

COMENTÁRIO EDITORIAL

Microbiota intestinal na saúde e doença cardiovascular

Protásio L da Luz, MD, PhD*

Recentemente a flora bacteriana intestinal emergiu como importante mediador de várias doenças como diabetes, aterosclerose, hipertensão arterial, obesidade, câncer e doenças neuropsicológicas como Alzheimer, autismo e depressão. A flora intestinal é construída de bactérias, fungos e vírus. A função essencial da flora intestinal é conduzir absorção e metabolização de tudo que ingerimos. Assim, a flora sofre influências dos elementos da dieta, mas também influencia o metabolismo de proteínas, gorduras e carboidratos. Um exemplo das múltiplas ações da flora e do intestino é o conceito de “eixo intestino/cérebro” e suas inter-relações bidirecionais. Por outro lado, as múltiplas ações do intestino, locais e a distância, sugerem que o intestino é um órgão endócrino.

Em função desses novos conceitos há grande interesse em estratégias que possam modificar benéficamente a flora intestinal, no sentido de prevenir ou tratar doenças. Estilos de vida são especialmente importantes. Assim, existem hoje consórcios internacionais amplos dedicados ao tema. Esperam-se novos conhecimentos em futuro próximo.

Por muito tempo se deu ênfase primordial aos fatores de risco tradicionais incluindo hipercolesterolemia, hipertensão e diabetes – como causadores de aterosclerose coronária e sistêmica, e o combate a eles se transformou na pedra fundamental do tratamento. Mais recentemente surgiu outro elemento importante: a flora intestinal ou microbiota, como analisado por Tang et al (1). Esta contém trilhões de células – 10 vezes mais que todas as outras células do organismo humano, sendo constituída por bactérias, fungos, vírus e archea (1). A flora intestinal varia individualmente e também em populações, devido a diferentes culturas e composição da dieta. Também varia em diferentes segmentos do trato

digestivo, como no intestino delgado alto e no cólon. A rigor não se sabe ainda o que é a “flora normal”. Por outro lado conceitua-se como “disbiose” desequilíbrios primárias da flora intestinal. A microbiota intestinal participa primariamente da absorção e processamento de tudo que ingerimos: proteínas, carboidratos, ácidos nucleicos, fibras vegetais, micro e macronutrientes. Assim, regula o processamento de ácidos biliares primários e secundários, que resultam do catabolismo do colesterol, sofrem conjugação e desconjugação ao longo do trato digestivo, são secretados na bile e reabsorvidos no colón e voltam ao fígado no processo conhecido como “circulação entero-hepática”. Eles atuam através dos receptores nucleares e de membrana farnesóide (FXR) e TGR5. Ácidos biliares são essenciais na absorção de gorduras alimentares, e participam do metabolismo da glicose, lipídeos e metabolismo energético. Receptores de ácidos biliares são hoje considerados possíveis alvos terapêuticos, dada a importância dessa via metabólica.

O metabolismo de ácidos graxos de cadeia curta, que são produtos terminais da fermentação de fibras dietéticas por bactérias anaeróbicas, também é regulado em parte pela flora intestinal. Ácidos graxos são fontes energéticas essenciais para vários órgãos incluindo coração. Assim, acetato, pruvato e butirato participam de processos energéticos envolvendo proteínas e carboidratos (2).

O sistema imunológico, inato e adaptativo, também está nitidamente ligado à flora intestinal regulando a relação linfócitos reguladores/linfócitos efetores, entre outros. Assim, mecanismos de defesa geral do organismo são em parte, dependentes da flora intestinal. Além disso, a flora produz citocinas inflamatórias que podem alterar profundamente a motilidade e a permeabilidade da parede intestinal; a consequência disso é a passagem

*Professor Titular Sênior de Cardiologia, Instituto do Coração (InCor), Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

de bactérias do intestino para a circulação sanguínea, o que pode levar a bacteremia e sepsis.

Outro conceito fundamental é do eixo intestino/cérebro. Existe uma relação forte, bidirecional, entre cérebro e intestino. No intestino constatou-se o Sistema Nervoso Entérico (SNE) estimado em 500 milhões de neurônios, que produzem substâncias que atuam no cérebro, como serotonina e catecolaminas. Por outro lado, o cérebro em si influencia motilidade intestinal e respostas imunológicas, entre outras funções. O mediador principal dessas interações é o nervo vago. Estas interações explicam o curso clínico de doenças como Colite Ulcerativa cuja manifestações clínicas cíclicas são claramente associadas a estresse emocional.

O que realmente causou impacto foi o reconhecimento da participação da flora intestinal e suas diversas apresentações, em doenças sistêmicas como hipertensão arterial, diabetes, obesidade, aterosclerose, cânceres, doenças neuropsiquiátricas, como demência, depressão, autismo e insuficiência cardíaca. Até mesmo a forma de parto sofre influência da microbiota. No parto por via vaginal, o bebê é exposto à rica flora microbiana vaginal da mãe, e isto parece propiciar mais saúde no desenvolvimento infantil. Já na cesárea tal exposição não ocorre, e complicações como alergias e asma são mais frequentes. Em vista dessas múltiplas funções o intestino é considerado hoje um órgão endócrino, capaz de produzir compostos químicos que agem localmente, mas também compostos com ações distantes, exatamente como outros órgãos endócrinos.

No caso da aterosclerose, o metabolismo de fosfatidilcolina, carnitina e colina encontradas na carne, no leite e em ovos, produz o composto aterogênico TMAO (trimetil-amina-mono oxidase); TMAO resulta da ação de flavinas monooxigenases do fígado após absorção de produtos dietéticos pelo intestino (3). A produção de TMAO é estritamente dependente da flora intestinal. Assim o emprego de antibióticos de largo espectro, em animais de experimentação, impede a produção do TMAO devido a esterilização do intestino. O TMAO plasmático também é visto como marcador de carga aterosclerótica e se correlaciona com eventos cardiovasculares como infarto do miocárdio. Seus níveis plasmáticos dependem da função

renal, além da dieta; assim, na insuficiência renal crônica encontram-se valores elevados. Há ainda alguma controvérsia sobre o papel do TMAO na aterosclerose humana como indutor ou simplesmente marcador da doença.

Em vista de tudo isto, uma pergunta de interesse prático emerge: seria possível influenciar a flora intestinal no sentido de prevenir doenças sistêmicas? É um tema de grande interesse em pesquisa hoje, como bem demonstrado no artigo de Tang et al (1). Essencialmente há três possibilidades de interferir sobre a flora intestinal: a) mudanças na dieta; assim a dieta mediterrânea que é baseada em frutas, vegetais e peixes com pouca carne vermelha e laticínios – influencia beneficentemente a flora intestinal; portanto a redução de gorduras saturadas é importante (4); b) bloqueios de etapas metabólicas que levam a produção de substâncias aterogênicas como o TMAO; esta abordagem vem sendo estudada experimentalmente com técnicas químicas e de biologia molecular; estudos estão em andamento mas sem conclusões definitivas; c) alterações da flora intestinal diretamente por meios que possam ser empregados a longo prazo, com segurança. Antibióticos estão descartados por razões óbvias. Transplantes de fezes de indivíduos normais têm sido usados em modelos animais, e mesmo no homem com relativo sucesso (3). Prebióticos e probióticos vem sendo testados em homens, com resultados inconsistentes (5).

Em nosso grupo testamos a hipótese de que vinho tinto (VT) possa modular beneficentemente a flora intestinal de pacientes com DAC. E de fato observamos que o consumo de VT por 3 semanas, diminuiu a percentagem de bactérias aterogênicas nas fezes, aumentou a diversidade da flora e produziu alterações correspondentes na metabolômica plasmática. Assim, parece perfeitamente possível que a flora intestinal seja influenciada beneficentemente de modo seguro. Novamente, os estudos são preliminares.

Salientando a importância do tema, consórcios internacionais (The Human Microbiome Project Consortium, My New Gut e Meta HIT) foram criados para incrementar o conhecimento na área. Portanto, podemos esperar grandes progressos sobre microbiota intestinal humana em futuro próximo.

REFERÊNCIAS

1. Tang WHW, Hazen SL. The gut microbiome and its role in cardiovascular diseases. *Circulation* 2017; 135: 1008-1010.
2. Brown JM, Hazen SL. The gut microbial endocrine organ: bacterially derived signals driving cardiometabolic diseases. *Annual review of medicine* 2015; 66: 343-359.
3. Gregory JC, Buffa JA, Org E, et al. Transmission of atherosclerosis susceptibility with gut microbial transplantation. *The Journal of Biological Chemistry* 2015; 290: 5647-5660.
4. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a mediterranean diet. *NEJM* 2013; 368: 1279-90.
5. Petschow B, Dore J, Hibberd P, et al. Probiotics, prebiotics, and the host microbiome: the science of translation. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2013; 1306: 1-17.