Randomização Mendeliana na Fibrilação Atrial

Mendelian Randomization in Atrial Fibrillation

Protasio Lemos Da Luz[1]

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,[1] *São Paulo, SP – Brasil*

Minieditorial referente ao artigo: A Relação Causal entre Microbiota Intestinal e Fibrilação Atrial: Um Estudo de Randomização Mendeliana de Duas Amostras

A microbiota intestinal (MI) é um importante mediador para diversas doenças, como diabetes, aterosclerose, hipertensão arterial, obesidade, câncer e doenças neuropsiquiátricas, incluindo Alzheimer, autismo e depressão.[1] A MI é formada por uma variedade de bactérias, fungos, vírus e arqueas e sua principal função é facilitar a absorção e o metabolismo de alimentos (proteínas, gorduras e carboidratos). Um exemplo das múltiplas ações da MI é a relação bidirecional entre o intestino e o cérebro, o chamado "eixo intestino/cérebro". Além disso, os metabólitos produzidos pela MI são capazes de induzir efeitos localmente ou à distância, o que sugere que o intestino é um órgão endócrino.

A MI é composta por trilhões de células – cerca de 10 vezes mais do que todas as células do organismo humano. Os filos Firmicutes (principalmente espécies de Clostridia) e Bacteroidetes representam cerca de 90% da MI, que também é composta por Actinobacteria, Proteobacteria e Verrucomicrobia.[2]

Mais recentemente, a MI surgiu como um novo fator de risco independente para doenças cardiovasculares.[3-5] Entre as doenças cardíacas, a fibrilação atrial (FA) também foi associada à disbiose.[6] As principais causas da FA são hipertensão, doença arterial coronária e insuficiência cardíaca.

Com base em observações experimentais e clínicas, os mecanismos subjacentes que ligam a FA à MI podem ser resumidos brevemente da seguinte forma: A MI produz diversos compostos químicos, incluindo lipopolissacarídeos (LPS), trimetil-amino monóxido (TMAO), ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs), ácidos biliares (ABs) e fenilacetilglutamina (PAGLn).[3,7]

Esses produtos agem por meio dos receptores TLR4, GPR43, B_2ARS e M_2R tanto em fibroblastos quanto em miócitos, que estimulam os inflamossomos NLRP3 por meio da ativação da NFK-β. A NLRP3 causa a formação de citocinas inflamatórias, ou seja, IL-1β, IL-6 e TNF-α. A ativação dessas vias leva, em última análise, à remodelação estrutural em fibroblastos, remodelação de conexina, remodelação autônoma, remodelação elétrica e remodelação de manuseio de Ca++ em miócitos. O sistema nervoso autônomo exerce um papel fundamental na patogênese e perpetuação da FA.[8,9] Essas alterações miocitárias levam, em última análise, à reentrada e à atividade desencadeada (manuseio de Ca++), o que causa FA.[10-13]

A disbiose da flora intestinal também prejudica a função de barreira da parede intestinal, agindo sobre proteínas de junção, como conexinas, facilitando os efeitos tóxicos bacterianos no plasma e aumentando a inflamação sistêmica.[12] ROS são outra ponte entre a MI e a FA, atribuída principalmente à ativação da NLRP-3. Além disso, uma expansão de leucócitos foi observada no miocárdio atrial durante a FA, contribuindo para a liberação de citocinas pró-inflamatórias.[7] Monócitos e macrófagos são os leucócitos predominantes no tecido cardíaco. Macrófagos podem liberar metaloproteinase de matriz 7, capazes de clivar a matriz extracelular, contribuindo para a remodelação estrutural. Finalmente, a contribuição de micro RNAs (especificamente, miR-177 e miR-204) foi sugerida, com miRNAs influenciando a motilidade cardiovascular e contribuindo para a remodelação dos miócitos.[3]

Em resumo, a relação entre FA e MI é baseada em diversos fatores celulares e metabólicos diferentes. Embora seu papel definitivo ainda não tenha sido completamente esclarecido, a soma das evidências é convincente.

No entanto, nenhuma relação causal direta foi estabelecida entre MI e doença cardiovascular, já que fatores de confusão, como obesidade e estilo de vida, além de pequenas amostras, dificultam tal interpretação.

No estudo de Zhou et al.,[12] a randomização mendeliana (RM) foi usada para avaliar a possível relação causal entre FA e MI.

Duas amostras da população de ascendência europeia foram analisadas: o consórcio MiBioGen e o Estudos de Associação Genômica Ampla (GWAS) da Twins UK. Assim, um grande número de casos foi incluído: 122, 110 locais de variação distintos originários de 211 táxons em vários níveis (filo, classe, ordem, família, gênero); 45.766 casos de FA e 191.924 controles. Vale mencionar que duas populações diferentes evitam viés de seleção.

As principais suposições sobre RM foram seguidas. Assim, a independência da variável instrumental (VI) foi assegurada pelo uso de Polimorfismo de Nucleotídeo Único (SNP) derivados de grandes GWAS. A pleiotropia horizontal, o fenômeno pelo qual uma VI pode influenciar diferentes resultados independentemente do fator de risco específico

Palavras-chave

Mendeliana; Fibrilação Atrial; Microbiota.

Correspondência: Protasio Lemos Da Luz •
Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, 5 andar - Bloco II sala 08. CEP 05403-000, São Paulo, SP - Brasil
E-mail: protasio.luz@incor.usp.br, protasiodaluz@hotmail.com
Artigo recebido em 14/10/2024, revisado em 16/10/2024, aceito em 16/10/2024

DOI: https://doi.org/10.36660/abc.20240682

estudado, foi considerada e reconhecida quando necessário, mas não interferiu nos resultados principais. Assim, podemos inferir que SNPs específicos de fato se correlacionaram com FA. Uma gama quase completa do reino animal foi analisada, incluindo: filo, classe, ordem, família e gênero.

As principais descobertas incluíram associações positivas e negativas entre AF e determinados componentes da MI. Especificamente, Actinobacteria, Firmicutes, Alloprevotella, Bifidobacterium, Blautia, Eggerthella, Howardella, Ruminococcaceae UCG004 e Ruminococcus1 foram negativamente correlacionados com a FA, enquanto Pasteurellales, Pasteurellaceae, Oxalobacter, Ruminiclostridium5 e Turicibacter foram positivamente associados com a FA.

A plausibilidade biológica precisa ser examinada. Esta é obviamente uma questão intrincada. As descobertas de que determinados componentes da MI podem ser protetores e outros "promotores" são compatíveis com observações clínicas. O fato de alguns pacientes desenvolverem FA e outros não sugere que há diferenças entre eles. Como a FA tem sido consistentemente relacionada à disbiose da MI, a identificação de componentes específicos da MI como protetores ou indutores parece plausível e, de fato, explicaria a razão pela qual alguns pacientes são mais propensos à FA do que outros.

A significância das principais descobertas é considerável. Em vez de estudos observacionais nos quais a confusão é virtualmente impossível de explicar, um estudo de RM oferece uma relação causal direta. Assim, o estudo oferece uma base sólida para decisões médicas e até mesmo possíveis terapêuticas. Um aspecto peculiar é que a MI é composta de muitas espécies. Até que ponto cada uma influencia a prevalência ou persistência da FA permanece um fato desconhecido.

Uma implicação mais prática a possibilidade de interferir com a MI para prevenir a FA ou evitar sua recorrência. Probióticos podem ser uma alternativa, assim como a dieta. Porém, até o momento, não existem evidências conclusivas de que tais intervenções sejam eficazes. Portanto, há desafios consideráveis a serem enfrentados antes que essas novas descobertas possam ser traduzidas em ferramentas objetivas para orientar decisões médicas.

Referências

1. Luz PL, Haas EA, Favarato D. Intestinal Microbiota and Cardiovascular Diseases. Int J Cardiovasc Sci. 2020;33(5):462-71. doi: 10.36660/ijcs.20200043.
2. Tang WHW, Bäckhed F, Landmesser U, Hazen SL. Intestinal Microbiota in Cardiovascular Health and Disease: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2019;73(16):2089-105. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.024.
3. Li N, Wang L, Li L, Yang MZ, Wang QX, Bai XW, et al. The Correlation between Gut Microbiome and Atrial Fibrillation: Pathophysiology and Therapeutic Perspectives. Mil Med Res. 2023;10(1):51. doi: 10.1186/s40779-023-00489-1.
4. 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.
5. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth R, Levison BS, Dugar B, et al. Gut Flora Metabolism of Phosphatidylcholine Promotes Cardiovascular Disease. Nature. 2011;472(7341):57-63. doi: 10.1038/nature09922.
6. Zhang Y, Zhang S, Li B, Luo Y, Gong Y, Jin X, et al. Gut Microbiota Dysbiosis Promotes Age-Related Atrial Fibrillation by Lipopolysaccharide and Glucose-Induced Activation of NLRP3-Inflammasome. Cardiovasc Res. 2022;118(3):785-97. doi: 10.1093/cvr/cvab114.
7. Fang C, Zuo K, Jiao K, Zhu X, Fu Y, Zhong J, et al. PAGln, an Atrial Fibrillation-Linked Gut Microbial Metabolite, Acts as a Promoter of Atrial Myocyte Injury. Biomolecules. 2022;12(8):1120. doi: 10.3390/biom12081120.
8. Hou Y, Scherlag BJ, Lin J, Zhang Y, Lu Z, Truong K, et al. Ganglionated Plexi Modulate Extrinsic Cardiac Autonomic Nerve Input: Effects on Sinus Rate, Atrioventricular Conduction, Refractoriness, and Inducibility of Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2007;50(1):61-8. doi: 10.1016/j.jacc.2007.02.066.
9. Nishida K, Maguy A, Sakabe M, Comtois P, Inoue H, Nattel S. The Role of Pulmonary Veins vs. Autonomic Ganglia in Different Experimental Substrates of Canine Atrial Fibrillation. Cardiovasc Res. 2011;89(4):825-33. doi: 10.1093/cvr/cvq332.
10. Ngo L, Woodman R, Denman R, Walters TE, Yang IA, Ranasinghe I. Longitudinal Risk of Death, Hospitalizations for Atrial Fibrillation, and Cardiovascular Events Following Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: A Cohort Study. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes. 2023;9(2):150-60. doi: 10.1093/ehjqcco/qcac024.
11. Wang M, Xiong H, Lu L, Zhu T, Jiang H. Serum Lipopolysaccharide Is Associated with the Recurrence of Atrial Fibrillation after Radiofrequency Ablation by Increasing Systemic Inflammation and Atrial Fibrosis. Oxid Med Cell Longev. 2022;2022:2405972. doi: 10.1155/2022/2405972.
12. Zhou Y, Wang X, Guo J, Zhang L, Zheng H. A Relação Causal entre Microbiota Intestinal e Fibrilação Atrial: Um Estudo de Randomização Mendeliana de Duas Amostras. Arq Bras Cardiol. 2024; 121(11):e20240357. DOI: https://doi.org/10.36660/abc.20240357.
13. Huang K, Wang Y, Bai Y, Luo Q, Lin X, Yang Q, et al. Gut Microbiota and Metabolites in Atrial Fibrillation Patients and Their Changes after Catheter Ablation. Microbiol Spectr. 2022;10(2):e0107721. doi: 10.1128/spectrum.01077-21.

Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons