




 Karen Salve Coutinho-Wolino^{1,2}
 Beatriz Oliveira da Cruz²
 Ludmila Ferreira Medeiros de
França Cardoso²
 Claudio Tinoco Mesquita²
 Denise Mafra^{1,3}
 Milena Barcza Stockler-Pinto^{1,2}

¹ Universidade Federal
Fluminense, Faculdade de
Nutrição, Programa de Pós-
Graduação em Ciências da
Nutrição. Niterói, RJ, Brasil.

² Universidade Federal
Fluminense, Faculdade de
Medicina, Programa de Pós-
Graduação em Ciências
Cardiovasculares. Niterói, RJ,
Brasil.

³ Universidade Federal
Fluminense, Faculdade de
Medicina, Programa de Pós-
Graduação em Ciências Médicas.
Niterói, RJ, Brasil.

Artigo da dissertação de mestrado
"Efeitos da suplementação de
castanha do Brasil nos níveis de
N-óxido de trimetilamina em
pacientes com doença arterial
coronariana" de autoria de Karen
Salve Coutinho Wolino e
orientação de Milena Barcza
Stockler-Pinto apresentado em
fevereiro de 2020 na
Universidade Federal Fluminense,
Niterói, RJ, Brasil.

Apoio financeiro: Este trabalho foi
financiado pela Coordenação de
Aperfeiçoamento de Pessoal de
Nível Superior - Brasil (CAPES)
[001] e Fundação de Amparo à
Pesquisa do Estado do Rio de
Janeiro (FAPERJ), [Processo E-
26/203.269/2017].

Correspondência
Karen Salve Coutinho-Wolino
karensalve@outlook.com

Consumo de Castanha-do-Brasil reduz o N- óxido de trimetilamina (TMAO) e a inflamação em um paciente com síndrome cardiorenal: uma comunicação breve

*Brazil nut consumption reduces trimethylamine-n-oxide
(TMAO) and inflammation in a patient with cardiorenal
syndrome: a brief communication*

Resumo

Introdução: A disbiose intestinal é uma característica comum na síndrome cardiorenal e está associada ao aumento de toxinas urêmicas, como o N-óxido de trimetilamina (TMAO), que estão envolvidas com a inflamação e mortalidade cardiovascular. A castanha-do-Brasil (semente típica brasileira) possui propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, mas não há evidências dos seus efeitos na modulação da microbiota intestinal e redução de toxinas urêmicas. **Objetivo:** Avaliar o impacto do consumo de castanha-do-Brasil nos níveis de TMAO e marcadores de inflamação em um paciente com síndrome cardiorenal. **Métodos:** Um paciente com doença arterial coronariana (66 anos e IMC, 26 kg/m²), estágio 3 da DRC (TFGe 36 mL/min), recebeu uma castanha-do-Brasil por dia durante três meses. **Resultados:** Os níveis plasmáticos de TMAO e a expressão de mRNA de NF-κB foram reduzidos e a atividade da glutatona peroxidase (GPx) aumentou após esta intervenção. **Conclusão:** A prescrição de castanha-do-Brasil pode ser uma estratégia promissora para mitigar as complicações relacionadas à síndrome cardiorenal. Este caso apoia o conceito de "alimento como remédio" visando o fenótipo urêmico na síndrome cardiorenal.

Palavras-chave: Síndrome cardiorenal. N-óxido de Trimetilamina. Inflamação. Castanha-do-Brasil.

Abstract

Introduction: Gut dysbiosis is a common feature in cardiorenal syndrome, and it is linked to increased uremic toxins, like trimethylamine-n-oxide (TMAO), which are involved with inflammation and cardiovascular mortality. Brazil nut (typical Brazilian seed) has anti-inflammatory and antioxidant properties, but there is no evidence of the effects of gut microbiota modulation and reduction of uremic toxins. **Objective:** To assess the impact of Brazil nut consumption on TMAO levels and inflammation markers in a patient with cardiorenal syndrome. **Methods:** A coronary artery disease patient (66 years and BMI, 26 kg/m²), stage-3 of CKD (eGFR 36 mL/min), received one Brazil nut per day for three months. **Results:** TMAO plasma levels and NF-κB mRNA expression were reduced, and glutathione peroxidase (GPx) activity increased after this intervention. **Conclusion:** Brazil nut prescription may be a promising strategy to mitigate complications related to the cardiorenal syndrome. This case supports the concept of "Food as medicine" targeting the uremic phenotype in cardiorenal syndrome.

Keywords: Cardiorenal syndrome. Trimethylamine-n-oxide. Inflammation. Brazil Nut..

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares e renais estão intimamente associadas, e essa interação coração-rim envolve vários hormônios reguladores, moléculas inflamatórias, estresse oxidativo e disbiose intestinal e tem sido relatada como uma síndrome cardiorenal.¹ A disbiose intestinal está associada ao aumento de toxinas urêmicas, contribuindo principalmente para a síndrome cardiorenal. Além disso, a disbiose intestinal é uma complicação comum na doença renal crônica (DRC), e o comprometimento da função renal está associado ao acúmulo dessas toxinas, o que promove efeitos cardíacos adversos.^{1,2}

O N-óxido de trimetilamina (TMAO) é uma toxina urêmica produzida pela fermentação de colina, carnitina e betaína presentes em alimentos como carne vermelha, peixe, ovos e espinafre.^{3,4} O TMAO é considerado um biomarcador cardiovascular e, como tal, está associado à mortalidade e à formação de placas de aterosclerose na DRC.⁵⁻⁷ O TMAO pode estar associado à calcificação vascular por meio da ativação de vias inflamatórias, como a via do fator nuclear kappa B (NF-κB) e, consequentemente, à progressão da síndrome cardiorenal.⁸ Nesse contexto, as intervenções dietéticas ricas em compostos bioativos e nutrientes têm sido consideradas uma excelente estratégia para modular a microbiota intestinal e prevenir distúrbios induzidos por TMAO.⁹

A castanha-do-Brasil é fonte de selênio, magnésio, cobre, zinco, ácidos graxos insaturados, fibras e também polifenóis, como flavonoides e compostos fenólicos.^{10,11} A castanha-do-Brasil pode atenuar o estresse oxidativo e a inflamação em pacientes com DRC por meio da via do fator nuclear eritróide 2 relacionado ao fator 2 (Nrf2).¹²⁻¹⁴ Aqui, descrevemos o caso de um paciente cardiorenal que recebeu suplementação de castanha-do-Brasil por três meses.

MATERIAIS E MÉTODOS

Diagnóstico e tratamento médico

Em julho de 2015, um brasileiro de 66 anos, casado, sedentário, deu entrada na Seção de Medicina Nuclear do Hospital Universitário Antônio Pedro. A avaliação inicial revelou doença arterial coronariana (isquemia e fibrose) confirmada durante cintilografia de perfusão miocárdica. Uma avaliação secundária mostrou hipertensão e sobrepeso (IMC 26 kg/m² e circunferência da cintura 106,5 cm), bem como estágio 3 da DRC com TFG de 36 mL/min/1,73 m². As medicações utilizadas eram atenolol, furosemida e cloridrato de clonidina. O indivíduo relatou ter parado de fumar há 42 anos e negou consumo de álcool e drogas ilícitas. O paciente obteve pleno consentimento informado para relatar seu caso por escrito. Este paciente foi incluído no estudo sobre os efeitos do consumo de castanha-do-Brasil na expressão de fatores que regulam a inflamação em pacientes com doença arterial coronariana (número de registro do estudo no Brasil: RBR-5MZZD4). O Comitê de Ética da Faculdade de Medicina aprovou o protocolo do estudo da Universidade Federal Fluminense (nº 3.223.250).¹⁵ Ele foi excluído por não atender aos critérios de inclusão (estágio 3 da DRC).

Avaliação nutricional

A ingestão alimentar foi obtida por meio de um recordatório alimentar de 24 horas e analisada pelo software DietWin®. A ingestão de betaína foi determinada pelo banco de dados do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (USDA) e carnitina seguindo o banco de dados de Rebouche & Engel.¹⁶ Ele não recebeu nenhuma prescrição nutricional, e sua dieta era composta de café da manhã com pão integral, queijo branco, banana, café com leite e adoçante (em torno de 18 gotas), almoço e jantar com arroz, feijão, carne vermelha e saladas. Tomava café, leite, água, suco e refrigerante. Suas avaliações dietéticas foram de

aproximadamente 1600 kcal/dia, 1,16 g/dia de proteína, 62% de carboidratos, 17% de lipídios, 27,8 g de fibra total, 85,0 µg/dia de selênio, 315 mg/dia de colina, 193,1 mg/dia de betaína e 639,0 mg/dia de carnitina.

Intervenção com Castanha-do-Brasil

Uma nutricionista prescreveu uma castanha-do-Brasil diariamente por três meses, e ele foi orientado a manter sua alimentação normal e não consumir outras oleaginosas durante esse período. A dose e o tempo da castanha prescrita foram baseados em estudos anteriores em pacientes com DRC e doença arterial coronariana.^{12-15,17-19} Uma castanha-do-Brasil continha 36,7 kcal, 0,8 g de proteína, 0,5 g de carboidratos, 3,5 g de lipídeos e 291 µg de selênio,¹⁷ o que cumpre a recomendação de ingestão dietética de referência de selênio (DRI)²⁰

Análises bioquímicas

Os parâmetros bioquímicos de rotina, incluindo perfil lipídico, glicose, proteína C reativa (PCR), índice de Castelli I e II, uréia, creatinina, aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) foram determinados por kits Bioclin®. A lipoproteína de baixa densidade (LDL) foi calculada pela equação de Friedwald.²¹ A atividade de GPx foi medida por kits ELISA (Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, EUA, no 703102-96). A expressão de mRNA de NF-κB foi avaliada a partir de células mononucleares de sangue periférico usando reação em cadeia da polimerase quantitativa em tempo real.¹² A determinação dos níveis de TMAO, colina e betaína foi realizada por LC-MS/MS, de acordo com Missailidis et al.²²

RESULTADOS

Os resultados dos parâmetros bioquímicos de rotina estão apresentados na Tabela 1. O perfil lipídico melhorou após a intervenção e os níveis de colina diminuíram.

Tabela 1. Parâmetros bioquímicos antes e após três meses de suplementação com castanha-do-Brasil em um paciente cardiorrenal de Niterói, Rio de Janeiro em 2015.

Parâmetros	Antes	Após
Colesterol Total (mg/dL)	191,0	126,0
Lipoproteína de alta densidade(mg/dL)	39,0	44,0
Lipoproteína de baixa densidade (mg/dL)	100,6	49,8
Triglicerídeo (mg/dL)	257,0	161,0
Índice de Castelli I (mg/dL)	4,9	2,9
Índice de Castelli II (mg/dL)	2,6	1,1
Ureia (mg/dL)	69,0	78,0
Creatinina (mg/dL)	2,0	2,2
Taxa de filtração glomerular (mL/min)	35,7	31,9
Aspartato aminotransferase (mg/dL)	14,0	11,0
Alanina aminotransferase (mg/dL)	9,0	5,0
Colina (ng/µL)	11,0	9,6
Betaína (ng/µL)	7,8	7,5

A Tabela 2 mostra os valores referentes à toxina urêmica, marcadores de inflamação e enzimas antioxidantes. Os níveis de PCR foram reduzidos em 75%, a expressão do gene NF-κB diminuiu em 28% e os níveis plasmáticos de TMAO foram reduzidos em 47% após o consumo da intervenção castanha-do-Brasil. Além disso, a atividade da GPx aumentou em 30% após a suplementação.

Tabela 2. Níveis de TMAO, parâmetros inflamatórios e antioxidantes antes e após três meses de suplementação com castanha-do-Brasil em um paciente cardiorrenal de Niterói, Rio de Janeiro em 2015.

Parâmetros	Antes	Após
Proteína C reativa (mg/dL)	3,00	0,76
Expressão de mRNA do fator de transcrição-κB	0,71	0,51
N-óxido de trimetilamina (ng/μl)	0,45	0,24
Glutathione peroxidase (mg/dL)	50,90	68,70

DISCUSSÃO

Este relato de caso demonstrou que o consumo de castanha-do-Brasil pode ser uma estratégia simples e essencial para mitigar a inflamação e reduzir os níveis de toxinas urêmicas produzidas pela microbiota intestinal. O consumo de castanha-do-Brasil por três meses diminuiu os níveis de TMAO e PCR, a expressão do mRNA NF-κB e aumentou a atividade de GPx.

O TMAO é uma toxina urêmica e constitui um fator de risco cardiovascular que se acumula no plasma quando a função renal diminui, e o aumento dos níveis de TMAO pode prever a mortalidade.^{5,23-27} Foi demonstrado que o TMAO promove a formação de células espumosas, aterosclerose e lesões aórticas e estimula a atividade plaquetária, favorecendo a formação de trombos.²⁸⁻³⁰ O TMAO também promove inflamação vascular através da sinalização da proteína quinase ativada por mitógeno e da via NF-κB.³¹ Assim, vários estudos tiveram como objetivo modular os níveis de TMAO com compostos bioativos e nutrientes para reduzir o risco cardiovascular.³²⁻³⁵ No entanto, pesquisas sobre padrões alimentares ou nutrientes bioativos na produção de TMAO em pacientes com síndrome cardiorrenal são limitadas.

Uma das vias propostas para reduzir a geração de TMAO seria a modulação da microbiota intestinal e a inibição de bactérias produtoras de trimetilamina.³⁴ De fato, vários estudos observaram uma redução nos níveis de TMAO através da modulação da microbiota intestinal após intervenção dietética.³²⁻³⁴ Além disso, outra via proposta é através dos polifenóis que podem ter efeitos antioxidantes e doar elétrons ao TMAO, levando à sua transformação em Trimetilamina (TMA) novamente.³³ Nesse contexto, a castanha-do-Brasil é rica em compostos fenólicos e uma ótima fonte de selênio, que estão relacionados à modulação da microbiota intestinal e efeitos antioxidantes.³⁶⁻³⁹ Assim, os efeitos benéficos da castanha-do-Brasil nos níveis de TMAO foram possivelmente devido à modulação da microbiota intestinal e a capacidade antioxidante dessa castanha que pode ter contribuído para doar elétrons ao TMAO. De fato, esse efeito antioxidante foi observado com o aumento da atividade da GPx, uma enzima antioxidante associada à redução de radicais livres.⁴⁰ Vários outros estudos mostraram que a suplementação de castanha-do-Brasil aumentou a atividade da GPx.^{13,14}

Além disso, estudos anteriores sugeriram que o TMAO está envolvido na ativação da via NF-κB.^{8,31} Este estudo de caso também explorou o efeito potencial do consumo de castanha-do-Brasil nessa via. Os resultados mostraram um efeito benéfico após a ingestão de castanha-do-Brasil, o que corrobora com um

estudo anterior, que mostrou uma redução na expressão do mRNA de NF- κ B após três meses de suplementação com castanha-do-Brasil.¹² A castanha-do-Brasil promoveu diversos benefícios para este paciente. Assim, a castanha-do-Brasil pode ser uma potencial estratégia nutricional para mitigar complicações em pacientes com síndrome cardiorrenal. Este caso ilustra a possibilidade de usar “alimento como remédio” para atingir o fenótipo urêmico na síndrome cardiorrenal.

Devemos observar que nossos achados são relativos a um único caso e impedem quaisquer conclusões sobre o efeito geral da castanha-do-Brasil em pacientes com síndrome cardiorrenal. No entanto, é importante ressaltar que os hábitos alimentares do paciente não mudaram durante o período de suplementação, e seus medicamentos permaneceram os mesmos antes e depois do consumo de castanha-do-Brasil; isso pode sugerir que não houve influência desses parâmetros nos efeitos observados.

CONCLUSÃO

Nesse indivíduo, a ingestão de castanha-do-Brasil por três meses reduziu os níveis de TMAO, atenuou a resposta de NF- κ B e aumentou atividade antioxidante total por meio do aumento da atividade daGPx.

AGRADECIMENTOS

Queremos expressar nossa gratidão ao setor de Medicina Nuclear do Hospital Universitário Antônio Pedro - Niterói, RJ, Brasil, Unidade de Pesquisa Clínica (UPC) e os professores Dr. Peter Stenvinkel e Dr. Peter Bergman do Instituto Karolinska – Estocolmo-Suécia, pelo apoio.

REFERÊNCIAS

1. Savira F, Magaye R, Liew D, Reid C, Kelly DJ, Kompa AR, et al. Cardiorenal syndrome: Multi-organ dysfunction involving the heart, kidney and vasculature. *Br J Pharmacol*. julho de 2020;177(13):2906–22. DOI: 10.1111/bph.15065
2. Mafra D, Borges N, Alvarenga L, Esgalhado M, Cardozo L, Lindholm B, et al. Dietary Components That May Influence the Disturbed Gut Microbiota in Chronic Kidney Disease. *Nutrients*. 27 de fevereiro de 2019;11(3).DOI: 10.3390/nu11030496
3. Yu ZL, Zhang LY, Jiang XM, Xue CH, Chi N, Zhang TT, et al. Effects of dietary choline, betaine, and L-carnitine on the generation of trimethylamine-N-oxide in healthy mice. *Journal of Food Science*. 2020;85(7):2207–15. DOI: 10.1111/1750-3841.15186
4. Papandreou C, Moré M, Bellamine A. Trimethylamine N-Oxide in Relation to Cardiometabolic Health-Cause or Effect? *Nutrients*. 7 de maio de 2020;12(5). DOI: 10.3390/nu12051330
5. Tang WHW, Wang Z, Kennedy DJ, Wu Y, Buffa JA, Agatista-Boyle B, et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide (TMAO) pathway contributes to both development of renal insufficiency and mortality risk in chronic kidney disease. *Circ Res*. 30 de janeiro de 2015;116(3):448–55.DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305360

6. Rhee EP, Clish CB, Ghorbani A, Larson MG, Elmariah S, McCabe E, et al. A combined epidemiologic and metabolomic approach improves CKD prediction. *J Am Soc Nephrol*. julho de 2013;24(8):1330–8. DOI: 10.1681/ASN.2012101006
7. Stubbs JR, House JA, Ocque AJ, Zhang S, Johnson C, Kimber C, et al. Serum Trimethylamine-N-Oxide is Elevated in CKD and Correlates with Coronary Atherosclerosis Burden. *J Am Soc Nephrol*. janeiro de 2016;27(1):305–13. DOI: 10.1681/ASN.2014111063
8. Zhang X, Li Y, Yang P, Liu X, Lu L, Chen Y, et al. Trimethylamine-N-Oxide Promotes Vascular Calcification Through Activation of NLRP3 (Nucleotide-Binding Domain, Leucine-Rich-Containing Family, Pyrin Domain-Containing-3) Inflammasome and NF- κ B (Nuclear Factor κ B) Signals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. março de 2020;40(3):751–65. DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.313414
9. Coutinho-Wolino KS, de F Cardozo LFM, de Oliveira Leal V, Mafra D, Stockler-Pinto MB. Can diet modulate trimethylamine N-oxide (TMAO) production? What do we know so far? *Eur J Nutr*. 3 de fevereiro de 2021. DOI: 10.1007/s00394-021-02491-6
10. Gomes S, Torres AG. Optimized extraction of polyphenolic antioxidant compounds from Brazil nut (*Bertholletia excelsa*) cake and evaluation of the polyphenol profile by HPLC. *J Sci Food Agric*. junho de 2016;96(8):2805–14. DOI: 10.1002/jsfa.7448
11. Cardoso BR, Duarte GBS, Reis BZ, Cozzolino SMF. Brazil nuts: Nutritional composition, health benefits and safety aspects. *Food Res Int*. outubro de 2017;100(Pt 2):9–18. DOI: 10.1016/j.foodres.2017.08.036
12. Cardozo LFMF, Stockler-Pinto MB, Mafra D. Brazil nut consumption modulates Nrf2 expression in hemodialysis patients: A pilot study. *Mol Nutr Food Res*. julho de 2016;60(7):1719–24. DOI: 10.1002/mnfr.201500658
13. Stockler-Pinto MB, Mafra D, Moraes C, Lobo J, Boaventura GT, Farage NE, et al. Brazil nut (*Bertholletia excelsa*, H.B.K.) improves oxidative stress and inflammation biomarkers in hemodialysis patients. *Biol Trace Elem Res*. abril de 2014;158(1):105–12. DOI: 10.1007/s12011-014-9904-z
14. Stockler-Pinto MB, Malm O, Moraes C, Farage NE, Silva WS, Cozzolino SMF, et al. A follow-up study of the chronic kidney disease patients treated with Brazil nut: focus on inflammation and oxidative stress. *Biol Trace Elem Res*. fevereiro de 2015;163(1–2):67–72. DOI: 10.1007/s12011-014-0167-5
15. Cardozo LFM de F, Mafra D, Tavares da Silva AC, Ermida Barbosa J, Oliveira da Cruz B, Tinoco Mesquita C, et al. Effects of a Brazil nut-enriched diet on oxidative stress and inflammation markers in coronary artery disease patients: A small and preliminary randomised clinical trial. *Nutrition Bulletin*. 2021;46(2):139–48. DOI: 10.1111/nbu.12495
16. Rebouche CJ, Engel AG. Kinetic compartmental analysis of carnitine metabolism in the human carnitine deficiency syndromes. Evidence for alterations in tissue carnitine transport. [Internet]. American Society for Clinical Investigation; 1984 [citado 21 de setembro de 2020]. Disponível em: <https://www.jci.org/articles/view/111281/pdf>. DOI: 10.1172/JCI111281

17. Stockler-Pinto MB, Mafra D, Farage NE, Boaventura GT, Cozzolino SMF. Effect of Brazil nut supplementation on the blood levels of selenium and glutathione peroxidase in hemodialysis patients. *Nutrition*. dezembro de 2010;26(11–12):1065–9. DOI: 10.1016/j.nut.2009.08.006
18. Stockler-Pinto MB, Lobo J, Moraes C, Leal VO, Farage NE, Rocha AV, et al. Effect of Brazil nut supplementation on plasma levels of selenium in hemodialysis patients: 12 months of follow-up. *J Ren Nutr*. julho de 2012;22(4):434–9. DOI: 10.1053/j.jrn.2011.08.011
19. da Cruz BO, Cardozo LFM de, Coutinho-Wolino KS, Mesquita CT, Leal VO, Mafra D, et al. Brazil Nut Supplementation Does Not Regulate PPAR β / δ Signaling Pathway in Peripheral Blood Mononuclear Cells from Coronary Artery Disease Patients. *J Am Coll Nutr*. 13 de setembro de 2021;1–8. DOI: 10.1080/07315724.2021.1963882
20. Medicine I of. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids [Internet]. 2000 [citado 10 de março de 2021]. Disponível em: <https://www.nap.edu/catalog/9810/dietary-reference-intakes-for-vitamin-c-vitamin-e-selenium-and-carotenoids>. DOI: 10.17226/9810
21. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. junho de 1972;18(6):499–502. DOI: 4337382
22. Missailidis C, Hällqvist J, Qureshi AR, Barany P, Heimbürger O, Lindholm B, et al. Serum Trimethylamine-N-Oxide Is Strongly Related to Renal Function and Predicts Outcome in Chronic Kidney Disease. *PLoS ONE*. 2016;11(1):e0141738. DOI: 10.1371/journal.pone.0141738
23. Lau WL, Savoj J, Nakata MB, Vaziri ND. Altered microbiome in chronic kidney disease: systemic effects of gut-derived uremic toxins. *Clin Sci (Lond)*. 15 de março de 2018;132(5):509–22. DOI: 10.1042/CS20171107
24. Johnson C, Prokopienko AJ, West RE, Nolin TD, Stubbs JR. Decreased Kidney Function Is Associated with Enhanced Hepatic Flavin Monooxygenase Activity and Increased Circulating Trimethylamine N-Oxide Concentrations in Mice. *Drug Metab Dispos*. setembro de 2018;46(9):1304–9. DOI: 10.1124/dmd.118.081646
25. Yang S, Li X, Yang F, Zhao R, Pan X, Liang J, et al. Gut Microbiota-Dependent Marker TMAO in Promoting Cardiovascular Disease: Inflammation Mechanism, Clinical Prognostic, and Potential as a Therapeutic Target. *Front Pharmacol*. 2019;10:1360. DOI: 10.3389/fphar.2019.01360
26. Tomlinson JAP, Wheeler DC. The role of trimethylamine N-oxide as a mediator of cardiovascular complications in chronic kidney disease. *Kidney International*. 1º de outubro de 2017;92(4):809–15. DOI: 10.1016/j.kint.2017.03.053
27. Dai Q, Zhang H, Liu Y. [Trimethylamine-N-oxide and cardiovascular events in chronic kidney disease]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 28 de novembro de 2019;44(11):1294–9. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2019.180406

28. Ding L, Chang M, Guo Y, Zhang L, Xue C, Yanagita T, et al. Trimethylamine-N-oxide (TMAO)-induced atherosclerosis is associated with bile acid metabolism. *Lipids Health Dis.* 19 de dezembro de 2018;17(1):286. DOI: 10.1186/s12944-018-0939-6
29. Geng J, Yang C, Wang B, Zhang X, Hu T, Gu Y, et al. Trimethylamine N-oxide promotes atherosclerosis via CD36-dependent MAPK/JNK pathway. *Biomed Pharmacother.* janeiro de 2018;97:941–7. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.11.016
30. Gong D, Zhang L, Zhang Y, Wang F, Zhao Z, Zhou X. Gut Microbial Metabolite Trimethylamine N-Oxide Is Related to Thrombus Formation in Atrial Fibrillation Patients. *The American Journal of the Medical Sciences.* 1º de dezembro de 2019;358(6):422–8. DOI: 10.1016/j.amjms.2019.09.002
31. Seldin MM, Meng Y, Qi H, Zhu W, Wang Z, Hazen SL, et al. Trimethylamine N-Oxide Promotes Vascular Inflammation Through Signaling of Mitogen-Activated Protein Kinase and Nuclear Factor- κ B. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 22 de fevereiro de 2016 [citado 22 de janeiro de 2021];5(2). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4802459/>. DOI: 10.1161/JAHA.115.002767
32. Annunziata G, Maisto M, Schisano C, Ciampaglia R, Narciso V, Tenore GC, et al. Effects of Grape Pomace Polyphenolic Extract (Taurisolo®) in Reducing TMAO Serum Levels in Humans: Preliminary Results from a Randomized, Placebo-Controlled, Cross-Over Study. *Nutrients.* 10 de janeiro de 2019;11(1). DOI: 10.3390/nu11010139
33. Annunziata G, Maisto M, Schisano C, Ciampaglia R, Narciso V, Hassan STS, et al. Effect of Grape Pomace Polyphenols With or Without Pectin on TMAO Serum Levels Assessed by LC/MS-Based Assay: A Preliminary Clinical Study on Overweight/Obese Subjects. *Front Pharmacol.* 2019;10:575. DOI: 10.3389/fphar.2019.00575
34. Tenore GC, Caruso D, Buonomo G, D'Avino M, Ciampaglia R, Maisto M, et al. Lactofermented Annurca Apple Puree as a Functional Food Indicated for the Control of Plasma Lipid and Oxidative Amine Levels: Results from a Randomised Clinical Trial. *Nutrients.* 9 de janeiro de 2019;11(1). DOI: 10.3390/nu11010122
35. Park JE, Miller M, Rhyne J, Wang Z, Hazen SL. Differential effect of short-term popular diets on TMAO and other cardio-metabolic risk markers. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases.* maio de 2019;29(5):513–7. DOI: 10.1016/j.numecd.2019.02.003
36. Cardoso BR, Duarte GBS, Reis BZ, Cozzolino SMF. Brazil nuts: Nutritional composition, health benefits and safety aspects. *Food Research International.* outubro de 2017;100:9–18. DOI: 10.1016/j.foodres.2017.08.036
37. Liu Y, Ji J, Zhang W, Suo Y, Zhao J, Lin X, et al. Selenium modulated gut flora and promoted decomposition of methylmercury in methylmercury-poisoned rats. *Ecotoxicology and Environmental Safety.* 15 de dezembro de 2019;185:109720. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2019.109720
38. Kiełczykowska M, Kocot J, Paździor M, Musik I. Selenium - a fascinating antioxidant of protective properties. *Adv Clin Exp Med.* fevereiro de 2018;27(2):245–55. DOI: 10.17219/acem/67222

39. Tomás-Barberán FA, Selma MV, Espín JC. Interactions of gut microbiota with dietary polyphenols and consequences to human health. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. novembro de 2016;19(6):471–6. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000314
40. Hariharan S, Dharmaraj S. Selenium and selenoproteins: it's role in regulation of inflammation. *Inflammopharmacology*. 6 de março de 2020;1–29. DOI: 10.1007/s10787-020-00690-x

Colaboradores

Coutinho-Wolino KS e Stockler-Pinto MB participaram da idealização do desenho do estudo, coleta, análise e interpretação dos dados, redação do estudo e revisão final e aprovação do manuscrito para submissão. Cruz BO, Cardozo LFMM, Mesquita CT e Mafra D participaram da coleta, análise e interpretação dos dados, redação do estudo e revisão final e aprovação do manuscrito para submissão.

Conflito de Interesses: Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Recebido: 27 de fevereiro, 2023

Aceito: 20 de junho, 2023