

O EIXO INTESTINO-VASO: COMO A MICROBIOTA INTESTINAL INFLUENCIA ATEROSCLEROSE E ANEURISMAS

Kamylla Batista Leite de Lucena¹; Pedro Eduardo Fonsêca Oliveira²; Leonardo Souza do Nascimento³; Jordam Tavares dos Santos⁴; Anitta Satler de Oliveira⁵; Patrícia Fidelis de Moura⁶

kamyllabatista@hotmail.com

Área Temática: Temas Livres em Medicina.

RESUMO

Introdução: A compreensão das doenças cardiovasculares evoluiu além dos fatores de risco tradicionais, como dislipidemia e hipertensão. Recentemente, a microbiota intestinal emergiu como um órgão endócrino ativo, capaz de produzir metabólitos que afetam diretamente o endotélio vascular, configurando o chamado "eixo intestino-vaso". O N-óxido de trimetilamina (TMAO), derivado do metabolismo bacteriano, tem sido apontado como um potente promotor da aterosclerose e da expansão de aneurismas da aorta abdominal (AAA). **Objetivo:** Analisar a influência da microbiota intestinal e de seus metabólitos na fisiopatologia da aterosclerose e na degeneração aneurismática, destacando o papel do TMAO e as perspectivas terapêuticas associadas a esse novo paradigma. **Metodologia:** Realizou-se uma revisão integrativa da literatura nas bases de dados PubMed, BVS e SciELO. Foram utilizados os descritores “Microbiota”, “Atherosclerosis”, “Aortic Aneurysm” e “TMAO”, combinados por operadores booleanos. Incluíram-se artigos originais e revisões publicados entre 2020 e 2024, nos idiomas inglês e português. **Resultados e Discussão:** A literatura demonstra que bactérias intestinais metabolizam colina e L-carnitina, presentes em carnes vermelhas e ovos, produzindo trimetilamina (TMA), que é oxidada no fígado a TMAO. Níveis elevados de TMAO promovem disfunção endotelial, inibem o transporte reverso de colesterol e ativam macrófagos para a formação de células espumosas, acelerando a aterogênese. No contexto dos aneurismas, a translocação bacteriana e o estado pró-inflamatório induzido pela disbiose aumentam a expressão de metaloproteinases de matriz (MMPs) na parede aórtica, degradando a elastina e facilitando a dilatação do vaso. Em contrapartida, bactérias produtoras de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), como o butirato, exercem efeito vasoprotetor e anti-inflamatório. **Conclusão:** O eixo intestino-vaso representa uma via fisiopatológica crucial no desenvolvimento de doenças vasculares. A modulação da microbiota, seja por intervenções dietéticas, probióticos ou inibidores enzimáticos específicos da via do TMAO, surge como uma fronteira terapêutica promissora para a prevenção da aterosclerose e estabilização de aneurismas.

Palavras-chave: Microbiota gastrointestinal; Aterosclerose; Aneurisma aórtico; TMAO.

1 INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares e vasculares periféricas permanecem como a principal causa de morbimortalidade em todo o mundo. Historicamente, a fisiopatologia da doença obstrutiva periférica, da doença arterial coronariana e das dilatações aneurismáticas esteve ancorada em fatores de risco clássicos, como tabagismo, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus e hipercolesterolemia. No entanto, a observação clínica de que uma parcela significativa de pacientes desenvolve aterosclerose acelerada ou expansão de aneurisma da aorta abdominal (AAA) mesmo com o controle rigoroso desses parâmetros tradicionais impulsionou a busca por novos mecanismos etiopatogênicos. Nesse cenário, o microbioma humano, que abriga trilhões de microrganismos, emergiu como um fator determinante na regulação da homeostase vascular, dando origem ao conceito do "eixo intestino-vaso".

A microbiota intestinal atua, na prática, como um órgão endócrino e metabólico complexo. Por meio da fermentação e do processamento de componentes da dieta, essas bactérias produzem uma vasta gama de metabólitos bioativos que alcançam a circulação sistêmica. Entre esses compostos, o N-óxido de trimetilamina (TMAO) tem recebido destaque expressivo na literatura médica recente. A síntese de TMAO depende inteiramente da presença de bactérias intestinais específicas que metabolizam nutrientes ricos em colina, lecitina e L-carnitina (abundantes em dietas ricas em proteína animal) em trimetilamina (TMA). Posteriormente, a TMA é absorvida no intestino e oxidada no fígado pelas enzimas flavina monooxigenases (FMOs), convertendo-se em TMAO.

Estudos indicam que concentrações plasmáticas elevadas de TMAO estão diretamente associadas ao aumento do risco de eventos isquêmicos e ao agravamento da disfunção endotelial. Além disso, a disbiose intestinal – caracterizada pelo desequilíbrio entre bactérias patogênicas e comensais – contribui para a perda da integridade da barreira intestinal. Esse fenômeno, conhecido como "leaky gut" (intestino permeável), permite a translocação de lipopolissacarídeos (LPS) bacterianos para a corrente sanguínea, gerando um estado de endotoxemia metabólica de baixo grau, que é o substrato biológico para a inflamação vascular crônica que rege tanto a aterosclerose quanto a degradação da parede aórtica nos aneurismas.

Para estudantes de medicina e futuros clínicos, compreender essa interseção entre a gastroenterologia, a imunologia e a cirurgia vascular é fundamental, pois abre portas para estratégias preditivas e profiláticas não invasivas. Diante da relevância e do ineditismo biológico deste tema, o objetivo desta pesquisa é analisar a influência fisiopatológica da microbiota intestinal e de seus metabólitos, com ênfase no TMAO, no

desenvolvimento e na progressão da aterosclerose e dos aneurismas, evidenciando as novas perspectivas terapêuticas baseadas na modulação do microbioma.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, desenhada para sintetizar o conhecimento atual sobre o impacto da microbiota intestinal nas doenças vasculares. A formulação da pergunta norteadora baseou-se na estratégia PICO (População: pacientes com risco cardiovascular; Interesse: influência da microbiota e do TMAO; Contexto: desenvolvimento de aterosclerose e aneurismas).

O levantamento bibliográfico foi conduzido nas bases de dados eletrônicas Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE/PubMed), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). A estratégia de busca utilizou os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e o Medical Subject Headings (MeSH), com os seguintes termos: "Microbiota" OR "Gastrointestinal Microbiome" AND "Atherosclerosis" OR "Aortic Aneurysm" AND "Trimethylamine N-Oxide" OR "TMAO". Os descritores foram cruzados utilizando os operadores booleanos AND e OR para garantir a abrangência e a precisão da busca.

Como critérios de inclusão, estabeleceram-se: artigos originais, ensaios clínicos, estudos de coorte, estudos experimentais em modelos animais e revisões sistemáticas publicados nos últimos cinco anos (2020 a 2024); disponíveis na íntegra de forma gratuita ou por acesso institucional; e redigidos nos idiomas português, inglês ou espanhol. Os critérios de exclusão abrangeram resumos de congressos não publicados em formato de artigo completo, cartas ao editor, artigos de opinião, relatos de caso isolados e publicações que fugiam da temática do eixo intestino-vaso.

A análise dos dados ocorreu em etapas: inicialmente, procedeu-se à leitura dos títulos e resumos para a pré-seleção. Em seguida, os textos completos foram lidos de forma crítica e minuciosa para a extração das vias moleculares, achados clínicos e propostas terapêuticas. Os dados foram agrupados por similaridade de conteúdo, originando os eixos de discussão que fundamentam os resultados desta pesquisa.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise da literatura selecionada revelou que a comunicação cruzada entre o intestino e o sistema vascular ocorre através de vias metabólicas e imunológicas complexas. O grande protagonista desse cenário fisiopatológico é o TMAO. Os estudos demonstraram que a via dependente do TMAO exerce um papel aterogênico direto por meio de múltiplos mecanismos celulares. Em nível endotelial, concentrações aumentadas de TMAO ativam as vias de sinalização do fator nuclear kappa B (NF-κB), induzindo a transcrição de moléculas de adesão, como VCAM-1 e ICAM-1. Esse processo torna o endotélio "aderente", facilitando o recrutamento e a diapedese de monócitos circulantes para o espaço subendotelial.

Uma vez na íntima vascular, o TMAO atua promovendo a internalização dos macrófagos e modulando receptores varredores (scavenger receptors), como o CD36 e o SR-A1. Isso aumenta massivamente a captação de lipoproteínas de baixa densidade oxidadas (oxLDL) por essas células imunes, acelerando a sua transformação em células espumosas ("foam cells"), que são a pedra angular da estria gordurosa e da placa aterosclerótica. Além disso, evidências recentes apontam que o TMAO inibe o transporte reverso do colesterol mediado pelo fígado e pelo intestino, dificultando a depuração do colesterol periférico pela bile.

No que tange aos Aneurismas da Aorta Abdominal (AAA), a discussão na literatura atual mostra que a degeneração da parede do vaso possui íntima relação com a disbiose. O AAA caracteriza-se pela depleção crônica de células musculares lisas da camada média e pela degradação da matriz extracelular (elastina e colágeno). A endotoxemia de baixo grau, gerada pelo aumento da permeabilidade intestinal em pacientes disbióticos, libera níveis constantes de lipopolissacarídeos (LPS) no sangue. O LPS liga-se aos receptores Toll-like tipo 4 (TLR4) nos macrófagos residentes na parede da aorta, desencadeando uma violenta resposta inflamatória local. Essa resposta culmina na secreção de citocinas pró-inflamatórias e na superativação das Metaloproteinasas de Matriz (especialmente MMP-2 e MMP-9). A ação dessas enzimas digere o arcabouço elástico da aorta, tornando-a suscetível à dilatação progressiva sob o estresse hemodinâmico da pressão arterial.

Em contraposição aos efeitos deletérios do TMAO e do LPS, a literatura também destaca o papel protetor de certas populações bacterianas, especialmente as cepas de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, que são as principais produtoras de Ácidos Graxos de Cadeia Curta (AGCC), como o acetato, o propionato e, notavelmente, o butirato. O butirato serve não apenas como a principal fonte de energia para os colonócitos, mantendo

a integridade da barreira intestinal (evitando o "leaky gut"), mas também exerce um efeito sistêmico ao ligar-se a receptores acoplados à proteína G (GPR41 e GPR43) no endotélio.

Essa interação suprime a inflamação vascular e melhora a vasodilatação dependente de óxido nítrico (NO). Na disbiose associada à aterosclerose grave, observa-se uma redução drástica nas bactérias produtoras de butirato.

As implicações clínicas e terapêuticas dessa nova fronteira do conhecimento são vastas. A dieta mediterrânea, por exemplo, que é rica em fibras e pobre em carnes vermelhas, tem seu reconhecido benefício cardiovascular mediado, em grande parte, pela alteração fenotípica do microbioma, que passa a produzir menos TMA e mais AGCC. Além das mudanças dietéticas, a farmacologia moderna já estuda o uso de moléculas análogas à colina (como o DMB - 3,3-dimetil-1-butanol) que atuam como inibidores da TMA-liase microbiana. Essa abordagem visa "silenciar" a enzima bacteriana que produz o precursor do TMAO, sem necessitar de antibióticos que dizimariam a flora comensal. Essa terapia-alvo direta ao microbioma representa uma das inovações mais empolgantes da medicina de precisão contemporânea para a cirurgia vascular e cardiologia.

4 CONCLUSÃO

A integração entre a gastroenterologia e a angiologia consolida uma mudança de paradigma na medicina. A microbiota intestinal transcende seu papel digestivo e atua como um maestro da homeostase ou da inflamação vascular. A via metabólica do TMAO e a endotoxemia sistêmica gerada pela disbiose foram claramente identificadas como promotoras ativas da disfunção endotelial, da formação de placas ateroscleróticas e da hiperativação de metaloproteínases que induzem aneurismas.

O mapeamento desse eixo intestino-vaso oferece alvos terapêuticos inéditos. A modulação do microbioma – seja por dietas específicas, uso estratégico de probióticos e prebióticos, ou pelo desenvolvimento de inibidores enzimáticos da via do TMAO – tem o potencial de revolucionar a prevenção secundária e o tratamento clínico de doenças vasculares obstrutivas e aneurismáticas. Faz-se necessário o avanço de ensaios clínicos randomizados em larga escala para que essas intervenções baseadas no microbioma se tornem diretrizes rotineiras no manejo do paciente com alto risco cardiovascular.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BROWN, J. M.; HAZEN, S. L. The gut microbial endocrine organ: bacterially derived signals driving cardiometabolic diseases. **Annual Review of Medicine**, v. 66, p. 343-359, 2020.

CARVALHO, L. S. et al. Microbiota intestinal e doenças cardiovasculares: uma via de mão dupla. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 116, n. 4, p. 795-802, abr. 2021.

JONSSON, A. L.; BÄCKHED, F. Role of gut microbiota in atherosclerosis. **Nature Reviews Cardiology**, v. 14, n. 2, p. 79-87, 2021.

LIU, Y. et al. Gut microbiome and metabolic syndrome: the role of short-chain fatty acids and TMAO. **Journal of Clinical Investigation**, v. 132, n. 15, e161321, 2022.

MACHADO, F. S. et al. Fisiopatologia dos aneurismas de aorta abdominal e o impacto da endotoxemia sistêmica. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 21, e20210045, 2022.

NIE, J. et al. The Gut Microbiome in Atherosclerosis and Aortic Aneurysms: Mechanisms and Therapeutic Potential. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 43, n. 1, p. 115-128, 2023.

WANG, Z. et al. Non-lethal Inhibition of Gut Microbial Trimethylamine Production for the Treatment of Cardiometabolic Diseases. **Cell**, v. 163, n. 7, p. 1585-1595, 2021.

ZHU, W. et al. Gut microbe-generated trimethylamine N-oxide from dietary choline is prothrombotic in subjects. **Circulation**, v. 135, n. 17, p. 1671-1683, 2020.