

O Intestino na Insuficiência Cardíaca: aspectos funcionais, imunológicos e terapêuticos

The Intestine in Heart Failure: functional, immunological and therapeutic aspects

Artigo de
Atualização

2

Annelise Cisari Costanza, Angelo Michele di Candia, Evandro Tinoco Mesquita, Humberto Villacorta

Resumo

Fundamentos: A translocação intestinal de bactérias e endotoxinas pode contribuir para a ativação de mediadores inflamatórios observados em pacientes com insuficiência cardíaca. Alterações na homeostase da barreira intestinal aumentam a translocação.

Objetivo: Revisar a inter-relação entre os sistemas gastrointestinal e cardiovascular na fisiopatologia da insuficiência cardíaca, com ênfase nos mecanismos imunoinflamatórios como novos alvos terapêuticos.

Métodos: Foram selecionados pelo método de busca no Medline, utilizando a combinação dos termos *heart, heart failure* ou *cardiovascular* e *gastrointestinal system, gut, bowel, probiotics and prebiotics, inflammation* ou *immune system*, artigos originais ou de revisão sistemática, no período de janeiro de 1996 até abril de 2007.

Resultados: Alterações na homeostase da barreira intestinal levam à translocação de bactérias e endotoxinas, que pode ser um importante estímulo para a ativação da cascata inflamatória e liberação de citocinas que atuam na insuficiência cardíaca. Paralelamente, o comprometimento da função miocárdica reduz a perfusão intestinal, provocando isquemia e edema da mucosa, aumentando a permeabilidade da parede do intestino, gerando um ciclo vicioso. A esterilização seletiva do cólon em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada demonstrou ser segura, embora não sejam encontrados ensaios clínicos que comprovem sua eficácia. O uso de pré e probióticos pode apresentar racionalidade terapêutica, porém ainda não foi aplicado à insuficiência cardíaca.

Conclusões: A insuficiência cardíaca é uma complexa síndrome multissistêmica, com crescentes evidências acerca da participação do sistema gastrointestinal na sua fisiopatologia. Novas propostas terapêuticas envolvendo

Abstract

Background: Intestinal translocation of bacteria and endotoxins may contribute to the activation of inflammatory mediators in heart failure patients. Alterations to the intestinal barrier homeostasis foster translocation.

Objective: To review the relationship between the gastrointestinal and cardiovascular systems with regard to heart failure physiopathology, particularly with immuno-inflammatory mechanisms as novel therapeutic targets.

Methods: Original articles and systematic reviews were searched through Medline, combining the terms *heart, heart failure* or *cardiovascular* and *gastrointestinal system, gut, bowel, probiotics and prebiotics, inflammation* or *immune system*, from January 1996 to April 2007.

Results: Changes to the intestinal barrier homeostasis may foster bacterial and endotoxin translocation, which may be an important stimulus for inflammatory cascade activation, releasing cytokines that trigger heart failure. Furthermore, decreased cardiac function reduces bowel perfusion, inducing ischemia and mucosal edema while increasing the permeability of the gut wall, thus inducing a vicious circle. Selective gut sterilization in heart failure patients is safe, despite the lack of clinical trials proving its benefits. Prebiotics and probiotics may be of therapeutic interest, but there is no research applied to heart failure.

Conclusions: Heart failure is a complex multisystemic syndrome, with evidence of gastrointestinal participation in its physiopathology. New therapeutic strategies involving immuno-inflammatory modulation are discussed, although further research is required.

Programa de Mestrado em Ciências Cardiovasculares - Universidade Federal Fluminense (UFF) - Niterói (RJ), Brasil

Correspondência: costanza@oi.com.br

Annelise Cisari Costanza | Rua Marquês de Paraná, 303 - Centro | Niterói (RJ), Brasil | CEP: 24033-900

Recebido em: 21/11/2007 | Aceito em: 08/12/2007

a modulação imunoinflamatória intestinal têm sido propostas, embora ainda sejam necessários estudos que comprovem sua eficácia.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca, Intestino, Barreira intestinal, Translocação bacteriana, Endotoxina

Keywords: Heart failure, Bowel, Gut, Intestinal barrier, Bacterial translocation, Endotoxin

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) representa um importante problema de saúde pública, sendo considerada uma das prioridades entre as doenças crônicas pela Organização Mundial de Saúde, devido ao aumento de sua prevalência e incidência, à elevada morbimortalidade apesar do arsenal terapêutico disponível, e ao seu alto custo social e econômico.

A IC tem sido reconhecida como uma síndrome multiorgânica, com anormalidades funcionais em diversos sistemas. A ativação neuro-hormonal e imunoinflamatória presentes nessa síndrome estão diretamente relacionadas a uma série de eventos agravantes e perpetuadores, e que, associados à hipoperfusão tecidual e congestão venosa dos órgãos, participam da gênese de seus sinais e sintomas.

Há uma crescente evidência acerca do envolvimento do sistema gastrointestinal na fisiopatologia da IC¹, porém são encontrados poucos estudos sobre o assunto. Os mecanismos propostos são: a liberação de endotoxinas do lúmen intestinal na circulação através de translocação bacteriana, e a intrincada sucessão de eventos que levam à caquexia cardíaca. Desse modo, alterações inerentes à IC, como a hipoperfusão tissular, levando à isquemia e edema intestinais, atuam sobre a barreira intestinal, modificando a sua permeabilidade e facilitando a translocação de bactérias e endotoxinas. Paralelamente, o complexo estado de caquexia cardíaca, já reconhecido como uma complicação terminal das formas graves de IC, parece associado ao mesmo acometimento isquêmico, gerando uma deficiência crônica na absorção de nutrientes essenciais.

Metodologia

Foram selecionados pelo método de busca no Medline (na data de 30/04/07), utilizando a combinação dos termos *heart*, *heart failure* ou *cardiovascular* e *gastrointestinal system*, *gut*, *bowel*, *probiotics and prebiotics*, *inflammation* ou *immune system*, artigos originais ou de revisão sistemática, no período de janeiro de 1996 até abril de 2007.

O Intestino – Aspectos Morfofuncionais

A Barreira Intestinal

A superfície mucosa intestinal deve ser compreendida como uma vasta interface física entre o sistema imunológico e o lúmen intestinal, que abrange uma área de cerca de 400m², em extensão linear. É, portanto, a maior interface existente no corpo humano, entre o hospedeiro e os microorganismos². A barreira intestinal possui a importante função de impedir a penetração de antígenos luminiais, toxinas e microorganismos associados ao desenvolvimento de infecções sistêmicas e agravamento de condições clínicas patológicas já existentes³, além de permitir a absorção de micronutrientes provenientes do processo digestivo, sendo assim considerada uma barreira seletiva. Ela pode ser dividida em: barreira ecológica (microflora intestinal normal), barreira mecânica (enterócitos recobertos por muco) e barreira imunológica (IgA, linfócitos, macrófagos, neutrófilos, células *natural killer*, placas de Peyer e linfonodos mesentéricos)².

Os enterócitos formam a maior parte do epitélio mucoso intestinal; essas células estão dispostas em uma lâmina única e interligadas por meio de junções intercelulares (*tight junctions*) e desmossomos, formando uma barreira mecânica seletiva⁴. Existem ainda as células enteroendócrinas, responsáveis pela secreção de neuropeptídeos e interação com o tecido linfóide submucoso, e as células T auxiliares e citotóxicas, que secretam lisozimas e outras substâncias que atuam na defesa do hospedeiro⁵. Uma camada de muco e glicocálix reveste a parede intestinal, exercendo um reforço mecânico contra agressões e aderência de patógenos; além disso, os glicolipídios e glicoproteínas interagem através de receptores na superfície mucosa e impedem a ligação de bactérias patogênicas^{4,5}.

A permeabilidade intestinal é o mecanismo pelo qual as moléculas atravessam a barreira gastrointestinal, através de duas vias principais: paracelular, pelas junções intercelulares, e transcelular¹. Os fluxos paracelular e transcelular são controlados por bombas transmembrana, canais iônicos e pelas junções intercelulares, adaptando a permeabilidade às necessidades fisiológicas⁶. Alterações na permeabilidade intestinal podem ser induzidas por efeitos momentâneos,

como no caso de distúrbios osmóticos, ou através de processos mais complexos, reversíveis ou não. Esses últimos encontram-se diretamente relacionados ao tema em discussão, uma vez que estão ligados a alterações inflamatórias, efeito de citocinas e endotoxinas, atuação neuro-hormonal e caquexia³. A colonização bacteriana também interfere na permeabilidade; certos microorganismos como *Klebsiella pneumoniae* e *Streptococcus viridans* aumentam a permeabilidade, enquanto que a colonização por *Lactobacillus brevis* causa o efeito inverso¹.

A Flora Intestinal

O intestino humano possui uma microbiota endógena extremamente ampla e variada, com um número estimado de microorganismos entre 10 trilhões e 100 trilhões, em adultos normais². Diferentes cepas bacterianas podem ser encontradas, principalmente devido a variações de pH e à população de células da superfície mucosa, com as quais as bactérias residentes interagem através de receptores específicos. A microbiota estomacal é bem reduzida, se comparada à intestinal, particularmente nas porções mais distais do cólon. Esta é muito diversificada e composta em sua maior parte por gram-negativos e anaeróbios (*Bacteroides*, *Eubacteria*, *Enterobacteria*, *Clostridium*, *Peptostreptococcus*), enquanto aquela basicamente apresenta gram-positivos.

A microflora intestinal possui um papel relevante no desenvolvimento dos tecidos linfóides e na manutenção e regulação de sua imunidade.

A Vascularização Intestinal

O intestino é ricamente vascularizado, sendo as artérias mesentéricas superior e inferior as principais responsáveis pelo aporte sanguíneo arterial, e o sistema porta, pela drenagem venosa. A circulação esplâncica recebe cerca de $\frac{1}{4}$ do débito cardíaco total, o que faz com que o intestino seja o órgão mais perfundido em repouso¹.

O leito vascular intestinal possui densidade e permeabilidade capilares bem maiores que os outros sistemas vasculares, à exceção do fígado⁷. Além disso, o influxo venoso intestinal também perfunde o sistema porta, o que requer altas pressões sanguínea venosa e hidrostática capilar. Desse modo, há um risco considerável de perda de fluidos em caso de aumento da pressão capilar nessa área⁷.

As vilosidades intestinais são perfundidas através de um fluxo contracorrente, onde uma arteríola central difunde oxigênio por intermédio das vênulas submucosas paralelas¹. A extremidade distal das

vilosidades, que representa sua superfície absorptiva, recebe a menor fração de oxigênio do epitélio; assim, até mesmo discretas mudanças no fluxo sanguíneo podem causar isquemia nessa área¹. Em estados de baixo débito, uma fração significativa do oxigênio pode sofrer *shunt* das arteríolas para as vênulas, próximo à base dos vilos, causando isquemia em sua superfície distal¹. A estimulação simpática também provoca aumento da vasoconstrição pré e pós-capilar, levando a um estado prolongado de baixa perfusão¹. Essas alterações vasculares podem ser notadas antes mesmo da ocorrência de mudanças no débito cardíaco.

O Intestino: órgão imune

O intestino apresenta o que pode ser considerado como o maior órgão linfóide no ser humano, o tecido linfóide associado à mucosa (TLAM), responsável pela produção de cerca de 70% do total de imunoglobulinas sintetizadas⁵. O TLAM é formado por agregados de células linfóides localizados nas placas de Peyer, no apêndice vermiforme, nos folículos linfáticos solitários e linfonodos mesentéricos, e suas principais partes funcionais são as placas de Peyer, que contêm linfócitos B e T, e o tecido linfóide difuso, encontrado ao longo da mucosa intestinal.

A tolerância em relação aos comensais e a imunidade contra microorganismos patogênicos requerem mecanismos de reconhecimento e resposta antigênicos perfeitos. Essa harmonia é dependente do sistema imune inato, da presença de linfócitos específicos e imunoglobulinas, e da integridade do epitélio⁸. Receptores citossólicos, conhecidos como toll-like receptors (TLRs), desempenham importante função na resposta celular inata e subseqüentes respostas adaptativas aos microorganismos patogênicos⁹. Alterações como translocação bacteriana decorrente de aumento da permeabilidade da parede, e distúrbios na interação entre o epitélio lesado e células T, podem levar à inflamação e dano tissular⁶.

O envolvimento da microflora comensal e seus componentes com propriedades imunoativadoras tem sido proposto como importante fator na etiopatogenia de desordens multissistêmicas⁸, inclusive a IC. Os mastócitos possuem uma atividade reguladora de vários processos moduladores da permeabilidade intestinal¹⁰. Substâncias liberadas a partir da degranulação dessas células, como a histamina, são responsáveis pela regulação do fluxo sanguíneo, alterações na permeabilidade endotelial e epitelial, secreção mucosa, peristalse, reações imunológicas e angiogênese¹⁰. Além disso, possuem uma propriedade protetora contra infecções bacterianas através da produção de citocinas, principalmente o TNF α . Condições clínicas que apresentam alterações na

permeabilidade intestinal, como alergias alimentares e síndrome do cólon irritável, são acompanhadas por um aumento dos níveis de mastócitos¹⁰.

Mediadores intracelulares regulam a permeabilidade da parede de diversas formas; como, por exemplo, o óxido nítrico (NO), que atua sobre as células epiteliais e a microcirculação¹⁰. Ele está envolvido na regulação do fluxo sanguíneo, na manutenção do tônus vascular, no controle da agregação plaquetária, bem como na modulação da atividade dos mastócitos, além de possuir atividade neurotransmissora¹¹.

O NO é um radical livre produzido a partir da L-arginina pela NO-sintase (NOS) e, em presença de oxigênio, é rapidamente convertido em nitritos (NO₂) e nitratos (NO₃)¹⁰. Existem duas isoformas de NOS: cNOS, constitutiva e cálcio-dependente, e iNOS, induzida e cálcio-independente; ambas estão presentes nos enterócitos¹⁰. A iNOS também aparece em células inflamatórias, onde sua síntese e atividade podem ser influenciadas por endotoxinas e citocinas¹⁰. Evidências indicam que baixos níveis de NO, normalmente sintetizados a partir da ação da cNOS, são importantes na manutenção da função normal da barreira mucosa^{10,11}. Entretanto, a liberação exacerbada de NO através da iNOS tem sido associada a disfunções na barreira intestinal e citotoxicidade, através de um mecanismo complexo e multifatorial que inclui oxidação proteica, s-nitrosilação, ativação de GMPc e depleção energética, com produção de peroxinitritos e outros compostos, altamente prejudiciais aos tecidos⁸.

A Translocação Bacteriana e Endotoxemia

A função da barreira intestinal é mantida através da relação harmônica entre a microflora endógena, a integridade da membrana mucosa e o sistema imunológico normofuncionante. Alterações em um ou mais desses sistemas podem levar ao processo conhecido como translocação bacteriana, onde bactérias luminais, ou seus produtos, atravessam a mucosa e alcançam a circulação mesentérica e até mesmo órgãos distantes¹.

Os mecanismos que favorecem a translocação bacteriana são: alteração na função da barreira intestinal, crescimento exacerbado da população de bactérias e deficiência no sistema imune do hospedeiro. Nesse processo, as bactérias acoplam-se aos enterócitos, rompem suas membranas celulares e penetram na membrana basal¹. Dessa forma, a circulação linfática carrega as bactérias aos linfonodos mesentéricos, de onde podem ser espalhadas para outros órgãos e tecidos¹.

Notadamente, pacientes com IC apresentam condições que conduzem à hipoxia e isquemia das vilosidades

intestinais, assim como estase e edema da mucosa, alterando a função da barreira e facilitando a translocação bacteriana. Outras condições clínicas como nutrição parenteral, choque hemorrágico, febre, revascularização coronariana e cirurgias abdominais já foram associadas à translocação¹.

O principal produto de membrana das bactérias gram-negativas é o lipídio A do lipopolissacarídeo (LPS), que é um fosfolipídio encontrado na camada externa da membrana celular, também chamado endotoxina (ETX)¹. A ETX é capaz de estimular a síntese de diversas citocinas, como TNF α , IL1 β e IL6¹², que podem estar associadas ao agravamento da IC.

Ao atingir a circulação, o LPS liga-se à sua proteína carreadora (LBP), que é uma glicoproteína com função de transporte e adesão de LPS às células mononucleares¹². O complexo LPS-LBP possui alta afinidade por proteínas de membrana de células imunocompetentes¹² e passa a ser reconhecido pelos receptores CD₁₄ e TLR₄ dessas células. Após a ocorrência da ligação da LPS com o receptor CD₁₄, este se desprende e atinge a circulação em forma de CD₁₄ solúvel (sCD₁₄); logo as concentrações plasmáticas de sCD₁₄ refletem o grau de interação entre este receptor e o LPS¹².

O LPS pode ativar células que não possuem TLR₄ após a ligação com o CD₁₄, como células endoteliais e cardiomiócitos¹³. Dessa forma, ocorre ativação da cascata pró-inflamatória mediada pelos monócitos¹⁴.

A correlação entre ETX e doença cardiovascular foi inicialmente estudada na gênese da doença arterial coronariana, porém ainda não se encontram análises conclusivas¹. Mais tarde, evidências mostraram que pacientes com altos níveis de ETX apresentavam risco aumentado para desenvolver aterosclerose carotídea¹⁵. Outro estudo mostrou que o polimorfismo do TLR₄, que é o receptor da ETX, estava relacionado a uma menor ocorrência de doença coronariana, uma vez que a alteração gerava um subtipo ineficaz de receptor¹⁶.

Anker et al. foram pioneiros ao sugerir a hipótese ETX-citocina na patogênese da IC (Figuras 1 e 2). Em um estudo observacional em pacientes com IC avançada, foram detectadas elevações séricas concomitantes de TNF α e do receptor CD₁₄ solúvel, sugerindo que existe associação entre a presença de ETX na circulação e a ativação imunoinflamatória na IC¹⁷. O aumento de ETX em pacientes em classe IV NYHA foi posteriormente demonstrado por esse mesmo grupo¹⁸.

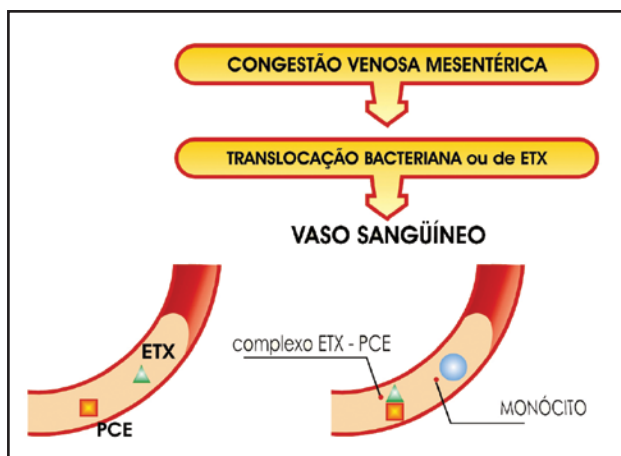


Figura 1
Mecanismos celulares relacionados à ativação imunoinflamatória na IC pela ETX sérica: a interação endotoxina-citocina
ETX=endotoxina; PCE=proteína carreadora da ETX

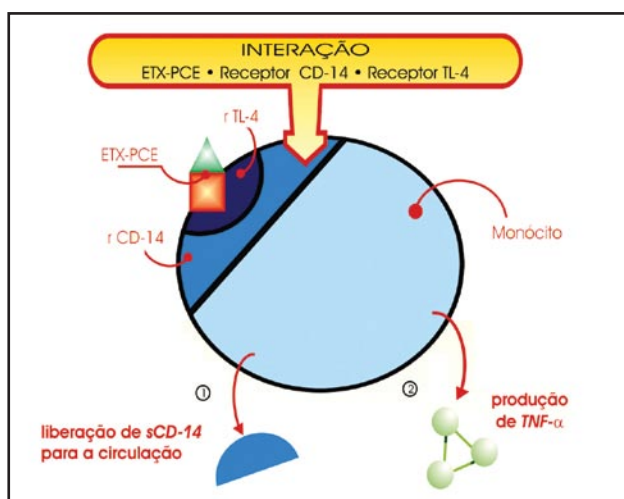


Figura 2
Mecanismos subcelulares relacionados à ativação imunoinflamatória na IC pela ETX sérica: a interação endotoxina-citocina
ETX=endotoxina; PCE=proteína carreadora da ETX; rTL₄=receptor toll-like 4; rCD₁₄=receptor CD₁₄; sCD₁₄=porção solúvel do receptor CD14; TNF α = tumor necrosis factor-alpha

Intestino e IC

A relação entre os sistemas gastrointestinal e cardiovascular é conhecida em patologias como a doença celíaca e a caquexia cardíaca. Esses modelos apresentam mecanismos fisiopatológicos distintos, porém relacionados entre si que, avaliados rigorosamente, propõem novas hipóteses acerca do envolvimento do intestino nas doenças cardíacas, particularmente a IC.

Recentemente, uma alta prevalência de doença celíaca foi encontrada em pacientes com cardiomiopatia dilatada idiopática, sugerindo a existência de um mecanismo imunológico associado¹⁹.

O estabelecimento de uma interação negativa recíproca entre o coração e o intestino já é conhecido em casos de injúrias graves a um desses órgãos; porém a possibilidade de dano simultâneo aos dois órgãos, decorrente de mecanismo patogênico comum, não está comprovada¹⁹. Em estudo realizado em pacientes com doença celíaca, Frustaci et al. observaram a ocorrência de um processo auto-imune contra antígenos cardíacos, o qual poderia estar envolvido na patogênese do dano inflamatório cardíaco¹⁹. Observaram ainda que, nos portadores de doença celíaca que apresentavam miocardite, a terapia imunossupressora combinada à dieta livre de glúten mostrou melhora do quadro de IC. Vários mecanismos foram propostos para o desenvolvimento de cardiomiopatia na doença celíaca, como: má absorção crônica de nutrientes, anormalidades na permeabilidade mucosa com conseqüente translocação de bactérias e ETX, e resposta imune combinada a antígenos presentes no intestino e no coração²⁰. Alguns estudos mostram correlações entre doença celíaca e cardiomiopatia, arritmias cardíacas e IC²¹.

A caquexia cardíaca pode ser definida como um estágio final da IC, quando ocorre redução importante da massa muscular e adiposa, além de perda mineral óssea²². Mecanismos que perpetuam a caquexia envolvem neuro-hormônios e citocinas pró-inflamatórias, que contribuem para o desequilíbrio entre processos anabólicos e catabólicos, assim como deficiências dietéticas na absorção de micronutrientes e macronutrientes²².

A permeabilidade da parede intestinal e, conseqüentemente, a absorção de nutrientes em pacientes com IC são aparentemente influenciadas por dois fatores: perfusão e edema intestinais²². O edema da parede pode levar à má absorção de nutrientes e perda proteica, além de favorecer a translocação bacteriana.

Em um estudo com pacientes com descompensação edematosa foram encontrados níveis elevados de ETX, comparando-se ao grupo de pacientes com doença compensada e ao grupo-controle¹⁸. Observou-se, ainda, diminuição desses níveis após terapia diurética, sugerindo que a melhora clínica está intimamente relacionada à diminuição da atividade inflamatória e translocação.

Intervenções terapêuticas relacionadas ao trato gastrointestinal e Insuficiência Cardíaca

Baseando-se na hipótese de que a ETX e a ativação inflamatória possuem importante relevância fisiopatológica na IC, Anker et al. sugeriram possíveis direções e intervenções terapêuticas para estudos futuros, que podem ser visualizadas de forma resumida no Quadro 1, adaptado a partir do modelo original pelos autores deste trabalho.

O incremento do fluxo sanguíneo esplâncnico pode ser uma forma de promover redução do edema e isquemia intestinais. Estudos prévios mostraram aumento do fluxo sanguíneo intestinal com uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e dopexamina, como descrito por Anker et al.¹. O efeito de substâncias inotrópicas ou de medicamentos que implementem a função endotelial, como as estatinas, ainda é desconhecido e merece estudos que comprovem seus efeitos através de parâmetros que avaliem a perfusão intestinal¹.

A tentativa de neutralização de LPS com polimixina B em pacientes queimados não mostrou resultados satisfatórios²³. Entretanto, ainda são necessários outros estudos para um melhor entendimento do mecanismo de redução de ETX circulante e sua real participação na fisiopatologia de distúrbios multissistêmicos.

A descontaminação seletiva do intestino já foi estudada em pacientes com infecções hospitalares, encefalopatia hepática, transplante hepático e, recentemente, IC avançada^{24,25}. Estudos em cobaias, usando IECA e alopurinol, mostraram redução da translocação bacteriana^{1,26}.

A antibioticoterapia utilizada como forma de reduzir a população bacteriana e, paralelamente, a translocação, em pacientes com IC avançada foi introduzida inicialmente por Conraads et al.²⁴. Nesse estudo, após descontaminação intestinal seletiva com polimixina B e tobramicina, os níveis de ETX do lúmen diminuíram significativamente ($p < 0,0001$), assim como as taxas

séricas de IL₁ ($p=0,0001$), IL₆ ($p=0,02$) e TNF α ($p=0,0002$). Apesar da amostra reduzida, apenas 10 pacientes, os resultados encontrados estimulam estudos futuros que possam comprovar, com maior poder estatístico, suas conclusões promissoras.

O uso de probióticos e prebióticos pode apontar uma nova direção no arsenal terapêutico da IC. Os probióticos são suplementos alimentares de microorganismos vivos, e os prebióticos são substâncias alimentares não-digeríveis²⁷. Ambos atuam favoravelmente sobre o trato digestivo, estabilizando a flora intestinal, implementando o sistema imunológico, sintetizando e aumentando a biodisponibilidade de nutrientes²⁷.

A regulação da microflora intestinal através de probióticos e prebióticos oferece a possibilidade de influenciar no desenvolvimento da imunidade sistêmica e mucosa, como também pode atuar na prevenção e no tratamento de certas doenças²⁸. Recentemente, essas substâncias foram utilizadas em doenças inflamatórias intestinais, diarreias agudas e medicamentosas, alergias alimentares e neoplasias; porém ainda não são encontrados dados conclusivos acerca de seu benefício²⁷⁻²⁹.

Conclusão

A IC é uma complexa síndrome multissistêmica que envolve anormalidades cardiovasculares, renais, pulmonares, musculoesqueléticas, neuroendócrinas e imunológicas. Nos últimos anos, evidências sugerem uma importante participação do sistema gastrointestinal na sua fisiopatologia.

A hipoperfusão intestinal pode ser responsável por um desequilíbrio na função da barreira mucosa, levando à translocação de bactérias e endotoxinas, as quais seriam responsáveis pela liberação de citocinas e ativação da cascata inflamatória, agravando o quadro de IC.

É possível que a translocação represente um papel fundamental em iniciar ou perpetuar a piora clínica de

Quadro 1

Tópicos para pesquisas futuras em IC (adaptado de Anker et al.¹)

Objetivo	Intervenções possíveis
Redução de edema e translocação bacteriana	IECA, BRA, diuréticos
Diminuição da população Bacteriana	Descontaminação seletiva (antibioticoterapia), lactobacilos, glutamina
Redução de ETX circulante	Substâncias ligantes à ETX (lipoproteínas, BPI)
Inibição de TNF α	Pentoxifilina, anticorpos anti-TLR4
Terapia anticitocina	Anti-TNF α
Terapia antiinflamatória	Estatinas, alopurinol, citocinas antiinflamatórias

BPI=bactericidal/permeability-increasing protein; IECA=inibidor da enzima conversora da angiotensina; BRA=bloqueador do receptor da angiotensina; ETX=endotoxina; TNF α =tumor necrosis factor-alpha; TLR₄=toll-like receptor 4

pacientes críticos não somente pela disseminação sistêmica de bactérias patogênicas e seus produtos, mas principalmente pela produção local de fatores pró-inflamatórios pelo tecido linfóide, que são liberados para a circulação.

Um conhecimento mais amplo nesse âmbito pode permitir uma melhor compreensão acerca da complexa inter-relação entre os sistemas gastrointestinal e cardiovascular. Novas hipóteses fisiopatológicas e propostas terapêuticas estão sendo avaliadas em meio a esses recentes conceitos, incentivando linhas de pesquisa. São necessários outros estudos direcionados sobre o assunto, de modo a propor novos alvos terapêuticos para a IC, uma doença cada vez mais prevalente.

Referências

1. Krack A, Sharma R, Anker SD. The importance of the gastrointestinal system in the pathogenesis of heart failure. *Eur Heart J*. 2005;26:2368-374.
2. Kotanko P, Carter M, Levin NW. Intestinal bacterial microflora – a potential source of chronic inflammation in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:2057-2060.
3. Sun Z, Wang X, Andersson R. Role of intestinal permeability in monitoring mucosal barrier function. *Dig Surg*. 1998;15:386-97.
4. Dewitt RC, Kudsk KA. The gut's role in metabolism, mucosal barrier function and septic shock. *Infec Dis Clin North Am*. 1999;13:465-81.
5. Kagnoff MF. Immunology and inflammation of the gastrointestinal tract. In: Feldman M. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease. 6th ed. New York: W.B. Saunders; 1998:19-42.
6. Baumgart DC, Dignass AU. Intestinal barrier function. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2002;5(6):685-94.
7. Haglund U, Bergqvist D. Intestinal ischemia – the basics. *Langenbeck's Arch Surg*. 1999;384:233-38.
8. Tlaskalová-Hogenová H, Stepánková R, Hudcovic T, et al. Commensal bacteria (normal microflora), mucosal immunity and chronic inflammatory and autoimmune diseases. *Immunol Lett*. 2004;93(2-3):97-108.
9. Harris G, Kuolee R, Chen W. Role of toll-like receptors in health and diseases of gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol*. 2006;12(14):2149-160.
10. Fähradi A, Banan A, Fields J, et al. Intestinal barrier: An interface between health and disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003;18:479-97.
11. Martin MJ, Jimenez MD, Motilva V. New issues about nitric oxide and its effects on the gastrointestinal tract. *Curr Pharm Des*. 2001;7:881-908.
12. Ulevitch RJ, Tobias PS. Recognition of gram-negative bacteria and endotoxin by the innate immune system. *Curr Opin Immunol*. 1999;11:19-22.
13. Wagner DR, McTiernan C, Sanders VJ, et al. Adenosine inhibits lipopolysaccharide-induced secretion of tumor necrosis factor- in the failing human heart. *Circulation*. 1998;97:521-24.
14. Frantz S, Kobzik L, Kim YD, et al. Toll 4 (TLR4) expression in cardiac myocytes in normal and failing myocardium. *J Clin Invest*. 1999;3(104):271-80.
15. Wiedermann CJ, Kiechl S, Dunzendorfer S, et al. Association of endotoxemia with carotid atherosclerosis and cardiovascular disease: prospective results from the Bruneck study. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:1975-981.
16. Kiechl S, Lorenz E, Reindl M, et al. Toll-like receptor 4 polymorphisms and atherogenesis. *N Engl J Med*. 2002;347:185-92.
17. Anker SD, Egerer KR, Volk HD, et al. Elevated soluble receptors and altered cytokines in chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 1997;79:1426-430.
18. Niebauer J, Volk HD, Kemp M, et al. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. *Lancet*. 1999;353:1838-842.
19. Frustaci A, Cuoco L, Chimenti C, et al. Celiac disease associated with autoimmune myocarditis. *Circulation*. 2002;105:2611-618.
20. Goel NK, Mcbane RD, Kamath PS. Cardiomyopathy associated with celiac disease. *Mayo Clin Proc*. 2005;80(5):674-76.
21. Celiac.com [homepage on the internet]. Yick L. Heart failure, cardiomyopathy and celiac disease. [cited 2007 Apr 23]. Available from: <http://www.celiac.com/st_prod.html?p_prodid=794>
22. Von Haehling S, Doehner W, Anker SD. Nutrition, metabolism, and the complex pathophysiology of cachexia in chronic heart failure. *Cardiovasc Research*. 2007;73:298-309.
23. Nieuwenhuijzen GA, Goris RJ. The gut: the 'motor' of multiple organ dysfunction syndrome? *Curr Opin Crit Care*. 1999;5:126-31.
24. Conraads VM, Jorens PG, De Clerck LS, et al. Selective intestinal decontamination in advanced chronic heart failure: a pilot trial. *Eur J Heart Fail*. 2004;6:483-91.
25. Rayes M, Seehofer D, Hansen S, et al. Early enteral supply of lactobacillus and fiber versus selective bowel decontamination: a controlled trial in liver transplant recipients. *Transplantation*. 2002;74(1):123-28.
26. Schimpl G, Pesendorfer P, Steinwender G, et al. Allopurinol reduces bacterial translocation, intestinal mucosal lipid peroxidation, and neutrophil-derived myeloperoxidase activity in chronic portal hypertensive and common bile duct-ligated growing rats. *Pediatr Res*. 1996;40:422-28.
27. Kopp-Hoolihan L. Prophylactic and therapeutic uses of probiotics: a review. *J Am Diet Assoc*. 2001;2(101):229-41.
28. Chermesh I, Eliakim R. Probiotics and the gastrointestinal tract: where are we in 2005? *World J Gastroenterol*. 2006;12(6):853-57.
29. Fiocchi C. Probiotics in inflammatory bowel disease: yet another mechanism of action? *Gastroenterology*. 2006;131(6):2009-2012.