância após ajustes clínicos mais robustos. Em contrapartida, mostraram relevante valor prognóstico: níveis elevados de TMAO associaram-se a maior risco de mortalidade total, cardiovascular e eventos adversos, com desempenho moderado a bom, potencializado quando combinado à função renal e marcadores cardíacos. Após ajustes completos, TMAO e carnitina mantiveram-se como preditores independentes de mortalidade cardiovascular, sendo que apenas o TMAO permaneceu associado de forma independente à mortalidade total e cardiovascular quando analisado categoricamente, consolidando seu papel como marcador prognóstico, embora com utilidade diagnóstica limitada.
(CRIMARCO A, et al., 2020)	Foram analisados 36 participantes predominantemente mulheres com idade média de 14 a 50 anos e IMC 28 ± 5 Kg/m², que consumiram por 8 semanas dietas com produtos de origem vegetal e animal em condições controladas. A dieta vegetal (≥2 porções/dia) foi comparada à animal, com manutenção dos demais hábitos, sendo avaliados parâmetros laboratoriais, antropométricos e microbiota intestinal.	Comparar o efeito do consumo de carne alternativa à base de plantas em oposição à carne animal sobre fatores de saúde. O desfecho primário foi o nível sérico de trimetilamina-N-óxido (TMAO) em jejum.	A dieta vegetal promoveu redução significativa dos níveis de TMAO (P = 0,02), com evidência de efeito dependente da ordem de intervenção, sugerindo possível impacto duradouro sobre o metabolismo ou a microbiota. Adicionalmente, houve redução significativa de colesterol LDL, o que, consequentemente, acarreta na diminuição de doenças cardiovasculares. A composição global da microbiota intestinal não se associou à dieta ou aos níveis de TMAO, indicando predominância de efeitos funcionais. Ambas as dietas apresentaram boa aceitação e mínimos efeitos gastrointestinais, reforçando que a dieta vegetal melhora marcadores cardiovasculares e reduz TMAO independentemente de mudanças estruturais da microbiota.
(LI XS, et al., 2018)	A primeira amostra utilizada na coorte de descoberta 1 foram analisados N= 49/50 casos-controles, enquanto na coorte de descoberta 2 foram avaliados N= 1.162 casos- controles. Amostras de plasma e fezes, com dados clínicos associados, foram obtidas do banco GeneBank (N > 10.000), por meio de um estudo metabolômico, composto por indivíduos submetidos à angiografia coronariana eletiva, com acompanhamento longitudinal de desfechos por 3 a 5 anos.	Identificar, por meio de metabolômica não direcionada, novos precursores do TMAO e avaliar sua associação com risco incidente de doenças cardiovasculares, com ênfase no potencial papel da trimetilisina como biomarcador prognóstico independente.	A metabolômica não direcionada identificou a trimetilisina (TML) como um metabólito plasmático associado ao risco cardiovascular, com associação consistente e independente com MACE e mortalidade em diferentes coortes (até ≈2,4 vezes para eventos e ≈3,8 vezes para morte no quartil mais alto), apresentando relação dose-dependente e efeito aditivo ao TMAO, apesar de correlação moderada entre ambos. Embora amplamente distribuída na dieta e relacionada ao metabolismo da lisina/carnitina, a TML mostrou baixa conversão em TMA/TMAO dependente da microbiota (menos eficiente que colina), não elevando TMAO nem risco trombótico em suplementação experimental, sugerindo que seu papel prognóstico envolve mecanismos parcialmente independentes do TMAO.
(ZHU W, et al., 2016)	Humanos (n > 4000) e modelos animais (camundongos).	Avaliar a relação entre TMAO, função plaquetária e risco de trombose.	O TMAO elevado está associado a maior risco de eventos trombóticos (IAM/AVC), com associação independente (HR≈1,64; p<0,001); aumenta a ativação e a adesão plaquetária dependente de estímulo (p<0,0001); promove trombose in vivo; redução do tempo de oclusão vascular em modelos animais (p<0,001); Uma dieta rica em colina aumenta TMAO e risco trombótico.
(CHEN ML, et al., 2016)	Camundongos C57BL/6J e ApoE−/− (n = 5–10 por grupo).	Avaliar o efeito do resveratrol na aterosclerose induzida por TMAO e sua relação com microbiota intestinal e metabolismo de ácidos biliares.	O Resveratrol reduziu níveis de TMAO ao inibir produção de TMA pela microbiota; Ele remodelou a microbiota (↑ Lactobacillus, Bifidobacterium, Bacteroides); Reduziu placas ateroscleróticas e colesterol; É um efeito dependente da microbiota (abolido com antibióticos).

Nota: TMAO - Trimetilamina-N-óxido; TML - Trimetilisina; TMA – Trimetilamina; MACE - eventos cardiovasculares adversos maiores; DAC- Doença Arterial Coronariana; hs-cTnT – Troponina cardíaca de alta sensibilidade; NT-proBNP – Peptídeo Natriurético tipo B N-terminal (produzida pelo coração quando está sob estresse ou sobrecarregado).
Fonte: Silva LG, et al., 2026.

DISCUSSÃO

É consolidado que a dieta tem um papel fundamental na saúde cardiovascular do indivíduo e de acordo com o que é consumido, pode influenciar em diferentes tipos de metabolização, bem como alterações na microbiota.

Dessa forma, ao consumir alimentos de origem animal, como ovos e carne vermelhas, faz com que as enzimas presentes, denominadas L-carnitina, colina sejam metabolizadas no intestino, formando a trimetilamina (TMA) e posteriormente no fígado, sofrendo, nesse último, ações de proteínas da família Flaxina Monooxigenases (FMOs), proporcionando o produto final o metabólito Trimetilamina-N-Óxido (TMAO), o qual está envolvido em riscos cardiovasculares (CANYELLES M, et al., 2018; VALDES AM, et al., 2018).

Por conseguinte, a presença do TMAO na dieta advinda de origem animal, foi demonstrada no estudo clínico randomizado, em que 36 pessoas, sendo a maioria mulheres, com faixa etária variada de 14 a 50 anos, foram submetidas a dietas à base de planta e de origem animal, variando na ordem recebida, ou seja, alguns receberam primeiro à base de planta e posteriormente a de origem animal, e outros ao contrário. Nesse estudo, foi relatado que quando os participantes receberam de origem animal primeiro, houve um aumento significativo na produção de TMAO, e, ao receber, o outro tipo de dieta, essa concentração foi reduzida ao basal, levando a conclusão de que implementar esse tipo de alimentação seria uma alternativa para os pacientes com riscos cardiovasculares, não somente por esse efeito, mas também pela redução significativa do LDL dos pacientes (CRIMARCO A, et al., 2020; LOMBARDO M, et al., 2022; SHARMA A, et al., 2024).

É importante ressaltar o papel do LDL na aterogênese, caracterizada pela formação de placas compostas por lipídios, células imunológicas e fibrose na camada íntima dos vasos sanguíneos devido a inflamação crônica por doenças, como hipertensão arterial sistêmica e diabetes. Tais doenças levam a lesão endotelial, proporcionando a entrada de LDL na íntima, ativando a resposta inflamatória que, ao ser oxidado, pode ser captado por macrófagos, formando células espumosas.

Contudo, essas sofrem apoptose, piorando a inflamação e fazendo acúmulo de células que constituem os centros necróticos cercados por fibrose. Essas placas podem evoluir para obstruções, dando origem ao infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral (AJOOLABADY A, et al., 2024).

Além disso, em um estudo observacional, foi observado a presença de outro produto metabólico associado a riscos, contudo não advindo diretamente da L-carnitina, colina e betaína, denominado Trimetilisina, envolvido no metabolismo da trimetilamina, sem aumento significativo na produção de TMAO sistêmico, como a carnitina. Ou seja, quando presente, induz fracamente a sua produção e é um marcador marcador (LI XS, et al., 2019; ZONG X, et al., 2019). Outrossim, quando ambos estiveram presentes, houve aumento de eventos cardiovasculares em 3 anos e de mortalidade em 5 anos (LI XS, et al., 2018)

Além disso, os resultados relacionaram a quantidade elevada de TMAO com maior ocorrência de eventos aterotrombóticos, visto que potencializa a resposta do ADP, que faz parte da agregação plaquetária (ZHU W, et al., 2016) e aumenta a liberação de Ca^{2+} pelas plaquetas sucessivamente, intensificando o risco trombótico do paciente (MA R, et al., 2021).

Essa hipótese é sustentada pelo desfecho dos pacientes com doença arterial coronariana relevante, acompanhados por 5 anos em um estudo de coorte, posto que 88 pessoas, sofreram de infarto agudo do miocárdio e apresentavam maiores concentrações do metabólito e de seus precursores, como a colina, L-carnitina e betaína, apresentando relação, mesmo que fraca, com marcadores cardíacos, apresentando significância estática, como a troponina de alta sensibilidade e NT-proBNP, envolvidos em doenças cardíacas como insuficiência cardíaca e síndrome coronária aguda. Contudo, no mesmo estudo foi demonstrado que o valor de TMAO, não pode predizer o diagnóstico, mas sim o prognóstico, gerando associação com a mortalidade total dos pacientes, com 223 mortes associadas (AMREIN M, et al., 2021; MASIP J, et al., 2022).

Visando identificar uma estratégia terapêutica capaz de atenuar os efeitos do TMAO, um estudo experimental realizado em camundongos investigou a ação do resveratrol (RSV), uma fitoalexina com propriedades antimicrobianas produzida por plantas como mecanismo de defesa em situações de estresse. Os resultados demonstraram que o RSV foi capaz de reduzir a síntese de TMAO por meio da remodelação

da microbiota intestinal, diminuindo a quantidade de bactérias responsáveis pela conversão de nutrientes em trimetilamina (TMA), precursor direto do TMAO. Dessa forma, houve redução da produção de TMA e, consequentemente, menor formação do metabólito final em parte dos animais avaliados.

Entretanto, o estudo também observou que o resveratrol aumentou a expressão e a atividade das enzimas da família das flavina-monooxigenases (FMOs), responsáveis pela conversão de TMA em TMAO no fígado. Assim, quando a colina foi administrada aos animais, a produção de TMAO apresentou redução, uma vez que a síntese de TMA estava inibida pela modulação da microbiota intestinal. Por outro lado, quando o próprio precursor TMA foi administrado diretamente, ocorreu aumento significativo dos níveis de TMAO, já que as enzimas FMOs estavam mais ativas. Considerando que a dieta é a principal fonte de compostos precursores da TMA, o resveratrol pode contribuir para a diminuição da formação do TMAO ao reduzir a produção inicial desse precursor pelas bactérias intestinais (JEANDET P, et al., 2017).

Ademais, o resveratrol promoveu aumento da desconjugação dos ácidos biliares por meio da ação da enzima hidrolase de sais biliares produzida pela microbiota intestinal, favorecendo maior excreção fecal desses compostos. No entanto, esse mecanismo foi reduzido quando antibióticos foram administrados, evidenciando a participação direta das bactérias intestinais nesse processo. Em condições normais, a maior perda fecal de ácidos biliares estimularia sua síntese hepática compensatória. Entretanto, observou-se que o RSV elevou tanto a quantidade de ácidos biliares presentes na vesícula biliar quanto o pool total desses compostos no organismo. Além disso, o resveratrol modulou o eixo entero-hepático FXR-FGF15, importante regulador da homeostase e da síntese hepática dos ácidos biliares. Esse efeito ocorreu por meio da redução da ativação do receptor FXR e do aumento da expressão da enzima CYP7A1, principal responsável pela conversão do colesterol em ácidos biliares. Dessa forma, houve maior utilização do colesterol endógeno circulante para a síntese desses compostos, contribuindo para redução do acúmulo lipídico e, consequentemente, para a diminuição do processo aterosclerótico (CHEN ML, et al., 2016; HU Y, et al., 2019).

Em relação as limitações do trabalho atual, foram poucos trabalhos que passaram através da seleção para a escrita dos resultados, pelo fato de não se encaixarem na metodologia proposta, evidenciando poucos estudos sobre o tema. Diante do exposto, a dieta dos pacientes com risco cardiovascular poderia ser adaptada levando em conta que os alimentos de origem animal possuem os precursores de TMAO, além de, se necessário, dosar a enzima sérica para aplicar em indivíduos específicos, instituindo um plano terapêutico individualizado. Em relação ao resveratrol, é importante a análise da sua utilidade na implementação, mas mostrou-se um forte aliado para esses candidatos, principalmente devido à redução do colesterol circulante e o seu papel na aterogênese e na dislipidemia.

Entretanto, são necessários mais estudos para o resveratrol ser validado para a prática clínica, já que seria um aliado em razão do papel no LDL na TMAO e, também para que as orientações dietéticas sejam mais individualizadas, aumentando a sobrevida desses seres humanos, resultando em avanço para a ciência.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências reunidas nesse estudo identificaram padrões de associação clínica relevante do TMAO com desfechos cardiovasculares. Elevados níveis do metabólito foram relacionados aos fatores de desenvolvimento de placas ateroscleróticas. Os níveis séricos da Trimetilamina-N-Óxido (TMAO) estavam elevados em pacientes acometidos por infarto agudo do miocárdio. Portanto, o nível plasmático do metabólito pode fornecer um marcador complementar para avaliar a evolução clínica. Os achados laboratoriais do metabólito não possuem correlação isolada com marcadores cardíacos. Ainda assim, existe envolvimento da microbiota intestinal na síntese do composto; alimentos de origem animal contêm precursores do TMAO, aumentando sua produção e influenciando negativamente a saúde cardiovascular. Com o ajuste do padrão alimentar, parece ser possível alcançar um efeito terapêutico que beneficia os pacientes com risco já estabelecido. O medicamento resveratrol (RSV) apresentou efeito inibitório sobre a formação de TMAO por remodelação da microbiota intestinal. É fundamental ampliar as evidências científicas acerca do tema, visando uma maneira alternativa de prevenir mortes precoces e reduzir o índice de mortalidade por causas cardíacas.

REFERÊNCIAS

1. AJOOLABADY A, et al. Inflammation in atherosclerosis: Pathophysiology and mechanisms. Cell Death & Disease, 2024; 15: 817.
2. AMREIN M, et al. Gut microbiota-dependent metabolite trimethylamine N-oxide (TMAO) and cardiovascular risk in patients with suspected coronary artery disease. Clinical Research in Cardiology, 2022; 111(6): 692-704.
3. CANYELLES M, et al. Gut Microbiota-Derived TMAO: A Causal Factor Promoting Atherosclerotic Cardiovascular Disease? International Journal of Molecular Sciences, 2023; 24(3): 1940.
4. CHEN ML, et al. Resveratrol attenuates trimethylamine-N-oxide (TMAO)-induced atherosclerosis by regulating TMAO synthesis and bile acid metabolism. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2016; 64(25): 5328-5336.
5. CRIMARCO A, et al. A randomized crossover trial on the effect of plant-based compared with animal-based meat on trimethylamine-N-oxide and cardiovascular disease risk factors in generally healthy adults (SWAP-MEAT). The American Journal of Clinical Nutrition, 2020; 112(5): 1188-1199.
6. GOULART ETV, et al. Microbiota intestinal como novo alvo terapêutico na cardiologia. In: Inovações cardiovasculares: pesquisa, diagnóstico e terapia. Rio de Janeiro-RJ: Editora Epitaya, 2025; 281-289.
7. GONÇALVES FM. Microbiota e doença cardiovascular. Revista Portuguesa de Hipertensão e Risco Cardiovascular, 2024; 104: 27-32.
8. HU Y, et al. Bidirectional interactions between resveratrol and gut microbiota: An insight into oxidative stress and inflammatory bowel disease therapy. BioMed Research International, 2019; 2019: 5403761.
9. JEANDET P. Structure, chemical analysis, biosynthesis, metabolism, molecular engineering, and biological functions of phytoalexins. Molecules, 2018; 23(1): 61.
10. LI XS, et al. Untargeted metabolomics identifies trimethyllysine, a TMAO-producing nutrient precursor, as a predictor of incident cardiovascular disease risk. JCI Insight, 2018; 3(6): e99096.
11. LI XS, et al. Trimethyllysine, a trimethylamine N-oxide precursor, provides prognostic value in short- and long-term outcomes in patients with acute coronary syndromes. European Heart Journal, 2019; 40(32): 2700-2709.
12. LOMBARDO M, et al. Influence of diets based on animal or plant food products on blood and urine levels of trimethylamine-N-oxide (TMAO) in humans. Current Nutrition Reports, 2022; 11(1): 56-68.
13. MA R, et al. TMAO: A potential mediator of clopidogrel resistance. Scientific Reports, 2021; 11: 6580.
14. MASIP J, et al. Acute heart failure in the 2021 ESC heart failure guidelines: A scientific statement from the Association for Acute Cardiovascular Care (ACVC) of the European Society of Cardiology. European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care, 2022; 11(2): 173-185.
15. SHARMA A, et al. Plant-based diet versus red meat diet: The finding optimal oral diet-1 randomized cross over trial (FOOD-1). Journal of the American College of Cardiology, 2024; 83(13 Suppl.).
16. SILVA LV. Investigação de genes e proteínas de bactérias da microbiota intestinal relacionados à regulação da pressão arterial em seres humanos. Dissertação (Mestrado em Biologia Celular e do Desenvolvimento) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis-SC, 2025.
17. SOUZA MT, et al. Revisão integrativa: o que é e como fazer. Einstein (São Paulo), 2010; 8(1): 102-106.
18. VALDES AM, et al. The role of the gut microbiota in nutrition and health. BMJ, 2018; 361: k2179.
19. ZHOU Y, et al. A relação causal entre microbiota intestinal e fibrilação atrial: um estudo de randomização mendeliana de duas amostras. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 2024; 121(11): e20240357.
20. ZHU W, et al. Gut microbial metabolite TMAO enhances platelet hyperreactivity and thrombosis risk. Cell, 2016; 165(1): 111-124.
21. ZONG X, et al. Trimethyllysine, a precursor of trimethylamine N-oxide, predicts the presence, severity, and prognosis of heart failure. Frontiers in Cardiovascular Medicine, 2022; 9: 907997.