

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta
tese será disponibilizado
somente a partir de 18/12/2026.

**Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Medicina de Botucatu**

NAYANE MARIA VIEIRA

**EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE CORPOS
CETÔNICOS NA REMODELAÇÃO CARDÍACA NO
MODELO DE SEPSE EM RATOS**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual
Paulista “Júlio de Mesquita Filho”,
Câmpus de Botucatu, para obtenção
do título de Doutora em
Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Dr. Marcos Ferreira Minicucci

Botucatu

2025

Nayane Maria Vieira

**EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE CORPOS
CETÔNICOS NA REMODELAÇÃO CARDÍACA NO
MODELO DE SEPSE EM RATOS**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual
Paulista “Júlio de Mesquita Filho”,
Câmpus de Botucatu, para obtenção
do título de Doutora em
Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Dr. Marcos Ferreira Minicucci

Botucatu

2025

V658e Vieira, Nayane Maria
Efeitos da suplementação de corpos cetônicos na remodelação cardíaca no modelo de sepse em ratos / Nayane Maria Vieira. -- Botucatu, 2025
128 p. : il., tabs.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu
Orientador: Marcos Ferreira Minicucci

1. Cardiologia. 2. Sepse. 3. Miocardite. 4. Remodelação cardíaca ventricular. 5. Cetose. I. Título.

Impacto esperado da tese na sociedade

O nosso estudo abordou uma das complicações mais sérias, a sepse, que é uma doença grave e uma das principais causas de mortalidade hospitalar. O objetivo central da nossa pesquisa foi investigar se os corpos cetônicos, substâncias que o corpo produz como fonte de energia alternativa em situações como o jejum, poderiam ser um tratamento inovador para reverter ou diminuir o impacto da redução da função do coração que ocorre na sepse. Neste contexto, descobrimos que os corpos cetônicos tiveram um efeito protetor notável no coração afetado pela sepse. A pesquisa indicou que, ao fornecer uma fonte energética mais eficiente, os corpos cetônicos ajudaram o músculo cardíaco a se recuperar e a evitar o dano progressivo. Além disso, conseguimos identificar alguns dos mecanismos celulares envolvidos nesse processo de recuperação, abrindo caminho para o desenvolvimento de novas intervenções terapêuticas. Com base nas evidências que encontramos, esperamos que este trabalho possibilite novas e promissoras alternativas para o tratamento de pacientes críticos. Acreditamos que, no futuro, a aplicação clínica dessas descobertas poderá não apenas reduzir as complicações cardíacas em sobreviventes de sepse e melhorar a qualidade de vida de milhões de pessoas, mas também contribuirá para a redução de custos e da sobrecarga no sistema de saúde.

Expected impact of the thesis on society

Our study addressed one of the most severe complications of critical illness: sepsis, a life-threatening condition and a leading cause of hospital mortality. The primary objective of our research was to investigate whether ketone bodies, substances the body produces as an alternative energy source under conditions such as fasting, could serve as an innovative therapeutic approach to reverse or mitigate the decline in cardiac function that occurs in sepsis. In this context, we found that ketone bodies exerted a remarkable protective effect on the heart affected by sepsis. Our findings indicated that, by providing a more efficient energy substrate, ketone bodies supported the recovery of cardiac muscle and helped prevent progressive cellular damage. Additionally, we identified some of the cellular mechanisms involved in this recovery process, paving the way for the development of future therapeutic strategies. Based on the evidence obtained, we hope that this work will contribute to new and promising alternatives for the treatment of critically ill patients. We believe that, in the future, the clinical application of these findings may not only reduce cardiac complications in sepsis survivors and improve the quality of life for millions of individuals, but also lessen healthcare costs and reduce the burden on medical systems.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE NAYANE MARIA VIEIRA, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOPATOLOGIA EM CLÍNICA MÉDICA, DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 18 de dezembro de 2025, às 14h, por meio de Videoconferência, realizou-se a defesa de TESE DE DOUTORADO de NAYANE MARIA VIEIRA, intitulada **EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE CORPOS CETÔNICOS NA REMODELAÇÃO CARDÍACA NO MODELO DE SEPSE EM RATOS**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. MARCOS FERREIRA MINICUCCI (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Depto. de Clínica Médica / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. NARA ALINE COSTA (Participação Virtual) do(a) FANUT/Goiânia - UFG, Profa. Dra. PAULA FELIPPE MARTINEZ (Participação Virtual) do(a) Instituto Integrado de Saúde / Campo Grande - UFMS, Profa. Dra. TALINE ALISSON ARTEMIS LAZZARIN SILVA (Participação Presencial) do(a) Depto. de Clínica Médica / FM/Botucatu - Unesp, Após a exposição pela doutoranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: APROVADO. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. MARCOS FERREIRA MINICUCCI



Epígrafe

“O que eu faço é uma gota no meio de um oceano.

Mas, sem ela, o oceano seria menor”

Madre Teresa de Calcutá

Dedicatória

Aos meus grandes amores, meus pais: Joaquim e Janaína.

Agradecimento especial

Ao Professor Doutor Marcos Ferreira Minicucci, meu orientador, expresso minha grandiosa gratidão pela confiança depositada, pela inestimável orientação e pelo rigor científico que sempre nortearam este trabalho.

Ao Professor Doutor Leonardo Zornoff, meu coorientador informal durante este percurso, agradeço imensamente pela generosidade em compartilhar seu conhecimento e pelas contribuições que enriqueceram cada etapa da pesquisa.

Admiro a seriedade e o talento com que ambos conduzem a pesquisa e a assistência. Agradeço, em especial, pela paciência e dedicação ao me auxiliar. Vocês representam espelhos de excelência.

Agradecimentos

A Deus, que me direciona em todos os aspectos da minha existência humana.

À minha família que me apoia, incentiva e é amor incondicional. Meu irmão Diego, meus avós Conceição Jacira, João Antunes (*in memorian*), Zilda Vieira (*in memorian*) e João Vieira (*in memorian*). Estendo aos meus tios Antônio e Aniele, quão gêneros e amáveis vocês são, e minha prima irmã Maria Clara.

Aos meus amigos que são de minha família, “o bonde”, a Maria Paula Martins e Taynara Vieira, que foram meu suporte em Botucatu. Minha grande amiga Laísila que compartilhou grandes experiências desde a graduação.

A minha afilhada Maria Teresa, sua vida trouxe alegria aos meus dias em Botucatu.

À professora Bertha Polegato, por sua generosidade em compartilhar sua sabedoria científica.

Ao professor Katashi Okoshi, por sua disponibilidade constante para realizar os ecocardiogramas.

Aos meus amigos do laboratório de remodelação cardíaca e nutrição (RECAN), Amanda, Ana Paula, Carol, Helena, Lara, Marina, Mariana, Natália, Paola e Seiji, por contribuírem para que os longos dias no laboratório fossem mais leves e produtivos.

Um agradecimento especial à Letycia, que me ajudou incansavelmente com as atividades do biotério, nas análises de western blot e que se tornou minha grande amiga, você é um ser humano de luz.

A minha professora e amiga Nara Costa, nutricionista e docente competente, uma grande mulher, você me inspira.

Ao professor Paulo Ribolla e seu aluno Diego, pela valiosa contribuição nas análises de microbiota intestinal.

À professora Camila Correa, pelo suporte nas análises de estresse oxidativo e por toda sabedoria, não apenas na pesquisa, mas na vida.

Ao Dijon, sempre solícito e disposto a ajudar, demonstrando cuidado, profissionalismo e generosidade em cada detalhe.

Ao Dr. Gilson Murata, pessoa agradável e sempre disposto a ajudar nas análises de metabolismo energético.

À professora Patricia, seu técnico Márcio e sua aluna lael, pela técnica de MicroRNAs.

A médica Taline, pela técnica da cirurgia da sepse, sempre solicita e compreensível, além de proporcionar tardes agradáveis com boas conversas.

Ao professor Sergio Paiva e a Professora Paula Azevedo, pelas explicações precisas e didáticas e disponibilidade em auxiliar em diversas circunstâncias.

A Profa. Dra. Inês Falcão Pires, da Faculdade de Medicina de Porto, e aos seus alunos, Alexandre, Edilson, Inês e Juliana que me receberam calorosamente, e foram gentis em me ensinar e compartilhar experiências.

Ao laboratório LabMeta-IQ/UFRJ, pela técnica da metabolômica.

Aos funcionários da UNIPLEX pelo apoio em todas as etapas do processo, em especial ao médico veterinário, Diego Generoso.

Aos animais que foram utilizados para a realização deste estudo, meu mais profundo respeito e agradecimento. Sou plenamente consciente do sacrifício envolvido e espero que os resultados desta pesquisa reflitam a importância de sua contribuição.

À FAPESP, pela bolsa de doutorado (processo 2022/11737-8).

Este trabalho contou com o apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Brasil, por meio do Processo nº 2022/08703-0. As opiniões, hipóteses, conclusões e eventuais recomendações apresentadas neste material são de inteira responsabilidade dos autores, não representando necessariamente o posicionamento oficial da FAPESP.

Resumo

Introdução: A cardiomiopatia séptica resulta da remodelação cardíaca (RC) induzida pela sepse, no qual, a disponibilidade de substratos energéticos desempenha um papel fundamental. Os corpos cetônicos, especialmente o β -hidroxibutirato (β -OHB), destaca-se como fonte alternativa de energia para o miocárdio, assim, a suplementação com corpos cetônicos surge como potencial estratégia terapêutica. **Objetivo:** Avaliar o efeito da suplementação com corpos cetônicos na RC e mortalidade em modelo de sepse induzida por ligadura e punção cecal (CLP) em ratos. **Métodos:** Ratos Wistar foram submetidos ao modelo CLP e alocados em 4 grupos: sham (C), sham + corpos cetônicos (CBHB), sepse (S) e sepse + corpos cetônicos (SBHB). A suplementação foi administrada via gavagem (10g/kg/dia) por 7 dias. Após esse período, os animais foram submetidos a ecocardiograma, estudo *in vivo*, eutanásia, *in vitro*, análises morfológicas e bioquímicas. As análises estatísticas foram realizadas com modelo linear generalizado ($p < 0,05$). **Resultados:** A sepse induziu RC, disfunção contrátil e alterações metabólicas e moleculares. A suplementação com β -OHB atenuou a hipertrofia dos miócitos e reduziu a fibrose intersticial, além de melhorar parâmetros contráteis no músculo papilar. O tratamento promoveu reprogramação metabólica e redox, com maior utilização de corpos cetônicos, remodelamento de fosfolípidios e modulação de microRNAs associados à inflamação e à homeostase energética. Apesar de não reverter integralmente a disfunção cardíaca global, o β -OHB exerceu alterações morfológicas e bioquímicas, sugerindo seu potencial como estratégia terapêutica na disfunção cardíaca séptica. **Conclusões:** A suplementação com β -OHB atenuou a RC séptica por meio de ações estruturais, funcionais, metabólicas e epigenéticas, configurando um potencial adjuvante terapêutico na disfunção cardíaca associada à sepse.

Palavras-chave: Sepse; cardiomiopatia séptica; remodelação cardíaca; corpos cetônicos; β -hidroxibutirato.

Abstract

Introduction: Septic cardiomyopathy arises from sepsis-induced cardiac remodeling (CR), in which the availability of energy substrates plays a fundamental role. Ketone bodies, particularly β -hydroxybutyrate (β -OHB), are highlighted as an alternative energy source for the myocardium, and their supplementation has emerged as a potential therapeutic strategy. **Objective:** To evaluate the effects of ketone body supplementation on CR and mortality in a rat model of sepsis induced by cecal ligation and puncture (CLP). **Methods:** Wistar rats were subjected to the CLP procedure and allocated into four experimental groups: sham (C), sham with ketone body supplementation (CBHB), sepsis (S), and sepsis with ketone body supplementation (SBHB). Supplementation was administered via gavage (10 g/kg/day) for seven days. After treatment, the animals underwent echocardiographic evaluation, in vivo functional study, euthanasia, and subsequent in vitro morphometric and biochemical analyses. Statistical analyses were performed using a generalized linear model, with significance set at $p < 0.05$. **Results:** Sepsis induced cardiac dysfunction, morphological alterations, and metabolic and molecular disturbances. Supplementation with β -OHB attenuated myocyte hypertrophy and prevented interstitial fibrosis, in addition to improving contractile parameters in papillary muscle preparations. The treatment promoted metabolic and redox reprogramming, characterized by increased ketone body utilization, phospholipid remodeling, and modulation of microRNAs associated with inflammation and energy homeostasis. Although β -OHB did not completely reverse global cardiac dysfunction, it induced significant morphological and biochemical improvements, suggesting a cardioprotective role in septic cardiomyopathy. **Conclusions:** Supplementation with β -OHB attenuated sepsis-induced cardiac remodeling through structural, functional, metabolic, and epigenetic mechanisms, supporting its potential use as an adjuvant therapeutic strategy in sepsis-associated cardiac dysfunction.

Keywords: Sepsis; septic cardiomyopathy; cardiac remodeling; ketone bodies; β -hydroxybutyrate.

Lista de Figuras

Figura 1. Padronização do modelo de indução da sepse por ligadura e perfuração do ceco (CLP) em ratos Wistar

Figura 2. Representação do delineamento do estudo

Figura 3. Representação esquemática da curva de contração isométrica

Figura 4. Avaliação dos níveis séricos de corpos cetônicos nos grupos experimentais

Figura 5. Comparação entre o peso corporal inicial e final nos grupos experimentais

Figura 6. Lâminas coradas pela técnica de HE e *Picro sirus red*

Figura 7. Efeito da sepse e do tratamento com BHB sobre a área seccional do miócito e conteúdo de colágeno intersticial

Figura 8. Atividade enzimática máxima no metabolismo energético

Figura 9. Biomarcadores oxidantes e antioxidantes

Figura 10. Rede de interação miRNA-gene alvo

Figura 11. Expressão proteica no tecido cardíaco

Figura 12. Curvas de rarefação das amostras analisadas

Figura 13. Análise do componente principal da microbiota intestinal das amostras colhidas no final do tratamento

Figura 14. Classificação taxonômica

Figura 15. Cromatogramas de íons totais das amostras de plasma em eletrospray nos modos de ionização ESI+ e ESI–

Figura 16. Escores da PCA mostrando a sobreposição dos grupos

Figura 17. Curvas ROC e boxplots dos metabólitos com diferença significativa entre os grupos

Figura 18. Espectro de MS2 dos metabólitos anotados

Lista de Tabelas

Tabela 1. Peso corporal final e peso relativo dos órgãos

Tabela 2. Peso corporal e variáveis ecocardiográficas estruturais

Tabela 3. Frequência cardíaca e variáveis ecocardiográficas funcionais

Tabela 4. Avaliação funcional “*in vitro*” – Músculo papilar

Tabela 5. MicroRNAs com expressão aumentada no tratamento com corpos cetônicos

Tabela 6. MicroRNAs com expressão reduzida no tratamento com corpos cetônicos

Tabela 7. Metabólitos discriminantes identificados entre as amostras de soro

Tabela 8. Alfa diversidade por evenness

Tabela 9. Beta diversidade relativa

Lista de Abreviaturas

%enc.endo: porcentagem do encurtamento do endocárdio
+dT/dt, g/mm²/s: taxa máxima de desenvolvimento de tensão
-dT/dt, g/mm²/s: taxa máxima de declínio da tensão
AE: diâmetro do átrio esquerdo
AE/AO: diâmetro do átrio esquerdo dividido pelo diâmetro da aorta
AE/PC: átrio esquerdo dividido pelo peso corporal
AO: aorta
ASC: Proteína adaptadora com domínio de recrutamento de caspase
ASM: área seccional de miócitos
AS: área sistólica
ATP: adenosina trifosfato
AUC: área sob a curva
BDH1: β-hidroxibutirato desidrogenase 1
C: grupo controle
CAT: catalase
CBHB: grupo controle com suplementação de corpos cetônicos
CEUA: comitê de ética e pesquisa em animais
CK: creatina quinase
CLP: ligadura e punção cecal
CPT-1: Carnitina palmitoil-transferase 1
CS: citrato sintase
CV: coeficiente de variação
DAMPs: detecção de sinais de perigo
DC: débito cardíaco
DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo
DNA: ácido desoxirribonucleico
DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo
EDPP: espessura diastólica da parede posterior do ventrículo esquerdo
EDSIV: espessura diastólica do septo interventricular
EROs: espécies reativas de oxigênio
Espe.rel.VE: espessura relativa do ventrículo esquerdo
EUA: Estados Unidos da América
FC: frequência cardíaca
FDR: taxa de falsos positivos

Lista de abreviaturas

FE: fração de ejeção

FM: fases móveis

GLM: modelo linear generalizado

GSK3 β : glicogênio sintase quinase 3 beta

HE: hematoxilina-eosina

HK: hexoquinase

IC: insuficiência cardíaca

ICFER: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida

IL-1 β : Interleucina-1 beta

IL-6: Interleucina-6

IL-10: Interleucina-10

Ind. MVE: índice de massa ventricular

KCTD10: proteína 10 contendo o domínio de tetramerização do canal de potássio

KDa: kilodalton

LDH: lactato desidrogenase

LPCAT: lisofosfatidilcolina aciltransferase

LPS: lipopolissacarídeo

Massa VE: massa do ventrículo esquerdo

MDA: Malondialdeído

miRNAs: microRNAs

NF-K β : fator nuclear kappa B

NICD: domínio intracelular de Notch

NLRP3: proteína 3 contendo domínios NACHT, LRR e PYD

NOX2: NADPH oxidase 2

OMS: Organização mundial da saúde

PAMPs: padrões moleculares associados a patógenos

PBHB: valor de p para o fator corpos cetônicos

PC: peso corporal

PCR: reação em cadeia da polimerase

PD: pressão diastólica

PFK: fosfofrutoquinase

Pi: valor de p da interação sepse + BHB

PK: piruvato quinase

Lista de abreviaturas

PLA2: fosfolipase A2

PPAR- α : receptores ativados por proliferadores de peroxissoma alfa

Ps: valor de p para o fator sepse

PS máx: pressão sistólica máxima

RC: remodelação cardíaca

RNA: ácido ribonucleico

Rrna: RNA ribossômico

RT: tensão em repouso

S: grupo sepse

SBHB: grupo sepse com suplementação de corpos cetônicos

S lateral: velocidade lateral de movimentação do anel mitral septal lateral na sístole

S média: velocidade média de movimentação do anel mitral septal e lateral na sístole

S septal: velocidade lateral de movimentação do anel mitral lateral na sístole

SGLT2: inibidores do cotransportador 2 da glicose sódica

SOD: superóxido dismutase

TCA: Ciclo do ácido tricarboxílico

T0: dia zero

T7: dia sete

TEI index: índice de performance miocárdica

TGF- β : fator de crescimento transformador beta

TNF- α : fator de necrose tumoral alfa

TPT: tempo até o pico de tensão

TR: tempo de relaxamento

Treg(s): células T reguladoras

TRIV/R-R: tempo de relaxamento isovolumétrico do ventrículo esquerdo

UTI: Unidade de Terapia Intensiva

UA: unidades arbitrárias

VE: ventrículo esquerdo

VEPP (mm/s): velocidade de encurtamento da parede posterior do ventrículo esquerdo

VD: ventrículo direito

VS: volume sistólico

Lista de abreviaturas

VTI: integral da velocidade/tempo

VSVE: diâmetro da via de saída do ventrículo esquerdo

β -OHB: beta-hidroxibutirato

Sumário

Resumo	13
Abstract	15
Lista de Figuras	17
Lista de Tabelas	19
Lista de Abreviaturas	11
Sumário	16
Introdução	17
Hipótese	35
Objetivo	17
Material e métodos	39
<i>Delineamento experimental</i>	40
<i>Avaliação funcional “in vivo” – Ecocardiograma</i>	42
<i>Avaliação “in vitro” - Músculo papilar</i>	44
<i>Eutanásia dos animais e coleta de amostras</i>	47
<i>Estudo morfométrico</i>	48
<i>Avaliação do metabolismo energético cardíaco</i>	48
<i>Avaliação do estresse oxidativo e da atividade das enzimas antioxidantes</i> ..	50
<i>Expressão global de microRNAs no tecido cardíaco</i>	51
<i>Western Blotting para expressão proteica</i>	51
<i>Avaliação da metabolômica</i>	54
<i>Avaliação da estrutura da microbiota</i>	55
<i>Análise estatística</i>	57
Resultados	59
<i>Caracterização dos animais e do modelo experimental</i>	60
<i>Avaliação funcional “in vivo” – Ecocardiograma</i>	62
<i>Avaliação funcional “in vitro” - Músculo papilar</i>	63
<i>Estudo morfométrico</i>	64
<i>Avaliação do metabolismo energético cardíaco</i>	65
<i>Avaliação do estresse oxidativo e da atividade das enzimas antioxidantes</i> ..	66
<i>Expressão global de microRNAs no tecido cardíaco</i>	67
<i>Western Blotting para expressão proteica</i>	69
<i>Avaliação da metabolômica</i>	70
<i>Avaliação da estrutura da microbiota</i>	73
Discussão	76

Conclusão	87
Referências Bibliográficas	89
Apêndice	112
APÊNDICE A – Composição nutricional da ração padrão Nuvilab CR-1®	113
APÊNDICE B - Ficha técnica do composto Betahidroxibutirato (β -OHB) ...	114
APÊNDICE C – Membranas de western blot.....	115
APÊNDICE D - Gráficos complementares da análise de metabolômica.....	116
Anexo	119
ANEXO A – Certificado de aprovação no CEUA do projeto piloto.....	120
ANEXO B – Certificado de aprovação no CEUA	121
ANEXO C – Dados curriculares do período de pós-graduação	122

Introdução

A sepse é definida como uma disfunção orgânica potencialmente letal causada por resposta fisiológica desregulada a uma infecção [1], sendo reconhecida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como problema de saúde pública [2]. Representa a principal causa de morte em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), a principal causa de readmissões hospitalares e o motivo de maior custo em hospitalização nos Estados Unidos da América (EUA) [3].

Em situações graves, a sepse pode evoluir para o que se denomina choque séptico, um estado de insuficiência circulatória aguda. O choque séptico é caracterizado pela presença da sepse somada a necessidade de administração de drogas vasoativas para manter a pressão arterial média maior ou igual a 65 mmHg, mesmo após a ressuscitação volêmica, acompanhada por concentrações séricas de lactato superiores a 2mmol/L [4]. As alterações fisiopatológicas do choque séptico incluem liberação exacerbada de catecolaminas, citocinas e mediadores inflamatórios, contribuindo para a progressão da disfunção orgânica, e para o aumento da mortalidade [5, 6].

Estima-se que, globalmente, o choque séptico atinge cerca de 15 a 19 milhões de pessoas por ano. Em 2017, registraram-se aproximadamente 48,9 milhões de casos de sepse em todo o mundo, com cerca de 11 milhões de óbitos, o que representou cerca de 19,7 % de todas as mortes globais [7]. No Brasil, a taxa de mortalidade por sepse chega a 50%, e nos casos em que sua manifestação se agrava, como no choque séptico, a taxa se eleva, podendo chegar até 55,7% [8].

Apesar dos avanços no diagnóstico e tratamento, as complicações orgânicas da sepse representam desafios clínicos significativos. Pode afetar múltiplos órgãos, levando à falência orgânica e piorando o prognóstico desses pacientes. A cardiomiopatia induzida pela sepse, também denominada cardiomiopatia séptica ou disfunção miocárdica séptica, refere-se ao comprometimento da função cardíaca resultante da sepse [9]. Cerca de 50% dos pacientes com sepse desenvolvem cardiomiopatia séptica [10], condição fortemente correlacionada com desfechos desfavoráveis [11], pois contribui para a instabilidade hemodinâmica e aumenta em até 70% o risco de mortalidade [12, 13].

As vias que estão envolvidas na lesão miocárdica induzida pela sepse ainda estão sendo exploradas. Até o momento, sabe-se que liberação de substâncias depressoras miocárdicas, regulação negativa de vias adrenérgicas, liberação de óxido nítrico, EROs, anormalidades no metabolismo de cálcio, disfunção mitocondrial, metabolismo energético, perturbação microvascular coronariana e regulação negativa de genes estão fortemente implicados [14, 15, 16].

Após o choque séptico, observa-se alterações funcionais e estruturais que se enquadram no conceito de remodelação cardíaca (RC) [17, 18]. Esse termo refere-se às mudanças estruturais e funcionais do miocárdio decorrentes de estímulos inflamatórios e metabólicos, frequentemente associadas à disfunção miocárdica e à piora do prognóstico em pacientes sobreviventes [18, 19].

Embora ainda não haja consenso absoluto, há evidências de que a RC induzida pela sepse possa ser reversível [20]. A definição atual caracteriza a cardiomiopatia séptica como dilatação ventricular, aumento da complacência ventricular e pressão de enchimento de normal a baixa, além de elevação das citocinas inflamatórias. Essa condição difere do padrão de choque cardiogênico, em que as pressões ventriculares estão elevadas, fração de ejeção (FE) reduzida, sem redução do volume sistólico e resposta reduzida à ressuscitação volêmica e catecolaminas [21].

Tradicionalmente, a RC é descrita como potencialmente reversível, no entanto, nossos achados experimentais, dados não publicados, indicam que a RC induzida pela sepse pode apresentar características estruturais persistentes, diferente do que hoje é proposto.

Considerando a disfunção mitocondrial e o comprometimento do metabolismo energético observados na sepse, o miocárdio passa a depender de fontes energéticas alternativas, como os corpos cetônicos, que fornecem uma via metabólica mais eficiente em estados inflamatórios graves [22].

Os corpos cetônicos fornecem uma fonte adicional quando os ácidos graxos e a glicose não podem satisfazer totalmente as demandas de energia, como ocorre na insuficiência cardíaca (IC) ou no jejum prolongado [23]. Em situações de estresse metabólico, ele pode ser preferencialmente utilizado por tecidos de alta demanda energética como o coração. Além disso, suas

propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias revelam-se pertinentes nesse contexto [23, 24].

Os corpos cetônicos são subdivididos em três tipos: as acetonas, acetoacetatos e os β -hidroxibutiratos (β -OHB), sendo o último o mais abundante e estudado [24, 25]. Eles são metabólitos endógenos produzidos pelo fígado, em particular sob condições de jejum prolongado, privação de glicose ou exercícios de alta intensidade [26]. O fígado sintetiza corpos cetônicos a partir de ácidos graxos a fim de fornecer substrato para a produção de adenosina trifosfato (ATP), principalmente para os órgãos extra-hepático, como cérebro, músculo esquelético e coração [27,28].

Além de sua produção endógena, a cetose também pode ser alcançada por meio da suplementação exógena ou pelo uso de medicações como os inibidores do cotransportador de sódio-glicose (SGLT2), que além de suas aplicabilidades no tratamento de diabetes tipo 2, IC e doença renal crônica, são responsáveis por aumentar a concentração sérica de corpos cetônicos [29].

A fonte alternativa de energia fornecida pelos corpos cetônicos pode ser particularmente útil em situações de estresse metabólico, como a sepse. Nesse contexto, corpos cetônicos podem ser eficientes como combustível alternativo e desempenhar papel de molécula de sinalização, exercendo efeito antioxidante e anti-inflamatório [30]. Embora os efeitos na função e estrutura cardíaca ainda não estejam completamente elucidados, evidências experimentais indicam potenciais benefícios.

Os corpos cetônicos, além de representarem importante fonte de energia alternativa, também atuam como moléculas sinalizadoras, capazes de modular o estado redox mitocondrial, regular vias inflamatórias e influenciar a expressão gênica, desempenhando, assim, um papel duplo de substrato metabólico e regulador celular [31].

Além dos efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes descritos, há indícios recentes de que os corpos cetônicos em particular o β -OHB, possam modular a deposição de colágeno e atenuar a fibrose miocárdica [10, 32], contribuindo para a prevenção ou reversão parcial da cardiomiopatia séptica.

Evidência recente sugere que a administração do β -OHB tem efeitos promissores na sepse, incluindo redução do processo inflamatório [33]. Esse

efeito em parte, ocorre pela inibição da ativação do inflamassoma, complexo multiproteico do sistema imune inato, que atua na detecção de sinais de perigo (DAMPs) e padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs), entre seus principais componentes estão a Proteína adaptadora com domínio de recrutamento de caspase (ASC), caspase-1 e o sensor domínio de pirina contendo 3 (NLRP3). A inibição da ativação do NLRP3 reduz a liberação de citocinas pró-inflamatórias e, conseqüentemente, a resposta inflamatória sistêmica [34, 35].

Em modelos experimentais de sepse, a administração de β -OHB reduziu a inflamação sistêmica e modulou a resposta imune. Em estudo com modelo murino de sepse induzida por lipopolissacarídeo (LPS), camundongos tratados com β -OHB apresentaram menores níveis de citocinas pró-inflamatórias e redução da ativação do inflamassoma NLRP3 quando comparados aos controles não tratados [35]. Esses achados sugerem efeito anti-inflamatório e potencial cardioprotetor mediado pela inibição da ativação de vias pró-inflamatórias dependentes da caspase-1 [35, 36, 37].

Em estudos pré-clínicos de insuficiência cardíaca (IC), observou-se aumento na expressão da enzima β -hidroxibutirato desidrogenase 1 (BDH1), responsável pela interconversão metabólica entre β -OHB e acetoacetato [37]. Esse aumento parece refletir uma adaptação metabólica do miocárdio insuficiente, favorecendo o uso de corpos cetônicos como substrato energético alternativo e reduzindo o estresse oxidativo mitocondrial [38–39].

As vias de modulação da suplementação são amplas e incluem a modulação da expressão de microRNAs (miRNAs). Estudo em modelo experimental, sugere que o β -OHB podem atenuar miRNAs envolvidos na regulação da resposta inflamatória, como miR-195 [40]. Não temos estudos realizados, especificamente, na sepse e função cardíaca, mas na disfunção renal houve alterações na expressão do miR-126, miR-34a e miR-181c [41-43], influenciando a ativação de vias de sinalização inflamatórias, incluindo o inflamassoma NLRP3.

O eixo intestino-coração tem emergido como uma via fisiopatológica de interesse crescente, particularmente na sepse. Evidência experimental, indica que a sepse promove disbiose intestinal, aumento da permeabilidade da barreira

mucosa e translocação bacteriana, fenômenos que potencializam a inflamação sistêmica e contribuem para a disfunção miocárdica [44].

Estudos em modelos animais sugerem que a suplementação com corpos cetônicos ou a indução de cetose nutricional pode atenuar tais alterações, preservando a integridade da barreira intestinal e modulando favoravelmente a composição microbiana [45]. Esses efeitos, observados predominantemente em modelos murinos, estão associados à redução da ativação do inflamassoma e à melhora de marcadores inflamatórios sistêmicos [46]. Em estudos clínicos, a relação entre cetose e microbiota intestinal ainda é pouco compreendida.

Estudos observacionais apontam que, em pacientes com IC e sepse, a suplementação com corpos cetônicos pode promover vasodilatação periférica e aumento do débito cardíaco [47]. De forma semelhante, ensaio clínico conduzido por Goossens et al. [48] mostrou que a infusão exógena de β -OHB aumentou a força muscular em pacientes críticos, mas a magnitude do efeito não pôde ser quantificada numericamente. Outro estudo observacional identificou que maiores concentrações séricas de β -OHB associaram-se a menor mortalidade em pacientes sépticos, com mediana de 20,4 μ M (IQR 9,2–29,98) em não sobreviventes versus mediana de 54,9 μ M (IQR 13,55–120,83) nos sobreviventes [49]. Apesar desses resultados promissores, as evidências ainda são limitadas e requerem ensaios clínicos controlados para confirmação do benefício e definição de dose terapêutica segura.

Diante do exposto, propõe-se investigar se a suplementação com β -OHB pode atenuar os efeitos deletérios da sepse sobre o coração, com ênfase na RC, no estresse oxidativo e no processo inflamatório. O uso de corpos cetônicos desponta como abordagem terapêutica potencial para a cardiomiopatia séptica, mas os mecanismos envolvidos e sua aplicabilidade clínica ainda precisam ser elucidados por meio de estudos experimentais e clínicos robustos.

Hipótese

A suplementação de corpos cetônicos atenua a remodelação cardíaca e reduz a mortalidade em um modelo experimental de sepse causada por ligadura e punção cecal.

Objetivo

Referências Bibliográficas

1. Chiu C, Legrand M. Epidemiology of sepsis and septic shock. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2021;34(2):71–6. doi: 10.1097/ACO.0000000000000958.
2. World Health Organization. Improving the prevention, diagnosis and clinical management of sepsis. WHA70.7. Geneva: World Health Organization; 2017.
3. Fleischmann-Struzek C, Rudd K. Challenges of assessing the burden of sepsis. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2023;118:68–74. doi: 10.1007/s00063-023-01088-7.
4. Preau S, Vodovar D, Jung B, Lancel S, Zafrani L, Flatres A, et al. Energetic dysfunction in sepsis: a narrative review. *Ann Intensive Care*. 2021;11:104. doi: 10.1186/s13613-021-00893-7.
5. Jorge PF, Wieringa N, de Felice E, van der Horst ICC, Oude Lansink A, Nijsten MW. The association of early combined lactate and glucose levels with subsequent renal and liver dysfunction and hospital mortality in critically ill patients. *Crit Care*. 2017;21:218. doi: 10.1186/s13054-017-1785-z.
6. Lee SH, Park MS, Park BH, Jung WJ, Lee IS, Kim SY, et al. Prognostic implications of serum lipid metabolism over time during sepsis. *Biomed Res Int*. 2015;2015:789298. doi: 10.1155/2015/789298.
7. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801–10. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
8. Machado FR, Cavalcanti AB, Bozza FA, Ferreira EM, Carrara FSA, Sousa JL, et al. The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive

care units (the Sepsis Prevalence Assessment Database, SPREAD): an observational study. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(11):1180–9. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30322-5.

9. Winterbottom F. Treating sepsis in patients with heart failure. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2022;34:165–72. doi: 10.1016/j.cnc.2022.02.006.

10. Lv X, Wang H. Pathophysiology of sepsis-induced myocardial dysfunction. *Mil Med Res.* 2016 Sep 27;3:30. doi: 10.1186/s40779-016-0099-9.

11. Sato R, Messina S, Hasegawa D, Santonocito C, Scimonello G, Sanfilippo G, et al. Mortality in Patients With Sepsis Treated With Esmolol or Landiolol: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials With Trial Sequential Analysis. *Chest.* 2025 Jan;167(1):121-138. doi: 10.1016/j.chest.2024.08.020.

12. Poveda-Jaramillo R. Heart Dysfunction in Sepsis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2021 Jan;35(1):298-309. doi: 10.1053/j.jvca.2020.07.026.

13. Fan D, Wu R. Mechanisms of the septic heart: From inflammatory response to myocardial edema. *J Mol Cell Cardiol.* 2024 Oct;195:73-82. doi: 10.1016/j.yjmcc.2024.08.003.

14. Hollenberg SM, Singer M. Pathophysiology of sepsis-induced cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18:424–34. doi: 10.1038/s41569-020-00492-2.

15. Habimana R, Choi I, Chod HJ, Kim D, Lee K, Jeong I. Sepsis-induced cardiac dysfunction: a review of pathophysiology. *Acute Crit Care*. 2020;35(2):57–66. doi: 10.4266/acc.2020.00248.
16. Lima MR, Silva D. Septic cardiomyopathy: a narrative review. *Rev Port Cardiol*. 2023;42(5):471–81. doi: 10.1016/j.repc.2021.05.020.
17. Reinhart K, Daniels R, Kissoon N, Machado FR, Schachter RD, Finfer S. Recognizing sepsis as a global health priority—a WHO resolution. *N Engl J Med*. 2017;377:414–7. doi: 10.1056/NEJMp1707170.
18. He M, Luo W, Ning S, Yu Y, Yang B, Guo Z. Beta-hydroxybutyrate ameliorates cardiac fibrosis in diabetic cardiomyopathy rats via regulating macrophage polarization. *Diabetes Res Clin Pract*. 2025;229:112461. doi:10.1016/j.diabres.2025.
19. Maduray K, Zhong J. Emerging roles of ketone bodies in cardiac fibrosis. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2024;327(6):C1416–C1432. doi:10.1152/ajpcell.00241.2024.
20. De Geer L, Engvall J, Oscarsson A. Strain echocardiography in septic shock—a comparison with systolic and diastolic function parameters, cardiac biomarkers and outcome. *Crit Care*. 2015;19:122. doi: 10.1186/s13054-015-0857-1.
21. Figueiredo MJ, Silva de Freitas AC, Campos EC, et al. Septic cardiomyopathy: a distinct histopathological entity. *Front Myocardia*. 2015;85–103. doi: 10.1016/j.repc.2021.05.020.

22. Demailly Z, Tamion F, Besnier E, Bekri S, Tebani A. Understanding metabolic remodeling in shock through metabolomics lenses. *Mol Cell Endocrinol*. 2025;600:112491. doi: 10.1016/j.mce.2025.112491.
23. Chu Y, Zhang C, Xie M. Beta-hydroxybutyrate, friend or foe for stressed hearts. *Front Aging*. 2021;2:681513. doi: 10.3389/fragi.2021.681513.
24. Cahill GF Jr. Fuel metabolism in starvation. *Annu Rev Nutr*. 2006;26:1–22. doi: 10.1146/annurev.nutr.26.061505.111258.
25. Moller N. Ketone body, 3-hydroxybutyrate: minor metabolite—major medical manifestations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:2884–92. doi: 10.1210/clinem/dgaa370.
26. Puchalska P, Crawford PA. Multi-dimensional roles of ketone bodies in fuel metabolism, signaling, and therapeutics. *Cell Metab*. 2017;25:262–84. doi: 10.1016/j.cmet.2016.12.022.
27. Horton JL, Davidson MT, Kurishima C, Vega RB, Powers JC, Matsuura TR, et al. The failing heart utilizes 3-hydroxybutyrate as a metabolic stress defense. *JCI Insight*. 2019;4:e124079. doi: 10.1172/jci.insight.124079.
28. Yurista SR, Chong CR, Badimon JJ, Kelly DP, de Boer RA, Westenbrink BD. Therapeutic potential of ketone bodies for patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:1660–9. doi: 10.1016/j.jacc.2020.12.065.
29. Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ. SGLT inhibitors in management of diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013;1:140–51. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70050-0.

30. Ma D, Wang AC, Parikh I, Green SJ, Hoffman JD, Chlipala G, et al. Ketogenic diet enhances neurovascular function with altered gut microbiome in young healthy mice. *Sci Rep*. 2018;8:6670. doi: 10.1038/s41598-018-25190-5.
31. Hussain H, Vutipongsatorn K, Jiménez B, Antcliffe DB. Patient stratification in sepsis: using metabolomics to detect clinical phenotypes, sub-phenotypes and therapeutic response. *Metabolites*. 2022;12(5):376. doi: 10.3390/metabo12050376.
32. Matsuura TR, Puchalska P, Crawford PA, Kelly DP. Ketones and the heart: metabolic principles and therapeutic implications. *Circ Res*. 2023;132(7):882–98. doi:10.1161/CIRCRESAHA.123.321872.
33. Trongtrakul K, Thonusin C, Pothirat C, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. Past experiences for future applications of metabolomics in critically ill patients with sepsis and septic shock. *Metabolites*. 2021 Dec 21;12(1):1. doi: 10.3390/metabo12010001.
34. Neudorf H, Little JP. Impact of fasting and ketogenic interventions on the NLRP3 inflammasome: a narrative review. *Biomed J*. 2024;47(1):100677. doi: 10.1016/j.bj.2023.100677.
35. Soni S, Martens MD, Takahara S, Silver HL, Maayah ZH, Ussher JR, et al. Exogenous ketone ester administration attenuates systemic inflammation and reduces organ damage in a lipopolysaccharide model of sepsis. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2022;1868(11):166507. doi: 10.1016/j.bbadis.2022.166507.
36. Uchihashi M, Hoshino A, Okawa Y, Ariyoshi M, Kaimoto S, Tateishi S, et al. Cardiac-specific Bdh1 overexpression ameliorates oxidative stress and cardiac remodeling in pressure overload–induced

heart failure. *Circ Heart Fail*. 2017;10:e004417. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004417.

37. Aubert G, Martin OJ, Horton JL, Lai L, Vega RB, Leone TC, et al. The failing heart relies on ketone bodies as a fuel. *Circulation*. 2016;133:698–705. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017355.

38. Schugar RC, Moll AR, d'Avignon DA, Weinheimer CJ, Kovacs A, Crawford PA. Cardiomyocyte-specific deficiency of ketone body metabolism promotes accelerated pathological remodeling. *Mol Metab*. 2014;3:754–69. doi: 10.1016/j.molmet.2014.07.010.

39. Snorek M, Hodyc D, Sedivý V, Durišová J, Skoumalová A, Wilhelm J, et al. Short-term fasting reduces the extent of myocardial infarction and incidence of reperfusion arrhythmias in rats. *Physiol Res*. 2012;61:567–74. doi: 10.33549/physiolres.932338.

40. Zheng D, Yu Y, Li M, Wang G, Chen R, Fan GC, et al. Inhibition of microRNA-195 prevents apoptosis and multiple-organ injury in mouse models of sepsis. *J Infect Dis*. 2016;213(10):1661–70. doi: 10.1093/infdis/jiv760.

41. Zou Q, Liu C, Hu N, Wang W, Wang H. miR-126 ameliorates multiple organ dysfunction in septic rats by regulating the differentiation of Th17/Treg. *Mol Biol Rep*. 2022 Apr;49(4):2985-2998. doi: 10.1007/s11033-022-07121-w.

42. Saito S, Ohno SI, Harada Y, Kanno Y, Kuroda M. MiR-34a induces myofibroblast differentiation from renal fibroblasts. *Clin Exp Nephrol*. 2023 May;27(5):411-418. doi: 10.1007/s10157-023-02329-x.

43. Yu Y, Li X, Han S, et al. miR-181c, a potential mediator for acute kidney injury in a burn rat model with following sepsis. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2023;49:1035–45. doi: 10.1007/s00068-022-02124-5.
44. Zhou Y, Luo Y, Wang X, Luan F, Peng Y, Li Y, et al. Early gut microbiological and metabolomic changes in patients with sepsis: a preliminary study. *Int Microbiol.* 2023;26:1131–42. doi: 10.1007/s10123-023-00363-z.
45. Miao Y, Xie L, Chen S, Zhang X, Liu W, Xie P. Ketogenic diet in treating sepsis-related acquired weakness: is it friend or foe? *Front Nutr.* 2024;11:1484856. doi: 10.3389/fnut.2024.1484856.
46. Ang QY, Alexander M, Newman JC, Rosenbaum M, Patterson AD, Turnbaugh PJ. Ketogenic diets alter the gut microbiome resulting in decreased intestinal Th17 cells. *Cell.* 2020;181:1263–75.e16. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.027.
47. Nielsen R, Moller N, Gormsen LC, Tolbod LP, Hansson NH, Sorensen J, et al. Cardiovascular effects of treatment with the ketone body 3-hydroxybutyrate in chronic heart failure patients. *Circulation.* 2019;139:2129–41. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036459.
48. Goossens C, Weckx R, Derde S, Perre SV, Derese I, Veldhoven PPV, et al. Altered cholesterol homeostasis in critical illness–induced muscle weakness: effect of exogenous 3-hydroxybutyrate. *Crit Care.* 2021;25:252. doi: 10.1186/s13054-021-03688-1.
49. Acar R, Erturk I, Taskin G, Uyanik M, Tasci I, Basgoz BB, et al. Association between beta-hydroxybutyrate levels and survival in sepsis patients. *Eurasian J Med Investig.* 2021;5:39–44. doi: 10.14744/ejmi.2021.15575.

50. Chaudry IH, Wichterman KA, Baue AE. Effect of sepsis on tissue adenine nucleotide levels. *Surgery*. 1979 Feb;85(2):205-11. PMID: 419461.
51. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1–39.e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
52. Martinez PF, Okoshi K, Zornoff LAM, Oliveira SA, Campos DHS, Lima ARR, et al. Echocardiographic detection of congestive heart failure in postinfarction rats. *J Appl Physiol*. 2011;111(2):543–51. doi: 10.1152/japplphysiol.01154.2010.
53. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC. Guidelines for performing a comprehensive transthoracic echocardiographic examination in adults: recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32:1–64. doi: 10.1016/j.echo.2018.06.004.
54. Zornoff LA, Paiva SA, Tornero MT, et al. Influence of mannitol added to the nutrient solution on the mechanical performance and on the degree of myocardial edema of isolated hearts of rats. *Arq Bras Cardiol*. 1995;64:225–9. PMID: 7487509.
55. Campos DHS, Leopoldo AS, Lima-Leopoldo AP, Nascimento AF, Oliveira-Junior SA, Silva DCT, et al. Obesity preserves myocardial function during blockade of the glycolytic pathway. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(5):409–17. doi:10.5935/abc.20140135.

56. Leopoldo AS, Lima-Leopoldo AP, Sugizaki MM, Nascimento AF, Campos DHS, Luvizotto RAM, et al. Involvement of L-type calcium channel and SERCA2a in myocardial dysfunction induced by obesity. *J Cell Physiol.* 2011;226(11):2934–42. doi: 10.1002/jcp.22643.
57. Zornoff LA, Matsubara LS, Matsubara BB, Okoshi MP, Okoshi K, Dal Pai-Silva M, et al. Beta-carotene supplementation attenuates cardiac remodeling induced by one-month tobacco-smoke exposure in rats. *Toxicol Sci.* 2006;90(1):259–66. doi: 10.1093/toxsci/kfj080.
58. Paiva SA, Zornoff LA, Okoshi MP, Okoshi K, Cicogna AC, Campana AO. Behavior of cardiac variables in animals exposed to cigarette smoke. *Arq Bras Cardiol.* 2003;81(3):221–8. doi: 10.1590/s0066-782x2003001100002.
59. Kruger NJ. The Bradford method for protein quantitation. *Methods Mol Biol.* 1994;32:9–15. doi: 10.1385/0-89603-268-X:9.
60. Assalin HB, Rafacho BP, Santos PP, Ardisson LP, Roscani MG, Chiuso-Minicucci F, et al. Impact of the length of vitamin D deficiency on cardiac remodeling. *Circ Heart Fail.* 2013;6:809–16. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000298.
61. Klindworth A, Pruesse E, Schweer T, Peplies J, Quast C, Horn M, et al. Evaluation of general 16S ribosomal RNA gene PCR primers for classical and next-generation sequencing-based diversity studies. *Nucleic Acids Res.* 2013;41(1):e1. doi: 10.1093/nar/gks808.
62. Soliven MA, Rogers CQ, Williams MS, Thomas NN, Turos E, D'Agostino DP. Oral administration of a novel, synthetic ketogenic compound elevates blood β -hydroxybutyrate levels in mice in both fasted and fed conditions. *Nutrients.* 2024;16(20):3526. doi:10.3390/nu16203526.

63. Ji L, He Q, Liu Y, Deng Y, Xie M, Luo K, et al. Ketone body β -hydroxybutyrate prevents myocardial oxidative stress in septic cardiomyopathy. *Oxid Med Cell Longev*. 2022;2022:2513837. doi:10.1155/2022/2513837.
64. Jacobs B, Derese I, Derde S, Vulto H, Pauwels L, Wauters A, et al. A murine model of acute and prolonged abdominal sepsis, supported by intensive care, reveals time-dependent metabolic alterations in the heart. *Intensive Care Med Exp*. 2025;13:6. doi:10.1186/s40635-025-00715-1.
65. Ford VJ, Applefeld WN, Wang J, Sun J, Solomon SB, Klein HG, et al. In a canine model of septic shock, cardiomyopathy occurs independent of catecholamine surges and cardiac microvascular ischemia. *bioRxiv [Preprint]*. 2024 Feb 8:2024.02.05.578927. doi:10.1101/2024.02.05.578927.
66. Rudiger A, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. *Crit Care Med*. 2007;35(6):1599–1608. doi:10.1097/01.CCM.0000266683.64081.02.
67. Kumar A, Thota V, Dee L, Olson J, Uretz E, Parrillo JE. Tumor necrosis factor α and interleukin 1β are responsible for in vitro myocardial cell depression induced by human septic shock serum. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018;275:H1656–H1665. doi:10.1084/jem.183.3.949.
68. Pamporis K, Karakasis P, Pantelidaki A, Goutis PA, Grigoriou K, Theofilis P, et al. Sepsis-Induced Cardiomyopathy and Cardiac Arrhythmias: Pathophysiology and Implications for Novel Therapeutic Approaches. *Biomedicines*. 2025; 13(11):2643. doi:10.3390/biomedicines13112643.

69. Romero-Bermejo FJ, Ruiz-Bailén M, Gil-Cebrián J, Huertos-Ranchal MJ. Sepsis-induced cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rev*. 2011;7(3):163–183. doi: 10.2174/157340311798220494.
70. Yang L, Wu C, Cui Y, Dong S. Knockdown of histone deacetylase 9 attenuates sepsis-induced myocardial injury and inflammatory response. *Exp Anim*. 2023 Aug 7;72(3):356-366. doi: 10.1538/expanim.22-0072.
71. Shvilkina T, Shapiro N. Sepsis-Induced myocardial dysfunction: heterogeneity of functional effects and clinical significance. *Front Cardiovasc Med*. 2023 Jul 14;10:1200441. doi: 10.3389/fcvm.2023.1200441.
72. Azevedo PS, Polegato BF, Minicucci MF, Paiva SAR, Zornoff LAM. Cardiac remodeling: concepts, clinical impact, pathophysiological mechanisms and pharmacologic treatment. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106(1):62–69. doi: 10.5935/abc.20160005.
73. Spinale FG. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function. *Physiol Rev*. 2007 Oct;87(4):1285-342. doi: 10.1152/physrev.00012.2007.
74. Ghazal R, Wang M, Liu D, Tschumperlin DJ, Pereira NL. Cardiac Fibrosis in the Multi-Omics Era: Implications for Heart Failure. *Circ Res*. 2025 Mar 28;136(7):773-802. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.124.325402.
75. Li J, Liu H, Shan Z, Liang Q. Salvigenin promotes survival rate in caecal ligation puncture-induced sepsis rat model by regulating IL-17 pathway and Syk inhibition. *Microb Pathog*. 2025;108134. doi:10.1016/j.micpath.2025.108134.

76. Nieuwenhuijzen GAP, Knapen MFCM, Hendriks T, van Rooijen N, Goris RJA. Elimination of various subpopulations of macrophages and the development of multiple-organ dysfunction syndrome in mice. *Arch Surg.* 1997;132(5):533–539. doi:10.1001/archsurg.1997.01430290079016.
77. Zhang S, Zheng Y, Du H, Zhang W, Li H, Ou Y, et al. The pathophysiological changes and clinical effects of tetramethylpyrazine in ICR mice with fluoride-induced hepatopathy. *Molecules.* 2023;28(12):4849. doi:10.3390/molecules28124849.
78. Xie Z, Zhang D, Chung D, Tang Z, Huang H, Dai L, et al. Metabolic regulation of gene expression by histone lysine β -hydroxybutyrylation. *Mol Cell.* 2016;62(2):194–206. doi:10.1016/j.molcel.2016.03.036.
79. Zhang H, Tang K, Ma J, Zhou L, Liu J, Zeng L, et al. Ketogenesis-generated β -hydroxybutyrate is an epigenetic regulator of CD8⁺ T-cell memory development. *Nat Cell Biol.* 2020;22(1):18–25. doi:10.1038/s41556-019-0440-0.
80. Newman JC, Verdin E. β -Hydroxybutyrate: a signaling metabolite. *Annu Rev Nutr.* 2017;37:51–76. doi:10.1146/annurev-nutr-071816-064916.
81. Youm YH, Nguyen KY, Grant RW, Goldberg EL, Bodogai M, Kim D, et al. The ketone metabolite β -hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease. *Nat Med.* 2015;21(3):263–269. doi:10.1038/nm.3804.
82. Goldberg EL, Shchukina I, Asher JL, Sidorov S, Artyomov MN, Dixit VD. Ketogenesis activates metabolically protective $\gamma\delta$ T cells in

visceral adipose tissue. *Nat Metab.* 2020;2:50–61. doi:10.1038/s42255-019-0160-6.

83. Gurusamy N, Almalki B, Katragadda S, Murray J, Speth R, Robison L. Epigenetic regulation by ketone bodies in cardiac diseases and repair. *Can J Physiol Pharmacol.* 2025;103(8):257–269. doi:10.1139/cjpp-2024-0270.

84. Maduray K, Zhong J. Emerging roles of ketone bodies in cardiac fibrosis. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2024;327(6):C1416–C1432. doi:10.1152/ajpcell.00241.2024.

85. Xiao M, Liu D, Xu Y, Mao W, Li W. Role of PFKFB3-driven glycolysis in sepsis. *Ann Med.* 2023 Dec;55(1):1278-1289. doi: 10.1080/07853890.2023.2191217.

86. Netala VR, Hou T, Wang Y, Zhang Z, Teertam SK. Cardiovascular Biomarkers: Tools for Precision Diagnosis and Prognosis. *Int J Mol Sci.* 2025 Mar 30;26(7):3218. doi: 10.3390/ijms26073218.

87. Puchalska P, Crawford PA. Ketone bodies as metabolites and signalling molecules at the crossroad between inflammation and epigenetic control of cardiometabolic disorders. *Int J Mol Sci.* 2022;23(23):14564. doi:10.3390/ijms232314564.

88. Advances in myocardial energy metabolism: metabolic remodelling in heart failure and beyond. *Cardiovasc Res.* 2024; (ahead of print). doi:10.1093/cvr/cvae123.

89. Grabacka M, Pierzchalska M, Dean M, Reiss K. Regulation of ketone body metabolism and the role of PPAR α . *Int J Mol Sci.* 2016;17(12):2093. doi:10.3390/ijms17122093.

90. Ji L, Chen W, Liang W, Wang X, Li W, Xu M, et al. β -Hydroxybutyrate prevents myocardial oxidative stress in septic cardiomyopathy via inhibition of HDAC and activation of FoxO3a/MT2 pathway. *Free Radic Biol Med*. 2022;188:48–61. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2022.06.015.
91. Puskarich MA, Finkel MA, Karnovsky A, Jones AE. Enhanced glycolytic metabolism contributes to cardiac dysfunction in polymicrobial sepsis. *JCI Insight*. 2017;2(13):e92540. doi:10.1172/jci.insight.92540.
92. Lee S, Reddy VS, Hsu HC, Kannan S, Ou J. Mitochondria at the heart of sepsis: mechanisms, metabolism, and sex differences. *Int J Mol Sci*. 2023;26(9):4211. doi:10.3390/ijms26094211.
93. Yuan Y, Zhang J, Cai W, Ji H, Xiao L, Chen H, et al. Aldolase promotes the development of cardiac hypertrophy by targeting AMPK signaling. *Nat Commun*. 2018;9(1):2396. doi:10.1038/s41467-018-04777-7.
94. Reintam Blaser A, Starkopf J, Al-Saady N, Jakob SM, Takala J. Depletion of myocardial glucose is observed during endotoxemic but not hemorrhagic shock in a porcine model. *Shock*. 2013;40(4):326–332. doi:10.1097/SHK.0b013e3182a69b21.
95. Rojas-Morales P, Pedraza-Chaverri J, Tapia E. Ketone bodies, stress response, and redox homeostasis. *Redox Biol*. 2020;29:101395. doi:10.1016/j.redox.2019.101395.
96. Manolis AS, Manolis TA, Manolis AA. Ketone bodies and cardiovascular disease: an alternate fuel source to the rescue. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4):3534. doi:10.3390/ijms24043534.

97. van der Poll T, Shankar-Hari M, Wiersinga WJ. The immunology of sepsis. *Immunity*. 2021;54(11):2450–2464. doi:10.1016/j.immuni.2021.10.012.
98. Boomer JS, To K, Chang KC, Takasu O, Osborne DF, Walton AH, et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *JAMA*. 2011 Dec;21;306(23):2594-605. doi: 10.1001/jama.2011.1829.
99. Liu Z, Li F, Li N, Chen Y, Chen Z. MicroRNAs as regulators of cardiac dysfunction in sepsis: pathogenesis and diagnostic potential. *Front Cardiovasc Med*. 2025;12:1517323. doi:10.3389/fcvm.2025.1517323.
100. Zhou S, Zhang L, Duan X, Liu K, Yingnan Y, Ma M, et al. MiR-425-5p intervenes in autoimmune myocarditis by regulating Treg cell differentiation through NRAS. *Front Cell Dev Biol*. 2025;13:1600103. doi:10.3389/fcell.2025.1600103.
101. Zhou H, Liu P, Guo X, Fang W, Wu C, Zhang M, Ji Z. Fibroblast-derived miR-425-5p alleviates cardiac remodelling in heart failure via inhibiting the TGF- β 1/Smad signalling. *J Cell Mol Med*. 2024;28(21):e70199. doi:10.1111/jcmm.70199.
102. Pang XF, Lin X, Du JJ, Zeng DY. Downregulation of microRNA-592 protects mice from hypoplastic heart and congenital heart disease by inhibition of the Notch signaling pathway through upregulating KCTD10. *J Cell Physiol*. 2019;234(5):6033-6041. doi:10.1002/jcp.27190.
103. Mannarino S, Calcaterra V, Puricelli F, Cecconi G, Chillemi C, Raso I, et al. The role of miRNA expression in congenital heart disease: insights into the mechanisms and biomarker potential. *Children (Basel)*. 2025;12(5):611. doi:10.3390/children12050611.

104. Zhang M, Cheng K, Chen H, Tu J, Shen Y, Pang L, et al. LncRNA AK020546 protects against cardiac ischemia-reperfusion injury by sponging miR-350-3p. *Aging (Albany NY)*. 2021;13(10):14219-14233. doi:10.18632/aging.203038.
105. Pereira BL, Arruda FC, Reis PP, Felix TF, Santos PP, Rafacho BP, et al. Tomato (*Lycopersicon esculentum*) supplementation induces changes in cardiac miRNA expression, reduces oxidative stress and left ventricular mass, and improves diastolic function. *Nutrients*. 2015;7(11):9640-9649. doi:10.3390/nu7115493.
106. Casado-Bedmar M, Roy M, Berthet L, Hugot JP, Yang C, Manceau H, Peoc'h K, Chassaing B, Merlin D, Viennois E. Fecal let-7b and miR-21 directly modulate the intestinal microbiota, driving chronic inflammation. *Gut Microbes*. 2024 Jan-Dec;16(1):2394249. doi:10.1080/19490976.2024.2394249.
107. Dantas-Komatsu RCS, Cruz MS, Freire PP, Diniz RVZ, Bortolin RH, Cabral-Marques O, et al. The let-7b-5p, miR-326, and miR-125a-3p are associated with left ventricular systolic dysfunction in post-myocardial infarction. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1151855. doi:10.3389/fcvm.2023.1151855.
108. Zhang Y, Cui H, Zhao M, Yu H, Xu W, Wang Z, et al. Cardiomyocyte-derived small extracellular vesicle-transported let-7b-5p modulates cardiac remodeling via TLR7 signaling pathway. *FASEB J*. 2024;38(22):e70196. doi:10.1096/fj.202302587RRR.
109. Qi Z, Liu R, Ju H, Huang M, Li Z, Li W, et al. microRNA-130b-3p attenuates septic cardiomyopathy by regulating the AMPK/mTOR

signaling pathways and directly targeting ACSL4 against ferroptosis. *Int J Biol Sci.* 2023;19(13):4223-4241. doi:10.7150/ijbs.82287.

110. Alonso-Villa E, Mangas A, Bonet F, Campuzano Ó, Quezada-Feijoo M, Ramos M, et al. The protective role of miR-130b-3p against palmitate-induced lipotoxicity in cardiomyocytes through PPAR γ pathway. *Int J Mol Sci.* 2024;25(22):12161. doi:10.3390/ijms252212161.

111. Gan L, Xie D, Liu J, Lau WB, Christopher TA, Lopez B, et al. Small extracellular microvesicles mediated pathological communications between dysfunctional adipocytes and cardiomyocytes as a novel mechanism exacerbating ischemia/reperfusion injury in diabetic mice. *Circulation.* 2020;141(12):968-983. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042640.

112. Gan L, Zhao J, Yao P, Christopher TA, Lopez B, Lau WB, et al. Adipocyte-derived small extracellular vesicles exacerbate diabetic ischemic heart injury by promoting oxidative stress and mitochondrial-mediated cardiomyocyte apoptosis. *Redox Biol.* 2025;79:103443. doi:10.1016/j.redox.2024.103443.

113. Yang Y, Yang J, Liu XW, Ding JW, Li S, Guo X, et al. Down-regulation of miR-327 alleviates ischemia/reperfusion-induced myocardial damage by targeting RP105. *Cell Physiol Biochem.* 2018;49(3):1049-1063. doi:10.1159/000493288.

114. Zheng T, Yang J, Zhang J, Yang C, Fan Z, Li Q, et al. Downregulated microRNA-327 attenuates oxidative stress-mediated myocardial ischemia reperfusion injury through regulating the FGF10/Akt/Nrf2 signaling pathway. *Front Pharmacol.* 2021;12:669146. doi:10.3389/fphar.2021.669146.

115. Ji Y, Qiu M, Shen Y, Gao L, Wang Y, Sun W, et al. MicroRNA-327 regulates cardiac hypertrophy and fibrosis induced by pressure overload. *Int J Mol Med*. 2018;41(4):1909-1916. doi:10.3892/ijmm.2018.3428.
116. Zhao Y, Du D, Chen S, Chen Z, Zhao J. New insights into the functions of microRNAs in cardiac fibrosis: from mechanisms to therapeutic strategies. *Genes*. 2022;13(8):1390. doi:10.3390/genes13081390.
117. Levati L, Bassi C, Mastroeni S, Lupini L, Antonini Cappellini GC, Bonmassar L, et al. Circulating miR-1246 and miR-485-3p as Promising Biomarkers of Clinical Response and Outcome in Melanoma Patients Treated with Targeted Therapy. *Cancers (Basel)*. 2022 Jul 29;14(15):3706. doi: 10.3390/cancers14153706.
118. Yang L, Lin Y, Wang C, Fan P. circSnd1 promotes atherosclerosis progression through the miR-485-3p/Olr1 signaling pathway. *Heliyon*. 2023;9(6):e17366. doi:10.1016/j.heliyon.2023.e17366.
119. Xie Y, Xie L, Qiu Z, He J, Jiang F, Cai M, et al. miR-485-3p targets SIRT1 in vascular smooth muscle cells mediating the occurrence of aortic dissection. *J Cell Mol Med*. 2024;28(13):e18454. doi:10.1111/jcmm.18454.
120. Wei S, Bibin L, Yuan W, Zhong Z, Donghai L, aihua . β -Hydroxybutyrate in cardiovascular diseases: mechanisms and therapeutic potential. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1102379. doi:10.3389/fmolb.2022.823602.
121. Su Y, Yuan J, Zhang F, Lei Q, Zhang T, Li K, et al. MicroRNA-181a-5p and microRNA-181a-3p cooperatively restrict vascular

inflammation and atherosclerosis. *Cell Death Dis.* 2019;10(5):365.
doi:10.1038/s41419-019-1599-9.

122. Guan R, Zeng K, Zhang B, Gao M, Li J, Jiang H, et al. Plasma exosome miRNAs profile in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:848812.
doi:10.3389/fcvm.2022.848812.

123. National Center for Biotechnology Information (NCBI) Gene. Mir1902 [*Mus musculus*]. Gene ID: 100316678. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/100316678>.

124. Aravindraja C, Vekariya KM, Botello-Escalante R, Rahaman SO, Chan EKL, Kesavalu L. Specific microRNA Signature Kinetics in *Porphyromonas gingivalis*-Induced Periodontitis. *Int J Mol Sci.* 2023 Jan 24;24(3):2327. doi: 10.3390/ijms24032327.

125. Huang V, Place RF, Portnoy V, Wang J, Qi Z, Jia Z, Yu A, Shuman M, Yu J, Li LC. Upregulation of Cyclin B1 by miRNA and its implications in cancer. *Nucleic Acids Res.* 2012 Feb;40(4):1695-707. doi: 10.1093/nar/gkr934.

126. O'Keefe ME, Dubyak GR, Abbott DW. Post-translational control of NLRP3 inflammasome signaling. *J Biol Chem.* 2024;300(6):107386.
doi:10.1016/j.jbc.2024.107386.

127. Prather ER, Gavrilin MA, Wewers MD. The central inflammasome adaptor protein ASC activates the inflammasome after transition from a soluble to an insoluble state. *J Biol Chem.* 2022;298(6):102024.
doi:10.1016/j.jbc.2022.102024.

128. Huang Y, Yong P, Dickey D, Vora SM, Wu H, Bernlohr DA, et al. Inflammasome activation and pyroptosis via a lipid-regulated SIRT1-p53-

ASC axis in macrophages from male mice and humans. *Endocrinology*. 2022;163(4):bqac014. doi:10.1210/endocr/bqac014.

129. Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, Reinhart K, Turnbull IR, Vincent JL. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Jun 30;2:16045. doi: 10.1038/nrdp.2016.45.

130. Ouyang W, Rutz S, Crellin NK, Valdez PA, Hymowitz SG. Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:71-109. doi: 10.1146/annurev-immunol-031210-101312.

131. van der Poll T, Shankar-Hari M, Wiersinga WJ. The immunology of sepsis. *Immunity*. 2021 Nov 9;54(11):2450-2464. doi: 10.1016/j.immuni.2021.10.012.

132. Doumatey AP, Shriner D, Zhou J, Lei L, Chen G, Oluwasola-Taiwo O, et al. Untargeted metabolomic profiling reveals molecular signatures associated with type 2 diabetes in Nigerians. *Genome Med*. 2024 Mar 5;16(1):38. doi: 10.1186/s13073-024-01308-5.

133. Liu J, Chen Y, O'Neill L. Phospholipid metabolism in innate immunity and inflammation: from basic to clinic. *Immun Inflamm*. 2025;1:6. doi:10.1007/s44466-025-00001-5.

134. Zhou J, He M, Pu D, Yang T, Cheng Y, Wang R, et al. The ketone body β -hydroxybutyrate mitigates the ferroptosis of alveolar epithelial cells type II in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *FASEB J*. 2025;39(15):e70920. doi:10.1096/fj.202501665R.

135. Saqib U, Pandey M, Vyas A, Patidar P, Hajela S, Ali A, et al. Lipoxins as modulators of diseases. *Cells*. 2025;14(16):1244. doi:10.3390/cells14161244.

136. Breuling M, Tomeva E, Ivanovic N, Haslberger A. Butyrate- and beta-hydroxybutyrate-mediated effects of interventions with pro- and prebiotics, fasting, and caloric restrictions on depression: a systematic review and meta-analysis. *Life*. 2024;14(7):787. doi:10.3390/life14070787.
137. Serhan CN. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature*. 2014 Jun 5;510(7503):92-101. doi: 10.1038/nature13479.
138. Marshall CB, Pippin JW, Krofft RD, Shankland SJ. Puromycin aminonucleoside induces oxidant-dependent DNA damage in podocytes in vitro and in vivo. *Kidney Int*. 2006;70(11):1962–1973. doi: 10.1038/sj.ki.5001965.
139. Wishart DS, Guo AC, Oler E, Wilson M, Knox C, Liu Y, et al. Human Metabolome Database (HMDB) 5.0. *Nucleic Acids Res*. 2022;50(D1):D622–D631. Available from: <https://hmdb.ca/metabolites/HMDB0253924>
140. Cotter DG, Schugar RC, Crawford PA. Ketone body metabolism and cardiovascular disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013;304(8):H1060–H1076. doi:10.1152/ajpheart.00646.2012.
141. Kolwicz SC Jr, Airhart S, Tian R. Ketone body metabolism in the ischemic heart. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:789458. doi:10.3389/fcvm.2021.789458.
142. Nguyen TD, Schulze PC, Wu Y. Cardiac metabolism in heart failure and implications for therapy. *Circ Res*. 2023;132(8):1083–1101. doi:10.1161/CIRCRESAHA.123.321759.

143. Xu P. Gut Microbiota Metabolites Targeting the Immune Response in Sepsis: Mechanisms and Therapies. *Int J Gen Med*. 2025 Aug 25;18:4709-4734. doi: 10.2147/IJGM.S539237.
144. Armstrong LE, Lee EC, Armstrong EM. Interactions of Gut Microbiota, Endotoxemia, Immune Function, and Diet in Exertional Heatstroke. *J Sports Med (Hindawi Publ Corp)*. 2018 Apr 16;2018:5724575. doi: 10.1155/2018/5724575.
145. AREA IN-CHF Investigators. Anti-remodelling effect of canrenone in patients with mild chronic heart failure (AREA IN-CHF study): final results. *Eur Heart J*. 2007;28(21):2681–2689. doi: 10.1093/eurjhf/hfn015.
146. Lankelma JM, van Vught LA, Belzer C, Schultz MJ, van der Poll T, de Vos WM, et al. Critically ill patients demonstrate large interpersonal variation in intestinal microbiota dysregulation: a pilot study. *Intensive Care Med*. 2017;43(1):59–68. doi: 10.1007/s00134-016-4613-z
147. Haak BW, Wiersinga WJ. The role of the gut microbiota in sepsis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(2):135–143. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30119-4
148. Shoukry AEA, Rahhal A, Constantinou C. The role of the gut microbiota and metabolites in heart failure and possible implications for treatment. *Heart Fail Rev*. 2025. doi:10.1007/s10741-025-10546-7.
149. Tang WHW, Li DY, Hazen SL. Diet, gut microbiota, and cardiovascular diseases. *Circ Res*. 2019;124(8):1183–1196.
150. Organ CL, Otsuka H, Bhushan S, Bennett BJ, Wang Z, Hazen SL, et al. Gut microbiota-derived trimethylamine N-oxide modulates cardiac remodeling following pressure overload. *Circ Heart Fail*. 2020;13(4):e006779. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006779.

Apêndice