

Existe Relação entre Miocardite Aguda e a Permeabilidade Intestinal? Dois Biomarcadores nos Ajudam a Responder a esta Pergunta

Is There a Relationship Between Acute Myocarditis and Intestinal Permeability? Two Biomarkers Help Us Answer this Question

Fernando Arturo Effio Solis,¹ Adriana Brentegani,² Marcelo Luiz Campos Vieira^{1,3}

Hospital Israelita Albert Einstein,¹ São Paulo, SP – Brasil

Hospital Sírio-Libanês,² São Paulo, SP – Brasil

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,³ São Paulo, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Zonulina e Presepsina Poderiam ser Biomarcadores e Alvos Terapêuticos para Miocardite Aguda?

Miocardite é uma doença inflamatória cardíaca desencadeada pela ação de agentes infecciosos ou toxinas, que levam a lesão de miócitos por ação direta ou pela ativação exacerbada do sistema imune. Pode culminar em dilatação cardíaca, queda da fração de ejeção, arritmias ou até morte súbita.¹ Chamamos de “miocardite aguda” o quadro clínico que se inicia há menos de 30 dias. De acordo com registros recentes, miocardite aguda é mais prevalente em adultos jovens, principalmente mulheres² e sua causa é predominantemente infecciosa tendo enterovírus, coxsackie, parvovírus B19 e, mais recentemente, vírus da COVID-19 como exemplos de agentes etiológicos virais.^{3,4} Bactérias enteropatogênicas como Salmonella, Shigella e Campylobacter também são algumas das principais causas de miocardite identificadas em séries de casos.⁵ A zonulina é uma proteína que modula a permeabilidade intestinal. Sua expressão leva ao enfraquecimento das junções de oclusão presentes nas células epiteliais intestinais. Esta expressão é estimulada por certos enteropatógenos, facilitando a translocação de agentes e toxinas para dentro do organismo,^{6,7} levando a um estado de endotoxemia. A presepsina é tida como um marcador confiável de endotoxemia de baixo grau e, desta forma, um marcador indireto do aumento da permeabilidade intestinal.^{8,9}

Neste estudo transversal observacional,¹⁰ os pesquisadores avaliaram a possível relação entre permeabilidade intestinal e miocardite aguda por meio da análise dos níveis séricos de zonulina e presepsina em grupo de pacientes com miocardite aguda em comparação com indivíduos sem a doença. A miocardite aguda foi definida a partir de história clínica e elevação laboratorial de biomarcadores como CK-MB e

troponina-I. Foram observados 138 indivíduos consecutivos, 68 com miocardite aguda e 70 no grupo controle, não havendo diferença entre as características demográficas básicas entre os grupos. Os níveis de proteína C-reativa (PCR), fibrinogênio, pico de CK-MB e pico de troponina-I foram significativamente maiores no grupo de miocardite do que no grupo controle. É interessante citar também que o grupo de pacientes com miocardite apresentou um histórico significativamente maior de COVID-19 ou vacinação contra COVID-19 nos últimos seis meses em comparação ao grupo controle. Os pesquisadores descobriram que os níveis de zonulina e presepsina foram estatisticamente maiores no grupo de pacientes com miocardite ($p < 0,001$). Inclusive, os pacientes que tinham níveis maiores de zonulina apresentaram menor fração de ejeção do ventrículo esquerdo, maiores índices de arritmia e maiores queixas gastrointestinais. Observou-se também que os níveis de zonulina estão positivamente relacionados com presepsina ($r=0,461$), pico de CK-MB ($r=0,744$) e pico de troponina ($r=0,627$), tais resultados mostram que os níveis de zonulina e presepsina estão associados de forma positiva à gravidade da lesão cardíaca, medida pelos marcadores CK MB e troponina. Em análise de regressão logística binária multivariada, tanto a presepsina quanto a zonulina foram identificadas como preditores independentes para a doença. Análise da curva ROC foi realizada evidenciando que os valores preditivos para miocardite aguda da zonulina e da presepsina foram estatisticamente significativos ($p < 0,001$, para ambas).¹⁰

Esses resultados sugerem que pode haver de fato, uma relação clara entre o aumento da permeabilidade intestinal, representado pelo aumento sérico de zonulina e presepsina, e o mecanismo fisiopatológico da miocardite aguda. Os pesquisadores sugerem que na vigência de uma infecção, o aumento da permeabilidade intestinal confirmado pelo aumento nos níveis de zonulina, levaria a uma exposição maior a uma série de patógenos, evidenciado pelo aumento da presepsina. Esta exposição elevada a tais patógenos desencadearia uma ativação secundária do sistema imunológico, mecanismo principal envolvido na inflamação miocárdica.

Como pontos positivos, ambos biomarcadores são não invasivos e fáceis de obter. Além disso, a sua capacidade de prever a doença e de apontar para doença mais grave e para maior risco de complicação a partir de concentrações séricas mais elevadas ressalta como a dosagem de zonulina e presepsina pode ser promissora no diagnóstico e seguimento

Palavras-chave

Miocardite; Biomarcadores; Permeabilidade Intestinal, Zonulina, Presepsina

Correspondência: Marcelo Luiz Campos Vieira •

Universidade de São Paulo Instituto do Coração – Ecocardiografia Adultos – Rua Nova York, 970. CEP 04560-002, Brooklin Paulista, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: mluiz766@terra.com.br

Artigo recebido em 21/07/2023, revisado em 09/08/2023, aceito em 09/08/2023

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20230493>

de pacientes com suspeita de miocardite. Além do mais, o seu uso em adição aos biomarcadores tradicionais seria uma opção mais econômica na prática clínica, uma vez que reduziria a aplicação de métodos diagnósticos invasivos, caros, e nem sempre disponíveis como biópsia endomiocárdica (BEM), ressonância magnética cardíaca (RMC) e coronariografia.

Apesar dos resultados e perspectivas apresentados, este estudo tem algumas limitações como o fato de ser um estudo com poucos pacientes e de centro único. Além disso, se limitou a uma dosagem única dos biomarcadores, deixando em aberto se a análise da curva da concentração sérica da zonulina e presepsina ao longo do tempo poderia ter maior utilidade no diagnóstico, seguimento e em prever desfechos clínicos como cura ou complicações. Outra questão que enfraquece o estudo é a não correlação dos achados

clínicos e laboratoriais com métodos diagnósticos de maior complexidade como BEM, RMC e até análise ecocardiográfica mais detalhada.

Em conclusão, o estudo apresenta uma nova visão no campo do que conhecemos sobre a miocardite, evidenciando uma possível relação direta com a permeabilidade intestinal, através das proteínas zonulina e presepsina. Essa descoberta pode revolucionar a forma como encaramos a doença na nossa prática clínica possibilitando novas condutas no diagnóstico, seguimento e tratamento da miocardite. Aprofundar-se no eixo intestino-coração pode abrir novos caminhos em uma face pouco conhecida da cardiologia. Desta forma, surge a expectativa de novos estudos que abordem o assunto para que, além de validar o que os pesquisadores nos mostraram, possamos ampliar cada vez mais o conhecimento nesta área.

Referências

1. Cooper LT Jr. Myocarditis. *N Engl J Med.* 2009;360(15):1526–38. doi: 10.1056/NEJMra0800028
2. Younis A, Matetzky S, Mulla W, Masalha E, Afel Y, Chernomordik F, et al. Epidemiology characteristics and outcome of patients with clinically diagnosed acute myocarditis. *Am J Med.* 2020;133(4):492–499. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.10.015
3. Andréoletti L, Lévêque N, Boulagnon C, Brasselet C, Fornes P. Viral Causes of Human Myocarditis. *Arch Cardiovasc Dis.* 2009;102(6-7):559–68. doi: 10.1016/j.acvd.2009.04.010.
4. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, Deo R, Santangeli P, Khanji MY, et al. Recognizing COVID-19-Related Myocarditis: The Possible Pathophysiology and Proposed Guideline for Diagnosis and Management. *Heart Rhythm.* 2020;17(9):1463–71. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.05.001.
5. Wanby P, Olsen B. Myocarditis in a Patient with Salmonella and Campylobacter Enteritis. *Scand J Infect Dis.* 2001;33(11):860–2. doi: 10.1080/003655401753186213.
6. Martinez EE, Lan J, Konno T, Miranda-Ribera A, Fiorentino M, Mehta NM, et al. Novel Role of Zonulin in the Pathophysiology of Gastro-Duodenal Transit: A Clinical and Translational Study. *Sci Rep.* 2021;11(1):22462. doi: 10.1038/s41598-021-01879-y.
7. Fasano A. Intestinal Permeability and its Regulation by Zonulin: Diagnostic and Therapeutic Implications. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(10):1096–100. doi: 10.1016/j.cgh.2012.08.012.
8. Velissaris D, Zareifopoulos N, Karamouzos V, Karanikolas E, Pierrakos C, Koniari I, et al. Presepsin as a Diagnostic and Prognostic Biomarker in Sepsis. *Cureus.* 2021;13(5):e15019. doi: 10.7759/cureus.15019.
9. Koh JS, Kim YJ, Kang DH, Lee JE, Lee SI. Usefulness of presepsin in predicting the prognosis of patients with sepsis or septic shock: a retrospective cohort study. *Yeungnam Univ J Med.* 2021 Oct;38(4):318–25. doi: 10.12701/yujm.2021.01018.
10. Toprak K, Inanir M, Memioğlu T, Kaplangoray M, Palice A, Tascanov MB. Could Zonulin and Presepsin Be Biomarkers and Therapeutic Targets for Acute Myocarditis? *Arq Bras Cardiol.* 2023; 120(8):e20230017. DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20230017>.

