

Relação entre o Coração e a Microbiota Intestinal na Insuficiência Cardíaca

The Heart-Gut Microbiome Intersection in Heart Failure

Jefferson L. Vieira,^{1*}  Alessandra F.R.R. Sidrim,^{1*} Mandeep R. Mehra²

Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes,¹ Fortaleza, CE – Brasil

Heart and Vascular Center, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School,² Boston, MA – EUA

* Os autores Jefferson L. Vieira e Alessandra F.R.R. Sidrim contribuíram igualmente para este artigo e são primeiros autores conjuntamente

O corpo humano é coabitado por mais de 1 trilhão de microrganismos, incluindo bactérias, arqueas, vírus e seres unicelulares eucariontes, pertencentes a mais de 2.000 espécies que vivem em simbiose com seus hospedeiros.¹ A microbiota intestinal é uma comunidade ecológica dinâmica e complexa localizada no trato gastrointestinal, um ambiente essencialmente anaeróbico, com abundância de nutrientes e condições ideais para colonização. Essa comunidade age como um potencial sistema endócrino, que se comunica com os órgãos através de vias dependentes do metabolismo, liberando produtos e transformando nutrientes externos e metabólitos do hospedeiro em sinais semelhantes a hormônios.²

Além dos benefícios metabólicos, a microbiota intestinal é responsável pelo desenvolvimento de habilidades essenciais para a regulação da barreira epitelial intestinal, homeostase imunológica, respostas imunes ideais e proteção contra a colonização de patógenos.³⁻⁵ Um dos papéis mais importantes da microbiota intestinal é sua atuação na digestão e absorção de nutrientes, produzindo ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs), que servem como substrato energético para as células epiteliais intestinais. Depois que os AGCCs se ligam ao seu receptor, o hormônio enteroendócrino peptídeo YY é liberado, regulando o apetite do hospedeiro e contribuindo para a disponibilidade energética da dieta.⁶ A flora intestinal age na conversão de vários nutrientes dietéticos em trimetilamina (TMA), que é rapidamente absorvida e oxidada no fígado em N-óxido de trimetilamina (TMAO).⁷ Alguns alimentos, como carne vermelha, ovos e peixes, são ricos em precursores nutricionais que podem ser convertidos em TMA por meio de enzimas microbianas específicas; portanto, uma alteração na composição da microbiota pode alterar os níveis circulantes de TMAO.

Evidências indicam que a composição da microbiota intestinal muda ao longo da vida através de fatores

potencialmente modificáveis, tais como uso de medicamentos, dieta, estilo de vida e estresse oxidativo. Esse distúrbio da homeostase da microbiota resulta em um desequilíbrio na comunidade microbiana, que é chamado de disbiose. A disbiose intestinal está associada à patogênese e progressão da insuficiência cardíaca (IC), assim como a alguns subtipos de cardiomiopatia imunomediada e comorbidades relacionadas à IC, como aterosclerose, hipertensão, doença renal crônica, resistência à insulina e caquexia.^{4,8-12} Baixo débito cardíaco e pressões venosas intestinais elevadas podem levar a hipoperfusão intestinal, isquemia da mucosa e ruptura da barreira intestinal (Figura 1). Tais alterações levaram à hipótese intestinal da IC, que postula que essas mudanças estruturais contribuem para o aumento da permeabilidade intestinal e subsequente translocação bacteriana, resultando em níveis elevados de endotoxinas circulantes, que estão correlacionadas com a gravidade da IC.¹³⁻¹⁶ As endotoxinas, que são lipopolissacarídeos encontrados na parede celular de bacilos gram-negativos, podem induzir a produção de citocinas pró-inflamatórias e prejudicar a função endotelial e o fluxo sanguíneo periférico, resultando em contratilidade ventricular reduzida.^{17,18} Da mesma forma, endotoxinas e citocinas inflamatórias podem exacerbar a permeabilidade intestinal, promovendo um ciclo vicioso de translocação de endotoxinas, inflamação sistêmica e piora da IC.¹⁹ Outros potenciais mecanismos implicados na hipótese intestinal foram descritos, como a suprarregulação do trocador 3 de sódio-hidrogênio (NHE3) influenciada por meio de hipóxia e acidose nos enterócitos, promovendo a retenção de sódio e líquidos.²⁰

Diversos estudos têm apoiado a hipótese intestinal da IC ao demonstrar diferentes padrões de composição e função microbiana intestinal entre indivíduos saudáveis e pacientes com IC.²¹⁻²⁵ No intestino saudável, *Firmicutes* (composto principalmente por *Lactobacillus*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus* e *Ruminococcus*) e *Bacteroidetes* (composto por *Bacteroides* e *Prevotella*) contribuem em mais de 90% do total de espécies bacterianas, também chamado de diversidade alfa.²⁶ Por outro lado, pacientes com IC apresentam alterações na diversidade alfa, com maior abundância de *Bacteroidetes* e menor abundância de *Firmicutes*, resultando em uma relação de *Firmicutes/Bacteroidetes* menor do que em pessoas saudáveis.^{21,24} A depleção de bactérias com propriedades anti-inflamatórias, principalmente *Firmicutes*, está associada a um aumento no número de micróbios patogênicos, como *Shigella*, *Salmonella* e *Candida*.⁴ A incidência de infecção por *Clostridium difficile*, que ocorre tipicamente após o uso de antibióticos,

Palavras-chave

Microbioma Gastrointestinal; Disbiose; Insuficiência cardíaca

Correspondência: Jefferson Luís Vieira •

Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes, Av. Frei Cirilo, 3480. CEP 60840-285, Messejana, Fortaleza, CE – Brasil

E-mail: jefvieira@yahoo.com.br

Artigo recebido em 31/03/2022, revisado em 13/04/2022, aceito em 05/05/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220039>

Todas essas mudanças na microbiota intestinal estão ligadas a diferentes efeitos fisiológicos, como controle do ciclo celular, divisão celular, segregação cromossômica, transporte de íons, estrutura ribossômica e metabolismo de aminoácidos. Identificar a composição dos micróbios intestinais é complexo e requer processamento sofisticado de amostras de fezes, com sequenciamento do gene RNA ribossômico 16s e perfil metagenômico completo; no entanto, o uso de metabólitos circulantes substitutos é menos complicado e mais facilmente disponível.^{19,25} Metabólitos microbianos com papel reconhecido na fisiopatologia da IC, como AGCCs, TMAO, metabólitos de aminoácidos e ácidos biliares, são alvos terapêuticos promissores para a disbiose intestinal na IC.¹² De fato, várias abordagens terapêuticas têm sido propostas, incluindo intervenções dietéticas, prebióticos, probióticos, inibidores de TMAO, inibidores de NHE3, transplante de microbiota fecal e até moduladores do microambiente intestinal (como a rifaximina), porém estudos adicionais ainda são necessários.¹ Dado o exposto, uma investigação mais profunda da relação entre o coração e o intestino na fisiopatologia da IC poderia levar a avanços no desenvolvimento de uma estratificação de risco individualizada e inovadora e novas possibilidades de intervenções terapêuticas para pacientes com IC.

Referências

1. Gallo A, Macerola N, Favuzzi AMR, Nicolazzi MA, Gasbarrini A, Montalto M. The Gut in Heart Failure: Current Knowledge and Novel Frontiers. *Med Princ Pract*. 2022. Epub ahead of print. doi: 10.1159/000522284.
2. Garcia-Reyero N. The Clandestine Organs of the Endocrine System. *Gen Comp Endocrinol*. 2018;257:264-71. doi: 10.1016/j.ygcen.2017.08.017.
3. Pickard JM, Zeng MY, Caruso R, Núñez G. Gut Microbiota: Role in Pathogen Colonization, Immune Responses, and Inflammatory Disease. *Immunol Rev*. 2017;279(1):70-89. doi: 10.1111/immr.12567.
4. Mamic P, Chaikijurajai T, Tang WHW. Gut Microbiome - A potential Mediator of Pathogenesis in Heart Failure and its Comorbidities: State-of-the-art review. *J Mol Cell Cardiol*. 2021;152:105-17. doi: 10.1016/j.yjmcc.2020.12.001.
5. Barbara G, Barbaro MR, Fuschi D, Palombo M, Falangone F, Cremon C, et al. Inflammatory and Microbiota-Related Regulation of the Intestinal Epithelial Barrier. *Front Nutr*. 2021;8:718356. doi: 10.3389/fnut.2021.718356.
6. Chen X, Li HY, Hu XM, Zhang Y, Zhang SY. Current Understanding of Gut Microbiota Alterations and Related Therapeutic Intervention Strategies in Heart Failure. *Chin Med J*. 2019;132(15):1843-55. doi: 10.1097/CM9.0000000000000330.
7. Farhangi MA. Gut Microbiota-dependent Trimethylamine N-oxide and All-cause Mortality: Findings from an Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Nutrition*. 2020;78:110856. doi: 10.1016/j.nut.2020.110856.
8. Pasini E, Aquilani R, Testa C, Baiardi P, Angioletti S, Boschi F, et al. Pathogenic Gut Flora in Patients with Chronic Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2016;4(3):220-7. doi: 10.1016/j.jchf.2015.10.009.
9. Yuzefpolskaya M, Bohn B, Nasiri M, Zuver AM, Onat DD, Royzman EA, et al. Gut Microbiota, Endotoxemia, Inflammation, and Oxidative Stress in Patients with Heart Failure, Left Ventricular Assist Device, and Transplant. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39(9):880-90. doi: 10.1016/j.healun.2020.02.004.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Vieira JL, Mehra MR; Obtenção de dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Vieira JL, Sidrim AFRR, Mehra MR; Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Vieira JL, Sidrim AFRR.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

10. Kitai T, Kirsop J, Tang WH. Exploring the Microbiome in Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2016;13(2):103-9. doi: 10.1007/s11897-016-0285-9.
11. Branchereau M, Burcelin R, Heymes C. The Gut Microbiome and Heart Failure: A Better Gut for a Better Heart. *Rev Endocr Metab Disord*. 2019;20(4):407-14. doi: 10.1007/s11154-019-09519-7.
12. Madan S, Mehra MR. Gut Dysbiosis and Heart Failure: Navigating the Universe Within. *Eur J Heart Fail*. 04 2020;22(4):629-37. doi:10.1002/ejhf.1792.
13. Nagatomo Y, Tang WH. Intersections Between Microbiome and Heart Failure: Revisiting the Gut Hypothesis. *J Card Fail*. 2015;21(12):973-80. doi: 10.1016/j.cardfail.2015.09.017.
14. Tang WH, Kitai T, Hazen SL. Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease. *Circ Res*. 2017;120(7):1183-96. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309715.
15. Tang WH, Hazen SL. The Gut Microbiome and Its Role in Cardiovascular Diseases. *Circulation*. 2017;135(11):1008-10. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024251.
16. Harikrishnan S. Diet, the Gut Microbiome and Heart Failure. *Card Fail Rev*. 2019;5(2):119-122. doi: 10.15420/cfr.2018.39.2.
17. Yang D, Dai X, Xing Y, Tang X, Yang G, Harrison AG, et al. Intrinsic Cardiac Adrenergic Cells Contribute to LPS-induced Myocardial Dysfunction. *Commun Biol*. 2022;5(1):96. doi: 10.1038/s42003-022-03007-6.
18. Alí A, Boutjdir M, Aromolaran AS. Cardiolipotoxicity, Inflammation, and Arrhythmias: Role for Interleukin-6 Molecular Mechanisms. *Front Physiol*. 2019;9:1866. doi: 10.3389/fphys.2018.01866.
19. Chaikijurajai T, Tang WHW. Gut Microbiome and Precision Nutrition in Heart Failure: Hype or Hope? *Curr Heart Fail Rep*. 2021;18(2):23-32. doi: 10.1007/s11897-021-00503-4.
20. Polsinelli VB, Sinha A, Shah SJ. Visceral Congestion in Heart Failure: Right Ventricular Dysfunction, Splanchnic Hemodynamics, and the Intestinal Microenvironment. *Curr Heart Fail Rep*. 2017;14(6):519-28. doi: 10.1007/s11897-017-0370-8.

21. Sun W, Du D, Fu T, Han Y, Li P, Ju H. Alterations of the Gut Microbiota in Patients With Severe Chronic Heart Failure. *Front Microbiol.* 2022;12:813289. doi: 10.3389/fmicb.2021.813289.
22. Kamo T, Akazawa H, Suda W, Saga-Kamo A, Shimizu Y, Yagi H, et al. Dysbiosis and Compositional Alterations with Aging in the Gut Microbiota of Patients with Heart Failure. *PLoS One.* 2017;12(3):e0174099. doi: 10.1371/journal.pone.0174099.
23. Luedde M, Winkler T, Heinsen FA, Rühlemann MC, Spehlmann ME, Bajrovic A, et al. Heart Failure is Associated with Depletion of Core Intestinal Microbiota. *ESC Heart Fail.* 2017;4(3):282-90. doi: 10.1002/ehf2.12155.
24. Mayerhofer CCK, Kummen M, Holm K, Broch K, Awoyemi A, Vestad B, et al. Low Fibre Intake is Associated with Gut Microbiota Alterations in Chronic Heart Failure. *ESC Heart Fail.* 2020;7(2):456-66. doi: 10.1002/ehf2.12596.
25. Cui X, Ye L, Li J, Jin L, Wang W, Li S, et al. Metagenomic and Metabolomic Analyses Unveil Dysbiosis of Gut Microbiota in Chronic Heart Failure Patients. *Sci Rep.* 2018;8(1):635. doi: 10.1038/s41598-017-18756-2.
26. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiano GAD, Gasbarrini A, et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms.* 2019;7(1):14. doi: 10.3390/microorganisms7010014.
27. Yuzefpolskaya M, Bohn B, Javaid A, Mondellini GM, Braghieri L, Pinsino A, et al. Levels of Trimethylamine N-Oxide Remain Elevated Long Term After Left Ventricular Assist Device and Heart Transplantation and Are Independent From Measures of Inflammation and Gut Dysbiosis. *Circ Heart Fail.* 2021;14(6):e007909. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007909.
28. Jennings DL, Bohn B, Zuver A, Onat D, Gaine M, Royzman E, et al. Gut Microbial Diversity, Inflammation, and Oxidative Stress are Associated with Tacrolimus Dosing Requirements Early After Heart Transplantation. *PLoS One.* 2020;15(5):e0233646. doi: 10.1371/journal.pone.0233646.
29. Huang Z, Mei X, Jiang Y, Chen T, Zhou Y. Gut Microbiota in Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction (GUMPTION Study). *Front Cardiovasc Med.* 2022;8:803744. doi: 10.3389/fcvm.2021.803744.

