

MICROBIOTA E DOENÇA CARDIOVASCULAR

MICROBIOTA AND CARDIOVASCULAR DISEASE

Dr. Fernando Martos Gonçalves, *Sociedade Portuguesa de Hipertensão*, fmjgonc@gmail.com

<https://doi.org/10.58043/rphrc.150>

A doença cardiovascular (DCV) é a primeira causa de morte no mundo e a hipertensão arterial (HTA) é um dos principais factores de risco destas doenças.

A HTA é um processo multifatorial complexo com participação de factores genéticos, comportamentais (dieta, exercício e tabagismo) e ambientais, como o stress e a poluição¹.

Mesmo com intervenções no estilo de vida, cuidados dietéticos e medicamentos anti hipertensores eficazes, 15 a 20% de hipertensos não estão controlados^{1,2}

Nos últimos anos, têm surgido vários trabalhos que relacionam alterações da microbiota intestinal com a HTA, obesidade, diabetes, doenças cardiovasculares, neurológicas e gastrointestinais, entre outras. E, cingindo-nos à HTA, estes achados têm motivado a investigação para encontrar novos mecanismos fisiopatológicos que possam permitir outras vias terapêuticas para o controlo da pressão arterial. De tal forma que nos Estados Unidos, o National Heart, Lung and Blood Institute criou um grupo de trabalho, para estudar o papel da microbiota na regulação do controlo da pressão arterial. Apresentou os seus primeiros trabalhos em 2016 e, concluem haver evidência significativa do papel da microbiota na regulação da PA, sendo uma área de potencial interesse, mas ainda com incertezas, a merecer investigação¹.

A microbiota é o conjunto de microrganismos (bactérias, vírus, fungos e arqueas) que coabita em cada um de nós. Estão em todas as partes do nosso corpo, interagem constantemente entre si e com o hospedeiro, e são importantes na manutenção da saúde humana.^{1,2}

O intestino é o órgão mais colonizado, estimando-se que possa albergar triliões de microorganismos^{3,4,5}, sendo mais abundantes no colon ($10^{12}/\text{ml}$) que no intestino delgado ($<10^5/\text{ml}$)⁶

As técnicas recentes de biologia molecular, metagenómica, metabolómica, sequenciação de última geração⁷, têm

permitido a identificação destes microrganismos.

Dentro das bactérias, a maioria são do filo Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacterias, Proteobacterias e Verrucomicrobias^{3,4,7,8,9}

A composição individual da microbiota varia com a idade, o sexo, a geografia, a etnia, a família e a dieta. No entanto, é razoavelmente estável dentro do mesmo individuo, encontrando-se em equilíbrio ou em simbiose com o hospedeiro.

Quando nascemos, o intestino é estéril e vai sendo colonizado logo desde o nascimento, sendo diferente dependendo da via do parto (vaginal vs. cesariana), se houve amamentação ou não. Vai aumentando, por volta dos 30 meses é semelhante à do adulto e permanece estável até à velhice. Chega a alcançar na idade adulta um total de 1,5Kg, que é aproximadamente o peso do fígado⁶.

No entanto, mais importante que a composição da microbiota, é a expressão do seu conteúdo genético ou microbioma. E o microbioma é francamente maior, umas 450 vezes, que o genoma humano. O genoma humano tem aproximadamente 20×10^3 genes e estima-se que o microbioma tenha aproximadamente 9×10^6 genes¹⁰.

Em condições fisiológicas, a microbiota intestinal é a primeira linha de defesa do nosso organismo contra a agressão externa dos alimentos ingeridos. Participa na manutenção da integridade da mucosa intestinal, estabilizando as células intestinais e impedindo a invasão de microrganismos patogénicos.

Tem ainda funções digestivas, conseguindo digerir as fibras e demais nutrientes por vários processos de fermentação. Participa na síntese de várias vitaminas (biotina, tiamina, cobalamina, riboflavina, ac. nicotínico, ac. pantoténico, vitamina B e K)^{8,11}.

Atua sobre o sistema imunitário, sobre os tecidos linfoides intestinais, participa na ativação e diferenciação de linfócitos T e B, assim como na produção de imunoglobulinas na



mucosa, sobretudo IgA⁷.

Para além desta ação local, a microbiota intestinal é também um órgão endócrino, pela síntese de metabolitos que atuam à distância (coração, rim, vasos, cérebro)

Dentro dos metabolitos produzidos pela microbiota durante os processos fermentativos de fibras, de referir os ácidos gordos de cadeia curta (SCFA), nomeadamente acetato, butirato e propionato. Para além de fonte energética, atuam na imunidade e no metabolismo. Aliás, provavelmente todos os SCFA são de origem bacteriana tendo-se verificado que são praticamente inexistentes em animais “germ free”. Dependendo dos ácidos gordos produzidos, das suas vias metabólicas e os recetores onde atuam, poderemos ter respostas diferentes, nomeadamente no controle ou no aumento da pressão arterial. Atuando sobre receptores localizados na arteríola aferente renal, na musculatura lisa de grandes vasos e também sobre o endotélio vascular têm influência no valor da pressão arterial.

De referir também o eixo intestino-cérebro. Existe uma comunicação bidirecional entre a flora intestinal e o

sistema nervoso central. Este eixo coordena as funções intestinais e liga os centros emocionais cerebrais com as células intestinais periféricas¹⁰.

As bactérias intestinais podem produzir lipoproteínas, lipopolisacáridos e outros metabolitos capazes de estimular a produção de citocinas que podem atravessar a barreira hematoencefálica e produzir alterações neurológicas, com modificação do humor e comportamento. Também está descrito que os SCFA e outros metabolitos regulam a concentração de GABA e de 5-HT, essenciais ao sistema nervoso.

Microbiota e doença

O estado de equilíbrio simbiótico ou eubiótico da microbiota pode ser perturbado por numerosos fatores endógenos e exógenos que levam à disbiose. Falamos em disbiose quando há uma alteração da composição da microbiota que compromete o equilíbrio desta com o hospedeiro e que pode associar-se a várias doenças: cardiovasculares (HTA, EAM, aterosclerose); neurodegenerativas (D. Alzheimer, autismo), endócrinas (obesidade, diabetes

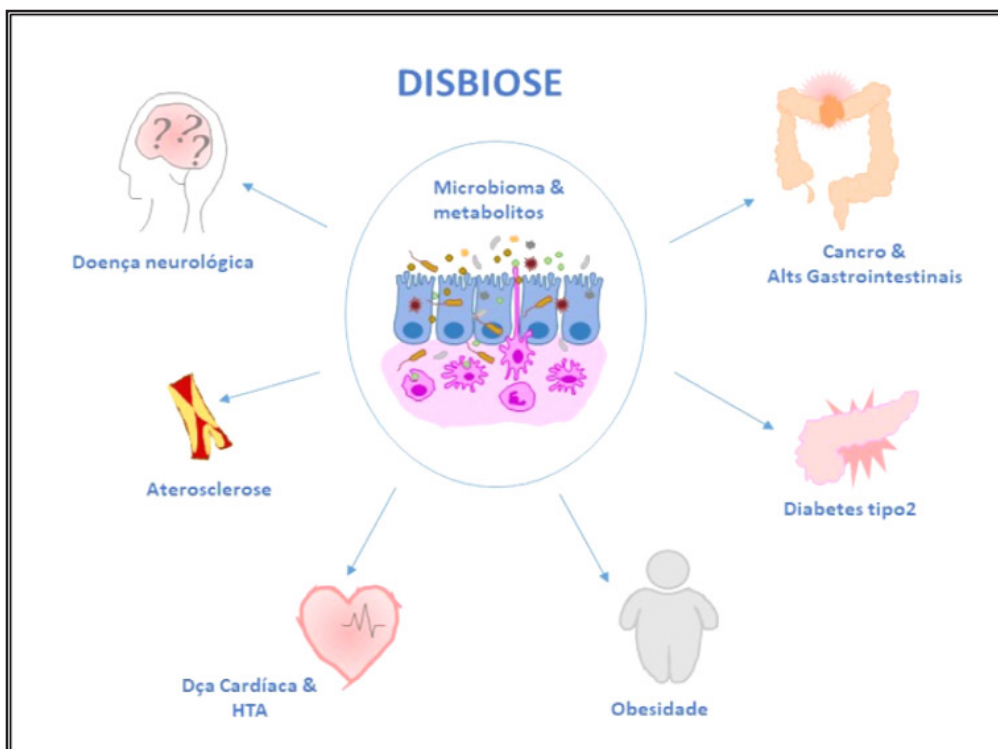


Figura 1. Doenças associadas com disbiose

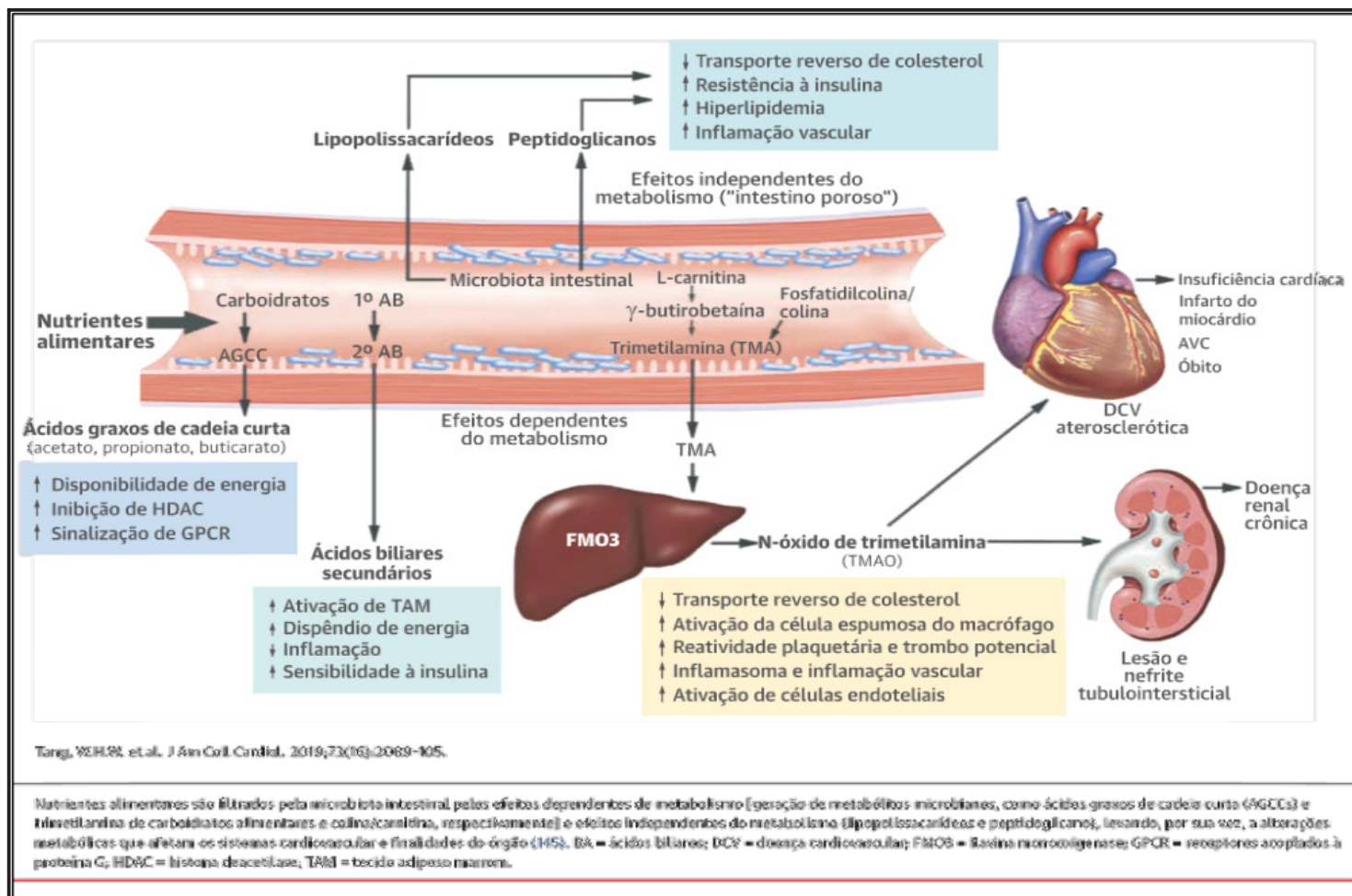


Figura 2. Papel da microbiota intestinal na saúde e na DCV

mellitus, gastrointestinais (D. hepáticas, D. inflamatória intestinal), alterações do sistema imunológico, doenças autoimunes, entre outras^{4,11}.

Microbiota e HTA

Na microbiota de humanos hipertensos encontramos o aumento de Gram negativos, a redução da diversidade de microrganismos e o aumento do rácio firmicutes/bacteroidetes. Por outro lado, a diminuição de bactérias produtoras de acetato e butirato e um aumento de outras produtoras de lactato estão também relacionadas com a hipertensão arterial³.

É algo semelhante acontece com modelos animais de hipertensão arterial. Todos os modelos experimentais de ratinhos hipertensos, apresentam alteração da microbiota intestinal. Verificou-se que em ratinhos espontaneamente

hipertensos (SHR) há um aumento do ratio firmicutes/bacteroidetes. O transplante fecal destes ratinhos em ratinhos normotensos (ratinhos Wister Kyoto (WKY)), aumenta a pressão arterial sistólica e altera o microbioma, ficando este semelhante ao do dador^{6,9}.

Por outro lado, o uso de antibióticos/ausência de microbiota intestinal (ratinhos gérmen free) protege os ratinhos da HTA e a lesão de órgão em ratinhos sensíveis a Angiotensina II²

Verificou-se que o transplante fecal humano a ratinhos gérmen free, aumenta a sua pressão arterial e a atividade do simpático.

É bem conhecido o papel do sal na hipertensão arterial. Em ratinhos, uma dieta rica em sal altera a microbiota intestinal, com a redução de espécies de *Lactobacillus*. Isto leva a um aumento de vários marcadores inflamatórios,

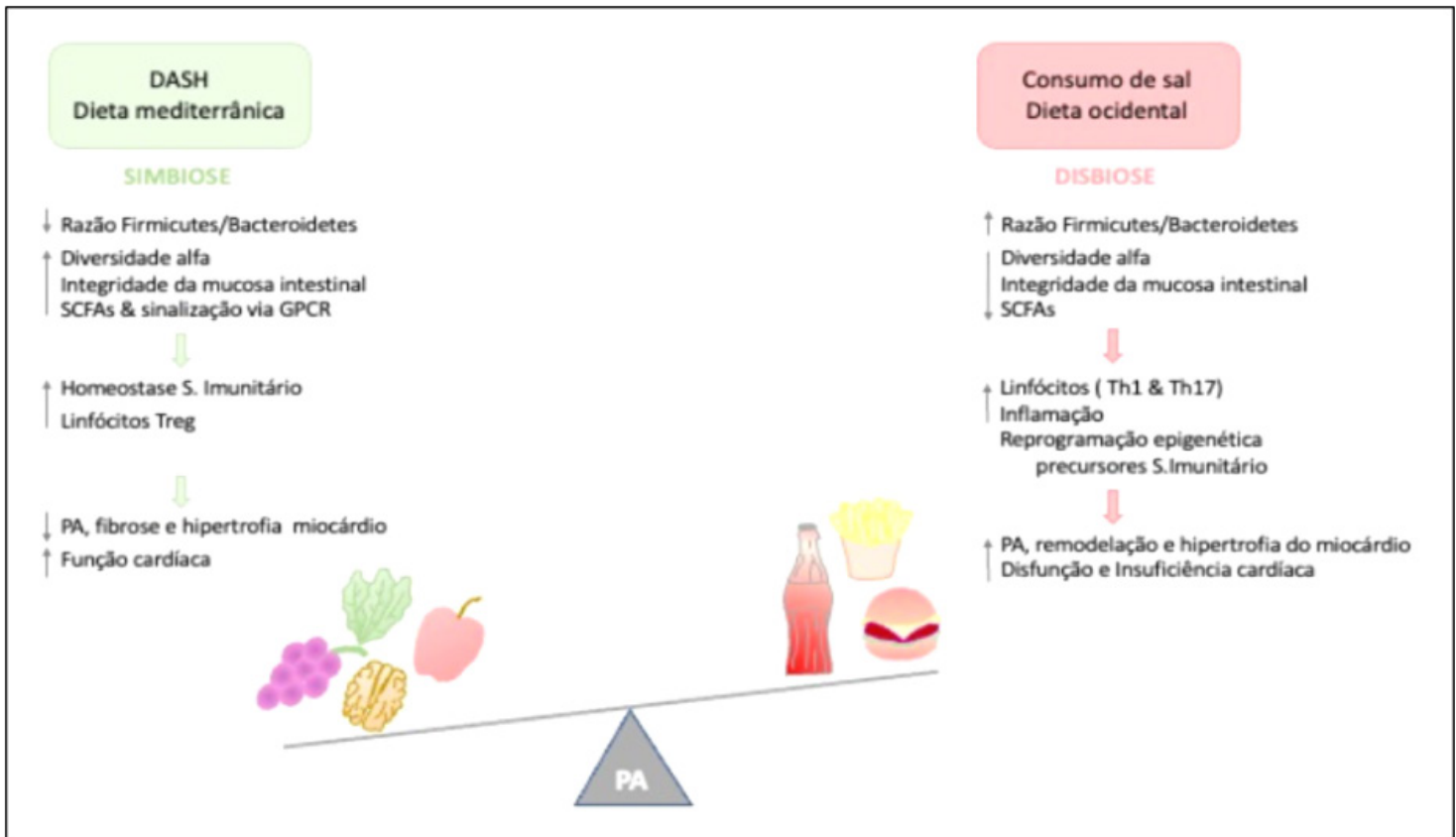


Figura 3. Papel da microbiota intestinal na saúde e na DCV

como o TH 17, que favorecem que estes ratinhos tenham hipertensão arterial. E quando se adiciona *Lactobacillus* perde-se esta resposta hipertensiva^{4,10,12}.

Há vários fatores que podem alterar a composição da microbiota, nomeadamente a toma de antibióticos, a atividade física, o tabaco, localização geográfica onde se vive e a dieta.

E falando da dieta, existe uma relação direta entre a dieta e a composição da microbiota intestinal, como representado na figura 3.

Uma dieta rica em fibras, frutas e vegetais (dieta mediterrânica) promove um microbioma protetor, produzindo metabolitos como SCFA capazes de reduzir a PA, estimular a imunidade e promover a proteção cardiovascular.

Uma meta análise recente¹⁴ mostra que uma dieta

rica em fibras se associa a uma diminuição do risco de doença coronária e uma redução da pressão arterial em hipertensos.

Em ratinhos, este tipo de dieta parece ter benefício cardiovascular com uma redução da fibrose e da hipertrofia do miocárdio.

A dieta mediterrânica tem mostrado também uma redução de TMAO, sendo benéfica na prevenção cardiovascular e insuficiência cardíaca¹²

Por outro lado, uma dieta pobre em fibras, rica em sal, carnes vermelhas, gordura (dieta ocidental, constituída fundamentalmente por colina e carnitina), conduz a uma redução da microbiota comensal, a um ambiente proinflamatório e síntese de metabolitos pró-ateroscleróticos, como a trimetilamina, que ao passar pelo fígado, vai ser oxidada a TMAO¹⁰. (ver figura 2)

Não só em animais, como em humanos, há evidência da participação de TMAO na doença aterosclerótica, havendo mesmo evidência de uma correlação entre os níveis séricos de TMAO e eventos cardiovasculares major (AVC, EAM e morte)^{7,15}.

Perante estes cenários, parece fundamental modular a composição da microbiota intestinal como estratégia para a prevenção da doença cardiovascular. Assim uma dieta rica em fibras e pobre em gorduras saturadas pode promover uma microbiota saudável e ajudar a reduzir a pressão arterial e prevenção de DCV.

Outra possibilidade seria a utilização de probióticos, prebióticos ou de simbióticos (a mistura de ambos)

Os probióticos são microrganismos vivos (p ex. Lactobacilos) usados para restabelecer um balanço ecológico intestinal. Existem estudos mostrando que a administração de lactobacilos reduz a HTA⁹ e ainda que se consegue reduzir o tamanho do infarto do miocárdio

e uma consequente melhoria da fração de ejeção em doentes com insuficiência cardíaca.

Contudo existe o risco dos probióticos em doentes muito imunodeprimidos poderem gerar doenças, tais como endocardite.

Por outro lado, os probióticos e os prebióticos parecem melhorar o metabolismo lipídico

Os prébióticos são alimentos não digeríveis e não microbianos como as fibras, que promovem o crescimento de bactérias protetoras, que poderão ser benéficas na cardioproteção por redução da HTA, do colesterol, da obesidade e da insulinoresistência.

Terapia redutora de TMAO

Existem fármacos (inibidores enzimáticos como a TMA colina liase e TMA carnitina liase) que podem reduzir a produção de TMAO assim como a sua remoção ou do seu precursor. Esta estratégia poderá ser igualmente benéfica⁴

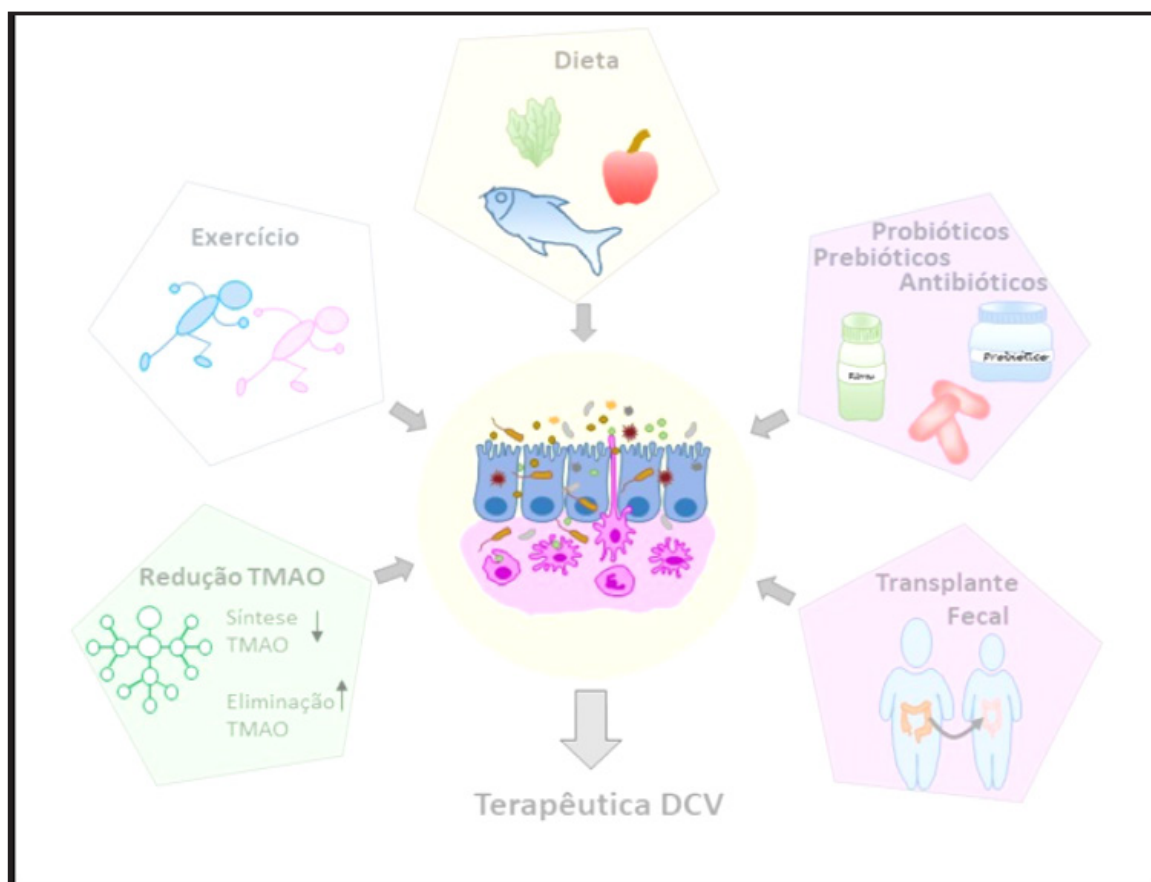


Figura 4. Intervenções sobre a microbiota intestinal com benefício na DCV



Atividade física

Vários estudos mostram que o exercício físico é benéfico para a microbiota, levando a um aumento de butirato. No entanto, este efeito parece ser transitório e reversível e é necessário exercício de longa duração e aeróbico com intensidade.

Também alguns antibióticos, pela ação sobre a microbiota, poderão reduzir a pressão arterial.

Transplante fecal

A transferência de bactérias de sujeitos saudáveis poderá inibir patógenos intestinais e assim normalizar a microbiota intestinal. Tem, no entanto, a limitação da possível transferência de endotoxinas ou de agentes infecciosos^{4,12}.

Em resumo, Muitos estudos mostram a relação entre a alteração da microbiota intestinal e a HTA, DCV e muitas outras doenças como atrás relatado.

Ainda são necessárias mais pesquisas para entender a relação entre a microbiota intestinal e a hipertensão. Ainda não sabemos se estas alterações da microbiota intestinal serão um marcador ou um fator de risco.

Por outro lado, a maioria destes estudos foram realizados em animais, sendo necessário determinar se estas descobertas poder ser aplicáveis a humanos.

Atualmente, ainda não existe evidência suficiente para que a microbiota possa ser considerada um bom alvo terapêutico para as doenças cardiovasculares. A investigação continua.

Referências

1. Mohan K. Raizada, Bina Joe, Nathan S. Bryan, Eugene B. Chang, Floyd E. Dewhirst, Gary G. Borisy et al. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on the Role of Microbiota in Blood Pressure Regulation Current Status and Future Directions. *Hypertension*. 2017;70:479-485. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09699
2. YanFei Qi, Seungbum Kim, Elaine M. Richards, Mohan K. Raizada, Carl J. Pepine. Gut Microbiota. Potential for a Unifying Hypothesis for Prevention and Treatment of Hypertension. *Circ Res*. 2017;120:1724-1726. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310734.

3. Tao Yang, Monica M. Santisteban, Vermali Rodriguez, Eric Li, Niousha Ahmari, Jessica Marulanda Carvajal et al. Gut Dysbiosis Is Linked to Hypertension. *Hypertension* 2015; 65:1331-1340. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05315.
4. Protásio L. da Luz, Elisa Alberton Haas, Desiderio Favarato. Intestinal Microbiota and Cardiovascular Diseases. *Int J Cardiovasc Sci*. 2020; 33(5):462-471 .DOI: <https://doi.org/10.36660/ijcs.20200043>
5. Willem M de Vos, Herbert Tilg, Matthias Van Hul, Patrice D Cani. Gut microbiome and health: mechanistic insights. *Gut* 2022;71:1020-1032. doi:10.1136/gutjnl-2021-326789
6. Ellen G. Avery, Hendrik Bartolomaeus, Andras Maifeld, Lajos Marko, Helge Wiig, Nicola Wilck et al. The Gut Microbiome in Hypertension. *Recent Advances and Future Perspectives*. *Circulation Research*. 2021;128:934-950. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318065
7. W.H. Wilson Tang, Fredrik Bäckhed, Ulf Landmesser, Stanley L. Hazen. Microbiota intestinal na saúde e doença cardiovascular. *JACC* 2019;73(16):71-84. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.024>
8. Araceli Muñoz-Garach, Cristina Diaz-Perdigones, Francisco J. Tinahones. Microbiota y diabetes mellitus tipo 2. *Endocrinol Nutr* 2016; 63(10):560-568. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2016.07.008>
9. Souhaila Al Khodor, Bernd Reichert, Ibrahim F. Shatat. The Microbiome and Blood Pressure: Can Microbes Regulate Our Blood Pressure?. *Frontiers in Pediatrics* 2017; 5:Article 138. doi: 10.3389/fcimb.2021.625913
10. Hamdi A. Jama, Anna Beale, Waled A. Shihata, Francine Z. Marques. The effect of diet on hypertensive pathology: is there a link via gut microbiota-driven immunometabolism?. *Cardiovascular Research*. 2019;115,1435-1447. doi:10.1093/cvr/cvz091
11. Eman Zakaria Gomaa. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie van Leeuwenhoek*. 2020; 113:2019-2040. <https://doi.org/10.1007/s10482-020-01474-7>
12. Hui Xu, Xiang Wang, Wenke Feng, Qi Liu, Shanshan Zhou, Quan Liu et al. The gut microbiota and its interactions with cardiovascular disease. *Microbial Biotechnology*. 2020; 13(3):637-656. doi:10.1111/1751-7915.13524