

Trimethylamina N-óxido (TMAO) no eixo intestino-órgãos: bases mecanísticas, valor prognóstico e perspectivas terapêuticas

André Virtos, Mitiko Sugiyama e Odair Virtos

Resumo

A trimethylamine N-oxide (TMAO) consolidou-se como um biomarcador integrativo do eixo intestino-fígado-circulação, capaz de traduzir, em uma medida circulante, a interação entre metabolismo microbiano, biotransformação hepática e exposição sistêmica modulada por depuração renal. Evidências experimentais sustentam que o TMAO não apenas acompanha risco, mas participa de mecanismos relevantes para progressão crônica, com ênfase em disfunção endotelial, inflamação vascular, estresse oxidativo, alterações em metabolismo de ácidos biliares e colesterol e, em contextos específicos, hiperreatividade plaquetária e trombose.

Em paralelo, estudos clínicos demonstram associação consistente entre níveis mais elevados de TMAO e pior prognóstico em populações cardiometabólicas e cardiorrenais, com destaque para a modulação do risco pela função renal. A partir desse corpo de evidências, emergem estratégias terapêuticas direcionadas ao TMAO que priorizam redução da eficiência da via intestinal de produção de TMA e despressurização do terreno inflamatório-oxidativo, incluindo intervenções dietéticas orientadas por padrões, compostos bioativos e abordagens farmacológicas reposicionadas.

Do ponto de vista laboratorial, a quantificação de TMAO por técnicas cromatográficas com detecção por espectrometria de massas oferece base robusta

para uso clínico, sobretudo quando integrada a marcadores de oxidação, inflamação e função renal em monitoramento longitudinal orientado por eixos.

Palavras-chave: TMAO, microbiota intestinal, aterosclerose, trombose, insuficiência cardíaca, doença renal, ácidos biliares, biomarcadores.

Abstract

Trimethylamine N-oxide (TMAO) has consolidated its role as an integrative biomarker of the gut–liver–circulation axis, capable of translating, into a circulating measurement, the interaction between microbial metabolism, hepatic biotransformation, and systemic exposure modulated by renal clearance. Experimental evidence supports that TMAO not only tracks risk but also participates in mechanisms relevant to chronic disease progression, with particular emphasis on endothelial dysfunction, vascular inflammation, oxidative stress, alterations in bile acid and cholesterol metabolism, and, in specific contexts, platelet hyperreactivity and thrombosis.

In parallel, clinical studies consistently demonstrate an association between higher TMAO levels and worse prognosis in cardiometabolic and cardiorenal populations, highlighting the modulation of risk by renal function. Based on this body of evidence, TMAO-targeted therapeutic strategies have emerged, prioritizing reduction of intestinal TMA production efficiency and mitigation of the inflammatory–oxidative milieu, including pattern-oriented dietary interventions, bioactive compounds, and repositioned pharmacological approaches.

From a laboratory perspective, TMAO quantification using chromatographic techniques coupled with mass spectrometric detection provides a robust foundation for clinical application, particularly when integrated with markers of oxidation, inflammation, and renal function within a longitudinal, axis-oriented monitoring framework.

Keywords: TMAO, gut microbiota, atherosclerosis, thrombosis, heart failure, kidney disease, bile acids, biomarkers.

Introdução

A reconfiguração do entendimento das doenças crônicas nas últimas décadas trouxe a microbiota intestinal para o centro da fisiopatologia cardiometabólica. Mais do que um conjunto de microrganismos com função digestiva acessória, a microbiota atua como **plataforma metabólica** capaz de converter substratos dietéticos em moléculas biologicamente ativas, com repercussão sistêmica. Nesse contexto, o TMAO tornou-se um dos sinais mais informativos desse diálogo: ele funciona como **saída mensurável** de um circuito em que nutrientes com grupos trimetilados são metabolizados por bactérias intestinais em trimetilamina (TMA), posteriormente oxidada no fígado em TMAO, passando a circular como metabólito estável e potencialmente ativo.

O interesse pelo TMAO não se limita à sua associação com desfechos. O valor do biomarcador deriva do fato de que ele integra determinantes distintos — composição e função microbiana, capacidade de conversão hepática e depuração renal — e, ao mesmo tempo, se conecta a mecanismos compatíveis com progressão de dano vascular e tecidual. Assim, o TMAO se posiciona como peça estratégica para um raciocínio de eixo: **o que se mede não é “dieta”, mas o comportamento funcional do sistema intestino-órgãos sob determinado terreno imunometabólico.**

Metabolismo e determinantes biológicos do TMAO

A produção de TMA ocorre no lúmen intestinal e depende de vias bacterianas específicas responsáveis por converter colina, fosfatidilcolina, L-carnitina e betaina em TMA. A seguir, o TMA é absorvido e chega ao fígado pela circulação portal, onde é oxidado em TMAO principalmente por enzimas

hepáticas do metabolismo de aminas. Esse encadeamento confere ao TMAO uma característica singular: **o mesmo aporte dietético pode produzir exposições sistêmicas diferentes**, porque a etapa limitante é a **capacidade funcional da microbiota** (produção de TMA) e a **eficiência de conversão e eliminação** no hospedeiro.

Entre os determinantes clínicos mais relevantes para interpretação do TMAO está a função renal. O TMAO é depurado principalmente pelos rins; assim, **redução mesmo discreta da filtração glomerular pode prolongar a exposição sistêmica**, elevando níveis circulantes e amplificando risco prognóstico em populações cardiometabólicas. Esse ponto é central para evitar leituras simplistas: **TMAO elevado pode refletir produção aumentada, conversão aumentada, retenção por depuração reduzida, ou a combinação dos três**. Em modelos de prática clínica orientada por eixos, essa distinção define metas realistas, tempo de resposta esperado e necessidade de integração com marcadores renais.

Evidências mecanísticas: da aterogênese ao metabolismo de ácidos biliares

O eixo aterosclerótico contemporâneo é entendido como inflamatório e imunometabólico. Nessa moldura, o TMAO ganha relevância por sustentar mecanismos compatíveis com início e progressão da placa: **ativação endotelial**, redução da resiliência vascular, aumento de sinalização inflamatória e maior permissividade à infiltração celular. A consequência fisiopatológica mais importante é que o risco pode permanecer biologicamente ativo mesmo quando o lipidograma tradicional parece controlado, caracterizando **risco residual**.

Um componente mecanístico de alto valor translacional é a relação entre TMAO e metabolismo de ácidos biliares. Evidências experimentais demonstram que o TMAO pode alterar perfis de ácidos biliares e modular vias regulatórias

que controlam síntese hepática e circulação entero-hepática. Em modelos de aterosclerose, a exposição ao TMAO se associa a aumento de lesão aórtica e a mudanças no metabolismo lipídico, em paralelo a alterações regulatórias em eixos nucleares que governam síntese de ácidos biliares e eliminação de colesterol. Esse conjunto reforça a ideia de que **TMAO não é apenas um “marcador de exposição”, mas um modulador do ambiente metabólico que favorece progressão aterogênica.**

Ainda nessa linha, intervenções com compostos bioativos que remodelam a microbiota demonstram capacidade de reduzir TMAO e, simultaneamente, influenciar o metabolismo de ácidos biliares por mecanismos dependentes de microbiota, incluindo aumento de atividades bacterianas relacionadas à desconjugação de ácidos biliares e reprogramação de sinalização entero-hepática. A implicação clínica desse bloco mecanístico é clara: **modular a via TMA/TMAO pode repercutir em rotas-chave de eliminação de colesterol**, com potencial impacto sobre o curso aterosclerótico quando integrado ao controle inflamatório-oxidativo.

TMAO e risco trombótico: hiper-reatividade plaquetária como convergência vascular

Além do componente aterogênico, o TMAO se conecta a um eixo de risco particularmente relevante em prevenção cardiovascular: **trombose**. Evidências translacionais demonstram que níveis mais elevados de TMAO se associam a maior risco de eventos trombóticos em humanos e que o TMAO pode aumentar a reatividade plaquetária, potencializando respostas a estímulos submáximos. Um mecanismo descrito envolve **aumento de liberação de cálcio a partir de estoques intracelulares em plaquetas**, ampliando a prontidão de ativação e elevando o potencial trombótico in vivo.

A robustez conceitual desse achado é reforçada por modelos experimentais que integram dieta, microbiota e fenótipo trombótico: a disponibilidade de substratos dietéticos, a presença de microbiota funcional e a geração de TMAO se alinham a variações mensuráveis no potencial de trombose, com demonstração de que características pró-trombóticas podem ser transmissíveis por modulação microbiana. Clinicamente, esse corpo de evidências sustenta um ponto de leitura essencial: **em determinados perfis, o TMAO pode sinalizar não apenas risco aterogênico, mas risco aterotrombótico biologicamente ativo**, o que amplia seu valor em estratificação e acompanhamento quando integrado a marcadores de inflamação e oxidação.

Eixo cardiorrenal e insuficiência cardíaca: TMAO como marcador prognóstico e alvo terapêutico

A insuficiência cardíaca representa o estágio final comum de múltiplas cardiopatias e, ao mesmo tempo, um cenário em que o intestino assume papel fisiopatológico ampliado. Congestão esplâncnica, hipoperfusão relativa e alterações de barreira favorecem disbiose e maior carga de sinais derivados do intestino, reforçando o conceito de eixo intestino–coração. Nesse contexto, pacientes com insuficiência cardíaca frequentemente exibem níveis mais elevados de TMAO, e o biomarcador se comporta como **marcador prognóstico relevante**, associando-se à gravidade e ao risco de desfechos.

O componente renal é decisivo nessa interpretação. Estudos clínicos mostram que a associação entre TMAO e mortalidade se intensifica quando há redução, mesmo modesta, da função renal. Em coortes populacionais, a relação entre TMAO e risco de morte é mais evidente em estratos com menor filtração glomerular, reforçando que **depuração é parte do mecanismo de exposição sistêmica**. Em populações com doença renal crônica, níveis mais elevados de TMAO são substancialmente mais frequentes e se associam a pior prognóstico,

com evidência adicional de que o TMAO adiciona valor prognóstico incremental quando considerado ao lado de fatores clássicos e marcadores inflamatórios.

A convergência dessas evidências sustenta o TMAO como alvo terapêutico plausível em doença cardiorrenal: reduzir a pressão do eixo TMA/TMAO pode significar **reduzir inflamação vascular, estresse oxidativo e vulnerabilidade trombo-inflamatória**, ao mesmo tempo em que se reconhece que a queda numérica pode ser limitada ou mais lenta quando a depuração renal está comprometida. **Esse é um ponto de rigor clínico:** em cardiorrenal, o objetivo não é “normalizar um valor”, mas reduzir a atividade biológica do eixo em acompanhamento longitudinal.

Estratégias terapêuticas direcionadas ao TMAO: do intestino ao reposicionamento farmacológico

O princípio norteador das intervenções eficazes é que **reduzir TMAO não é sinônimo de “cortar nutrientes”**, mas de reduzir a eficiência do eixo que o sustenta. A etapa intestinal é o ponto de maior seletividade: estratégias que diminuem a capacidade microbiana de produzir TMA oferecem caminho fisiológico e sustentável. Nesse grupo, destacam-se abordagens de **inibição funcional de enzimas bacterianas produtoras de TMA**, concebidas para reduzir a geração do precursor sem esterilizar o intestino, preservando diversidade e evitando disbiose iatrogênica.

Em paralelo, intervenções dietéticas orientadas por padrões — e não por exclusões extremas — podem reduzir TMAO ao favorecer **reprogramação ecológica**: aumento de fibras fermentáveis, maior diversidade alimentar e maior densidade de compostos bioativos tendem a reduzir dominância de perfis microbianos associados à alta produção de TMA. Nesse cenário, polifenóis ganham importância como **moduladores funcionais** do ecossistema, ajudando a reduzir eficiência metabólica da via TMA.

O resveratrol constitui um paradigma experimental de intervenção “não letal”. Em modelos ateroscleróticos, demonstra-se que ele pode atenuar

aterosclerose induzida por TMAO ao **reduzir níveis de TMAO via remodelamento de microbiota**, com aumento de gêneros associados a maior atividade de desconjugação de ácidos biliares, maior excreção fecal e reprogramação de sinalização entero-hepática relacionada à síntese hepática de ácidos biliares. Um aspecto de alta relevância é a dependência de microbiota: quando a microbiota é suprimida, o efeito do resveratrol sobre TMAO e sobre o fenótipo aterosclerótico é perdido, reforçando que **o alvo primário é o eixo intestinal**.

No campo farmacológico, o reposicionamento terapêutico se apoia na lógica de reduzir o “ganho” inflamatório-oxidativo e vascular que amplifica o impacto do TMAO. Medicamentos cardiometabólicos podem influenciar o eixo por efeitos indiretos — melhora do terreno inflamatório, modulação endotelial, reprogramação metabólica e, em alguns casos, influência sobre microbiota — sem que isso deva ser interpretado como efeito universal ou isolado. Para a prática clínica, a leitura mais rigorosa é funcional: **se a intervenção reduz TMAO e, em paralelo, reduz marcadores de oxidação e melhora coerência do eixo, há maior plausibilidade de redução de atividade biológica do risco**.

Aplicabilidade laboratorial e monitoramento orientado por eixos

A utilidade clínica do TMAO depende tanto do racional fisiopatológico quanto da mensuração confiável. A literatura descreve técnicas cromatográficas acopladas à espectrometria de massas (LC-MS/MS e variantes) como base para quantificação em fluidos biológicos, viabilizando uso em pesquisa translacional e em cenários clínicos. Além disso, estudos mecanísticos que exploram perfis de ácidos biliares frequentemente utilizam LC-MS para caracterização metabólica, reforçando a consistência metodológica desse arcabouço analítico.

Entretanto, o salto do “dado” para a “decisão” exige integração. O TMAO deve ser interpretado com atenção a variáveis que modulam exposição: **função**

renal, padrão alimentar recente (com destaque para alimentos que podem elevar TMAO de forma aguda) e contexto inflamatório. Em modelos orientados por eixos, o valor do TMAO aumenta quando integrado a marcadores que qualificam atividade biológica do risco, como **LDL oxidada** (dano lipídico efetivo e aterogenicidade ativa) e **marcadores de estresse oxidativo/nitrosativo** (expressão de pressão redox em curso). Essa integração transforma o TMAO em ferramenta de monitoramento: **o que orienta conduta é a tendência longitudinal e a coerência entre camadas do eixo**, e não um ponto isolado.

Ao final, o conjunto de evidências sustenta o TMAO como biomarcador e alvo terapêutico de alto valor no eixo intestino-órgãos. **Sua força reside na integração entre mecanismo e prognóstico**: ele informa sobre a origem intestinal do sinal metabólico, sobre a amplificação hepática, sobre a modulação por depuração renal e sobre a convergência com inflamação, oxidação, aterosclerose e trombose. Quando usado com rigor — isto é, com interpretação contextual e acompanhamento seriado — o TMAO permite não apenas estratificar risco, mas acompanhar a despressurização de um circuito fisiopatológico central nas doenças crônicas modernas.

Conclusão

O conjunto de evidências mecanísticas e clínicas sustenta o TMAO como um biomarcador integrativo do **eixo intestino-fígado-órgãos**, capaz de traduzir a interação entre **metabolismo microbiano**, **biotransformação hepática** e **exposição sistêmica modulada pela função renal**. Essa arquitetura explica por que o TMAO ultrapassa o papel de “marcador dietético” e se consolida como um sinal biologicamente relevante em cenários cardiometabólicos e cardiorrenais, especialmente quando interpretado no contexto de **inflamação vascular**, **estresse oxidativo** e **vulnerabilidade aterotrombótica**.

Do ponto de vista translacional, a implicação prática é direta: intervenções efetivas não se baseiam em restrição indiscriminada de nutrientes, e sim em **redução da eficiência da via intestinal de geração de TMA** e em **despressurização do terreno inflamatório-oxidativo** que amplifica o risco. Estratégias baseadas em padrões alimentares, compostos bioativos e abordagens direcionadas à via microbiana oferecem um modelo fisiológico e sustentável de modulação do eixo, com potencial de impacto em desfechos quando integradas ao manejo cardiometabólico contemporâneo.

Por fim, o uso clínico mais robusto do TMAO ocorre quando ele é aplicado como ferramenta de **estratificação e acompanhamento longitudinal orientado por eixos**, com leitura integrada de **função renal** e de marcadores que qualificam a atividade biológica do risco. **O valor do TMAO não está em um ponto isolado, mas na trajetória e na coerência fisiopatológica do painel**, permitindo monitorar, de forma objetiva, a redução sustentada da pressão do eixo intestino-órgãos ao longo do tempo.

Referências Bibliográficas

1. VIRTOS, André; SUGIYAMA, Mitiko; VIRTOS, Odair. Estroboloma: a β -glucuronidase intestinal como elo entre microbiota, hormônios e saúde da mulher. LabRx, 2025.
2. VIRTOS, André; SUGIYAMA, Mitiko; VIRTOS, Odair. A relação eixo intestino-cérebro na depressão: biomarcadores. LabRx, 2024.
3. VIRTOS, André; SUGIYAMA, Mitiko; VIRTOS, Odair. NeuroStress: tratamento de transtornos mentais através do monitoramento dos neurotransmissores. LabRx, 2025.
4. VIRTOS, André; SUGIYAMA, Mitiko; VIRTOS, Odair. EDN fecal: teste de exclusão de intolerâncias alimentares versus testes de IgG alimentares. LabRx, 2025.
5. LABRX. Manual do Prescritor – LabRx. [S.l.]: LabRx, 2025.
6. COUTINHO-WOLINO, Karen Salve et al. Can diet modulate trimethylamine N-oxide (TMAO) production? What do we know so far?. European journal of nutrition, v. 60, n. 7, p. 3567-3584, 2021.
7. LIU, Jie et al. Decoding TMAO in the gut-organ axis: From biomarkers and cell death mechanisms to therapeutic horizons. Drug Design, Development and Therapy, p. 3363-3393, 2025.
8. UFNAL, Marcin; ZADLO, Anna; OSTASZEWSKI, Ryszard. TMAO: A small molecule of great expectations. Nutrition, v. 31, n. 11-12, p. 1317-1323, 2015.
9. Tang, W. W., Wang, Z., Kennedy, D. J., Wu, Y., Buffa, J. A., Agatista-Boyle, B., ... & Hazen, S. L. (2015). Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide (TMAO) pathway contributes to both development of renal insufficiency and mortality risk in chronic kidney disease. Circulation research, 116(3), 448-455.
10. TANG, WH Wilson et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide (TMAO) pathway contributes to both development of renal insufficiency and

- mortality risk in chronic kidney disease. *Circulation research*, v. 116, n. 3, p. 448-455, 2015.
11. ZHU, Weifei et al. Gut microbial metabolite TMAO enhances platelet hyperreactivity and thrombosis risk. *Cell*, v. 165, n. 1, p. 111-124, 2016.
 12. JING, Lele et al. Targeting trimethylamine N-oxide: a new therapeutic strategy for alleviating atherosclerosis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, v. 9, p. 864600, 2022.
 13. DING, Zehui et al. From Gut to Heart: Targeting Trimethylamine N-Oxide as a Novel Strategy in Heart Failure Management. *Biomolecules*, v. 15, n. 10, p. 1447, 2025.
 14. CHEN, Ming-liang et al. Resveratrol attenuates trimethylamine-N-oxide (TMAO)-induced atherosclerosis by regulating TMAO synthesis and bile acid metabolism via remodeling of the gut microbiota. *MBio*, v. 7, n. 2, p. 10.1128/mbio. 02210-15, 2016.
 15. GATAREK, Paulina; KALUZNA-CZAPLINSKA, Joanna. Trimethylamine N-oxide (TMAO) in human health. *EXCLI journal*, v. 20, p. 301, 2021.
 16. GRUPPEN, Eke G. et al. TMAO is associated with mortality: impact of modestly impaired renal function. *Scientific reports*, v. 7, n. 1, p. 13781, 2017.
 17. DING, Lin et al. Trimethylamine-N-oxide (TMAO)-induced atherosclerosis is associated with bile acid metabolism. *Lipids in Health and Disease*, v. 17, n. 1, p. 286, 2018.