

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA
Curso de Graduação em Nutrição**

**Influência dos Ácidos Graxos na Microbiota
Intestinal e sua relação com as Doenças
Cardiovasculares: Uma Revisão Narrativa de
Ensaio Clínicos**

Shairra Garcia Albuquerque

Trabalho apresentado à disciplina
Trabalho de Conclusão Curso II –
0060029, como requisito parcial
para a graduação no Curso de
Nutrição da FSP/USP.

Orientadora

Dra. Livia de Almeida Alvarenga

São Paulo

2024

Influência dos Ácidos Graxos na Microbiota Intestinal e sua relação com as Doenças Cardiovasculares: Uma Revisão Narrativa de Ensaaios Clínicos

Shairra Garcia Albuquerque

Trabalho apresentado à disciplina
Trabalho de Conclusão Curso II –
0060029, como requisito parcial
para a graduação no Curso de
Nutrição da FSP/USP.

Orientadora

Dra. Livia de Almeida Alvarenga

São Paulo

2024



O conteúdo deste trabalho é publicado sob a
Licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional – CC BY 4.0

Agradecimentos

A Deus, pela proteção e possibilidade de ter acessado a faculdade dos meus sonhos.

Ao meu amado pai, Marcel, que sempre representou, e o faz até atualmente, tanto incentivo, carinho, amor e dedicação em minha vida, principalmente ao meu trajeto profissional desde o princípio. Sem meu querido pai, a jornada da minha vida seria muito mais difícil, tendo em vista que ele é meu maior alicerce, além de exemplo de resiliência e fonte inesgotável de amor.

A minha avó, Ercília, que hoje está nos braços de Deus, mas que também foi uma figura ímpar em minha vida, em minha criação, e até hoje se faz presente em meu caminho das formas mais sutis e belas, me dando forças inimagináveis para continuar.

Um agradecimento especial à minha orientadora, Dra Livia de Almeida Alvarenga, que desde o início sempre se mostrou solícita, compreensiva, disposta a me auxiliar em quaisquer questões que aconteceram ao longo desta elaboração.

Aos membros da banca examinadora por me arguir.

Resumo

Albuquerque SG. Influência dos Ácidos Graxos na Microbiota Intestinal e sua relação com as Doenças Cardiovasculares: Uma Revisão Narrativa de Literatura. [Trabalho de conclusão de curso do Curso de Graduação em Nutrição]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP.

Introdução: A microbiota intestinal é caracterizada pelo conjunto de microrganismos presentes no trato gastrointestinal, incluindo bactérias, vírus, protozoários, arqueas, entre outros. O metabolismo destes organismos microscópicos em relação às fontes alimentares, a exemplo das fibras, pode resultar em produtos importantes, tais como os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC). Estes ácidos graxos são importantes para a saúde do indivíduo, e busca-se compreender sua relação benéfica ou prejudicial às doenças cardiovasculares, sendo estas, principalmente, hipertensão arterial, doença arterial coronariana, infarto agudo do miocárdio, arritmias, obstrução de artérias, acidente vascular cerebral, entre outras. **Objetivos:** O objetivo do presente estudo é discutir sobre a influência dos ácidos graxos dietéticos na microbiota intestinal no contexto das doenças cardiovasculares. **Métodos:** Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, que analisou artigos científicos através de busca bibliográfica, a qual foi realizada nas bases de dados MEDLINE/PubMed, SciELO e LILACS via BVS, com recorte temporal entre os anos de 2014 e 2024. **Resultados:** A busca nas bases de dados escolhidas resultou em 51 artigos publicados no PubMed, 2 no SciELO e 26 no LILACS, totalizando 79 estudos. Após a realização da etapa de triagem, 8 artigos foram lidos na íntegra e, assim, incluídos na revisão. Foi possível observar que tanto a modificação da qualidade e teor de ácidos graxos na dieta quanto as suplementações por meio de cápsulas levaram a modulação da microbiota intestinal, assim como alteração do perfil lipídico, pressão arterial, índices glicêmicos, e marcadores inflamatórios. No entanto, alguns estudos não observaram modificações em relação a α e β -diversidade e abundância relativa das bactérias presentes no intestino. **Conclusão:** Conclui-se que os ácidos graxos dietéticos podem modular a microbiota intestinal e alterar biomarcadores relacionados às doenças cardiovasculares por meio do eixo intestino-coração.

Palavras-chave: Doenças cardiovasculares, microbiota intestinal, ácidos graxos, PUFA, MUFA.

Lista de Figuras

Figura 1. Distribuição da microbiota intestinal normal em diferentes partes do intestino.....	11
Figura 2. Funções da microbiota intestinal.....	13
Figura 3. Fatores envolvidos na modulação da microbiota intestinal	14
Figura 4. Diferenciação das estruturas dos ácidos linoleico (ômega 6) e linolênico (ômega 3).....	17
Figura 5. Contribuições metabólicas da microbiota intestinal para a saúde e doença cardiovascular.....	20
Figura 6. Fluxograma de identificação dos artigos encontrados nas bases de dados.....	25

Lista de Tabelas

Tabela 1. Estudos sobre a influência dos ácidos graxos na microbiota intestinal e no risco cardiovascular.....	27
---	----

Lista de Abreviaturas

ADRA, receptor adrenérgico alfa;

ADRB, receptor beta adrenérgico;

AGCC, ácido graxo de cadeia curta;

BCFA, ácidos graxos de cadeia ramificada;

CLA, ácido linoleico conjugado;

DCV, doença cardiovascular;

DHA, ácido docosa-hexaenoico;

EPA, ácido eicosapentaenóico;

EPS, exopolissacarídeos;

GPR, receptor acoplado à proteína G;

GLP-1 e 2: peptídeos semelhantes ao glucagon 1 e 2;

FXR, receptor farnesol X;

LAB, bactérias do ácido láctico;

LPS, lipopolissacarídeo;

LXR, receptor X do fígado;

MUFA, ácido graxo monoinsaturado;

Olfr, receptor olfativo;

PAG, fenilacetilglutamina;

PERK, proteína quinase do retículo endoplasmático semelhante a R;

PUFA, ácido graxo poliinsaturado;

ROS, espécies reativas de oxigênio;

SFA, ácido graxo saturado

TGR, receptor acoplado à proteína G takeda;

TLR, receptor toll-like;

TMA, trimetilamina;

TMAO, N-óxido de trimetilamina;

TAAR, receptor associado a traços de amina.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
1.1 Microbiota Intestinal	10
1.2 Funções da Microbiota Intestinal	12
1.3 Fatores que Influenciam a Microbiota Intestinal	14
1.3.1 Ácidos Graxos	16
1.4 Doença Cardiovascular e Microbiota Intestinal	18
2. JUSTIFICATIVA	22
3. OBJETIVO GERAL	22
3.1. Objetivos Específicos	22
4. METODOLOGIA	23
5. RESULTADOS	24
6. DISCUSSÃO	30
7. CONCLUSÃO	32
8. REFERÊNCIAS	34

1. INTRODUÇÃO

1.1 Microbiota Intestinal

A microbiota intestinal é descrita como sendo o conjunto de microrganismos que habitam o interior dos intestinos delgado e grosso. Pela etimologia da palavra, “*micro*” (do grego, *mikrós*) refere-se ao comprimento de milésima parte de milímetro e, “*biota*” (do francês, *biote*), ao agrupamento de seres vivos (Dicionário Dicciomed, Universidade de Salamanca). Sendo assim, a microbiota intestinal humana é um ecossistema complexo, dinâmico e espacialmente heterogêneo, habitado por uma miríade de microrganismos que interagem entre si e com o hospedeiro humano, incluindo bactérias, fungos, arquea e vírus (FAN e PEDERSEN, 2021). A coleção de todos os genes dos microrganismos intestinais representa um repertório genético, que é uma ordem de grandeza superior ao do genoma humano (FAN e PEDERSEN, 2021). Como o maior micro-ecossistema do corpo humano, a microbiota intestinal é simbiótica com o hospedeiro e mantém os processos fisiológicos normais em um estado de equilíbrio dinâmico. A composição da microbiota intestinal inclui principalmente quatro categorias de filos, incluindo Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria e Actinobacteria (BRODY et al., 2020).

Os filos Firmicutes e Bacteroidetes são notadamente predominantes, em seguida dos filos Proteobacteria, Fusobacteria, Verrucomicrobia, entre outros. Para além destes, tem-se vírus, fungos, arqueias e protozoários, mas é a metabolização realizada pelas bactérias conhecidas que exerce impacto significativo na saúde do hospedeiro, e sua desregulação qualitativamente e quantitativamente pode gerar doenças ao organismo humano (ZHEN et al., 2023). Abaixo, na **Figura 1**, tem-se exemplificados alguns filos de bactérias em quantidades, a função da microbiota e a localização de bactérias aeróbias e anaeróbias ao longo do trato gastrointestinal.

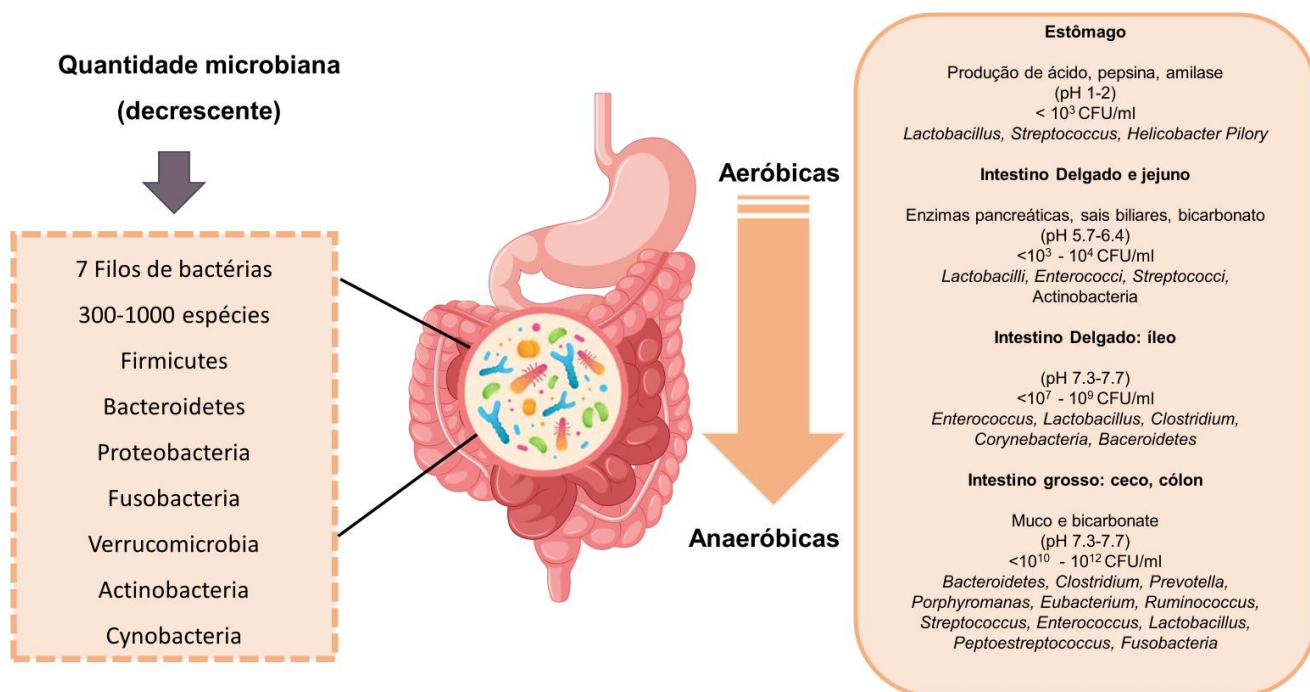


Figura 1. Distribuição da microbiota intestinal normal em diferentes partes do intestino.

Fonte: Adaptado de ADAK e KHAN (2018).

Neste contexto, o equilíbrio do ecossistema microbiano intestinal, denominado eubiose, é um fator fundamental para a manutenção da saúde do indivíduo, sendo importante para a manutenção da arquitetura do intestino, produção de metabólitos pela microbiota e funções digestivas normais. As Bifidobactérias (como *Bifidobacterium spp.*) e Firmicutes (como *Lactobacillus*), por exemplo, desempenham função de manutenção e incremento da saúde do hospedeiro (GUTIERREZ-ANGULO, et al., 2024). A exemplo disto, o sistema imunológico inato humano é capaz de reconhecer a composição bioquímica estrutural das bactérias da flora intestinal, em especial os lipídios de suas estruturas através, por exemplo, da imunoglobulina A (IgA) (BROWN et al., 2023).

Assim, um estado eubiótico é caracterizado pela predominância de espécies benéficas, pertencentes principalmente aos dois filos bacterianos Firmicutes e Bacteroidetes. Por último, embora também sejam encontradas algumas espécies potencialmente patogênicas, como algumas do filo Proteobacteria, na eubiose encontram-se em uma porcentagem baixa (IEBBA et al., 2016).

No entanto, quando há um desequilíbrio na composição da microbiota intestinal, esta é chamada de disbiose intestinal, significando um ecossistema onde as bactérias não vivem em mútua harmonia (IEBBA et al., 2016). Em uma situação

de disbiose intestinal, ocorre redução da diversidade microbiana e o crescimento de Proteobacteria, sendo que um número crescente de doenças está associado à disbiose intestinal, podendo esta contribuir tanto para o desenvolvimento quanto para o agravamento da doença em questão (IEBBA et al., 2016). A presença anormal aumentada do filo Verrucomicrobia, por exemplo, pode aumentar a permeabilidade intestinal, sendo relacionadas a intolerância alimentares secundárias. As Proteobactérias, tais como *Escherichia coli* (*E. coli*), *Pseudomonas*, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) e as Actinobactérias também podem estar em maior abundância em casos de disbiose intestinal (ZHOU et al., 2020).

1.2 Funções da Microbiota Intestinal

As bactérias da microbiota intestinal são estabelecidas na mucosa da parede intestinal e desempenham funções importantes para a imunidade do ser humano, tanto referente a doenças intestinais como para o funcionamento sistêmico do organismo, tendo em vista os produtos advindos do metabolismo de compostos durante a digestão no trato gastrointestinal. Estes produtos, também conhecidos como metabólitos, advêm de alguns processos importantes, tais como a fermentação de fibras alimentares e fermentação de ácido láctico, gerando a produção de peptídeos antimicrobianos (como bacteriocinas), ácidos orgânicos, ácidos graxos, entre outros (MATHUR et al., 2020).

Os organismos fermentadores de ácido láctico – também conhecidos como bactérias do ácido láctico (LAB) e leveduras – podem englobar bactérias do gênero *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Lactococcus*, *Lactobacillus* e *Pediococcus*, e alguns metabólitos produzidos após a fermentação do ácido láctico são importantes à saúde do hospedeiro, tais como ácidos orgânicos, aminoácidos, vitaminas, exopolissacarídeos, moléculas neuroativas e até mesmo bacteriocinas (TANG et al., 2023).

Através da fermentação de fibras alimentares insolúveis – devido à sua resistência perante a digestão do intestino delgado, onde as fibras solúveis são digeridas –, tem-se a formação de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), como o acetato, butirato, propionato e outros (SIMPSON e CAMPBELL, 2015). Estes metabólitos são gerados pelo metabolismo de bactérias degradadoras primárias e secundárias (CRONIN et al., 2021). Os AGCC são importantes para as células

epiteliais do intestino, para a imunidade inata e para a geração de células T, e também têm a função de ativação de receptores de superfície celular (MYUNGHOON et al., 2016).

Enquanto isso, os exopolissacarídeos (EPS), de origem microbiana, são produzidos pela fermentação realizada pelas bactérias *Lactobacillus acidophilus* e *Lactobacillus casei* (SCHIAVÃO-SOUZA et al., 2007), e possuem propriedades antioxidantes à saúde humana, podendo inibir células tumorais no câncer de cólon (VENKATARAMAN et al., 2016).

A mucosa intestinal é composta por células epiteliais intestinais e o microbioma presente, garantindo que substâncias e agentes patogênicos não adentrem o ambiente interno da circulação sanguínea, e compõe um sistema dinâmico, sendo denominada de barreira intestinal (DI VICENZO et al., 2023). A ruptura desta barreira pode ocorrer devido a estresse oxidativo, infecções bacterianas e exposição ao álcool e é caracterizada pelo aumento da permeabilidade intestinal, podendo facilitar a passagem de compostos prejudiciais à saúde, produtos da digestão, para a circulação sistêmica (DI VICENZO et al., 2023).

Na **Figura 2**, evidencia-se três principais eixos de funções da microbiota intestinal, desempenhando proteção, impactos metabólicos e estruturação intestinal.

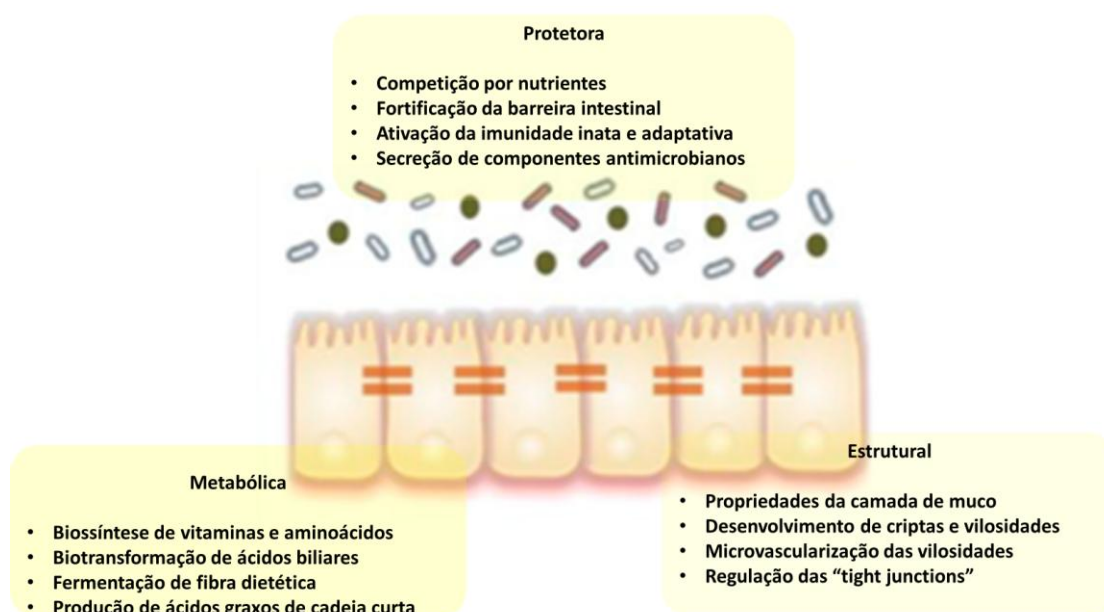


Figura 2. Funções da microbiota intestinal. Fonte: Adaptado de ADAK e KHAN (2018).

1.3 Fatores que influenciam a Microbiota Intestinal

Fatores importantes na modulação da microbiota intestinal humana são a idade, o sexo biológico, a genética, os hábitos alimentares, prática de atividade física, utilização de antibióticos e consumo de álcool. Além de tais fatores, também notam-se influências como o tipo de parto ao nascer (cesárea ou vaginal), aleitamento (materno ou fórmula) e tabagismo. Sobre este último, evidências até o ano de 2021 foram analisadas e constataram uma menor diversidade microbiana em indivíduos fumantes em relação a não fumantes, além de maior quantidade da bactéria *Prevotella spp.*, relacionada com infecções oportunistas da cavidade intestinal (ANTINOZZI et al., 2022). Na **Figura 3** estão esquematizados alguns importantes fatores que modulam a microbiota intestinal de cada indivíduo, detalhados ao longo deste tópico.

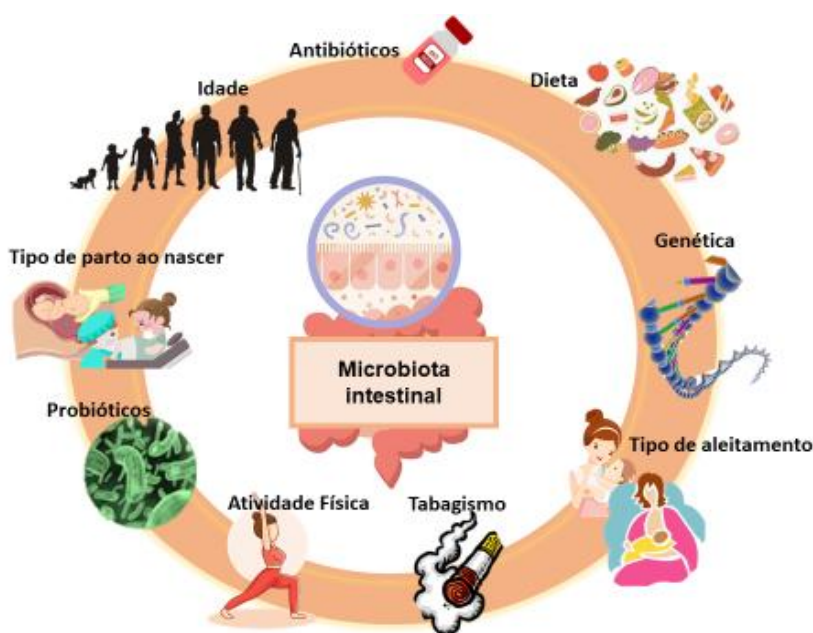


Figura 3. Fatores envolvidos na modulação da microbiota intestinal. Adaptado de HASAN & YANG, 2016.

A genética determina o padrão de colonização, através dos sítios de adesão na mucosa intestinal. O controle da colonização está relacionado à disponibilidade e qualidade dos sítios de adesão na mucosa intestinal, e possivelmente, o padrão destes locais de adesão é geneticamente determinado (TOIVANEN et al., 2001; PARKS et al., 2013). É sabido que, nos seres humanos, as comunidades bacterianas

são mais semelhantes entre membros da mesma família do que entre indivíduos sem parentesco (ICAZA-CHÁVEZ et al., 2013).

Enquanto isso, o tipo de parto (vaginal ou cesariana) e o tipo de alimento que a criança recebe (leite materno ou fórmula) são determinantes na formação da microbiota (ICAZA-CHÁVEZ et al., 2013). A microbiota da criança nascida por parto normal é composta, inicialmente, da microbiota do trato gastrointestinal materno e, mais tarde, pelas bactérias presentes nos alimentos e no meio ambiente. Na criança que nasce de parto cesáreo, não há participação da microbiota materna e o meio ambiente é a fonte inicial de contaminação. Além disso, na microbiota das crianças em aleitamento materno há grande predomínio das bifidobactérias, havendo pequena quantidade de espécies bacterianas potencialmente patogênicas (TSABOURI et al., 2013; POWER et al., 2013).

Paralelamente, a fórmula infantil pode ser utilizada em casos de dificuldade de amamentação exclusiva, opção voluntária ou indicação médica para o uso, e ocorre de modo suplementar ao aleitamento materno. São observadas diferenças na composição da microbiota intestinal de lactentes com aleitamento materno e com fórmula infantil, como uma maior abundância de bactérias do gênero *Atopobium* nos consumidores de fórmula (BEZIRTZOGLU et al., 2011).

A microbiota intestinal não é estável e sofre alterações em sua composição ao longo da vida. O processo de colonização tem início no nascimento e continua até a idade adulta. Tradicionalmente tem sido dito que entre um e dois anos de idade a microbiota intestinal começa a assemelhar-se a de um adulto, dominada pelos filos Firmicutes e Bacteroidetes (PALMER et al., 2007). E em idosos, a composição da microbiota intestinal é distinta de adultos jovens e possui menor estabilidade, sendo caracterizada pela diminuição de mucina, resultando em uma camada mais fina e descontínua de muco intestinal (ELDERMAN et al., 2017).

Também é sabido que o consumo elevado de proteínas animais, durante os ciclos de vida, aumenta os níveis sanguíneos de colina e L-carnitina, favorecendo a formação de toxinas urêmicas, o que ocorre inversamente em dietas veganas e vegetarianas em comparação a população microbiana intestinal entre chineses e indianos, estes últimos ao consumirem mais fontes alimentares vegetais, obtiveram maiores quantidades de bactérias do filo Bacteroidetes, o que influencia

positivamente no armazenamento de glicogênio e metabolismo da glicose. Além disso, um consumo alimentar rico em carne bovina, ovos, carne suína e aves influencia na redução de produção de ácidos graxos de cadeia curta por parte da microbiota intestinal, diminuição da quantidade de bactérias sacarolíticas, aumento da fermentação de proteínas e aumento de produção de toxinas urêmicas (ALVARENGA et al., 2024).

Outro fator importante é a ingestão de medicamentos antibióticos, que gera impactos na microbiota intestinal tais como a diminuição da densidade e diversidade de microrganismos, reduzindo a sinalização das bactérias eubióticas para a mucosa intestinal e consequentemente afetando na imunidade homeostática (BECATTINI et al., 2016).

Em contrapartida, os ácidos graxos dietéticos – ingeridos na alimentação através de gorduras mono e poliinsaturadas – oferecem benefícios à comunidade microbiana intestinal, podendo atuar como fator de favorecimento à diversidade de microrganismos eubióticos tendo em vista seu fornecimento, através do metabolismo intestinal, de substrato para o metabolismo microbiano (MIYAMOTO et al., 2019). Nesse contexto, a população microbiana intestinal exerce função primordial na síntese e metabolização dos ácidos graxos metabólitos e dietéticos, além de outros componentes, e em um estado eubiótico (ou seja, de equilíbrio harmônico para as espécies envolvidas), há uma funcionalidade para o sistema imunológico humano (ALVARENGA et al., 2024).

1.3.1 Ácidos Graxos dietéticos

Os ácidos graxos compreendem uma porção da estrutura dos lipídios composta por ácidos carboxílicos com cadeias de hidrocarbonetos. De acordo com suas estruturas, os ácidos graxos podem ser classificados como saturados, monoinsaturados e poliinsaturados, e diferenciam-se conforme a posição e quantidade de suas insaturações (ALMEIDA et al., 2024).

Para o ser humano, estes ácidos graxos poliinsaturados, que podem ser classificados como ômega-3 ou ômega-6 (**Figura 4**), são considerados essenciais, ou seja, não são sintetizados originalmente no organismo, sendo necessária a ingestão. No organismo humano, os ácidos graxos ômega-3 exercem função importante para o cérebro e a retina (DE CARVALHO E CARAMUJO, 2018), além do ácido docosa-

hexaenoico (DHA) relacionar-se com a ação anti-inflamatória (Marcheselli et al., 2003).

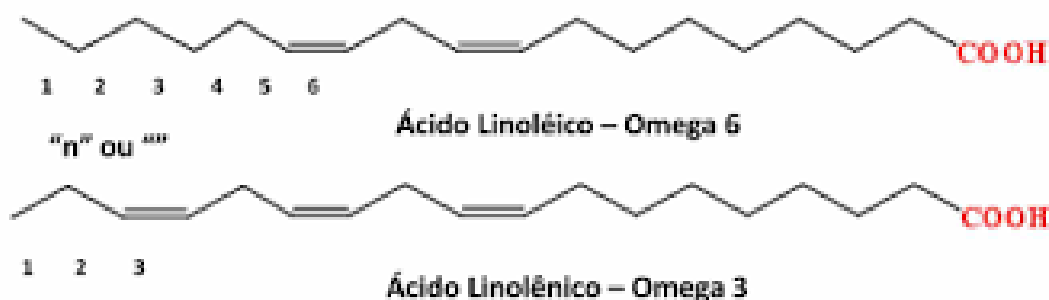


Figura 4. Diferenciação das estruturas dos ácidos linoleico (ômega 6) e linolênico (ômega 3). Adaptado de Aguiar Neto, 2018.

Existe uma relação denominada proporção de ômega-3/ômega-6, que é sugerida por alguns estudos e que, teoricamente, o consumo deveria respeitar proporção 1:1 mas, contemporaneamente – devido ao alto consumo global e desenfreado de industrializados e fast-food –, há uma proporção 1:20. O alto consumo de ácido araquidônico, este um ômega-6, gera impactos negativos à saúde imunológica e cerebral (KOUSPAROU et al., 2023).

Estudos de Ramos-Romero et al. (2017) demonstraram uma relação entre o consumo de ácido graxo ômega-3 e efeitos anti-obesogênicos (em ambiente pró-inflamatório e em indivíduos não eutróficos), além de uma redução na inflamação de baixo grau relacionada à obesidade (Flock, 2013).

Os principais ácidos graxos presentes na alimentação e suplementação humana são o ácido linolênico, ácido linoleico e ácido oleico, e podem, neste último contexto, oferecer benefícios à saúde quando administrados corretamente. O ácido oleico (OA), presente no azeite de oliva em quantidade significativa, é um ácido graxo monoinsaturado ômega-9. É componente, inclusive, das membranas celulares e na alimentação humana foi reconhecido como uma biomolécula nutracêutica eficaz, estudos observaram uma diminuição de OA no cérebro de pessoas depressivas e com doença de Alzheimer (SANTA-MARÍA et al. 2023). Ácido nervônico, também ômega-9, associa-se com a biossíntese de mielina (DELGADO et al., 2017).

Enquanto isso, na classificação de ácido graxo ômega-6, tem-se o ácido linoleico e o ácido linoleico conjugado (CLA), este último que compreende isômeros do ácido linoleico de posição e geométricos. Um estudo de Hamilton e Klett (2021) estabelece uma relação entre consumo dietético de ácido linoleico e seu impacto relativo na sensibilidade e secreção da insulina, mas o estudo também ressalta que os impactos deste consumo são diferentes em cada indivíduo, tendo em vista os fatores genéticos, metabólicos e outras variáveis.

O ácido alfa-linolênico, um ácido graxo ômega-3, é convertido em DHA e, posteriormente, é transportado para o sangue ligado à albumina sérica. O DHA pode ser originado no organismo através do fígado (DE CARVALHO E CARAMUJO, 2018). O ácido eicosapentaenóico (EPA), também classificado como ômega-3, é encontrado em altas concentrações (0,7%) na gema de ovo (KOUSPAROU et al., 2023). O ácido alfa-linolênico, por exemplo, está presente nas espécies vegetais hortaliças com folhas verde-escuras (Martin et al., 2006).

As fontes alimentares mais conhecidas de ômega-3 são os peixes oleosos de água fria (KOUSPAROU et al., 2023), e um estudo de Scherr et al. (2014) que comparou as diferentes concentrações deste ácido graxo poliinsaturado e do ômega-6 entre esses animais evidencia que a pescadinha apresenta maior concentração tecidual do ômega-3.

Estudos epidemiológicos apontam que a dieta mediterrânea – conhecida pela utilização de azeite de oliva, consumo de peixes, cereais, frutas, verduras, legumes, ovos, baixo consumo de carne vermelha e açúcares – oferece um perfil de gorduras mono e poliinsaturadas ao consumidor, influenciando positivamente nos benefícios cardiovasculares (ESTRUCH e CAMAFORT, 2015). Em contrapartida, a alimentação ocidental possui índice elevado do consumo de ácidos graxos ômega-6, e baixo consumo de ômega-3 – ou seja, a proporção de ômega-6/ômega-3 está elevada –, havendo relação direta na patogênese de doenças cardiovasculares (SIMOPOULOS, 2009).

1.4 Doença cardiovascular e microbiota intestinal

A complexidade dos estudos sobre o eixo intestino-corção vem sendo amplamente explorada nos últimos anos, com evidências científicas importantes sendo produzidas. As doenças cardiovasculares (DCV) afetam o aparelho circulatório

de grande parte da população mundial e, no Brasil, são líderes de mortalidade segundo dados do ano de 2021 publicados pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC). Estas doenças podem ser classificadas como aterosclerose, hipertensão e insuficiência cardíaca (RASHID et al., 2023) e são conhecidos alguns fatores de risco importantes para seu desenvolvimento ou agravamento, tais como dislipidemia, hipertensão, obesidade, sedentarismo, diabetes, tabagismo e histórico familiar de DCV (PRECOMA et al, 2019). Com este cenário, estudos que relacionam a microbiota intestinal e seu impacto benéfico ou maléfico na proteção contra DCV têm sido amplamente explorados nas últimas décadas (WANG e ZHAO, 2018; VERHAAR et al., 2020; ZHEN et al., 2023).

Segundo o estudo de Yang et al. (2015), a diversidade da população microbiana em indivíduos hipertensos foi observada alterada em relação a indivíduos normotensos, com uma diminuição de fermentadores dos AGCC acetato e butirato e, para além disso, as Bifidobactérias foram diminuídas na hipertensão e caracterizaram um contexto de disbiose. Os AGCC, produtos do metabolismo bacteriano intestinal, possuem papel significativo na regulação direta da pressão arterial – e sendo conhecido que a hipertensão arterial é o fator de risco modificável mais importante para as doenças cardiovasculares (VERHAAR et al., 2020), tem-se uma relação importante. Outro estudo também mostrou aumento da abundância da razão *Firmicutes/Bacteroides*, que estaria envolvida na infusão de Angiotensina II/ N-óxido de trimetilamina (TMAO) associada ao aumento da pressão arterial (TANG et al., 2017).

A imagem abaixo (**Figura 5**) evidencia, de forma ilustrada, as contribuições metabólicas da microbiota intestinal para a saúde e doença cardiovascular, com efeitos independentes do metabolismo microbiano – que ocorrem através da permeabilidade intestinal aumentada – e efeitos dependentes do metabolismo microbiano, como a formação de AGCC, ácidos biliares secundários e a trimetilamina (TMA).

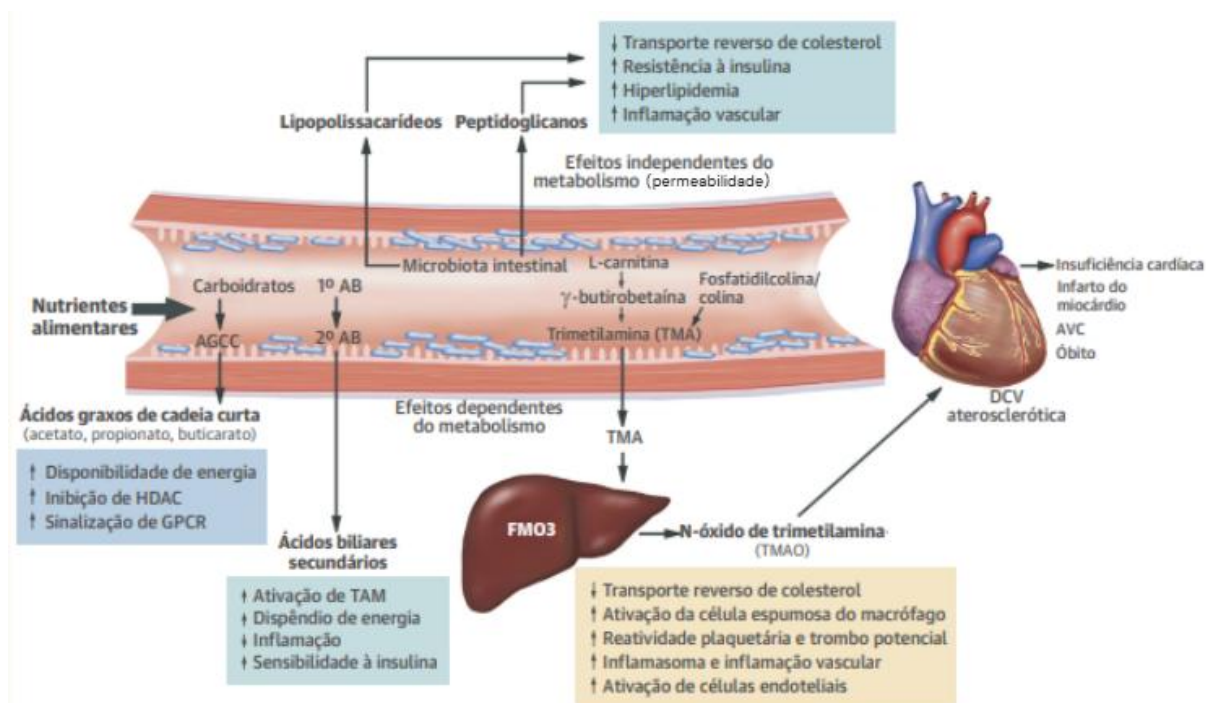


Figura 5. Contribuições metabólicas da microbiota intestinal para a saúde e doença cardiovascular. Fonte: Adaptado de W.H. Tang et al., 2019. Journal of the American College of Cardiology.

O TMAO se origina a partir da trimetilamina (TMA), um metabólito tóxico produzido pela microbiota intestinal por meio do metabolismo bacteriano de aminas quaternárias como betaína, L-carnitina e fosfatidilcolina. Após a absorção, o TMA é convertido em TMAO pelas enzimas flavina monooxigenase do fígado, e então os níveis séricos de TMAO são aumentados (ZHEN et al., 2023). Níveis elevados de TMAO no sangue foram associados a desfechos cardiovasculares adversos em estudos clínicos, já que o mesmo favorece a formação de trombos, a inflamação vascular, a insuficiência cardíaca e formação de placas ateroscleróticas, ou seja, a aterosclerose (WITKOWSKI et al., 2020).

Além disso, uma revisão da literatura demonstrou que pacientes com aterosclerose coronária têm uma abundância aumentada de *Streptococcus*, *Roche*; *Ruminococcus*; *Clostridium*, o que está relacionado à gravidade da doença (QIAN et al., 2022). Essas bactérias estariam envolvidas na perturbação da atividade metabólica do ácido biliar, promovendo um estado inflamatório ao desencadear as redes de sinalização do receptor farnesoide X (FXR) em enterócitos e adipócitos, levando assim à progressão da aterosclerose coronária (WITKOWSKI et al., 2020;

QIAN et al., 2022). Também foi constatado que na aterosclerose há aumento da abundância de *Lactobacillus* e diminuição de *Roseburia*, o que culmina em maior produção de TMAO (TANG et al., 2017).

Na insuficiência cardíaca, foi demonstrada uma abundância aumentada de *Candida*; e uma abundância diminuída de *Faecalibacterium* no intestino, o que implicaria em aumento da resposta inflamatória, devido ao aumento da translocação bacteriana para a circulação sanguínea e aumento da endotoxina circulante (QIAN et al., 2022). Além disso, o próprio débito cardíaco reduzido e o aumento da congestão sistêmica podem causar isquemia e edema da mucosa intestinal, agravando a situação anterior e levando à insuficiência cardíaca (QIAN et al., 2022). O aumento da abundância de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia* e *Streptococcus viridans* também pode ser observado na insuficiência cardíaca, associado ao aumento da concentração sérica de TMAO por meio da maior permeabilidade intestinal (TANG et al., 2017). O aumento de TMAO na circulação estaria envolvido na remodelação do ventrículo direito por meio de processos inflamatórios, levando a um mau prognóstico para o paciente (TANG et al., 2017). Em um estudo conduzido na Itália e publicado no JACC Heart Failure, também foram comparadas a microbiota intestinal de pacientes com insuficiência cardíaca crônica e saudáveis, sendo que os primeiros possuíam maior quantidade de bactérias patogênicas das espécies *Campylobacter*, *Shigella*, *Salmonella* e *Yersinia* com diferenciações de fungos em comparação aos indivíduos saudáveis (LIM, G., Nat Rev Cardiol, 2016).

Por fim, no contexto de disbiose intestinal é notável a produção de toxinas inflamatórias, tais como o TMAO, como já citado, e lipopolissacarídeos (LPS). Tais toxinas são significativamente inflamatórias, sendo translocadas para a circulação sistêmica, no contexto de permeabilidade intestinal aumentada e também contribuindo para o aumento do risco de DCV (WANG e ZHAO, 2018; VERHAAR et al., 2020; ALVARENGA et al., 2024). O LPS originário de bactérias Gram-negativas, pode entrar na circulação do hospedeiro, sendo então reconhecido principalmente pelo receptor Toll-like na superfície das células imunes (HUG et al., 2018). Este fato induz então a liberação de citocinas pró-inflamatórias que levam a um estado pró-inflamatório no hospedeiro (HUG et al., 2018). Foi evidenciado, deste contexto, que as concentrações circulantes de LPS foram preditoras de eventos cardíacos adversos

importantes em uma coorte de pacientes com fibrilação atrial, o que sugere que a translocação de LPS pode levar às complicações de DCV (PASTORI et al, 2017).

2. Justificativa

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), em especial as DCV, afetam a população mundial em larga escala e sua epidemiologia aponta um aumento de casos nos últimos anos e tendência de continuidade deste cenário. Com isso, a ciência tem se debruçado no avanço da prevenção e tratamentos voltados a este contexto, sendo a microbiota intestinal um campo de estudo rico para novos avanços.

A população microbiana intestinal – bactérias, vírus, protozoários, fungos e arqueias –, possui atividade metabólica que oferece metabólitos importantes à saúde cardiovascular, sendo que a dieta é um dos fatores principais relacionados à modulação da microbiota intestinal.

Nesse contexto, a atuação dos ácidos graxos na saúde cardiovascular é um campo de pesquisa clássico, sendo que estudos sobre o papel desses ácidos graxos na saúde intestinal estão em desenvolvimento, sendo um campo ainda mais rico para exploração científica. Assim, esta revisão bibliográfica visa relacionar os ácidos graxos consumidos via alimentação e seu impacto na composição da microbiota intestinal associada às DCV. Acredita-se que esta exploração seja importante tanto para o campo acadêmico quanto para a área clínica da nutrição, auxiliando assim na prevenção e tratamento das DCV por meio de estratégias nutricionais eficazes.

3. Objetivo Geral

Discutir sobre a influência dos ácidos graxos dietéticos na microbiota intestinal no contexto das doenças cardiovasculares.

3.1 Objetivos Específicos

- Descrever sobre a influência da qualidade dos ácidos graxos provenientes da dieta na microbiota intestinal no contexto das doenças cardiovasculares;

- Descrever sobre a influência da quantidade de ácidos graxos provenientes da dieta na microbiota intestinal no contexto das doenças cardiovasculares;
- Descrever os mecanismos de proteção e degradação do ecossistema microbiano intestinal dos ácidos graxos consumidos na dieta e sua relação com o desenvolvimento ou proteção sobre as doenças cardiovasculares.

4. Metodologia

Trata-se de um estudo de revisão de literatura, desenvolvida a partir de seis etapas: 1) identificação do tema e questão de pesquisa; 2) criação de critérios de inclusão e exclusão; 3) definição das informações a serem extraídas dos estudos; 4) avaliação dos estudos incluídos; 5) interpretação dos resultados e 6) síntese do conhecimento.

Primeiramente definiu-se a questão de pesquisa – como os ácidos graxos influenciam na microbiota e, conseqüentemente, os impactos cardiovasculares – e, em seguida, foram criados critérios para utilização dos artigos. Os critérios de inclusão definidos foram estudos publicados na forma de artigos científicos eletrônicos, disponíveis na íntegra, que englobam estudos clínicos controlados, randomizados (ECR) ou não, nos idiomas português e inglês. O recorte temporal abrange publicações indexadas nos últimos 10 anos, no período entre 2014 e agosto de 2024, com o objetivo de evidenciar as publicações mais recentes sobre o tema proposto. Enquanto os critérios de exclusão compreendem artigos de revisão, duplicados, que não estavam disponíveis por completo ou que não atendiam ao objetivo desta revisão.

A partir deste processo, foi realizada a busca nas bases de dados MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*) via PubMed (*National Library of Medicine*), SciELO (*Scientific Electronic Library Online*) e LILACS (*Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*) via BVS (*Biblioteca Virtual em Saúde*). Os vocabulários controlados e não controlados utilizados na estratégia de busca foram consultados através das plataformas MeSH (*Medical Subject Headings*) e DeCS (*Descritores em Ciências da Saúde*), sendo eles: “Doenças cardiovasculares”, “microbiota intestinal”, “ácidos graxos”, “ômega 3”, “ômega 6”, “PUFA” e “MUFA”; e em inglês “Cardiovascular diseases”, “gut microbiota”, “fatty acids”, “omega 3”, “omega 6”,

“PUFA” and “MUFA”. Os descritores foram associados através dos operadores OR e AND. Esta estratégia foi adaptada para cada base de dados.

Os artigos foram triados primeiramente pela leitura do título e resumo. À medida que se enquadravam nos critérios de inclusão e exclusão, era realizada a sua leitura completa. As principais informações dos artigos foram extraídas e organizadas em tabela criada com os seguintes dados: nome do primeiro autor, ano de publicação, tamanho da amostra, tipo de intervenção, tempo de intervenção e principais resultados. Em seguida, realizou-se uma avaliação crítica dos estudos quanto aos objetivos determinados nesta pesquisa, interpretação das evidências encontradas frente ao referencial teórico e, por fim, a revisão foi relatada de forma discorrida por meio de uma síntese do conhecimento e apresentação de tabelas.

5. Resultados

A busca nas bases de dados escolhidas resultou em 51 artigos publicados no PubMed, 2 no SciELO e 26 no LILACS, totalizando 79 estudos. Após a realização da etapa de triagem, 8 artigos foram lidos na íntegra e, assim, incluídos na revisão. A **figura 5** mostra os detalhes da seleção das publicações.

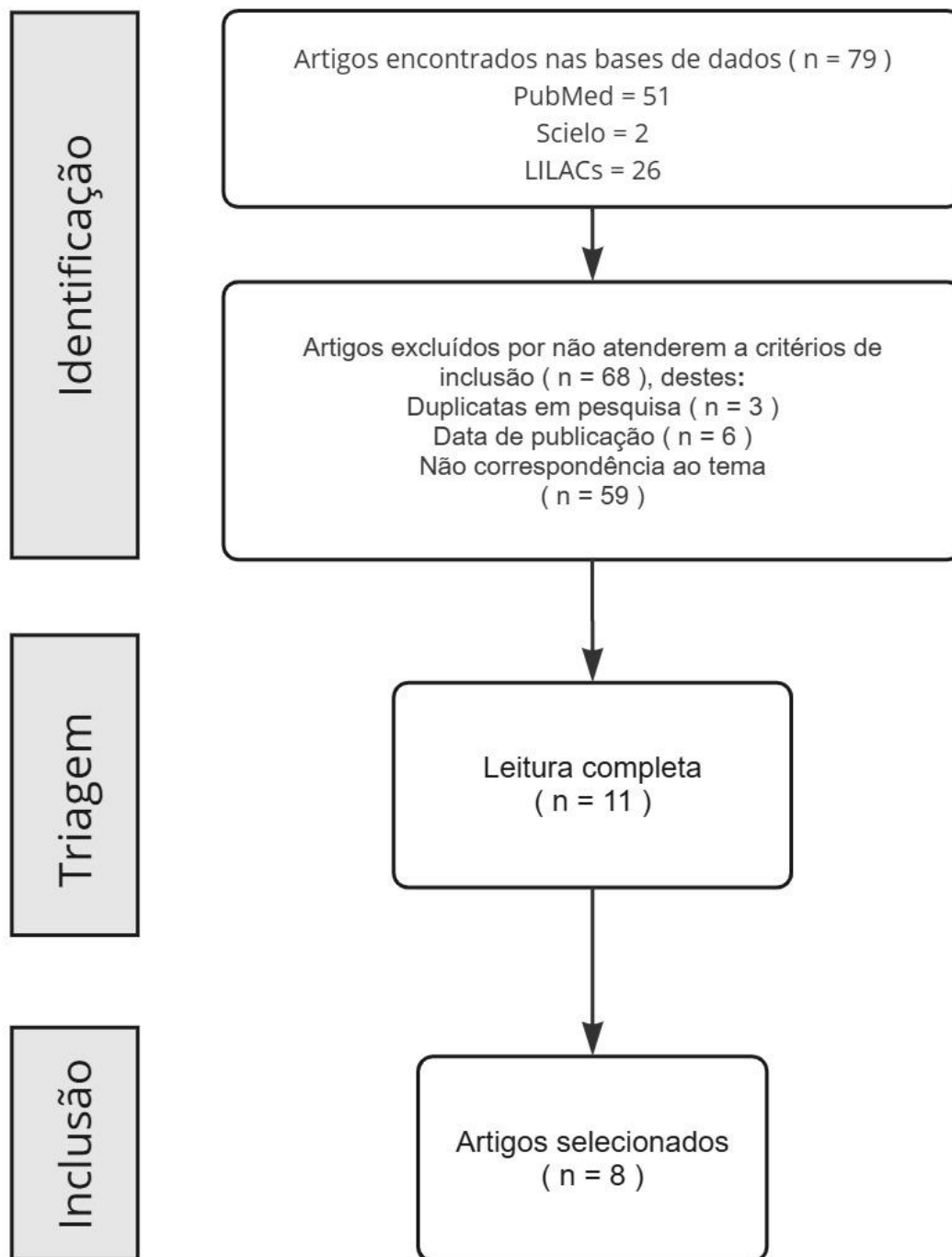


Figura 6. Fluxograma de identificação dos artigos encontrados nas bases de dados.

Foram encontrados artigos de regiões distintas do mundo, sendo Estados Unidos ($n = 1$), Reino Unido ($n = 1$), Itália ($n = 1$), Espanha ($n = 1$), Alemanha ($n = 1$), China ($n = 1$) e Noruega ($n = 2$). Os estudos foram divididos entre ensaio clínico controlado, duplo-cego (COMPANY et al., 2022; ROESSLER et al., 2024),

randomizados com período crossover (TINDALL et al., 2019) e estudo clínico não controlado (VIJAY et al., 2020).

Quanto ao número amostral, este variou entre 17 (TELLE-HANSEN et al., 2022) e 484 indivíduos (AWOYEMI et al., 2019), sendo que as populações estudadas envolveram adultos saudáveis (VIJAY et al., 2020; WAN et al., 2019; H. TELLE-HANSEN et al., 2022); com sobrepeso ou obesidade (TINDALL et al., 2019; COMPANYS et al., 2022); com colesterol sérico elevado (ROESSLER et al., 2024); e com alto risco cardiovascular (VETRANI et al., 2020). Por fim, somente um único estudo avaliou idosos com alto risco cardiovascular (AWOYEMI et al., 2019).

A intervenção dietética se deu por duas maneiras, a primeira foi por meio de modificação dos teores e qualidade de ácidos graxos na dieta (TINDALL et al., 2019; WAN et al., 2019; VETRANI et al., 2020; H. TELLE-HANSEN et al., 2022; COMPANYS et al., 2022); e o segundo modo de intervenção foi por meio de suplementação em cápsula de propionato (ROESSLER et al., 2024) e ômega-3 (AWOYEMI et al., 2019; VIJAY et al., 2020). O único estudo que investigou a suplementação de ômega-3 juntamente com a intervenção nutricional foi de Awoyemi et al. (2019). Em relação ao período total dos estudos, foi observada grande variedade temporal, entre três dias a trinta e seis meses.

Em relação aos resultados obtidos, foi possível observar que tanto a modificação da qualidade e teor de ácidos graxos na dieta quanto as suplementações por meio de cápsulas levaram a modulação da microbiota intestinal, assim como alteração do perfil lipídico, pressão arterial, índices glicêmicos, e marcadores inflamatórios. No entanto, alguns estudos não observaram modificações em relação a α e β -diversidade e abundância relativa das bactérias presentes no intestino. Na **Tabela 1** estão expostos mais detalhadamente os estudos sobre a influência dos ácidos graxos na microbiota intestinal e no risco cardiovascular.

Tabela 1. Estudos em humanos sobre a Influência dos Ácidos Graxos na Microbiota Intestinal e no Risco Cardiovascular.

Referência	Tipo de estudo	Tamanho da amostra	Intervenção	Período	Resultados
Tindall <i>et al.</i> , 2019	Estudo clínico controlado e randomizado com período crossover	42 adultos com sobrepeso e obesidade	Dieta de entrada: Dieta ocidental padrão Intervenções: Dieta de nozes, dieta de ácidos graxos de nozes (dieta de ácido oleico)	Dieta de entrada: 2 semanas Intervenções: 6 semanas (com período washout* entre cada dieta) *Período de washout inespecífico	<p>↔ α e β-diversidade</p> <p>↔ Abundância relativa de Bacteroidetes, Firmicutes ou Proteobacteria</p> <p>Dieta de nozes vs Dieta ocidental padrão</p> <p>↑ <i>Eubacterium eligens</i> (Bacilota), <i>Lachnospiraceae</i>UCG001 e <i>Lachnospiraceae</i> UCG004</p> <p>Dieta de ácido oleico vs Dieta ocidental padrão</p> <p>↑ <i>Roseburia</i> e <i>Eubacterium eligens</i></p> <p>Dieta de ácido oleico vs Dieta ocidental padrão</p> <p>↑ <i>Clostridiales</i>vadinBB60group</p> <p>Dieta de nozes vs Dieta de ácido oleico</p> <p>↑ <i>Roseburia</i>, <i>Defluviitaleaceae</i>UCG_011 <i>Defluviitaleaceae</i>, <i>Ruminiclostridium</i>, <i>Clostridiales</i>vainBB60group</p> <p>Dieta de nozes vs Dieta de ácido oleico</p> <p>↑ <i>Faecalibacterium</i>, <i>Angelakisella</i>, <i>Gordonibacter</i></p> <p>↑ Abundância relativa de <i>Eubacterium eligens</i> e <i>Lachnospiraceae</i> na dieta de nozes foi inversamente associada com a MAP braquial, PA diastólica central e MAP central</p> <p>↑ Abundância relativa de <i>Lachnospiraceae</i> na dieta com nozes foi inversamente associada com CT, não-HDL</p> <p>↑ Abundância relativa de <i>Leuconostocaceae</i> na dieta com nozes foi positivamente associada com mudanças na MAP braquial e central</p> <p>↔ Correlações entre bactérias enriquecidas seguindo a dieta de ácidos graxos de nozes ou dieta de ácido oleico com fatores de risco de DCV</p>

					<p>↑ Abundância relativa de <i>Hungatella</i> e <i>Coprococcus</i> na dieta ocidental padrão foi positivamente associada a MAP central, proteína C-reativa e PA sistólica central.</p>
Wan <i>et al.</i> , 2019	Ensaio randomizado e controlado	217 adultos saudáveis	Dietas com baixo teor de gordura (gordura 20% energia), teor moderado (gordura 30% energia) e alto teor (gordura 40% energia), sendo a gordura proveniente do óleo de soja	6 meses	<p>Dietas com alto teor de gordura vs dietas com baixo teor de gordura</p> <p>↓ Proporção de Firmicutes para Bacteroidetes</p> <p>↓ Abundância de <i>Faecalibacterium</i> e <i>Blautia</i></p> <p>↑ <i>Alistipes</i> e <i>Bacteroides</i></p> <p>↑ Proteína C-reativa (PCR)</p> <p>↑ Circulação de tromboxano B2</p> <p>Dieta com teor moderado de gordura</p> <p>↑ Abundância de Bacteroidetes</p> <p>Dieta com baixo teor de gordura</p> <p>↑ Abundância de <i>Blautia</i> e <i>Faecalibacterium</i></p>
Awoyemi <i>et al.</i> , 2019	Estudo clínico randomizado controlado por placebo	484 idosos com alto risco de DCV	2,4 g de ômega 3 (35% EPA e 20% DHA) e/ou aconselhamento dietético; ou placebo	36 meses	<p>Ômega-3 e/ou aconselhamento dietético vs placebo</p> <p>↓ Níveis séricos de triglicerídeos</p> <p>↔ LBP ou CD14 solúvel (marcador de ligação ao LPS) entre nenhum grupo</p>
Vetrani <i>et al.</i> , 2020	Ensaio clínico randomizado controlado	78 adultos com alto risco de DCV	Dieta com polifenóis, dieta com ácidos graxos ômega-3 ou combinação de ambos	8 semanas	<p>Dieta rica em polifenóis</p> <p>↑ <i>Atopobium</i></p> <p>↓ <i>Eubacterium rectale-Blautia coccoides</i></p> <p>Dieta rica em ômega-3</p> <p>↑ <i>Lachnospiraceae</i>, <i>Lactobacillus</i> e <i>Ruminococcaceae</i> em amostras fecais</p> <p>↑ Bifidobactérias ('Efeito bifidogênico')</p>
Vijay <i>et al.</i> , 2020	Estudo clínico randomizado não controlado	69 adultos saudáveis	500 mg de ômega-3 vs 20 g de inulina na microbiota intestinal	6 semanas	<p>Ômega-3 em comparação a Inulina</p> <p>↔ α-e β-diversidade</p> <p>↑ <i>Coprococcus spp.</i> e <i>Bacteroides spp.</i></p> <p>↓ <i>Collinsella spp.</i></p> <p>↑ Isobutirato e isovalerato.</p> <p>Inulina em comparação a Ômega-3</p> <p>↑ <i>Bifidobacterium</i> e <i>Lachnospiraceae</i></p> <p>↑ Butirato</p>

Companys <i>et al.</i> , 2022	Estudo clínico randomizado duplo-cego, paralelo e controlado por placebo	120 adultos com obesidade	Consumo 50g/dia de frutos do mar enriquecidos com <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> e ômega-3 (EPA e DHA) ou 50g/dia de placebo	12 semanas	Frutos do mar enriquecidos vs Placebo ↑ <i>Lachnospiraceae</i> , <i>Ruminiclostridium</i> , <i>Ruminococcaceae</i> UCG-014, <i>Enterobacter</i> e <i>Veillonella parvula</i> ↓ Índices glicêmicos (insulina e HOMA-IR) ↓ Pressão de pulso
H. Telle-Hansen <i>et al.</i> , 2022	Ensaio clínico randomizado e controlado	17 adultos saudáveis	Dietas com inserção de ácidos graxos saturados e ácidos graxos poli-insaturados	3 dias	↑ <i>Lachnospiraceae</i> são relacionados inversamente aos níveis de colesterol total Ingestão de PUFA vs. SFA ↑ <i>Bifidobacterium spp.</i> e <i>Lachnospiraceae</i> ↑ Nível relativo de butirato
Roessler <i>et al.</i> , 2024	Ensaio clínico monocêntrico, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo	55 indivíduos com colesterol sérico elevado	500 mg de propionato ou placebo duas vezes ao dia, diariamente	8 semanas	Propionato vs placebo ↓ Triacilgliceróis distintos, glicerofosfolipídios, ácido araquidônico e um diacilglicerol. ↑ Ácido biliar conjugado primário, ácido biliar desoxicólico secundário, ácido biliar conjugado secundário, ácido glicoquenodesoxicólico e ácido glicoursodesoxicólico

Abreviações: MAP: pressão arterial média, PA: pressão arterial, CT: colesterol total, HDL: lipoproteína de alta densidade, DCV: doença cardiovascular, EPA: ácido graxo eicosapentaenoico, DHA: ácido docosa-hexaenoico, HOMA IR: avaliação do modelo homeostático, LBP: proteína de ligação ao LPS, LPS: lipopolissacarídeos, CD14: cluster de diferenciação 14; PUFA: ácido graxo poliinsaturado, SFA: ácido graxo saturado, PCR: proteína C-reativa, ↔: não houve diferença, ↑: aumento, ↓: diminuição.

6. Discussão

Conforme os resultados apresentados nesta revisão, há evidências de que os ácidos graxos dietéticos exercem influência na saúde cardiovascular, por meio da modulação da microbiota intestinal e seus metabólitos.

De acordo com os resultados dos estudos apresentados, nota-se um efeito bifidogênico, ou seja, aumento das Bifidobactérias em uma dieta rica em ômega-3 (VETRANI et al., 2020; H. TELLE-HANSEN et al., 2022). São conhecidos os inúmeros benefícios que uma proporção adequada de Bifidobactérias no ambiente intestinal oferece à saúde, atuando, inclusive, como um eficiente probiótico, com importante ação anti-inflamatória no intestino, devido a um aumento de leucócitos não clássicos gerados pela ação de Bifidobactérias (HENDRIK et al., 2021), melhora da tolerância à glicose e redução do acúmulo de gordura corporal, através do aumento dos AGCC intestinais via receptor acoplado à proteína G (BABA et al., 2024). Em relação ao metabolismo da glicose, as bactérias *Streptococcaceae*, *Akkermansiaceae*, *Rickenellaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Oscillospiraceae*, *Veillonellaceae*, *Enterobacterales_uc* e *Fusobacteriaceae* também podem aumentar a secreção de incretinas, como os peptídeos semelhantes ao glucagon 1 e 2 (GLP-1 e GLP-2) (Hernández-Montoliu et al., 2023). Em Zhu et al., (2020), foi demonstrado que o microbioma intestinal desempenha impacto importante no metabolismo de glicose, através da modulação induzida pelo microbioma à inibição de enzimas que degradam incretinas, como é o caso do inibidor da dipeptidil peptidase-4, melhorando a tolerância à glicose.

Além disso, a ingestão do propionato, um AGCC, também demonstrou ter um importante no aumento de ácidos biliares circulatórios, como o ácido biliar glicoquenodesoxicólico (GCDCA), e consequente redução do colesterol (Roessler et al., 2024). Sabe-se que uma baixa secreção de ácidos biliares circulatórios, tais como GCDCA, influencia em um contexto de doença arterial coronária, devido a eliminação diminuída do excesso de colesterol após a conversão em ácidos biliares (GROSSKOPF G. et al., 2011). Estudos importantes demonstraram que a microbiota intestinal desempenha função fundamental na metabolização homeostática dos ácidos biliares, como é o caso da hidrolase de sais biliares (BSH), enzima presente em bactérias *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Clostridium spp.* e

Bacteroides spp., crucial na desconjugação e desidroxilação de tais ácidos (YU et al., 2019).

Adicionalmente, as suplementações de propionato, EPA e DHA foram efetivas na diminuição dos níveis séricos de triglicerídeos distintos, já que o propionato suplementado foi relacionado a redução do colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) através da realização da análise de correlação de Pearson (ROESSLER et al., 2024; AWOYEMI et al., 2019). De acordo com Roessler et al. (2024), esta alteração pode se dar por meio do aumento da produção de metabólitos biliares por parte da microbiota intestinal, estimulados pelo propionato suplementado.

Um ácido conhecido, o ácido linoleico, é metabolizado pelas bactérias intestinais e gera um conjugado isomérico, e este possui caráter de melhora à resistência à insulina e diminuição da aterosclerose no hospedeiro através da ação de um receptor gama-ativado (Schoeler M. e Caesar R., 2019). Estudos em camundongos demonstraram que Bifidobactérias diminuíram os níveis de triglicerídeos circulantes e LDL, aumentando também os níveis de HDL através da inibição da síntese de colesterol e aumentando a eliminação do colesterol pelas fezes (AN et al., 2011).

Enquanto isso, o consumo excessivo de SFA influencia em um contexto cardiovascular importante, tendo em vista o consequente aumento de colesterol circulantes LDL e HDL, através da diminuição da depuração hepática de LDL e aumento, inclusive, de LDL secundário. Também gera-se uma diminuição de receptores hepáticos deste colesterol (FEINGOLD K, et al., 2024). Portanto, este consumo excessivo de SFA favorece as formações de placas ateroscleróticas, como citado anteriormente nesta revisão.

Segundo estudo de VIJAY et al. (2020), a administração de 500 mg ômega-3 em comparação com inulina resultou na diminuição de *Collinsella spp*, associada ao contexto de esteatose hepática, e aumento de isobutirato e isovalerato. Estes dois últimos são metabólitos de ácidos graxos de cadeia ramificada (BCFA). Neste estudo foi levantada a possibilidade do ômega-3 dietético ser considerado um prebiótico, tendo em vista seu efeito nos metabólitos da fermentação microbiana.

Em M. TINDALL et al. (2019), observamos um aumento na abundância relativa de bactérias da família *Lachnospiraceae* na dieta com nozes, a qual fornecia as nozes

integrais (composta por fibras, compostos bioativos e ácidos graxos), sendo inversamente associada ao colesterol total e ao não HDL, bem como nas bactérias benéficas *Eubacterium eligens*, do filo Firmicutes, em relação à dieta ocidental padrão. Bactérias intestinais – como *Gordonibacter* – metabolizam um composto presente nas nozes, o elagitanino, formando o metabólito urolitina, que pode oferecer benefícios cardiovasculares (TINDALL et al., 2019).

Mais ainda, marcadores inflamatórios como a proteína C-reativa e tromboxano B2, este último sendo um importante agregador plaquetário, foram aumentados em dietas com alto teor de gordura em comparação a dietas com baixo teor de gordura, como evidenciado em WAN et al. (2019), além da diminuição da proporção de Firmicutes para Bacteroidetes. A diminuição na abundância de *Faecalibacterium* e *Blautia*, também observadas no estudo, é prejudicial para a saúde do hospedeiro, já que a primeira desempenha papel anti-inflamatório importante, enquanto *Blautia* foi observada reduzida em pacientes com diabetes tipo 2. Esse contexto foi observado devido ao desequilíbrio microbiano intestinal que uma dieta excessiva em gordura pode oferecer ao ambiente intestinal, tendo em vista que bactérias fermentadoras de carboidratos são presentes em maior abundância e diminuem em dieta rica em gordura, representando papel metabólico importante ao hospedeiro (WAN et al., 2019).

Por fim, é possível observar que os estudos evidenciam associação entre as doenças cardiovasculares e o desequilíbrio da microbiota intestinal por meio do consumo excessivo de ácidos graxos dietéticos. Além disso, deve-se levar em consideração a qualidade dos ácidos graxos presentes na dieta, dando preferência aos MUFAs e PUFAs em detrimento dos ácidos graxos saturados e trans. Estes resultados impactam na nutrição de modo a elucidar como o perfil bacteriano intestinal é imprescindível para um incremento na qualidade de indicadores de saúde individuais, podendo contribuir assim para o desenvolvimento de estratégias não-medicamentosas, por meio da nutrição, a fim de prevenir e tratar as doenças cardiovasculares.

7. Conclusão

Conclui-se por meio desta revisão da literatura que os ácidos graxos dietéticos podem modular a microbiota intestinal, além de influenciar os biomarcadores relacionados a doenças cardiovasculares pelo eixo intestino-coração. Sendo que tanto a proporção

quanto o perfil qualitativo dos ácidos graxos são importantes na modulação da microbiota. SFA presentes abundantemente em dietas ocidentais, podem oferecer prejuízos à saúde quando associados a um consumo excessivo.

Enquanto isso, os MUFAs e PUFAs apresentam caráter protetor em relação ao risco de doenças cardiovasculares, por meio da manutenção da eubiose intestinal, o que diminui bactérias com caráter potencialmente inflamatório, além de modular metabólitos gerados, como os sais biliares gerados pelo metabolismo bacteriano.

8. Referências

ADAK, Atanu.; KHAN, Mojibur. R. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cellular and Molecular Life Sciences*, v. 76, n. 3, p. 473–493. (2018). Acesso em maio de 2024. Disponível em: < <https://sci-hub.se/10.1007/s00018-018-2943-4> >

ALVARENGA, Livia. et al. Production of Toxins by the Gut Microbiota: The Role of Dietary Protein. *Current Nutrition Reports*. (2024). Acesso em maio de 2024. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38587573/> >

ANTINOZZI, Martina. et al. Cigarette Smoking and Human Gut Microbiota in Healthy Adults: A Systematic Review. *Biomedicines*, v. 10, n. 2, p. 510 (2022). Acesso em abril de 2024. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8962244/pdf/biomedicines-10-00510.pdf> >

ANTUNES MARTIN, Clayton. et al. Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids: importance and occurrence in foods. *Rev. Nutr, Campinas*. v. 19, n. 6, p. 761–770 (2006). Acesso em abril de 2024. Disponível em: < <https://www.scielo.br/j/rn/a/RrbqXWrwYs3JHJMhRCQwJgv/?lang=pt> >

Arquivos brasileiros de Cardiologia (Sociedade Brasileira de Cardiologia), v 100, p. 15. (2013). Acesso em maio de 2024. Disponível em: < http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2013/Diretriz_Gorduras.pdf >

Atualização – OMS. Razões médicas aceitáveis para uso de substitutos do leite materno. (2009). Acesso em abril de 2024. Disponível em: < https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/69938/WHO_FCH_CAH_09.01_por.pdf;jsessionid=5E1C4ABC5478CE81CAF002574BD3DE06?sequence=2 >

BASTOS FIGUEIREDO, Ana Elisa.; FLORES CECCON, Roger.; CUNHA FIGUEIREDO, José Henrique. Doenças crônicas não transmissíveis e suas implicações na vida de idosos dependentes. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 26, n. 1, p. 77–88, jan. 2021. Acesso em maio de 2024. Disponível em: < <https://www.scielo.br/j/csc/a/n4nH53DFx39SRCC3FkHDzy/#>>

BECATTINI, S.; TAUR, Y.; PAMER, E. G. Antibiotic-Induced Changes in the Intestinal Microbiota and Disease. *Trends in Molecular Medicine*, v. 22, n. 6, p. 458–478. (2016). Acesso em junho de 2024. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4885777/> >

Brody H. The gut microbiome. *Nature*. 2020 Jan;577(7792):S5. doi: 10.1038/d41586-020-00194-2. Acesso em março de 2024. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31996824/> >

BROWN M., Eric.; CLARDY, Jon.; XAVIER, Ramnik. J. Gut microbiome lipid metabolism and its impact on host physiology. *Cell Host & Microbe*, v. 31, n. 2, p. 173–186. (2023). Acesso em abril de 2024. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10124142/pdf/nihms-1871654.pdf> >

BROWN, Eric M.; CLARDY, J.; XAVIER, R. J. Gut microbiome lipid metabolism and its impact on host physiology. *Cell Host & Microbe*, v. 31, n. 2, p. 173–186 (2023).

Acesso em abril de 2024. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10124142/> >

C. C. R. DE CARVALHO, Carla.; CARAMUJO, Maria José. The Various Roles of Fatty Acids. *Molecules*, v. 23, n. 10, p. 2583. (2018). Acesso em abril de 2024. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6222795/> >

CABRERA-RUBIO, Raul. et al.; The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *The American Journal of Clinical Nutrition*. vol 96, p. 544-551. (2012). Acesso em abril de 2024. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002916523029593> >

CALDER, P. C. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology? *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 75, n. 3, p. 645–662. (2013). Acesso em junho de 2024. Disponível em: < <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2125.2012.04374.x> >

CARVALHO DE ALMEIDA, Ingrid. et al. Ácidos Graxos, 3 edição. Brasil International Life Sciences Institute, ILSI. v. 18, p. 1-62. (2024). Acesso em junho de 2024. Disponível em: < <https://ilsibrasil.org/wp-content/uploads/sites/9/2024/05/Vol.-18-Acidos-Graxos.pdf> >

Departamento Científico de Aleitamento (Sociedade Brasileira de Pediatria). Uso e abuso de fórmula infantil na maternidade em recém-nascidos sadios a termo. [s.l.: s.n.]. v. 5, p 1-10. (2017). Acesso em maio de 2024. Disponível em: < https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/Aleitamento_-_UsoAbuso_FI_Maternid_RN_Sadios.pdf >.

Dicciomed, Diccionario médico-biológico, histórico y etimológico. Acesso em abril de 2024. Disponível em: <<https://dicciomed.usal.es/palabra/microbiota>>.

E. DELGADO, Graciela et al. Individual omega-9 monounsaturated fatty acids and mortality. *Journal of Clinical Lipidology*. v 11, p 126-135. Acesso em maio de 2024. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1933287416304135?via%3Dihub> >

ELDERMAN, M. et al. The effect of age on the intestinal mucus thickness, microbiota composition and immunity in relation to sex in mice. *PLOS ONE*, v. 12, n. 9, p. e0184274 (2017). Disponível em: < <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0184274> >

ESTRUCH, Ramón; CAMAFORT, Miguel. The mediterranean Diet and Plasma Lipid Profile. *Rev. Esp. Cardiologia* (2015). v. 68 (4) p. 279-281. Acesso em maio de 2024. Disponível em: < <https://www.revespcardiol.org/es-dieta-mediterranea-perfil-lipidico-plasmatico-articulo-S0300893215000615>>

Fan, Y.; Pedersen, O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat. Rev. Microbiol.* 19 (1), 55–71 (2021). Acesso em março de 2024. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32887946/> >

DI VINCENZO, F. et al. Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review. *Internal and Emergency Medicine*. (2023). Acesso em junho de 2024. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10954893/> >

FLOCK, M. R. et al. Immunometabolic role of long-chain omega-3 fatty acids in obesity-induced inflammation. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, v. 29, n. 6, p. 431–445 (2013). Acesso em junho de 2024. Disponível em: < <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/dmrr.2414> >

GOMAA, E.Z. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie van Leeuwenhoek* v. 113, p 2019–2040. Acesso em maio de 2024. Disponível em: < <https://link.springer.com/article/10.1007/s10482-020-01474-7> >

GUTIERREZ-ANGULO, Melva. et al. Microbiota composition and its impact on DNA methylation in colorectal cancer. *Frontiers in Genetics*, v. 14 (2023). Acesso em março de 2024. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10442805/> >

HAMILTON, J. S.; KLETT, E. L. Linoleic acid and the regulation of glucose homeostasis: A review of the evidence. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, v. 175, p. 102366 (2021). Acesso em junho de 2024. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8691379/> >

HASAN, N.; YANG, H. Factors affecting the composition of the gut microbiota, and its modulation. *PeerJ*, v. 7, p. 7502 (2019). Acesso em junho de 2024. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6699480/> >

Iebba V, Totino V, Gagliardi A, Santangelo F, Cacciotti F, Trancassini M, Mancini C, Cicerone C, Corazziari E, Pantanella F, Schippa S. Eubiosis and dysbiosis: the two sides of the microbiota. *New Microbiol.* (2016); v. 39 p. 1-12. Acesso em março de 2024. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26922981/> >

JEW, Michael.; HSU L, Cynthia. Alcohol, the gut microbiome, and liver disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, v. 38, n. 8, p. 1205–1210. (2023). Acesso em março de 2024. Disponível em: < <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jgh.16199> >

MYUNGHOO, K. et al. Gut Microbial Metabolites Fuel Host Antibody Responses. *Cell Host & Microbe*, v. 20, n. 2, p. 202–214. (2016). Acesso em maio de 2024. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4982788/> >

KOUSPAROU, Christina et al. DHA/EPA (Omega-3) and LA/GLA (Omega-6) as Bioactive Molecules in Neurodegenerative Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 13, p. 10717. (2023). Acesso em maio de 2024. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10341783/> >

LEITE DE LIMA, Flávia Emília. et al. Ácidos Graxos e Doença Cardiovascular: Uma Revisão. *Rev. Nutr, Campinas*. v. 13, n. 2, p. 73–80 (2000). Acesso em abril de 2024. Disponível em: < <https://www.scielo.br/j/rn/a/VthqqNWYzSQcMpnNVbrC6kD/?format=pdf&lang=pt> >

MATHUR, Harsh.; BERESFORD, Tom P.; COTTER, Paul D. Health Benefits of Lactic Acid Bacteria (LAB) Fermentates. *Nutrients*, v. 12, n. 6, p. 1679 (2020). Acesso em abril de 2024. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7352953/> >

CRONIN, P. et al. Dietary Fibre Modulates the Gut Microbiota. *Nutrients*, v. 13, n. 5, p. 1655. (2021). Acesso em abril de 2024. Disponível em: < <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8153313/> >

MIYAMOTO, J. et al. Gut microbiota confers host resistance to obesity by metabolizing dietary polyunsaturated fatty acids. *Nature Communications*, v. 10, n. 1, p. 4007 (2019). Acesso em junho de 2024. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6728375/> >

MORAES, A. C. F. DE et al. Microbiota intestinal e risco cardiometabólico: mecanismos e modulação dietética. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 58, n. 4, p. 317–327 (2014). Disponível em: < <https://www.scielo.br/j/abem/a/SGBSN5QjMxhM68xg6sbgcfJ> >

P. SIMOPOULOS, Artemis. The Importance of the Omega-6/Omega-3 Fatty Acid Ratio in Cardiovascular Disease and Other Chronic Diseases. *Experimental Biology and Medicine* v. 233, p. 674 - 688. Acesso em maio de 2024. Disponível em: < <https://journals.sagepub.com/doi/10.3181/0711-MR-311> >

SANTA-MARÍA, Consuelo. et al. Update on Anti-Inflammatory Molecular Mechanisms Induced by Oleic Acid. *Nutrients*, v. 15, n. 1, p. 224. (2023). Acesso em maio de 2024. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9824542/> >

SBC - Sociedade Brasileira de Cardiologia. Acesso em junho de 2024. Disponível em: < <https://www.portal.cardiol.br/br/post/aumenta-o-n%C3%BAmero-de-mortes-por-doen%C3%A7as-cardiovasculares-no-primeiro-semester-de-2021> >

SCHERR, Carlos. et al. Concentração de Ácidos Graxos e Colesterol de Peixes Habitualmente Consumidos no Brasil. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 104, p. 152–158 (2015). Acesso em maio de 2024. Disponível em: < <https://www.scielo.br/j/abc/a/WkPhqxsFD3RF3pHMtkCs5Cf/?format=pdf&lang=pt> >

SCHIAVÃO-SOUZA, THAIS. et al. Produção de Exopolissacarídeos por Bactérias Probióticas: Otimização do Meio de Cultura Production of Exo-polysaccharides by Probiotic Bacteria: Optimisation of the Culture Medium Tatia Tie YUHARA. *Brazilian Journal of Food Technology*, n. 1, p. 27–34, [s.d.]. Acesso em maio de 2024. Disponível em: < <https://bjft.ital.sp.gov.br/arquivos/artigos/v10n1269a.pdf> >

SIMPSON, H. L.; CAMPBELL, B. J. Review article: dietary fibre-microbiota interactions. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, v. 42, n. 2, p. 158–179 (2015). Acesso em maio de 2024. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4949558/> >

TANG, Huang.; HUANG, Wanqiu.; YAO, Yu-Feng. The metabolites of lactic acid bacteria: classification, biosynthesis and modulation of gut microbiota. *Microbial Cell*,

v. 10, n. 3, p. 49–62, 6 mar. 2023. Acesso em maio de 2024. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9993431/> >

VENKATARAMAN, D., RAMACHANDRAN, S., BALAHMAR, R.M. *et al.* In vitro evaluation of anticancer properties of exopolysaccharides from *Lactobacillus acidophilus* in colon cancer cell lines. *In Vitro Cell. Dev. Biol.-Animal* v. 52, 163–173 (2016). Acesso em maio de 2024. Disponível em: < <https://link.springer.com/article/10.1007/s11626-015-9970-3> >

VERHAAR, B. J. H. *et al.* Gut Microbiota in Hypertension and Atherosclerosis: A Review. *Nutrients*, v. 12, n. 10, p. 2982. (2020). Acesso em junho de 2024. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7601560/>>

VOREADES, Noah.; KOZIL, A.; WEIR, T. L. Diet and the development of the human intestinal microbiome. *Frontiers in Microbiology*, v. 5, 22 set. 2014. Acesso em abril de 2024. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4170138/> >

WANG, Zeneng.; ZHAO, Yongzhong . Gut microbiota derived metabolites in cardiovascular health and disease. *Protein & Cell*, v. 9, n. 5, p. 416–431 (2018). Acesso em maio de 2024. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5960473/> >

Weiss GA, Hennot T. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. *Cell Mol Life Sci.* 2017 Aug;74. 2017. Acesso em março de 2024. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28352996/> >

WITKOWSKI, Marco.; WEEKS, Taylor L.; HAZEN, Stanley L. Gut Microbiota and Cardiovascular Disease. *Circulation Research*, v. 127, n. 4, p. 553–570, 31 (2020). Acesso em maio de 2024. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7416843/> >

WOLTERS, Mike. *et al.* Dietary fat, the gut microbiota, and metabolic health – A systematic review conducted within the MyNewGut project. *Clinical Nutrition*, v. 38, p. 2504–2520. Acesso em abril de 2024. Disponível em: <<https://www.clinicalnutritionjournal.com/action/showPdf?pii=S0261-5614%2818%2932592-5>>

ZHEN, Jing. *et al.* The gut microbial metabolite trimethylamine N-oxide and cardiovascular diseases. *Frontiers in Endocrinology*, v. 14 (2023). Acesso em maio de 2024. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9941174/> >

ZHENG, Danping.; LIWINSKI, Timur; ELINAV, Eran. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Research*, v. 30, n. 6, p. 492–506. 2020. Acesso em março de 2024. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7264227/> >

ZHENG, Mengyu. *et al.* The role of *Akkermansia muciniphila* in inflammatory bowel disease: Current knowledge and perspectives. *Frontiers in Immunology*, v. 13, p. 1089600 (2022). Acesso em abril de 2024. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9853388/> >

LIM, G. B. Gut flora — pathogenic role in chronic heart failure. *Nature Reviews Cardiology*, v. 13, n. 2, p. 61–61 (2015). Acesso em abril de 2024. Disponível em: < <https://www.nature.com/articles/nrcardio.2015.200> >

ZHOU, Bolun. et al. Intestinal Flora and Disease Mutually Shape the Regional Immune System in the Intestinal Tract. *Frontiers in Immunology*, v. 11, p. 575, 2020. Acesso em abril de 2024. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7147503/pdf/fimmu-11-00575.pdf> >

TINDALL, A. M. et al. Walnuts and Vegetable Oils Containing Oleic Acid Differentially Affect the Gut Microbiota and Associations with Cardiovascular Risk Factors: Follow-up of a Randomized, Controlled, Feeding Trial in Adults at Risk for Cardiovascular Disease. *The Journal of Nutrition*. 2019. Acesso em agosto de 2024. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7138683/> >

TOIVANEN, P. et al. Influence of Major Histocompatibility Complex on Bacterial Composition of Fecal Flora. *Infection and Immunity*, v. 69, n. 4, p. 2372–2377. (2001). Acesso em agosto de 2024. Disponível em: < <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC98167/> >

PARKS, B. et al. Genetic Control of Obesity and Gut Microbiota Composition in Response to High-Fat, High-Sucrose Diet in Mice. *Cell Metabolism*, v. 17, n. 1, p. 141–152 (2013). Acesso em agosto de 2024. Disponível em: < [https://www.cell.com/cell-metabolism/fulltext/S1550-4131\(12\)00498-6?_returnURL=http://linkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1550413112004986%3Fshowall%3Dtrue&cc=y%3D](https://www.cell.com/cell-metabolism/fulltext/S1550-4131(12)00498-6?_returnURL=http://linkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1550413112004986%3Fshowall%3Dtrue&cc=y%3D) >

ICAZA-CHÁVEZ, M. E. Gut microbiota in health and disease. *Revista de Gastroenterología de México (English Edition)*, v. 78, n. 4, p. 240–248 (2013). Acesso em agosto de 2024. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2255534X14000103> >

VIJAY, A. et al. The prebiotic effects of omega-3 fatty acid supplementation: A six-week randomized intervention trial. *Gut Microbes*, v. 13, n. 1, p. 1–11, 2020. Acesso em agosto de 2024. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7781624/pdf/KGMI_13_1863133.pdf >

COMPANYS, J. et al. Effects of enriched seafood sticks (heat-inactivated *B. animalis* subsp. *lactis* CECT 8145, inulin, omega-3) on cardiometabolic risk factors and gut microbiota in abdominally obese subjects: randomized controlled trial. *European Journal of Nutrition*. 2022. Acesso em agosto de 2024. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9464132/pdf/394_2022_Article_2904.pdf >

ROESSLER, J. et al. Modulation of the Serum Metabolome by the Short-Chain Fatty Acid Propionate: Potential Implications for Its Cholesterol-Lowering Effect. *Nutrients*, v. 16, n. 14, p. 2368. 2024. Acesso em agosto de 2024. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11280296/pdf/nutrients-16-02368.pdf> >

AWOYEMI, A. et al. Effects of dietary intervention and n-3 PUFA supplementation on markers of gut-related inflammation and their association with cardiovascular events in a high-risk population. 2019. Acesso em agosto de 2024. Disponível em: <[https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150\(19\)30409-5/abstract](https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150(19)30409-5/abstract) >

WAN, Y. et al. Effects of dietary fat on gut microbiota and faecal metabolites, and their relationship with cardiometabolic risk factors: a 6-month randomized controlled-feeding trial. *Gut*, v. 68, n. 8, p. gutjnl-2018-317609. 2019. Acesso em agosto de 2024. Disponível em: <<https://gut.bmj.com/content/gutjnl/68/8/1417.full.pdf> >

TELLE-HANSEN, V. H. et al. Replacing saturated fatty acids with polyunsaturated fatty acids increases the abundance of Lachnospiraceae and is associated with reduced total cholesterol levels—a randomized controlled trial in healthy individuals. *Lipids in Health and Disease*, v. 21, n. 1. 2022. Acesso em agosto de 2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9511723/pdf/12944_2022_Article_1702.pdf >

VETRANI, C. et al. Diets naturally rich in polyphenols and/or long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids differently affect microbiota composition in high-cardiometabolic-risk individuals. *Acta Diabetologica*, v. 57, n. 7, p. 853–860. 2020. Acesso em agosto de 2024. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s00592-020-01494-9> >

QIAN, B. et al. Update on gut microbiota in cardiovascular diseases. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 12. 2022. Acesso em agosto de 2024. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9684171/pdf/fcimb-12-1059349.pdf> >

TANG, W. et al. Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease. *Circulation research*, v. 120, n. 7, p. 1183–1196, 2017. Acesso em agosto de 2024. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5390330/pdf/nihms857163.pdf> >

HUG, H.; MOHAJERI, M.; LA FATA, G. Toll-Like Receptors: Regulators of the Immune Response in the Human Gut. *Nutrients*, v. 10, n. 2, p. 203. 2018. Acesso em agosto de 2024. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5852779/pdf/nutrients-10-00203.pdf> >

PASTORI, D. et al. Gut-Derived Serum Lipopolysaccharide is Associated With Enhanced Risk of Major Adverse Cardiovascular Events in Atrial Fibrillation: Effect of Adherence to Mediterranean Diet. *Journal of the American Heart Association*, v. 6, n. 6. 2017. Acesso em agosto de 2024. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5669181/pdf/JAH3-6-e005784.pdf> >

HENRICK, B. M. et al. Bifidobacteria-mediated immune system imprinting early in life. *Cell*, v. 184, n. 15, p. 3884–3898 (2021). Acesso em setembro de 2024. Disponível em: <[https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(21\)00660-7?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867421006607%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(21)00660-7?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867421006607%3Fshowall%3Dtrue) >

BABA, Y. et al. Effect of Continuous Ingestion of Bifidobacteria and Inulin on Reducing Body Fat: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Comparison Study. *Nutrients*, v. 15, n. 24, p. 5025 (2023). Acesso em setembro de 2024. Disponível em: < <https://www.mdpi.com/2072-6643/15/24/5025> >

CHARACH, G. et al. The association of bile acid excretion and atherosclerotic coronary artery disease. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, v. 4, n. 2, p. 95–101 (2010). Acesso em setembro de 2024. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3105622/> >

YU, Y.; RAKA, F.; ADELI, K. The Role of the Gut Microbiota in Lipid and Lipoprotein Metabolism. *Journal of Clinical Medicine*, v. 8, n. 12, p. 2227 (2019). Acesso em setembro de 2024. Disponível em: < <https://www.mdpi.com/2077-0383/8/12/2227> >

ZHU, Y. et al. Gut microbiota metabolites as integral mediators in cardiovascular diseases (Review). *International Journal of Molecular Medicine*, v. 46, n. 3, p. 936–948 (2020). Disponível em: < <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7388831/> >

AN, H. et al. Antiobesity and lipid-lowering effects of *Bifidobacterium* spp. in high fat diet-induced obese rats. *Lipids in Health and Disease*, v. 10, n. 1, p. 116 (2011). Acesso em setembro de 2024. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3146849/>>

HERNÁNDEZ-MONTOLIÚ, L. et al. A specific gut microbiota signature is associated with an enhanced GLP-1 and GLP-2 secretion and improved metabolic control in patients with type 2 diabetes after metabolic Roux-en-Y gastric bypass. *Frontiers in Endocrinology*, v. 14 (2023). Acesso em setembro de 2024. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10616869/> >

SCHOELER, M.; CAESAR, R. Dietary lipids, gut microbiota and lipid metabolism. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, v. 20, n. 4, p. 461–472 (2019). Acesso em setembro de 2024. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6938793/> >

FEINGOLD, K. R. The Effect of Diet on Cardiovascular Disease and Lipid and Lipoprotein Levels. (2000) Acesso em outubro de 2024. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33945244/>>.