

**Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Medicina**

Marcos Mitsuo Seki

**Efeitos do consumo de adoçantes e refrigerantes
adocicados na permeabilidade intestinal e no
prognóstico de pacientes com
Infarto Agudo do Miocárdio**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para
obtenção do título de Doutor em
Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Assoc. Marcos Ferreira Minicucci

**Botucatu
2023**

Marcos Mitsuo Seki

**Efeitos do consumo de adoçantes e refrigerantes
adocicados na permeabilidade intestinal e no
prognóstico de pacientes com
Infarto Agudo do Miocárdio**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para
obtenção do título de Doutor em
Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Dr. Marcos Ferreira Minicucci.

Botucatu
2023

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: MARIA CAROLINA A. CRUZ E SANTOS-CRB 8/10188

Seki, Marcos Mitsuo.

Efeitos do consumo de adoçantes e refrigerantes adocicados na permeabilidade intestinal e no prognóstico de pacientes com infarto agudo do miocárdio / Marcos Mitsuo Seki. - Botucatu, 2023

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Marcos Ferreira Minicucci
Capes: 40101100

1. Edulcorantes. 2. Infarto do miocárdio. 3. Intestinos - Doenças.

Palavras-chave: Edulcorantes; Infarto agudo do miocárdio; Permeabilidade intestinal.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE MARCOS MITSUO SEKI, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOPATOLOGIA EM CLÍNICA MÉDICA, DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 20 dias do mês de dezembro do ano de 2023, às 09:00 horas, no(a) Sala de Videoconferência 05 do Prédio da Administração da FMB/Unesp, realizou-se a defesa de TESE DE DOUTORADO de MARCOS MITSUO SEKI, intitulada **Efeitos do consumo de adoçantes e refrigerantes adocicados na permeabilidade intestinal e no prognóstico de pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio..** A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. MARCOS FERREIRA MINICUCCI (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Depto. de Clínica Médica / FM/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. WILSON NADRUZ JUNIOR (Participação Virtual) do(a) Depto. de Clínica Médica / FCM/Campinas - Unicamp, Prof. Dr. PERICLES SIDNEI SALMAZO (Participação Virtual) do(a) Depto. de Medicina / FCMS/Sorocaba - PUC. Após a exposição pelo doutorando e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, o discente recebeu o conceito final: APROVADO. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. MARCOS FERREIRA MINICUCCI



Impacto Social da Tese

O presente estudo teve a finalidade de avaliar se indivíduos que usam edulcorantes e tiveram infarto do miocárdio teriam pior evolução em até 90 dias após o evento (aumento de morte ou internação por angina ou novo infarto). Nossos dados mostraram que o uso dos adoçantes nesse grupo que tivera infarto não alterou propriedades do intestino (que chamamos de permeabilidade intestinal). Portanto, apesar de termos poucos estudos conclusivos nessa área - há trabalhos que indicam segurança em seu consumo e outros que o associam a doenças como obesidade, diabetes e até mesmo infarto - os dados obtidos nesta tese demonstrou que o consumo de adoçantes, por esta população, não alterou a permeabilidade intestinal, reinternação e óbito em 90 dias.

Social Impact of the Thesis

The aim of the this study was to evaluate if individuals who use artificial sweeteners and had myocardial infarction could have worse outcome within 90 days after infarction (increasing death or hospitalization due to angina or new infarction). It was observed no alteration in the intestinal permeability. Therefore, although we have few conclusive studies in this area - some stating that sweeteners are safe, others demonstrating that its use is associated with diseases such as obesity, diatebes and even heart attack - the data gathered in this thesis shows so far no alteration in the intestinal permeability, hospitalization or death within 90 days after the event.

Dedicatória

À minha esposa *Mariana de Souza Dorna* por sempre incentivar e ajudar no campo da ciência. Exemplo a ser seguido. Obrigado por me “carregar no colo”, “segurar pelo braço” e fazer viabilizar este trabalho. Sem você, tudo isso não teria saído do campo das idéias.

Às minhas Filhas *Olívia* e *Cecília* que sempre entenderam e tiveram paciência ao ouvir um “hoje não posso, tenho que trabalhar”. Obrigado pelo companheirismo, amor e paciência.

E por último, não menos importante, aos meus pais, *Katsue* e *Sumio* e meus irmãos *Elena* e *André*, que mesmo a distância sempre deram apoio incondicional para que os nossos sonhos se tornassem reais.

Agradecimento Especial

Ao Professor *Marcos Ferreira Minicucci*, meu orientador, que desde a época da graduação sempre um exemplo de pessoa, de médico e de professor. Sempre disponível, paciente e de uma inteligência ímpar. Obrigado pelo apoio, incentivo e confiança.

Agradecimentos

A todos os *pacientes* que mesmo neste momento de fragilidade em que se encontravam, ainda assim se dispuseram a colaborar para que este projeto se concretizasse.

A Dra. *Suzana Erico Tanni* pelo incentivo, apoio e auxílio na viabilização do projeto. Sem essa ajuda não chegaríamos onde chegamos.

Aos docentes Prof. Dr. *Sergio A. R. de Paiva* e Profa. Dra. *Bertha Furlan Polegato*, integrantes da banca do meu exame geral de qualificação, pela contribuição no desenvolvimento desse estudo.

A todos os *médicos residentes da cardiologia* e também aos *colegas cardiologistas* do HCFMB que estiveram presentes nesses últimos 4 anos, pela prestatividade e atenção em avisar sempre que um paciente novo internava com o diagnóstico de infarto. Muito obrigado pela ajuda. Sem vocês a minha coleta se tornaria muito mais difícil.

A todos os *enfermeiros e técnicos de enfermagem* do HCFMB, em particular os funcionários da UTI coronariana e do pronto socorro adulto pela ajuda, rapidez e prestatividade na coleta de sangue dos pacientes.

A enfermeira *Estefânia Thomé Franco* pelo grande auxílio na coleta das amostras dos participantes, facilitando muito o caminhar do projeto.

Aos *colegas da pós-graduação* pela ajuda na Unidade de Pesquisa Experimental (UNIPLEX), sempre dispostos a ajudar no processamento das amostras dos pacientes, deixando seus afazeres para me ajudar.

Aos *familiares e amigos* pelo incentivo e paciência nesses últimos anos.

Muito Obrigado!

Sumário

Resumo	1
Abstract	3
Introdução	5
Objetivos	10
Pacientes e Métodos	12
Resultados	17
Discussão	24
Conclusão	27
Referências	29

Lista de Tabelas

Tabela 1. Análise descritiva dos 153 pacientes avaliados para o estudo.....	19
Tabela 2. Análise descritiva dos exames laboratoriais e marcadores de permeabilidade intestinal dos 153 pacientes.....	20
Tabela 3. Demográficos, clínicos e laboratoriais em relação ao consumo e não consumo de edulcorantes (N=153).....	21
Tabela 4. Dados demográficos, clínicos e laboratoriais relação ao desfecho combinado em 90 dias (N=153).....	22
Tabela 5. Regressão Logística para avaliar a associação do consumo de edulcorantes com desfecho combinado em 90 dias (N=153) *Claudina.....	22
Tabela 6. Regressão Logística para avaliar a associação do consumo de edulcorantes com desfecho combinado em 90 dias (N=153) *I-FBAP.....	23
Tabela 7. Regressão Logística para avaliar a associação do consumo de bebidas adoçadas com o desfecho combinado em 90 dias (N=153) *Claudina.....	23
Tabela 8. Regressão Logística para avaliar a associação do consumo de bebidas adoçadas com o desfecho combinado em 90 dias (N=153) *I-FBAP.....	23

Lista de Figuras

Figura 1. Fluxograma dos pacientes selecionados para o estudo	18
--	----

Lista de Abreviaturas

% - porcentagem
µIU - micro unidade internacional
Ace-K - acessulfame de potássio
AE - átrio esquerdo
CD14 - cluster of differentiation 14
CEE - células anteroendócrinas
COVID-19 - *Coronavirus Disease 2019*
D - dias
DAC - doença arterial coronariana
DCV - doença cardiovascular
dL - decilitro
DM2 - *diabetes mellitus* tipo 2
E - estatura
EUA - Estados Unidos da América
FDA - *Food and Drug Administration*
FMB - Faculdade de Medicina de Botucatu
GRACE - *Global Registry of Acute Coronary Events*
HAS - hipertensão arterial sistêmica
HC-FMB - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu
HDL-c - lipoproteína de alta densidade
HPLC - cromatografia líquida de alta eficiência
IAM - infarto agudo do miocárdio
IAMCST - infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST
IFABP - *Intestinal Fatty acid binding protein*
IMC - índice de massa corporal
kg - quilograma
L - litro
LDL-c - lipoproteína de baixa densidade calculado pela fórmula de Friedwald
LPS - lipopolissacarídeos
m² - metro quadrado
mEq - miliequivalente
Mg - miligrama
mL - mililitro
mm³ - milímetro cúbico
mmHg - milímetros de mercúrio
N - número
Ng - nanograma
PA - peso atual
PP - parede posterior
SC - superfície corpórea
SIV - septo interventricular
SM - síndrome metabólica
TCLE - termo de consentimento livre e esclarecido
TDE - tempo de desaceleração da onda E
TGI - trato gastrointestinal
TIMI - *Thrombolysis in Myocardial Infarction*
TMA - trimetilamina
TMAO - N-Oxido-Trimetilamina
TRIV - tempo de relaxamento isovolumétrico
TSH - hormônio tireoestimulante
UTI-UCO - Unidade de Terapia Intensiva Coronariana
VE - ventrículo esquerdo
Vol AE/SV - volume atrial esquerdo indexado pela superfície corpórea

Doenças cardiovasculares são apontadas como uma das principais causas de mortalidade no mundo. O consumo de refrigerantes configura uma das principais fontes energética e está associado a maior prevalência de complicações. Como estratégia para redução do ganho peso observou-se maior utilização de edulcorantes. Apesar do seu consumo ser considerado seguro, algumas alterações metabólicas permanecem inconclusivas como aumento do desenvolvimento de síndrome metabólica, *diabetes mellitus* tipo 2 e o infarto agudo do miocárdio (IAM). **OBJETIVO:** Avaliar se o consumo de bebidas adocicadas e edulcorantes influenciam na permeabilidade intestinal e no desfecho combinado, morte e reinternação por angina ou infarto, 90 dias após o IAM com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCST). **MÉTODO:** estudo prospectivo, observacional, com indivíduos de ambos os sexos, acima de 18 anos e com IAMCST submetidos a angioplastia primária. Excluídos pacientes em suporte ventilatório mecânico e com alteração do nível de consciência. IAMCST foi estabelecido pela história de dor precordial, presença de supra de ST em pelo menos 2 derivações contíguas ao eletrocardiograma e aumento de troponina. Avaliação morfológica e funcional do ventrículo esquerdo foi realizada por ecocardiograma. Foi considerado o uso de edulcorantes e bebidas adocicadas com edulcorantes a ingestão diária dos mesmos. As variáveis categóricas foram analisadas pelo teste de Qui-quadrado ou *Fisher*. As variáveis contínuas e com distribuição normal pelo teste “t” de *Student*, ou *Mann-Whitney* quando apresentaram distribuição não-normal. **RESULTADOS:** Foram avaliados 153 indivíduos com idade média de $58,6 \pm 11,2$ anos, 109 (71%) foram do sexo masculino. 19 apresentaram desfecho combinado (12,2%). Não houve associação entre consumo de edulcorantes e desfecho combinado; não foi observada diferença entre os marcadores de permeabilidade intestinal e o consumo de edulcorantes, e nem entre os marcadores de permeabilidade intestinal e do desfecho combinado em 90 dias. **CONCLUSÃO:** o consumo de edulcorantes e refrigerantes adocicados, em nossa amostra, não influenciaram a permeabilidade intestinal e o desfecho combinado 90 dias após o IAMCST.

Palavras chaves: infarto agudo do miocárdio; edulcorantes, permeabilidade intestinal

Abstract

Cardiovascular diseases are identified as one of the main causes of mortality in the world. The consumption of soft drinks is one of the main source of energy in the Western diet and is associated with a higher prevalence of complications. As a strategy to reduce weight gain resulting from de consumption of soft drinks and other sugar-rich beverages, a greater use of non-caloric sweeteners was observed. Although its consumption is considered safe, some metabolic alterations remain inconclusive, such as increased development of metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus and acute myocardial infarction (AMI). **OBJECTIVE:** To assess whether the consumption of sweetened beverages and sweeteners influence intestinal permeability and the combined outcome, death and rehospitalization for angina or infarction, 90 days after ST-segment elevation AMI (STEMI). **METHOD:** prospective observational study, with individuals of both sexes, over 18 years old and STEMI submitted to primary angioplasty. Patients on mechanical ventilatory support and with altered level of consciousness were excluded. Diagnosis of STEMI was established by the history of precordial pain, the presence of ST elevation in at least 2 contiguous leads on the electrocardiogram and increased levels of troponin. Morphological and functional evaluation of the left ventricle was performed by echocardiogram. We only considered the daily use of non-caloric sweeteners and beverages sweetened with these products. Categorical variables were analyzed using the Chi-square or Fisher test. Continuous variables with normal distribution by Student's "t" test, or Mann-Whitney when they present non-normal distribution. **RESULTS:** A total of 153 individuals with a mean age $58,6 \pm 11,2$ years were evaluated, 109 (71%) were male. 19 (12,2%) had a combined outcome. There was no difference between neither sweeteners consumption and combined outcome nor intestinal permeability and sweeteners consumption. No difference was observed between intestinal permeability markers and combined outcome in 90 days. **CONCLUSION:** In our study, no association was found between the consumption of sweeteners and the combined outcome 90 days after STEMI.

Keywords: acute myocardial infarction; sweeteners, intestinal permeability

Introdução

Nos últimos anos, as doenças cardiovasculares (DCV) foram apontadas como as principais causas de mortalidade no mundo (1). Ainda que tenha apresentado relativo declínio, há estimativas de que até 40% dos indivíduos com evento coronariano, apresentem chances 5-6 vezes maiores de evoluírem ao óbito nos 5 anos posteriores ao evento (2,3).

O termo infarto agudo do miocárdio (IAM) é usado quando há evidência de dano miocárdico por isquemia (definido como elevação dos valores de troponina cardíaca acima do percentil 99 do limite superior de referência) e consequente necrose miocárdica (4). Para o tratamento imediato, deve-se realizar a reperfusão da coronária ocluída. Classifica-se o paciente com desconforto torácico persistente ou outros sintomas sugestivos de isquemia e elevação do segmento ST em pelo menos duas derivações contíguas ao eletrocardiograma, como infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST). Em contrapartida, pacientes que não apresentam supradesnivelamento do segmento ST são referidos como infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST (5). O tratamento de escolha para os casos de IAMCSST é a realização de trombólise química ou a angioplastia primária, com ou sem colocação de stent coronariano, o mais precoce possível a partir do início dos sintomas.

Dentre os principais fatores de risco para o infarto agudo do miocárdio, vale destacar a história familiar de doença cardiovascular (antes dos 55 anos de idade para homem e 65 anos para mulher), hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, sedentarismo, dislipidemia, diabetes, obesidade e dieta inadequada (6).

Hábitos alimentares influenciam o risco cardiovascular bem como outras doenças crônicas não transmissíveis. Segundo dados publicados pela Sociedade Europeia de Cardiologia (6), dietas que incluem alimentos da “Dieta do Mediterrâneo” (alto consumo de frutas e vegetais, cereais integrais, peixes ricos em ômega-3, e baixo consumo de carnes vermelhas, derivados de leite e gorduras saturadas) estão associadas a diminuição de até 10% da incidência ou mortalidade cardiovascular e redução em 8% da mortalidade por todas as causas. Em estudo clínico, controlado e randomizado, realizado em indivíduos com alto risco cardiovascular, foi sugerida a adoção da Dieta do Mediterrâneo por 5 anos e comparado com grupo controle. O estudo evidenciou 30% de redução no risco cardiovascular quando comparado ao grupo controle (7,8). Apesar dos benefícios da adoção de padrões alimentares saudáveis, desde a década de 60, o consumo de refrigerantes configura a principal fonte de energia da dieta dos EUA e, também, são vastamente consumidos na Europa (9). Os refrigerantes estão associados a maior prevalência de sobrepeso, obesidade, *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2) e comprometimentos cardiometabólicos (10,11). Como estratégia para redução do ganho peso decorrente do consumo de refrigerantes e outras bebidas ricas em açúcar observou-se maior utilização de edulcorantes, popularmente conhecidos como adoçantes. Produtos substitutos ao açúcar

são documentados desde meados do século 19, mas apenas nas últimas décadas houve considerável aumento do seu consumo. Desde então, extensos debates sobre sua segurança e potenciais efeitos adversos à saúde têm sido realizados (12-17). As agências *Food and Drug Administration (FDA)* e a *Canadian Food Inspection Agency*, estadunidense e canadense respectivamente, consideram seguro o consumo quando abaixo do recomendado (18,19).

Em 2012, a Associação Americana de Diabetes classificou os edulcorantes aspartame, acesulfame-potássio (Ace- K), neotame, sacarina e sucralose como de consumo seguro, endossado pela *FDA*, que incluiu stévia e seus derivados à lista (18). Essa mesma agência traz como consumo adequado as seguintes quantidades dos edulcorantes: aspartame: consumo de até 50mg/kg/dia; Ace-K, até 15mg/kg/dia; neotame, até 0,3mg/kg/dia; sacarina, até 15mg/kg/dia e sucralose até 5mg/kg/dia (20). Apesar disso, as evidências científicas permanecem conflitantes quanto ao uso seguro dessas substâncias, tanto em crianças e adolescentes como em adultos (21).

Entre os eventos adversos do uso de edulcorantes mais comumente citados estão: alteração da percepção de fome e saciedade, falsa sensação de plenitude, maior consumo de alimentos de alto valor calórico de outras fontes, tornar alimentos naturalmente adoçados menos atrativos, entre outros. Somado a estes efeitos, a associação de edulcorantes e alterações metabólicas permanecem inconclusivas, sendo alarmantes as possibilidades de: aumento de desenvolvimento de síndrome metabólica (SM), DM2 e eventos vasculares como acidentes vascular cerebral, isquemia periférica e infarto agudo do miocárdio (22-26). Outro fator que complementa esta controvérsia seria o tempo necessário para identificar essas mudanças. Ao pesquisar os efeitos deletérios do uso prolongado de edulcorantes em indivíduos não-diabéticos, foi observado aumento da incidência de obesidade, DM2, doenças cardiovasculares e perfil metabólico (elevação de marcadores inflamatórios, aumento de gordura visceral, dislipidemia) positivamente correlacionados com o consumo dos edulcorantes (25). Os resultados, no entanto, sugerem que o efeito dessas substâncias é sutil e cumulativo ao longo do tempo e, que, intervenções curtas poderiam não identificar essas mudanças (26).

Receptores do paladar doce estão distribuídos em diferentes partes do corpo, além da cavidade oral (27). Entre esses locais estão listados trato respiratório, vias biliares e trato gastrointestinal (TGI) (27-30). Estudos sugerem que a presença desses receptores em células enteroendócrinas (CEE) teriam participação na secreção hormonal que acarretariam em sobrepeso, obesidade e DM2 (30). Para além deste papel, o TGI e, em especial o intestino, funciona como hospedeiro da microbiota intestinal.

A microbiota intestinal é composta por fungos, vírus e bactérias que existem simbioticamente e que possui o início da sua formação no nascimento (31). As bactérias são

compostas, basicamente, por 4 filos (Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria e Proteobacteria), sua abundância e diversidade é variável (29,32,33). Sua composição varia não apenas entre indivíduos, mas também por mudanças ao longo da vida como fatores agressores ambientais, antibioticoterapia e dieta (34), sendo esta responsável por até 10% das alterações sofridas pelo microbioma.

Disruptores do microbioma, ou disbiose, foram associados a diversas condições metabólicas como obesidade, síndrome metabólica e doenças cardiovasculares (35,36). Já na década de 1980, Anderson e colaboradores mostraram, em modelo experimental, que o consumo de sacarina poderia afetar o microbioma dos animais (37). Em estudo publicado em 2014, Suez e colaboradores evidenciaram o papel deletério da sacarina na microbiota em modelos experimentais e intervenções humanas (26). Os mecanismos pelos quais disbiose e fatores dietéticos alteram a integridade epitelial intestinal ainda são objetos de investigação. Durante o processo de disbiose, ocorre seleção de determinados tipos bacterianos que podem alterar a produção de metabólitos, permeabilidade e função imune intestinais (38).

Recente estudo mostrou associação entre o processo inflamatório gerado pela isquemia/reperfusão do infarto agudo do miocárdio e a disbiose, alteração da permeabilidade intestinal e consequente translocação bacteriana (39).

O epitélio intestinal é uma barreira única de células intestinais (enterócitos) unidas por complexo de proteínas (desmossomos, “tight junction”) seletivamente permeável (permeabilidade intestinal), facilitando e controlando a absorção de água, eletrólitos e nutrientes. Possui ainda, um papel fundamental na defesa do organismo, impedindo a absorção de toxinas intraluminais, antígenos e microbiota patogênica. Atualmente, é possível avaliar a alteração de permeabilidade intestinal de maneira não-invasiva com dosagens sérica de marcadores como claudinas, CD14, IFABP e zonulina (40,41).

Evidências mostram que os componentes da microbiota intestinal desempenham um importante papel na permeabilidade da mucosa intestinal e que alterações na composição da microbiota impactam na função dessa mucosa (42, 43).

Estudos experimentais mostraram que o uso de edulcorantes como sucralose, aspartame e sacarina são capazes de alterar a permeabilidade intestinal. Em altas concentrações, aspartame e sacarina induziram apoptose e morte celular no epitélio intestinal, enquanto em baixas concentrações, sucralose e aspartame aumentaram a permeabilidade da barreira epitelial intestinal e reduziram a regulação da claudina 3 na superfície celular. Claudinas são componentes chaves da junção intercelular e regulam a integridade da barreira celular (44).

Entre outros biomarcadores séricos de permeabilidade intestinal destacam-se, ainda o CD14 solúvel (sCD14), a *Intestinal Fatty acid binding protein* (I-FABP) e a

zonulina. O sCD14 é um receptor de molécula produzido primariamente por macrófagos e hepatócitos como parte da resposta imune inata aos lipopolissacarídeos (LPS). Evidências sugerem que há elevação sérica desse biomarcador na presença de translocação bacteriana por aumento da permeabilidade intestinal (45-48). Já a I-FABP é uma proteína citosólica hidrossolúvel, presente em células intestinais maduras. Sua função consiste no transporte de ácidos graxos do ápice da membrana do endotélio ao retículo endoplasmático para o metabolismo de lipídeos (49). As zonulinas são famílias de proteínas das junções intercelulares da membrana intestinal que são liberadas quando há alterações da permeabilidade intestinal (50).

Contudo, não há estudos que avaliaram a influência do consumo de edulcorantes e refrigerantes que os contenham (refrigerante adocicados) na permeabilidade intestinal e no prognóstico de pacientes pós síndrome coronariana aguda. A hipótese deste estudo é que o maior consumo de edulcorantes e refrigerantes adocicados estão associados ao aumento da permeabilidade intestinal e ao pior prognóstico em pacientes após síndrome coronariana aguda.

Objetivo

Avaliar se o consumo de edulcorantes e refrigerantes adocicados influenciam na permeabilidade intestinal e no desfecho combinado, morte e reinternação por angina ou infarto, 90 dias após o IAMCSST.

Pacientes e Métodos

Delineamento

O presente estudo foi realizado após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu (CAAE: 30365020.6.0000.5411). Todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para inclusão no estudo.

Trata-se de um estudo prospectivo, observacional, que incluiu pacientes de ambos os sexos, com idade maior que 18 anos, com IAMCST submetidos à angioplastia primária, admitidos na sala de emergência do Hospital das Clínicas da FMB (HC-FMB) e na Unidade de Terapia Intensiva Coronariana (UTI-UCO). Foram excluídos os pacientes em suporte ventilatório mecânico, com alteração do nível de consciência, pois esses fatores interferem na coleta adequada das informações, além de pacientes com diagnóstico de COVID-19 e participantes de outros estudos clínicos. O número de pacientes a fazer parte do estudo foi de no mínimo 100 indivíduos. Para chegarmos a este número foi utilizada a fórmula de Fisher e Belle com 7% de mortalidade, intervalo de confiança de 95% e erro amostral de 5%. (51)

Nas primeiras 72h da admissão foi coletado sangue para avaliação dos marcadores de permeabilidade intestinal e avaliado consumo de edulcorantes e bebidas adoçadas. Os dados demográficos, clínicos e laboratoriais coletados de rotina nos pacientes com IAMCSST também foram avaliados, assim como os resultados do cateterismo cardíaco e do ecocardiograma realizados durante a internação. Os pacientes foram acompanhados por 90 dias após alta hospitalar e avaliados os desfechos combinados morte e reinternação por angina ou infarto.

Avaliação Clínica

Foram avaliados exames clínicos e laboratoriais habituais da rotina da UTI-UCO (troponina, ureia, creatinina, sódio, potássio, hemograma, colesterol total e frações, triglicérides, glicemia de jejum e hemoglobina glicada).

Para colesterol total, triglicérides, glicemia de jejum, sódio, potássio, creatinina e ureia foi utilizado método de Química Seca (Ortho-Clinical Diagnosis VITROS®, Johnson&Johnson). Lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) pela Fórmula de Friedwald e a Lipoproteína de alta densidade (HDL-c) por química seca direta. O hemograma pelo autoanalisador hematológico Coulter STKS. Troponina por quimioluminescência e hemoglobina glicada por técnica de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC).

Foram definidos como hipertensos aqueles em uso de uso de anti-hipertensivos ou com diagnóstico de Hipertensão Arterial (HAS) antes da admissão (pressão

arterial sistólica maior ou igual a 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica maior ou igual a 90 mmHg), independentemente da adesão à terapêutica (52), como diabéticos os que apresentaram diagnóstico prévio e/ou em uso de insulina e /ou antidiabéticos orais (53). Para dislipidemia foram considerados os que já faziam uso de estatinas ou fibratos com diagnóstico prévio à internação ou aqueles com alterações laboratoriais que permitissem tal diagnóstico (LDL colesterol maior ou igual a 160 mg/dL; triglicerídeos maior ou igual a 150 mg/dL ou 175mg/dl se a amostra foi obtida sem jejum; HDL menor que 40mg/dL para homens e 50mg/dL para mulheres) (54).

Foram obtidos também o escore GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*) cujas variáveis são: idade, frequência cardíaca, pressão arterial sistólica, creatinina sérica, classe Killip, presença de parada cardíaca à admissão, desvio do segmento ST ao eletrocardiograma e alterações de marcadores cardíacos. É utilizado como uma ferramenta para estratificar risco de mortalidade intra-hospitalar em pacientes com síndromes coronarianas agudas (55); e o escore TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*) com as seguintes variáveis: idade, presença de HAS, DM ou angina, pressão sistólica menor que 100mmHg, frequência cardíaca maior que 100 bpm, classe *Killip*, peso inferior a 67kg, elevação do segmento ST em parede anterior ou presença de bloqueio completo do ramo esquerdo ao eletrocardiograma e tempo para tratamento superior a 4 horas. É um índice desenvolvido para a identificação e estratificação de risco de mortalidade em 30 dias em pacientes com IAMCSST (56).

Diagnóstico do Infarto Agudo do Miocárdio

O diagnóstico de IAMCSST foi estabelecido pela história de dor precordial, presença de supradesnívelamento do segmento ST em pelo menos 2 derivações contíguas ao eletrocardiograma ($\geq 2\text{mm}$ em homens e $1,5\text{mm}$ em mulheres nas derivações V2 e V3 ou $\geq 1\text{mm}$ em outras derivações contíguas nas demais paredes relacionadas (57).

Avaliação Sérica dos Biomarcadores de Permeabilidade Intestinal

Para avaliação da permeabilidade intestinal foram coletadas amostras de sangue para análise da Claudina-3 e da I-FABP/FABP2. Essa avaliação foi feita do soro dos paciente, pela técnica de ELISA (*Human CLDN3 – Claudine 3- Elisa kit Elabscience, TX, USA; Human I-FABP /FABP2- Intestinal Fatty Acid Binding Protein- Elisa kit Elabscience, TX, USA.*) conforme instrução dos fabricantes.

Análise Ecocardiográfica

A avaliação morfológica e funcional do ventrículo esquerdo foi realizada por meio do ecocardiograma. Esse exame também é realizado de rotina durante a internação em pacientes com IAMCSST. Os exames foram realizados por três ecocardiografistas, que não tinham conhecimento das características clínicas dos pacientes e do tratamento instituído. O ecocardiograma foi realizado na fase intra-hospitalar.

Em nosso serviço, a variabilidade interobservador é $< 5\%$ para as medidas unidimensionais e $< 10\%$ para as medidas bidimensionais e variáveis de tempo derivadas do Doppler; a variabilidade intraobservador é $< 5\%$ para todas as variáveis. Os exames foram realizados em equipamento Philips HDI-5000 conforme técnica padrão (58). A partir da imagem bidimensional da janela paraesternal eixo curto foram obtidas imagens unidimensionais (Modo M) das câmaras cardíacas, nas quais foram realizadas as medidas dos diâmetros anteroposterior do átrio esquerdo (AE) e ventrículo esquerdo (VE), da espessura do septo interventricular (SIV) e da parede posterior (PP) do VE.

O diâmetro médio-lateral, o comprimento e a área do AE foram medidos nas janelas apical 2 câmaras e apical 4 câmaras. Pelas imagens obtidas nessas janelas ecocardiográficas foram também realizadas avaliação da mobilidade segmentar das paredes do VE, determinação da fração de ejeção do VE (método de Simpson), avaliação morfológica e funcional das valvas cardíacas e obtenção do volume atrial esquerdo indexado pela superfície corpórea (vol AE/SC).

A análise do fluxo transmitral permite a determinação dos valores da onda E (pico precoce da velocidade do fluxo transmitral), onda A (pico tardio da velocidade do fluxo transmitral), tempo de desaceleração da onda E (TDE) e tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV), que corresponde ao intervalo compreendido entre o fechamento da valva aórtica e a abertura da valva mitral. Também foi realizado Doppler tissular por meio da determinação da velocidade miocárdica sistólica (onda S), velocidade miocárdica diastólica inicial (onda E') e velocidade miocárdica diastólica final (onda A') nas regiões do anel mitral lateral e medial (58).

Avaliação Nutricional

A avaliação nutricional foi realizada pela avaliação dietética e antropométrica. Analisamos a ingestão do tipo e quantidade de edulcorantes, utilizados antes da internação. Para fins do estudo foram considerados o uso de Aspartame, Acesulfame-K, Sacarina, Ciclamato, Sucralose, Xylitol, Eritritol, Stévia, Sorbitol, ou bebidas que os contenham. Para as análises foram consideradas bebidas adoçadas aquelas que continham essas

substâncias (sucos e refrigerantes) e/ou a utilização dos edulcorantes. Definimos como ingestão de edulcorantes e bebidas adoçadas a ingestão diária dos mesmos.

Todos os indivíduos foram submetidos à avaliação antropométrica composta por avaliação de: peso atual (PA), estatura (E) mensurados e Índice de Massa Corporal (IMC) obtido pela fórmula peso dividido pela altura ao quadrado (59).

Análise Estatística

Os dados estão apresentados em média e desvio padrão ou mediana e percentis 25% e 75%. As variáveis categóricas foram analisadas pelo teste de Qui-quadrado ou *Fisher*. As variáveis contínuas e com distribuição normal foram analisadas pelo teste “t” de *Student*, ou *Mann-Whitney* quando apresentarem distribuição não-normal. A correlação entre as variáveis contínuas foi avaliada pelo teste de *Pearson* ou *Spearman*.

Para avaliar a associação do consumo de edulcorantes, refrigerantes adoçados, e dos desfechos combinados em 90 dias usamos análise de regressão logística uni e multivariada.

A análise dos dados foi feita com o programa *SigmaPlot software* para *Windows v.12.0 (Systat Software Inc., San Jose, CA, USA)*. O nível de significância adotado foi de 5%.

Resultados

Foram avaliados, consecutivamente, 182 indivíduos internados por IAMCSST submetidos a angioplastia primária no período entre outubro de 2020 e abril de 2023. Destes, 29 foram excluídos: 2 foram a óbito logo após a angioplastia primária (antes da avaliação para este estudo); 3 apresentaram alteração do nível de consciência; 5 não consentiram em participar; 4 por falha de seleção (pesquisador com COVID-19); 6 por estarem em suporte ventilatório invasivo e 9 por participação em outros estudos clínicos (Figura 1).



Figura 1. Fluxograma dos pacientes selecionados para o estudo

Assim sendo, 153 pacientes foram elegíveis para este estudo. Entre eles 109 (71%) do sexo masculino, com idade média de 58.6 ± 11.2 anos, com tempo médio de internação de 5 (5-7) dias. 41,8% apresentaram sobrepeso/obesidade, 12,2% tiveram desfecho combinado (morte ou reinternação por angina ou infarto) em 90 dias (Tabela 1).

A Tabela 2 apresenta os valores referentes aos exames laboratoriais e marcadores de permeabilidade intestinal dos indivíduos avaliados.

Tabela 1. Análise descritiva dos 153 pacientes avaliados para o estudo.

Variável	Valores (N=153)
Sexo masculino, n (%)	109 (71)
Idade (anos)	58.6 ±11.2
Tempo de internação (dias)	5 (5 – 7)
Desfecho combinado 90d, n (%)	19 (12.2)
Óbito em 90 dias, n (%)	5 (3)
Edulcorantes, n (%)	27 (17)
Refrigerantes adocicados, n (%)	7 (4)
Sucos artificiais adocicados, n (%)	48 (31)
IMC (kg/m ²)	27.7 ± 5.26
DM tipo 2, n (%)	37 (24)
HAS, n (%)	89 (58)
Sobrepeso, n (%)	60 (39,2)
Obesidade, n (%)	4 (2.61)
Dislipidemia, n (%)	41 (27)
Tabagismo, n (%)	74 (48)
Infarto anterior, n (%)	61 (40)
DAC prévia, n (%)	20 (13)
Fração de Ejeção (%)	49.6 ±10.5
Volume AE/SC (mL/ m ²)	27.9 (24.3 – 32.4)
Troponina (ng/L)	25.340 (3701 – 94795)
GRACE escore	134 ± 37.7
TIMI escore	4 (2 – 5)

Legenda: n: número; % porcentagem; d: dias; kg: quilogramas; mL: mililitro; ng: nanograma; L: litro; m²: metro quadrado; IMC: Índice de Massa Corporal; DM: Diabetes Mellitus; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DAC: Doença Arterial Coronariana; AE: Átrio esquerdo; SC: superfície corpórea.

Tabela 2. Análise descritiva dos exames laboratoriais e marcadores de permeabilidade intestinal dos 153 pacientes.

Variável	Valores (N= 153)
Colesterol total (mg/dL)	197.1 ± 45.7
HDL colesterol (mg/dL)	40 (34 – 46.2)
LDL colesterol (mg/dL)	121±39.7
Triglicérides (mg/dL)	137 (85.5 -226.5)
Glicemia de jejum (mg/dL)	122.5 (105.7 – 150.2)
Hemoglobina glicada (%)	5.80 (5.45 – 6.60)
Creatinina (mg/dL)	0.90 (0.70 – 1.00)
Sódio (mEq/L)	137 (135 – 139)
Potássio (mEq/L)	4.32 ± 0.45
Magnésio (mg/dL)	1.90 (1.80 – 2.00)
TSH (μIU/mL)	1.60 (0.93 – 2.76)
Linfócitos (%)	15.1 (10 – 21.7)
Glóbulos Brancos (mm ³)	11.400 (9.200 – 13500)
Plaquetas (mm ³)	237.500 (19.500 – 29525)
Claudina (ng/mL)	3.94 (2.82 – 5.50)
I-FBAP (ng/mL)	0.52 (0.20 – 1.06)

Legenda: %: porcentagem; mg: miligramas; dL: decilitro; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; mEq: miliequivalente.; ng: nanograma; mm³: milímetro cúbico; mL: mililitro; L: litro; μIU: micro unidade internacional.

Em nosso estudo, não foi encontrada diferença entre os marcadores de permeabilidade intestinal e o desfecho combinado em 90 dias, quando a amostra foi estratificada em consumo e não consumo de edulcorantes (Tabela 3).

Tabela 3. Demográficos, clínicos e laboratoriais em relação ao consumo e não consumo de edulcorantes (N=153).

Variável	Consumo (N=27)	Não Consumo (N=126)	p
Sexo masculino, n(%)	19 (70)	90 (71)	0.821
Idade (anos)	62 ±10.7	57.9 ±11.2	0.08
Tempo de internação (dias)	5 (5 – 8)	5 (5 – 7)	0.582
Desfecho combinado 90d, n(%)	3 (11)	16 (13)	0.859
Óbito em 90 dias, n(%)	0 (0)	5 (4)	0.668
IMC (kg/m ²)	28 (26.2 – 31.9)	26.1 (24.2 – 30.1)	0.111
DM tipo 2, n(%)	14 (51.8)	23 (18)	<0.001
HAS, n(%)	20 (74.7)	70 (55)	0.101
Obesidade, n(%)	8 (30)	33 (26)	0.864
Dislipidemia, n(%)	8 (30)	33 (26)	0.864
Tabagismo, n(%)	10 (37)	65 (51)	0.367
Fração de Ejeção (%)	48.5 (39 – 75)	50 (40 – 58.5)	0.283
Troponina (ng/L)	26161 (4419.5 – 103725)	25340 (2911 – 94750)	0.791
GRACE score	144 (133 – 171)	124,5 (103.2 – 154.7)	0.003
TIMI score	4 (2 – 5)	4 (3 – 6)	0.082
Colesterol total (mg/dL)	195.5 ± 58	197.5 ±42.8	0.840
HDL colesterol (mg/dL)	38 (29 – 51)	40 (34 – 46)	0.421
LDL colesterol (mg/dL)	114.6 (76.9 – 151.3)	122.6 (92.7 – 147.5)	0.467
Triglicérides (mg/dL)	130 (83 – 203)	138.5 (85.7 – 233.5)	0.867
Glicemia de jejum (mg/dL)	150 (112 – 202)	122 (101 – 143)	0.057
Hemoglobina glicada (%)	6.3 (5.20 – 8.40)	5.80 (5.50 – 6.22)	0.576
I-FBAP (ng/mL)	0.49 (0.20 – 1.33)	0.53 (0.20 – 1.04)	0.630
Claudina (ng/mL)	3.92 (2.80 – 5.43)	4.15 (2.81 – 5.76)	0.984

Legenda: d: dias; n: número; %: porcentagem; mg: miligramas; dL: decilitro; L: litro; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; mEq: miliequivalente.; ng: nanograma; IMC: Índice de Massa Corporal; DM: Diabetes Mellitus; DAC: Doença Arterial Coronariana; AE: Átrio esquerdo; SC: superfície corpórea.

A Tabela 4 apresenta os dados dessa população quando estratificada pela presença do desfecho combinado em 90 dias. Não foi observada diferença entre os marcadores de permeabilidade intestinal e o consumo de edulcorantes. No entanto, o tempo de internação foi maior no grupo que apresentou desfecho, assim como menor fração de ejeção e maior valor de hemoglobina glicada.

Tabela 4. Dados demográficos, clínicos e laboratoriais relação ao desfecho combinado em 90 dias (N=153)

Variável	Desfecho (N=19)	Não Desfecho (N=134)	p
Sexo masculino, n (%)	17 (89)	90 (67)	0.086
Idade (anos)	57.5 ±9.29	58.8 ±11.4	0.641
Tempo de internação (dias)	7 (5 - 8)	5 (5 - 7)	0.017
Edulcorantes, n (%)	3 (16)	23 (17)	0.859
Bebidas adocicadas, n (%)	9 (47)	38 (28)	0.157
Edulcorantes/Sucos, n (%)	12 (63)	54 (40)	0.102
IMC (kg/m ²)	24.1 (238 – 30.8)	26.6 (242 – 30.3)	0.550
DM tipo 2, n(%)	3 (16)	34 (25)	0.531
HAS, n(%)	13 (68)	76 (57)	0.472
Obesidade, n(%)	4 (21)	37 (27)	0.743
Dislipidemia, n(%)	4 (21)	37 (27)	0.743
Tabagismo, n(%)	9 (47)	65 (48)	0.895
Fração de Ejeção (%)	42 (38 – 45)	50 (41 – 59)	0.006
Troponina (ng/L)	28880 (16237 – 136875)	23212 (3060.5 – 90335)	0.180
GRACE escore	122 (99 – 153)	132.5 (106.7 – 158.2)	0.427
TIMI escore	4(2 – 5)	4 (2 – 5)	0.927
Colesterol total (mg/dL)	206.4 ± 40.6	196 ±46.4	0.383
HDL colesterol (mg/dL)	38 (30-43)	40 (34 – 47)	0.263
LDL colesterol (mg/dL)	140.4 (98.9 – 168.7)	118 (88.6 – 146.6)	0.223
Triglicérides (mg/dL)	145 (93.5 – 227)	129.5 (84 – 225.2)	0.665
Glicemia de jejum (mg/dL)	117 (97 – 183)	122 (107 – 147)	0.890
Hemoglobina glicada (%)	6.20 (5.90 – 9.40)	5.70 (5.40 – 6.57)	0.049
I-FBAP (ng/ml)	0.73 (0.16 – 1.16)	0.50 (0.20 – 1.04)	0.828
Claudina (ng/mL)	3.83 (1.78 – 5.31)	3.94 (2.86 – 5.37)	0.572

Legenda: %: porcentagem; mg: miligramas; dL: decilitro; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; mEq: miliequivalente.; ng: nanograma; IMC: Índice de Massa Corporal; DM: Diabetes Mellitus; DAC: Doença Arterial Coronariana; AE: Átrio esquerdo; SC: superfície corpórea.

Em nossa amostra, não houve associação entre o consumo de edulcorantes e o desfecho combinado e os marcadores de permeabilidade intestinal (Tabelas 5 e 6).

Tabela 5. Regressão Logística para avaliar a associação do consumo de edulcorantes com desfecho combinado em 90 dias (N=153) *Claudina

Variável	OR	IC 95%	p
Sexo	0.165	0.020 – 1.334	0.091
Idade	0.996	0.942 – 1.054	0.898
Edulcorantes	0.868	0.214 – 3.524	0.842
Troponina	1.000	1.000 – 1.000	0.843
Tabagismo	1.158	0.360 – 3.728	0.806
Fração de Ejeção	0.939	0.888 – 0.994	0.031
Claudina (ng/mL)	1.034	0.779 – 1.373	0.867

Tabela 6. Regressão Logística para avaliar a associação do consumo de edulcorantes com desfecho combinado em 90 dias (N=153) *I-FBAP

Variável	OR	IC 95%	p
Sexo	0.166	0.020 – 1.336	0.092
Idade	0.996	0.941 – 1.054	0.897
Edulcorantes	0.873	0.216 – 3.536	0.849
Troponina	1.000	1.000 – 1.000	0.854
Tabagismo	1.118	0.354 – 3.530	0.849
Fração de Ejeção	0.939	0.887 – 0.994	0.032
I-FBAP (ng/mL)	0.900	0.052 – 522.24	0.708

E, o mesmo comportamento foi observado quando as análises foram feitas em relação ao consumo de bebidas adocicadas (Tabelas 7 e 8).

Tabela 7. Regressão Logística para avaliar a associação do consumo de bebidas adocicadas com o desfecho combinado em 90 dias (N=153) *Claudina

Variável	OR	IC 95%	p
Sexo	0.163	0.019-1.353	0.093
Idade	0.996	0.941 – 1.055	0.901
Refrigerantes Adocicados	1.031	0.090 – 11.808	0.981
Troponina	1.000	1.000 – 1.000	0.850
Tabagismo	1.162	0.361 – 3.739	0.802
Fração de Ejeção	0.940	0.888 – 0.995	0.032
Claudina (ng/mL)	1.032	0.777 – 1.371	0.827

Tabela 8. Regressão Logística para avaliar a associação do consumo de bebidas adocicadas com o desfecho combinado em 90 dias (N=153) *I-FBAP

Variável	OR	IC 95%	p
Sexo	0.166	0.020 – 1.336	0.093
Idade	0.996	0.941 – 1.054	0.901
Refrigerantes Adocicados	0.873	0.216 – 3.536	0.981
Troponina	1.000	1.000 – 1.000	0.864
Tabagismo	1.118	0.354 – 3.530	0.841
Fração de Ejeção	0.939	0.887 – 0.994	0.033
I-FBAP (ng/mL)	0.900	0.052 – 522.24	0.707

Discussão

O principal objetivo desse estudo foi avaliar se o consumo de edulcorantes e bebidas adoçadas influenciariam a permeabilidade intestinal e o desfecho combinado, morte e reinternação por angina ou infarto, 90 dias após o IAMCSST. No entanto, não foram encontradas associações entre esse consumo com os marcadores de permeabilidade intestinal ou com o desfecho em 90 dias.

Nossa amostra apresentou predominância do sexo masculino (71%) e de indivíduos acima de 55 anos. Esses achados são concordantes com outros estudos (60, 61, 6) em que indivíduos do sexo masculino e idade acima de 55 anos são os mais afetados por infarto agudo do miocárdio. Segundo achados de Westerhout et al (62) a taxa de mortalidade 90 dias pós IAMCST submetido a angioplastia primária foi de 4,7%. Resultado semelhante ao do nosso estudo em que os óbitos no mesmo período, foram de 3%.

Assim como observado na prática clínica, pacientes com diagnóstico de DM2 apresentaram uso de edulcorantes significativamente maior, mas isso não se refletiu no desfecho combinado. Não houve diferença entre consumo de edulcorantes e desfecho combinado em 90 dias entre os pacientes com outras comorbidades como HAS, dislipidemia, tabagismo, obesidade / sobrepeso. Outro achado que vem ao encontro com os dados da literatura, foi a associação entre a menor fração de ejeção e maior tempo de internação com a presença de desfecho combinado, ou seja, os pacientes que apresentam maior disfunção ventricular pós o infarto são aqueles que ficam internados por mais tempo e possuem maior mortalidade ou reinternação por angina ou infarto durante o seguimento clínico.

Ainda com relação ao desfecho combinado, observamos maiores valores de hemoglobina glicada no grupo que apresentou o desfecho, demonstrando controle glicêmico irregular nesse grupo.

Em nossa amostra houve prevalência de 17% no uso de edulcorantes, número este superior aos 13,4% mostrado por Arrais e colaboradores (63) em estudo para estimar a prevalência do uso de adoçantes pela população adulta brasileira. Não houve diferença significativa entre consumo de edulcorantes, refrigerantes adoçados e os marcadores de permeabilidade intestinal e desfecho combinado. A fração de ejeção foi significativamente menor nos grupos que consomem edulcorantes e refrigerantes adoçados e com desfecho combinado em 90 dias.

Em nosso estudo foi observado maior escore GRACE (Tabela 3) no grupo com consumo de edulcorantes, mas sem significância estatística com desfecho combinado, ou seja, apesar do maior valor do escore no grupo consumo, este achado não refletiu em pior prognóstico nesses pacientes.

Há estudos que mostram alteração de microbiota e de permeabilidade intestinal com o consumo de edulcorantes (64, 44), enquanto outros demonstraram que o

uso em doses recomendadas não causa alterações nos constituintes da microbiota e função intestinal (65).

Hoje temos dados de que a disbiose eleva o risco de doenças cardiovasculares, particularmente a doença arterial coronariana, seja por alteração da permeabilidade intestinal, translocação bacteriana favorecendo processo inflamatório e acelerando a aterosclerose (66, 67), seja elevando concentrações séricas de trimetilamina (TMA) que são convertidos no fígado em N-óxido-trimetilamina (TMAO) e também pela redução das concentrações de butirato e esses atuam no processo aterosclerótico (68).

O uso de edulcorantes foi associado a maiores taxas de doenças cardiovasculares (69, 70, 71) seja por alteração da microbiota e permeabilidade intestinal, alteração do metabolismo da glicose, aumento de insulina e adipogênese, alteração do paladar levando a maior consumo de alimentos e dessa forma aumentando o risco cardiovascular. Em nosso estudo não observamos a associação entre o consumo de edulcorantes e a presença dos desfechos combinados.

Nossos resultados podem ser explicados pela dificuldade em quantificar e identificar os edulcorantes em uso. Uma das hipóteses para isso seria a baixa taxa de escolaridade dos participantes. Outro ponto foi o nível sócio-econômico da nossa população que, provavelmente, consome mais produtos com adição de edulcorantes do que esses produtos isoladamente, uma vez que os nossos dados foram coletados em hospital público. Segundo estudo publicado na revista “Cadernos de Saúde Pública”, em 2019, os maiores índices de uso de edulcorantes estão na população com maior poder aquisitivo (63). Esses fatores somados ao fato de termos realizado análises qualitativas sobre o consumo desses produtos pode ter subestimado a ingestão de edulcorantes na nossa população. Logo, apesar do nosso estudo sugerir, que o consumo de edulcorantes nessa amostra de pacientes com IAMCSST não promove alterações na permeabilidade intestinal e nos desfechos, a dificuldade na quantificação do consumo dos edulcorantes pode ter influenciado nossos resultados.

Entre as limitações do nosso estudo destacamos a ausência das dosagens séricas dos diferentes edulcorantes consumidos. Além disso, nosso estudo é de centro único e com tamanho amostral restrito. Uma das explicações para esse último ponto associa-se à pandemia da COVID-19. Período em que houve redução de angioplastias primárias em nosso serviço, pois muitos pacientes demoraram para procurar serviço de saúde, com internação fora da janela para tratamento adequado do IAM (realização de trombólise química ou angioplastia primária) e consequentemente foram excluídos da nossa avaliação.

Conclusão

Por fim, concluímos que o consumo de edulcorantes e refrigerantes adoçados, em nossa amostra, não influenciaram a permeabilidade intestinal e o desfecho combinado, morte e reinternação por angina ou infarto, 90 dias após o IAMCSST.

Referências

1. World Health Organization: Global Health Estimates: Life expectancy and leading causes of death and disability, 2019
2. Rogers WJ, Canto JG, Lambrew CT, et al. Temporal trends in the treatment of over 1.5 million patients with myocardial infarction in the US from 1990 through 1999: the National Registry of Myocardial Infarction 1, 2 and 3. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(7):2056-63.
3. Thom T, Haase N, Rosamond W, et al. Heart disease and stroke statistics—2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation.* 2006;113(6):e85-151.
4. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al, Writing Group on the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction, ESC Committee for Practice Guidelines. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2012;33(20):2551–67.
5. Ibanez B, James S, Agewall S et al, Writing Group on the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018; 39(2):119-77.
6. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other Societies on the Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016;37(29):2315-81.
7. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, et al. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(5):1189–96.
8. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med.* 2018;378;25e34.
9. Duffey KJ, Popkin BM. Shifts in Patterns and Consumption of Beverages 1965 and 2002. *Obesity.* 2007;15(11):2739-2747.
10. de Ruyter JC, Olthof MR, Seidell JC, Katan MB. A trial of sugar-free or sugar-sweetened beverages and body weight in children. *N Engl J Med.* 2012;367(15):1397–1406.

11. World Health Organization. Guideline: Sugars Intake for Adults and Children. Geneva: World Health Organization, 2015.
12. Neil, M.J. The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals; Merck Research Laboratories, Division of Merck and Co. Inc.: Whitehouse Station, NJ, USA, 2006.
13. Peters JC, Beck J, Cardel M, et al. The effects of water and non-nutritive sweetened beverages on weight loss and weight maintenance: A randomized clinical trial. *Obesity*. 2015; 24(2): 297–304.
14. Crichton G, Alkerwi A, Elias M. Diet soft drink consumption is associated with the metabolic syndrome: a two sample comparison. *Nutrients*. 2015;7(5):3569–86.
15. Fowler SP, Williams K, Resendez RG, et al. Fueling the obesity epidemic? Artificially sweetened beverage use and long-term weight gain. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16(8):1894–1900.
16. Narain A, Kwok CS, Mamas MA. Soft drinks and sweetened beverages and the risk of cardiovascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2016;70(10):791–805.
17. Pereira MA. Diet beverages and the risk of obesity, diabetes, and cardiovascular disease: a review of the evidence. *Nutr Rev*. 2013;71(7):433–440.
18. U.S. Food and Drug Administration. High-intensity sweeteners. 2017. <http://www.fda.gov/food/food-additives-petitions/high-intensity-sweeteners>. Acessado em 10 de dezembro de 2022.
19. Canadian Food Inspection Agency. Labelling Requirements for Sweeteners and Foods that Contain Sweeteners. 2020. <http://www.inspection.gc.ca/food-label-requirements/labelling/industry/sweeteners/eng/1387749708758/1387750396304>. Acessado em 10 de dezembro de 2022.
20. U.S. Food and Drug Administration. Additional Information about High-intensity sweeteners permitted for Use in Food in the United States. 2018. <https://www.fda.gov/food/food-additives-petitions/additional-information-about-high-intensity-sweeteners-permitted-use-food-united-states>. Acessado em 10 de dezembro de 2022.
21. Andrade L, Lee KM, Sylvetsky AC, et al. Low-calorie sweeteners and human health: a rapid review of systematic reviews. *Nutr Rev*. 2021;79(10):1145-64.
22. Liauchonak I, Qorri B, Dawoud F, et al. Non-nutritive sweeteners and their implications on the development of metabolic syndrome. *Nutrients*. 2019;11(3):E644.

23. Ruanpeng D, Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, et al. Sugar and artificially sweetened beverages linked to obesity: a systematic review and meta-analysis. *QJM*. 2017;110(8):513-20.
24. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Edmonds PJ, et al. Sugar and artificially sweetened soda consumption linked to hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Hypertens*. 2015; 37(7):587-93.
25. Sylvetsky AC. Metabolic effects of low-calorie sweeteners: a brief review. *Obesity (Silver Spring)*. 2018;26(3):S25-S31.
26. Suez J, Korem T, Zeevi D, et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature*. 2014; 514(7521):181-6.
27. Gerspach AC, Steinert RE, Schönenberger L, et al. The role of the gut sweet taste receptor in regulating GLP-1, PYY, and CCK release in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2011; 301(2): E317–E325.
28. Brown RJ, Rother KI. Non-nutritive sweeteners and their role in the gastrointestinal tract. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(8):2597–2605.
29. Margolskee RF, Dyer J, Kokrashvili Z, et al. T1R3 and gustducin in gut sense sugars to regulate expression of Na⁺-glucose cotransporter 1. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007; 104(38): 15075–80.
30. Nakagawa Y, Nagasawa M, Yamada, S, et al. Sweet taste receptor expressed in pancreatic β -cells activates the calcium and cyclic AMP signaling systems and stimulates insulin secretion. *PLoS ONE*. 2009;4(4):e5106.
31. Bruzzese E, Volpicelli M, Squaglia M, et al. Impact of prebiotics on human health. *Dig Liver Dis*. 2006; 38:S283–S287.
32. Chaudhari N, Roper SD. The cell biology of taste. *J. Cell Biol*. 2010;190(3):285–96.
33. Samuel BS, Shaito A, Motoike, T, et al. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(43):16767–72.
34. David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014;505(7484):559–63.
35. Bäckhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101(44):15718-23.
36. Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, et al. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102(31):11070–5.

37. Anderson RL, Kirkland JJ. The effect of sodium saccharin in the diet on caecal microflora. *Food Cosmet Toxicol.* 1980;18(4):353-5.
38. Rooks MG, Garrett WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat Rev Immunol.* 2016;16(6):341–52.
39. Zhao J, Zhang Q, Cheng W, et al. Heart-gut microbiota communication determines the severity of cardiac injury after myocardial ischemia/reperfusion. *Cardiovascular Research.* 2023;119:1390-1402
40. Brenchley JM, Douek DC. Microbial translocation across the GI tract. *Annu Rev Immunol.* 2012;30:149–73.
41. Groschwitz KR, Hogan SP. Intestinal barrier function: molecular regulation and disease pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(1):3–20.
42. Kelly JR, Kennedy PJ, Cryan JF, et al. Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. *Front Cell Neurosci.* 2015;9:392.
43. Michielan A, D'Incà R. Intestinal Permeability in Inflammatory Bowel Disease: Pathogenesis, Clinical Evaluation, and Therapy of Leaky Gut. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:628157
44. Shil A, Olusanya O, Ghufoor Z, et al. Artificial sweeteners disrupt tight junctions and barrier function in the intestinal epithelium through activation of the sweet taste receptor, T1R3. *Nutrients.* 2020;12(6):1862.
45. Landmann R, Knopf HP, Link S, et al. Human monocyte CD14 is upregulated by lipopolysaccharide. *Infect Immun.* 1996;64(5):1762–9.
46. Marks MA, Rabkin CS, Engels EA, Busch E, Kopp W, Rager H, Goedert JJ, Chaturvedi AK. Markers of microbial translocation and risk of AIDS-related lymphoma. *AIDS.* 2013;27(3):469–74.
47. Derikx JP, Poeze M, van Bijnen AA, et al. Evidence for intestinal and liver epithelial cell injury in the early phase of sepsis. *Shock.* 2007; 28(5):544-48.
48. Holland J, Carey M, Hughes N, et al. Intraoperative splanchnic hypoperfusion, increased intestinal permeability, down-regulation of monocyte class II major histocompatibility complex expression, exaggerated acute phase response, and sepsis. *Am J Surg.* 2005; 190(3):393-400.
49. Pelsers MM, Hermens WT, Glatz JF. Fatty acid-binding proteins as plasma markers of tissue injury. *Clin Chim Acta.* 2005; 352(1-2):15-35.

50. Ahmadi AR, Sadeghian M, Alipour M, et al. The Effects os Probiotic/Synbiotic on Serum Level of Zonulin as a Biomarker of Intestinal Permeability: A systematic Review and Meta-analysis. *Iran J Public Health*.2020;49(7):1222-1231.
51. Kristensen SD, Laut KG, Fajadet J, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction 2010/2011: current status in 37 ESC countries. *European Heart Journal*. 2014;35(29):1957–70.
52. Malachias MVB, Souza WKSB, Plavnik FL, et al. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107:1-83.
53. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda V, et al. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(1):S19-S40.
54. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, et I. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(1):1-76.
55. Alnasser SM, Huang W, Gore JM, et al. Late consequences of acute coronary syndromes: Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) follow-up. *Am J Med*. 2015;128:766-75.
56. Pereira JL, Sakae TM, Machado MC, et al. Escore TIMI no infarto agudo do miocárdio conforme níveis de estratificação de prognóstico. *Arq Bras Cardiol*.2009; 93(2):105-12.
57. Steg G, James S, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 2012; 33:2569–2619.
58. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(1):1-39.
59. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: World Health Organization; 1997.
60. Tizón-Marcos H, Vaquerizo B, Marrugat J, et al. Differences in 30-day complications and 1-year mortality by sex in patients with a first STEMI managed by the Codi IAM network between 2010 and 2016. *Rev Esp Cardiol*. 2021;74(8):674-681.

61. Alzuhairi KS, Sogaard P, Ravkilde J, et al. Incidence and outcome of first myocardial infarction according to gender and age in Denmark over a 35-year period (1978-2012). *Eur Heart J Qual Clin Outcomes*. 2015;1(2):72-78.
62. Westerhout CM, Pieper KS, James SK, et al. Dynamic modeling of 90-day mortality in ST-elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am Heart J*. 2013;165(3):354-362.e2.
63. Arrais PSD, Vianna MPN, Zaccolo AV, et al. Utilização de adoçantes no Brasil: uma abordagem a partir de um inquérito domiciliar. *Cad. Saúde Pública*. 2019;35(11):e00010719
64. Diaz JP, Villaescusa BP, Robles AR, et al. Plausible Biological Interactions of Low- and Non-Calorie Sweeteners with the Intestinal Microbiota: An Update of Recent Studies. *Nutrients*. 2020;12(4):1153.
65. Ahmad SY, Friel J, Mackay D. The Effects of Non-Nutritive Artificial Sweeteners, Aspartame and Sucralose, on the Gut Microbiome in Healthy Adults: Secondary Outcomes of a Randomized Double-Blinded Crossover Clinical Trial. *Nutrients*. 2020;12(11): 3408
66. Piccioni A, Cunzio T, Valletta F, et al. Gut Microbiota and Environment in Coronary Artery Disease. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021;18:4242.
67. Rodriguez ES, Zorrilla AE, Díaz JP, et al. The Gut Microbiota and Its Implication in the Development of Atherosclerosis and Related Cardiovascular Disease. *Nutrients*. 2020;12(3): 605
68. Troseid M, Andersen GO, Broch K, Hov JR. The gut microbiome in coronary artery disease and heart failure: Current knowledge and future directions. *EBioMedicine*. 2020;52:102649.
69. Debras C, Chazelas E, Sellem L, et al. Artificial sweeteners and risk of cardiovascular disease: results from the prospective NutriNet-Santé cohort. *BMJ*. 2022;378:e071204.
70. Azad MB, Abou-Setta AM, Chauhan BF, et al. Nonnutritive sweeteners and cardiometabolic health: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies. *CMAJ*. 2017;189:E929-39.
71. Schiano C, Grimaldi V, Scognamiglio M, et al. Soft drinks and sweeteners intake: Possible contribution to the development of metabolic syndrome and cardiovascular diseases. Beneficial or detrimental action of alternative sweeteners? *Food Res Int*. 2021;142:110220.