

O Papel dos Biomarcadores na Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada

The Role of Biomarkers in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

Humberto Villacorta¹ e Alan S. Maisel²

Programa de Pós-Graduação em Ciência Cardiovascular, Universidade Federal Fluminense, ¹ Niterói, RJ – Brasil

Divisão de Medicina Cardiovascular, Universidade da Califórnia em San Diego, ² La Jolla, San Diego – Califórnia

Introdução

Um grande número de pacientes com insuficiência cardíaca (IC) apresenta fração de ejeção preservada (FEp) do ventrículo esquerdo (VE)¹ ou função sistólica ligeiramente reduzida. Embora recomendações específicas de corte estejam em constante evolução, a Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) propôs recentemente o termo IC com fração de ejeção levemente reduzida (ICFEr) para valores entre 40%-49% e ICFEp para FE $\geq$ 50%.² Anteriormente, utilizavam-se diferentes cortes nos estudos de ICFEp, variando de 40% a 55%. Além disso, há uma sobreposição significativa entre ICFEp e ICFElr. Portanto, consideramo-las conjuntamente neste capítulo.

A ICFEp está associada a muitas comorbidades e apresenta alta taxa de morbidade e mortalidade, tanto em coortes ambulatoriais quanto em coortes hospitalares.³⁻⁵ A ICFEp é uma síndrome heterogênea com diversas etiologias e fenótipos, e diferentes vias fisiopatológicas, que não são bem compreendidas.^{6,7} Os biomarcadores circulantes podem representar ferramentas importantes para auxiliar no diagnóstico e prognóstico dessa condição.^{8,9}

Nesta revisão, discutimos o papel dos biomarcadores que refletem diferentes vias patológicas na ICFEp, dedicando-se maior atenção aos biomarcadores de estiramento e lesão miocárdica, tais como os peptídeos natriuréticos (PNs) e a troponina. Adicionalmente, abordamos o papel de biomarcadores de inflamação, estresse oxidativo, fibrose e disfunção vascular.

Peptídeos natriuréticos

Os PNs são hormônios endógenos com diversos efeitos hemodinâmicos, renais e neuro-hormonais. Eles são considerados biomarcadores padrão-ouro na IC e são secretados quase que exclusivamente pelo coração. Embora

o papel dos PNs tenha sido mais amplamente demonstrado em pacientes com fração de ejeção reduzida (ICFEr), seu valor clínico foi demonstrado em todo o espectro da FE.¹⁰⁻¹² Entretanto, as concentrações são, em média, menores em pacientes com ICFEp do que naqueles com ICFEr.^{13,14} Não obstante, não existe um corte específico para diferenciar ICFEp de ICFEr, em virtude de considerável sobreposição.¹⁴

A liberação de PNs deve-se principalmente ao estresse da parede miocárdica, levando à elevação da pressão de enchimento do VE (Figura 1). Os PNs de maior importância clínica são o PN tipo B (BNP) e o fragmento N-terminal do pró-hormônio do BNP (NT-proBNP). Outros PNs, como o PN atrial (ANP), o fragmento N-terminal do pró-hormônio do ANP e o PN tipo C (CNP), embora de importância em termos de fisiopatologia, não têm sido utilizados na prática clínica devido à complexa logística para realizar suas medições.

Diagnóstico da ICFEp

O papel dos PNs no diagnóstico de IC, incluindo a ICFEp, foi analisado em vários relatos, tanto em cenário agudo como crônico.^{1,13,15-21} Villacorta et al.¹³ e Maisel et al.,¹⁵ em estudos iniciais em cenários agudos com BNP,^{13,15} e Januzzi et al., com NT-proBNP,¹⁶ demonstraram boa precisão no diagnóstico da IC em todo o espectro da FE. Mais recentemente, Januzzi et al. confirmaram os resultados para o NT-proBNP no estudo ICON-RELOADED.¹⁷ Nesse estudo, 41,3% dos pacientes com diagnóstico de IC aguda apresentavam FE do VE 50%. O valor

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Fração de Ejeção Preservada; Biomarcadores.

Correspondência: Humberto Villacorta •

Universidade Federal Fluminense - Rua Marquês do Paraná, 303. CEP 24033-900, Niterói, RJ - Brasil

E-mail: villacortahumberto@gmail.com

Artigo recebido em 15/08/2022, revisado em 03/09/2022, aceito em 24/09/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220058>

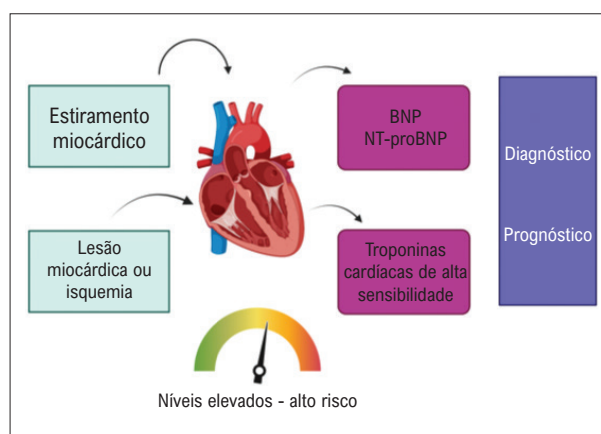


Figura 1 – Biomarcadores cardíacos padrão na ICFEp: NT-proBNP e troponinas cardíacas de alta sensibilidade. NT-proBNP: fragmento N-terminal do pró-hormônio dos peptídeos natriuréticos tipo B

preditivo negativo para o NT-proBNP foi excelente, próximo a 98%. No cenário não agudo, Tschöpe et al., em um estudo com 68 pacientes com disfunção diastólica, constataram que os níveis do NT-proBNP eram significativamente elevados em comparação aos dos controles saudáveis e se correlacionavam bem com as medições invasivas das pressões de enchimento do VE.¹⁹ Jorge et al., em um estudo populacional, descobriram que níveis de BNP <42 pg/mL apresentavam sensibilidade de 92% e valor preditivo negativo de 99% para o diagnóstico de IC, independentemente da FE. Nesse estudo, 59% da população com IC apresentava ICfEp. Uma metanálise recente de 51 estudos constatou que os PNs têm um desempenho diagnóstico razoável na detecção da ICfEp em cenários não agudos, com área sob a curva (ASC) de 80%.²¹ A melhor utilidade desses marcadores foi excluir a disfunção diastólica ou a ICfEp, com um valor preditivo negativo de 85%. A especificidade e o valor preditivo positivo, no entanto, eram baixos (65% e 60%, respectivamente).

Em todos os estudos mencionados anteriormente, os pacientes com ICfEp apresentavam valores mais baixos que os pacientes com ICfEr. Uma possível explicação poderia ser uma associação mais consistente de PNs com o estresse da parede diastólica final, que é menor na ICfEp que na ICfEr.²²

Embora esteja comprovado que os PNs sejam uma boa ferramenta para o diagnóstico de ICfEp, há ressalvas. Os PNs são influenciados por muitos distúrbios cardíacos e não cardíacos, que parecem ser ainda mais importantes na ICfEp. Espera-se um aumento dos níveis de PNs na fibrilação atrial, em indivíduos idosos e naqueles com disfunção renal. Relata-se um aumento de 5 vezes do NT-proBNP em pacientes com ICfEp e fibrilação atrial, em comparação com aqueles em ritmo sinusal.²³ Em contrapartida, observam-se valores mais baixos em pacientes obesos.¹²

Todas essas características são comuns em pacientes com ICfEp, o que poderia explicar alguns resultados inesperados observados em alguns estudos. Por exemplo, Anjan et al. descobriram que 29% dos pacientes ambulatoriais sintomáticos com ICfEp e pressão capilar pulmonar elevada apresentavam valores “normais” de BNP (<100 pg/mL), sugerindo que um nível de BNP normal pode não excluir o diagnóstico de ICfEp.²⁴ Mais recentemente, Verbrugge et al. observaram resultados semelhantes.²⁵ Recorrendo à hemodinâmica invasiva, compararam retrospectivamente pacientes com ICfEp e valores elevados de NT-proBNP (≥ 125 pg/mL), ICfEp e NT-proBNP normal (<125 pg/mL) e um terceiro grupo controle com hemodinâmica normal. Os pacientes com ICfEp com níveis normais de PNs (37% da população com IC) comparados com o grupo com níveis elevados de PNs eram mais jovens, mais obesos e tinham menos doença cardíaca estrutural avaliada por ecocardiografia. A maior taxa de eventos foi observada no grupo com valores elevados de PNs, porém os pacientes com NT-proBNP normal ainda tinham um risco 2,7 vezes maior de mortalidade ou readmissão por IC em comparação com os controles. As limitações desse estudo foram a natureza retrospectiva e o fato de incluir pacientes encaminhados a um centro terciário para testes hemodinâmicos invasivos, possivelmente levando a um viés de referência.

Devido ao desempenho reduzido dos biomarcadores nos subgrupos de pacientes supracitados, alguns autores utilizam técnicas de aprendizagem de máquina, combinando variáveis clínicas com biomarcadores como variável contínua, no esforço de melhorar a precisão diagnóstica. Essa estratégia tem sido usada com sucesso no diagnóstico de infarto agudo do miocárdio usando troponinas de alta sensibilidade²⁶ e no diagnóstico de embolia pulmonar usando D-dímero.²⁷ Recentemente, Lee et al. desenvolveram um modelo chamado CoDE-HF que utiliza técnicas de aprendizagem de máquina para superar as barreiras observadas em alguns subgrupos, devido à influência de variáveis clínicas no desempenho diagnóstico do NT-proBNP.²⁸ Eles combinaram o biomarcador com 10 variáveis clínicas. Esse instrumento incluiu e descartou a IC aguda com mais precisão do que qualquer abordagem que utilizasse somente os valores limite do NT-proBNP, tendo obtido resultados consistentes em todos os subgrupos.

A ICfEp é uma doença complexa cuja fisiopatologia é mal compreendida, sendo difícil estabelecer seu diagnóstico. Foram criados escores clínicos para simplificar a abordagem diagnóstica para o clínico. Os 2 escores mais utilizados são o H₂FPEF,²⁹ desenvolvido pela Clínica Mayo, e o HFA-PEFF, criado pela ESC.³⁰ Uma diferença importante entre esses 2 escores é que o H₂FPEF não inclui biomarcadores. Em contrapartida, o HFA-PEFF inclui PNs. Ambos são recomendados pelas principais diretrizes de IC, sem preferência de um em detrimento do outro.^{2,31,32} Na validação externa do H₂FPEF,³³ o escore teve desempenho inferior em pacientes que apresentavam dispneia. Diferentemente, o HFA-PEFF demonstrou boa precisão na coorte de validação.³⁴ Destaca-se que o domínio do biomarcador teve desempenho quase tão bom quanto o escore total (ASC 89% vs 90%, respectivamente). Entretanto, 3 dos 11 pacientes classificados na categoria de baixa probabilidade ainda apresentavam ICfEp, evidenciando a sensibilidade relativamente baixa do escore. Ainda não há comparação prospectiva entre os 2 escores. Neste sentido, foi realizado um único estudo caso-controle.³⁵ Nesse estudo, ambos os escores discriminaram os pacientes com ICfEp dos controles, mas o escore H₂FPEF apresentou ASC maior (84% vs 71%). A especificidade foi robusta para ambos os escores, mas a sensibilidade foi menor para o HFA-PEFF (taxa falso-negativo de 55% para escores de baixa probabilidade em comparação com 25% para o H₂FPEF). Entretanto, esses resultados devem ser interpretados com cautela, devido à natureza retrospectiva do estudo.

Prognóstico de ICfEp

A vantagem dos PNs vai além de seu papel diagnóstico. Quanto maiores forem os valores, maiores serão as taxas de eventos. No cenário agudo, o NT-proBNP é considerado um forte preditor independente de mortalidade por todas as causas, como descrito no estudo de Lopuszynski et al., realizado em coorte hospitalizada com ICfEp.³⁶ Internação, alta e alterações relativas durante a internação conferem as mesmas informações de risco relativo tanto para ICfEp quanto para ICfEr.³⁷

Com relação à IC crônica, vários estudos mostraram que os PNs fornecem informações prognósticas robustas e independentes.³⁸⁻⁴¹ No Estudo I-PRESERVE, o NT-proBNP

surgiu como um dos mais fortes preditores de mortalidade por todas as causas ou hospitalização cardiovascular.³⁹ Houve um aumento linear contínuo na incidência do desfecho primário dos quartis mais baixos para os mais altos de NT-proBNP.⁴⁰ Uma recente análise de agrupamento não supervisionada baseada em uma ampla gama de biomarcadores descobriu que níveis mais altos de NT-proBNP identificam um subgrupo de pacientes com ICFeP (que também apresentam níveis mais elevados de troponinas cardíacas), que estão em maior risco de morte ou hospitalização por IC.⁴¹

Terapia guiada por peptídeos natriuréticos na ICFeP

Embora sugira-se que os PNs possam ser úteis na orientação da terapia em pacientes com ICFeP, poucos estudos abordaram essa questão em pacientes com ICFeP. Maeder et al.⁴² estudaram 123 pacientes com ICFeP (FE >45%), que foram sorteados para terapia médica padrão, foram titulados para reduzir os sintomas da classe II da NYHA ou também para reduzir o NT-proBNP abaixo do limiar de inclusão (400 ou 800 pg/mL, dependendo da idade). Diferentemente dos pacientes com ICFeR, os pacientes com ICFeP não se beneficiaram dessa estratégia. De fato, a terapia orientada por PNs tendeu a piorar os resultados aos 18 meses em pacientes com ICFeP. Brunner-La Roca et al.⁴³ confirmaram essa descoberta mais tarde em uma metanálise. Por outro lado, pacientes com a chamada FE “média”, agora denominada FELr, parecem ter os mesmos benefícios com a terapia orientada por PNs que pacientes com ICFeR. Rickenbach et al.,⁴⁴ utilizando-se de dados do ensaio TIME-CHF, demonstraram um benefício da terapia orientada por NT-proBNP em relação à sobrevida sem internação por IC na ICFeR e na ICFeLr, mas não na ICFeP.

Troponinas cardíacas de alta sensibilidade

Tradicionalmente utilizadas no diagnóstico de infarto agudo do miocárdio, as troponinas cardíacas estão sendo cada vez mais detectadas na IC devido a melhorias na sensibilidade do diagnóstico. É conhecida como lesão miocárdica (aguda ou crônica).¹¹ Os valores de troponinas cardíacas na IC podem ser elevados em todo o espectro da FE, porém são mais altos na ICFeR em comparação com a ICFeP.⁴⁵ O aumento da troponina cardíaca de alta sensibilidade (hs-cTn) discrimina um subgrupo de pacientes com ICFeP com dano miocárdico contínuo, maior estresse da parede ou microcirculação prejudicada, como evidenciado em estudo mecanicista realizado por Obokata et al.⁴⁶ Eles compararam 38 pacientes com ICFeP com 20 pacientes controle. Os pacientes com ICFeP tinham níveis mais altos de troponina em repouso, o que se correlacionou com maior pressão capilar pulmonar e piores velocidades de Doppler do tecido sistólico e diastólico. Além disso, as troponinas se correlacionaram com um maior grau de desajuste entre a oferta e a demanda de oxigênio.

A hs-cTn basal demonstrou prever a ICFeP em indivíduos idosos, especialmente naqueles sem hipertrofia do VE basal.⁴⁷ Houve aumento de 2,4 vezes da incidência de ICFeP em pacientes no terceiro tercil de troponina em comparação com pacientes no primeiro tercil. No cenário agudo, vários estudos mostraram papel prognóstico da hs-cTn medida na admissão ou na alta em pacientes internados com ICFeP descompensada.⁴⁸⁻⁵⁰

Tanto a hs-cTn T como a hs-cTn I são elevadas na ICFeP crônica e estão independentemente associadas a desfechos menos favoráveis.^{11,12,51} No estudo de Gohar et al.,⁵¹ o exame de hs-cTn T forneceu maior valor prognóstico adicional na ICFeP em comparação com a hs-cTn I e o NT-proBNP. Entretanto, a hs-cTn I estava mais estreitamente associada a desfechos compostos em homens com ICFeP.

Também foram estudadas as medições sucessivas de hs-cTn em pacientes com ICFeP. Em um subestudo do ensaio PARAGON-HF, os investigadores demonstraram redução da hs-cTn T com terapia sacubitril/valsartan em comparação com valsartan e, ainda, descobriram que os pacientes com diminuição da hs-cTn T da amostragem até 16 semanas, a um valor igual ou inferior ao valor mediano de 17 ng/L, posteriormente apresentavam menor risco do desfecho composto do que aqueles que apresentavam valores de hs-cTn T persistentemente elevados.⁵² Portanto, tanto as medições basais quanto as sucessivas medições de hs-cTn parecem ser úteis para prever eventos em pacientes com ICFeP. A figura 1 ilustra o estímulo à liberação de hs-cTn e seu papel na prática clínica da ICFeP.

Outros biomarcadores

Os PNs e as hs-cTns são biomarcadores cardíacos padrão e estabelecidos. Sua precisão no diagnóstico e prognóstico das condições cardiovasculares resulta, em grande parte, do fato de serem secretados quase que exclusivamente pelo coração. Entretanto, as doenças cardíacas têm repercussões sistêmicas e também são influenciadas pelas condições sistêmicas. Neste sentido, os biomarcadores sistêmicos têm um papel promissor na ICFeP, que são motivados por diferentes vias (Figura 2). Esses marcadores não são úteis para o diagnóstico, pois não são específicos para o coração, embora sejam importantes marcadores de prognóstico.

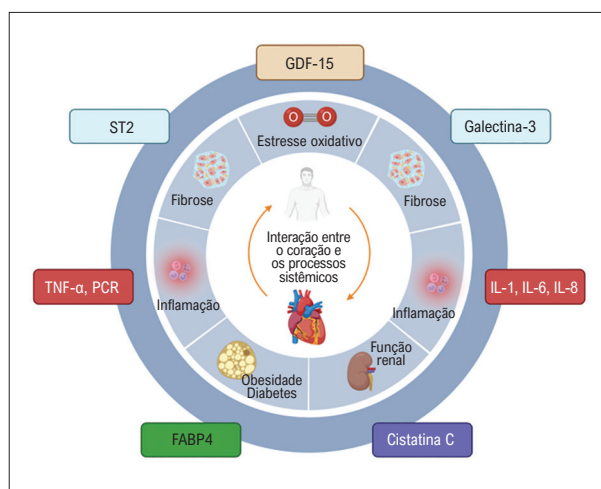


Figura 2 – Biomarcadores sistêmicos envolvidos na ICFeP, tratando da relação entre os processos sistêmicos e o coração. PCR: proteína C-reativa; FBP4: proteína 4 ligante de ácidos graxos; GDF-15: fator de crescimento e diferenciação celular-15; ICFeP: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; IL: interleucina; ST2: supressão de tumorigenicidade 2; TNF: fator de necrose tumoral.

GDF-15

O fator de crescimento e diferenciação celular-15 (GDF-15) é um membro da superfamília de citocinas do fator de crescimento transformador β , associado à inflamação e ao estresse oxidativo.⁵³ Tornou-se um marcador útil em muitas condições cardiovasculares, como doença arterial coronariana, fibrilação atrial e IC, além de doenças não cardiovasculares, como obesidade e COVID-19.⁵³ O GDF-15 é elevado em pacientes com ICfEp e fornece informações prognósticas adicionais sobre variáveis clínicas e biomarcadores tradicionais.^{54,55} Izumiya et al.⁵⁴ demonstraram uma associação positiva do GDF-15 com a classificação NYHA, e o BNP e GDF-15 prognosticaram eventos cardiovasculares consistentemente. Santhanakrishnan et al. também observaram resultados interessantes.⁵⁵ Eles compararam diferentes biomarcadores na ICfEr vs ICfEp e a relação entre si. O GDF-15 diferenciou claramente os casos de ICfEp dos controles saudáveis e a relação NT-proBNP/GDF-15 distinguiu entre ICfEr e ICfEp. Essa constatação é consistente com o importante papel da inflamação na ICfEp.

Muitos pacientes com ICfEp têm fibrilação atrial e demonstrou-se um papel importante do GDF-15 nesse cenário.⁵⁶⁻⁵⁸ O GDF-15 é o preditor mais contundente de hemorragia em pacientes com fibrilação atrial que tomam anticoagulantes.⁵⁶ O escore ABC (idade, biomarcador, histórico clínico) é um escore de risco baseado em biomarcador, desenvolvido para a previsão de AVC e hemorragia em pacientes com fibrilação atrial. O escore de hemorragia ABC⁵⁶ incorpora o GDF-15 e hs-cTns e o escore de AVC ABC⁵⁷ inclui PNs e hs-cTns. Ambos os escores ABC superaram os escores de risco tradicionais para fibrilação atrial (escore de hemorragia ABC e HAS-BLED, ASC 0,69 vs 0,62, respectivamente; escore de AVC ABC e CHADSVASC, ASC 0,67 vs 0,59, respectivamente).⁵⁸

Assim, o GDF-15 é um biomarcador promissor na ICfEp. Além do papel prognóstico, ele pode contribuir para a elucidação da fisiopatologia da ICfEp e para a identificação de terapias alvo específicas.

ST2

O receptor supressão de tumorigenicidade 2 (ST2) integra a família de receptores da interleucina 1 (IL-1), também conhecida como receptor tipo 1 semelhante à interleucina 1 (IL-1RL-1).⁵⁹ O ST2 é o receptor da interleucina-33 (IL-33), que exerce seus efeitos ao ligar-se ao receptor transmembrana ST2L isoforma, ancorado na membrana do miócito. A interação da IL-33 com o ST2L foi comprovada como cardioprotetora em modelos experimentais, reduzindo a fibrose miocárdica, a hipertrofia cardiomiocitária e a apoptose, além de melhorar a função miocárdica. Entretanto, o receptor ST2 solúvel (sST2) funciona como um receptor chamariz, o qual inibe a ligação do ST2L à IL-33. Por esta razão, o sST2 foi proposto como um marcador de hipertrofia cardíaca, fibrose e remodelação.⁵⁹

Na ICfEp, a liberação de ST2 pode estar relacionada ao estresse miocárdico e à pressão elevada de enchimento do VE, como demonstrado pela correlação direta dos níveis de ST2 com a carga diastólica medida com base na pressão diastólica final do VE.^{60,61} No estudo TIME-CHF foram medidos

os níveis circulantes de diferentes biomarcadores e os níveis sST2 foram maiores em pacientes com ICfEp em comparação com pacientes com ICfEr.⁴⁵ Em pacientes com dispnéia aguda com função sistólica do VE normal, o ST2 foi o único biomarcador a prever mortalidade.⁶² Esses resultados também foram observados no estudo de Manzano-Fernandes et al. na IC descompensada aguda, em que o valor prognóstico de ST2 na ICfEp foi comparável ao da ICfEr.⁶³ Esses achados sugerem que o ST2 pode ser um marcador de prognóstico válido na ICfEp, especialmente em cenário agudo.

Galectina-3

A Galectina-3 (Gal-3) também tem estado mecanisticamente envolvida no processo de inflamação cardiovascular e na fibrose.¹¹ No ensaio PARAMOUNT, a Gal-3 correlacionou-se com a gravidade da doença, como evidenciado pela correlação positiva com o NT-proBNP e a relação E/E' em pacientes com ICfEp.⁶⁴ Em um estudo com 592 pacientes, a Gal-3 foi um preditor mais categórico de mortalidade em pacientes com ICfEp em comparação com a ICfEr.⁶⁵ Além disso, as medições sucessivas de Gal-3 parecem ser valiosas. No ensaio ALDO-DHF, os incrementos de Gal-3 ao longo do tempo foram associados à mortalidade por todas as causas.⁶⁶ Finalmente, a Gal-3 pode prever o desenvolvimento de ICfEp em pacientes com comorbidades (de Boer 2013).⁶⁷

Marcadores inflamatórios

Níveis elevados de citocinas inflamatórias, como o TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 e PCR, são frequentemente observados em pacientes com ICfEp.¹⁰ Os níveis circulantes de receptores de TNF- α (TNFR1 e TNFR2) estão associados à gravidade da disfunção diastólica e dos sintomas.¹⁰ Não obstante, atualmente há poucas evidências sobre seu papel prognóstico.

Proteína 4 ligante de ácidos graxos

As proteínas ligantes de ácidos graxos (FABPs) são chaperonas intracelulares de lipídios.¹² A FABP4, também conhecida como FABP adipócito ou aP2, desempenha um papel importante no desenvolvimento da obesidade, na resistência à insulina, no diabetes e na aterosclerose, e é associada à remodelação cardíaca e disfunção ventricular esquerda e direita.^{68,69} Em um subestudo do ensaio TOPCAT, associou-se a FABP4 ao risco de morte ou à admissão por IC na ICfEp, independentemente do escore de risco MAGGIC.⁷⁰ Recentemente, Harada et al. relataram que a sobrevida sem eventos foi significativamente reduzida em pacientes com ICfEp e FABP4 $\geq 43,5$ ng/mL.⁶⁹

Cistatina C

A cistatina C é secretada por células nucleadas a uma taxa constante, é filtrada e reabsorvida pelos glomérulos, posteriormente é completamente decomposta por túbulos renais intactos e fornece um método mais preciso para a medição da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe).¹² O excesso de cistatina C pode promover fibrose miocárdica e hipertrofia ventricular e aumentar o volume atrial.¹² É um forte fator de risco para a ICfEp⁷¹ recém-estabelecida e está

Artigo de Revisão

associada à classificação desfavorável da NYHA, mesmo após ajustes da TFGe.⁷² Além disso, é um preditor independente de desfecho desfavorável em pacientes admitidos com ICFeP.⁷³ Na ICFeP crônica, os dados são menos contundentes. Em um estudo, verificou-se tendência para prever a morte ou admissão por IC, porém não significativa na análise multivariada.¹² A Tabela 1 fornece um resumo sobre o papel de biomarcadores importantes na ICFeP.

Futuros biomarcadores

MicroRNAs (miRNAs) circulantes

Oferecem um potencial atrativo como biomarcadores epigenéticos de doenças devido a sua estabilidade biológica e pronto acesso em biópsias líquidas.¹² Numerosos estudos clínicos de coorte revelaram perfis únicos de miRNAs em diferentes cenários de doenças, sugerindo sua utilidade como marcadores com aplicações diagnósticas e prognósticas. Em um estudo, um painel de 8 miRNAs relacionados à ICFeP foi indicado como valioso para a identificação de ICFeP.⁷⁴ Entretanto, não há consenso sobre quais miRNAs específicos poderiam servir melhor como biomarcadores da ICFeP. É necessário realizar mais pesquisas para entender seu papel na ICFeP (Figura 3).

Metabolômica

Pacientes com ICFeP têm um perfil metabólico específico em comparação com a ICFeR. Em um estudo exploratório,⁷⁵ pacientes com ICFeP recém-estabelecida tinham um padrão metabólico diverso em comparação com o de pacientes com ICFeR, refletindo possíveis diferenças nos mecanismos fisiopatológicos. Pacientes

com ICFeP apresentavam elevada hidroxiprolina, refletindo fibrose, dimetilarginina simétrica elevada, indicando estresse oxidativo, e alanina, cistina e cinurenina elevadas, refletindo um estado de inflamação aumentado em comparação com pacientes com ICFeR. Pacientes com ICFeP também tinham níveis mais baixos de monofosfato de guanosina cíclico e monofosfato de

Tabela 1 – Resumo da fisiopatologia e possível papel dos diferentes biomarcadores na ICFeP

Biomarcadores	Mecanismo de ação	Papel na ICFeP
Peptídeos natriuréticos	Estiramento miocárdico; marcador de carga hemodinâmica	Diagnóstico e prognóstico
Troponinas cardíacas de alta sensibilidade	Liberadas por isquemia cardíaca ou estresse ou lesão miocárdica	Preditor de mortalidade e incidência de ICFeP; agrega valor prognóstico aos PNs
GDF-15	Inflamação, estresse oxidativo; secretado pelas citocinas	Fenotipagem de IC; é um preditor de mortalidade; a relação NT-proBNP/GDF-15 diferencia a ICFeP da ICFeR
ST2	Níveis elevados bloqueiam os efeitos favoráveis da IL-33, ao limitar a ativação da cascata desencadeada pela interação da IL-33/ST2L	Níveis elevados associados à fibrose cardíaca e remodelação e desfechos mais desfavoráveis
Galectina-3	Marcador de inflamação, deposita colágeno tipo 1 levando à fibrose, inflamação e remodelação cardíaca	Fenotipagem da ICFeP e estratificação de risco; prevê o desenvolvimento de ICFeP em pacientes com comorbidades
Marcadores inflamatórios (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 e PCR)	Inflamação	Os níveis dos receptores do TNF- α estão associados à gravidade da disfunção diastólica e dos sintomas
FABP4	Desenvolvimento da obesidade, resistência à insulina, diabetes e aterosclerose	Preditor de morte ou de admissão por IC
Cistatina C	Marcador da função renal; o excesso de cistatina promove fibrose e hipertrofia miocárdica	Grande fator de risco para ICFeP recém-estabelecida; prevê desfechos, especialmente na ICFeP aguda

ICFeP: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; PNs: peptídeos natriuréticos; GDF-15: fator de crescimento e diferenciação celular-15; NT-proBNP: fragmento N-terminal do pró-hormônio dos peptídeos natriuréticos tipo B; ICFeR: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; IL: interleucina; ST2: supressão de tumorigenicidade 2; TNF: fator de necrose tumoral; PCR: proteína C-reativa; FABP4: proteína 4 ligante de ácidos graxos.

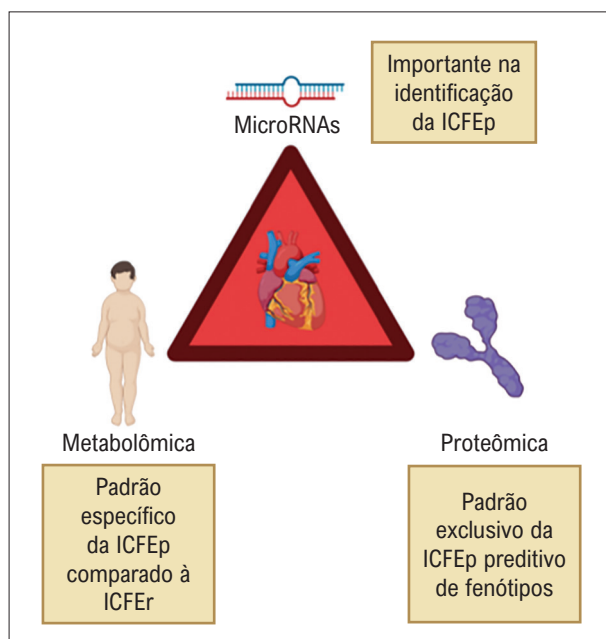


Figura 3 – Novos Biomarcadores na ICFeP. O papel desses novos biomarcadores na prática clínica ainda precisa ser validado, mas eles podem ser úteis na fenotipagem da ICFeP no futuro. ICFeP: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; ICFeR: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.

adenosina cíclico, sugerindo uma sinalização celular deficiente. Finalmente, a serina e a arginina eram menores na ICfEp do que na ICfEr, refletindo disfunção endotelial.

Proteômica

A análise de 92 proteínas do painel Olink cardiovascular II e sua associação com a ICfEp em obesos foi relatada recentemente no estudo LIFE-Heart.¹² Pacientes obesos com ICfEp apresentaram níveis mais elevados de biomarcadores circulantes de expansão volêmica (adrenomedulina), fibrose miocárdica (trombospondina-2) e inflamação sistêmica (galectina-9, CD4) em comparação com pacientes obesos sem ICfEp ou pacientes magros com ICfEp.

No cenário da ICfEp e diabetes, Hanff et al., utilizando ensaios SomaScan e análise proteômica do plasma dos participantes do ensaio TOPCAT e do *Penn Heart Failure Study*, identificaram 10 proteínas com expressão diferencial em pacientes com ICfEp e diabetes. Essas proteínas incluíam a FABP, precursor da α -1 microglobulina/bicunina, subunidade 3 do complexo de partículas proteicas de tráfego, fator derivado do epitélio pigmentado, membro da superfamília 15 do fator de necrose tumoral, E2 G2 enzima conjugante de ubiquitina, receptor de reticulon-4, insulina, proteína 2 da camada intermediária de cartilagem e apolipoproteína M. Desses, descobriu-se que a apolipoproteína M serve de mediador em 72% da associação entre diabetes e risco de morte cardiovascular, parada cardíaca abortada e admissão por IC.⁷⁶ Além disso, o uso da tecnologia SomaScan mostrou que a ICfEr, ICfElr e ICfEp têm um padrão único de proteínas circulantes.⁷⁷ Assim, pode-se utilizar ensaios proteômicos para prever com maior precisão o fenótipo de pacientes com IC. Mais pesquisas são necessárias para validar e traduzir os dados proteômicos em prática clínica.

Conclusões

A ICfEp é uma doença complexa cuja fisiopatologia não é completamente compreendida. Os biomarcadores são ferramentas úteis no manejo da ICfEp. Os PNs são o biomarcadores padrão-ouro para o diagnóstico de IC em todo o espectro da FE. Entretanto, o desempenho do diagnóstico

na ICfEp é inferior ao observado na ICfEr, especialmente em pacientes obesos.

Para fins de prognóstico, parece razoável que o uso de múltiplos marcadores que reflitam a ativação de diferentes vias fisiopatológicas permita identificar de forma mais precisa os sujeitos de alto risco. Os PNs e as hs-cTns são marcadores de prognóstico cardíaco úteis. Muitos biomarcadores não cardíacos, que indicam inflamação, fibrose e estresse oxidativo, entre outras vias, podem fornecer informações adicionais.

A base fisiopatológica para identificar e classificar a ICfEp com base em uma estratégia de multimarcadores parece lógica e merece ser mais pesquisada. As informações sobre componentes não cardíacos da ICfEp podem aumentar nossa compreensão da doença e podem ser úteis na determinação dos fenótipos da ICfEp, que podem orientar a terapia e os ensaios clínicos.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados e Redação do manuscrito: Villacorta H; Análise e interpretação dos dados: Villacorta H, Maisel AS; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Maisel AS.

Potencial conflito de interesse

Dr. Humberto Villacorta - palestrante da Roche Diagnostics
Dr. Alan S Maisel - consultor da Abbott

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Jorge AL, Rosa ML, Martins WA, Correia DM, Fernandes LC, Costa JA, et al. The Prevalence of Stages of Heart Failure in Primary Care: A Population-Based Study. *J Card Fail*. 2016;22(2):153-7. doi: 10.1016/j.cardfail.2015.10.017.
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
3. Ather S, Chan W, Bozkurt B, Aguilar D, Ramasubbu K, Zachariah AA, et al. Impact of Noncardiac Comorbidities on Morbidity and Mortality in a Predominantly Male Population with Heart Failure and Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(11):998-1005. doi: 10.1016/j.jacc.2011.11.040.
4. Senni M, Gavazzi A, Oliva F, Mortara A, Urso R, Pozzoli M, et al. In-hospital and 1-year Outcomes of Acute Heart Failure Patients According to Presentation (De Novo vs. Worsening) and Ejection Fraction. Results from IN-HF Outcome Registry. *Int J Cardiol*. 2014;173(2):163-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.02.018.
5. Borlaug BA. Evaluation and Management of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(9):559-73. doi: 10.1038/s41569-020-0363-2.
6. Cohen JB, Schrauben SJ, Zhao L, Basso MD, Cvijic ME, Li Z, et al. Clinical Phenotypes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Detailed Phenotypes, Prognosis, and Response to Spironolactone. *JACC Heart Fail*. 2020;8(3):172-84. doi: 10.1016/j.jchf.2019.09.009.
7. Nagueh SF. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Insights into Diagnosis and Pathophysiology. *Cardiovasc Res*. 2021;117(4):999-1014. doi: 10.1093/cvr/cvaa228.
8. Ho JE, Redfield MM, Lewis GD, Paulus WJ, Lam CSP. Deliberating the Diagnostic Dilemma of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2020;142(18):1770-80. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041818.

Artigo de Revisão

9. Danzmann LC, Belyavskiy E, Jorge AJL, Mesquita ET, Torres MAR. The Challenge of HFpEF Diagnosis in Brazil. *ABC Heart Fail Cardiomyop* 2021;1:63-6. doi: 10.36660/abchf.20210011.
10. Senni M, D'Elia E, Emdin M, Vergaro G. Biomarkers of Heart Failure with Preserved and Reduced Ejection Fraction. In: Michel MC (editors). *Handbook of Experimental Pharmacology*. Berlin: Springer; 2016.
11. Garg A, Virmani D, Agrawal S, Agarwal C, Sharma A, Stefanini G, et al. Clinical Application of Biomarkers in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction: A Review. *Cardiology*. 2017;136(3):192-203. doi: 10.1159/000450573.
12. Bayes-Genis A, Cediel G, Domingo M, Codina P, Santiago E, Lupón J. Biomarkers in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Card Fail Rev*. 2022;8:e20. doi: 10.15420/cfr.2021.37.
13. Villacorta H, Duarte A, Duarte NM, Carrano A, Mesquita ET, Dohmann HJ, et al. The Role of B-type Natriuretic Peptide in the Diagnosis of Congestive Heart Failure in Patients Presenting to an Emergency Department with Dyspnea. *Arq Bras Cardiol*. 2002;79(6):569-72. doi: 10.1590/s0066-782x2002001500002.
14. Maisel AS, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, Wu AH, Duc P, et al. Bedside B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Diagnosis of Heart Failure with Reduced or Preserved Ejection Fraction. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(11):2010-7. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00405-4.
15. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid Measurement of B-type Natriuretic Peptide in the Emergency Diagnosis of Heart Failure. *N Engl J Med*. 2002;347(3):161-7. doi: 10.1056/NEJMoa020233.
16. Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, et al. The N-terminal Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *Am J Cardiol*. 2005;95(8):948-54. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.12.032.
17. Januzzi JL Jr, Chen-Tournoux AA, Christenson RH, Doros G, Hollander JE, Levy PD, et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Department: The ICON-RELOADED Study. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(11):1191-200. doi: 10.1016/j.jacc.2018.01.021.
18. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, et al. Utility of B-natriuretic Peptide in Detecting Diastolic Dysfunction: Comparison with Doppler Velocity Recordings. *Circulation*. 2002;105(5):595-601. doi: 10.1161/hc0502.103010.
19. Tschöpe C, Kasner M, Westermann D, Gaub R, Poller WC, Schultheiss HP. The Role of NT-proBNP in the Diagnostics of Isolated Diastolic Dysfunction: Correlation with Echocardiographic and Invasive Measurements. *Eur Heart J*. 2005;26(21):2277-84. doi: 10.1093/eurheartj/ehi406.
20. Joung B, Ha JW, Ko YC, Kang SM, Rim SJ, Jang Y, et al. Can Pro-brain Natriuretic Peptide be Used as a Noninvasive Predictor of Elevated Left Ventricular Diastolic Pressures in Patients with Normal Systolic Function? *Am Heart J*. 2005;150(6):1213-9. doi: 10.1016/j.ahj.2005.01.014.
21. Rimmelzwaal S, van Ballegoijen AJ, Schoonmade LJ, Dal Canto E, Handoko ML, Henkens MTHM, et al. Natriuretic Peptides for the Detection of Diastolic Dysfunction and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-analysis. *BMC Med*. 2020;18:290. doi: 10.1186/s12916-020-01764-x.
22. Bansal M, Marwick TH. Natriuretic Peptides and Filling Pressure at Rest and Stress. *Heart Fail Clin*. 2008;4(1):71-86. doi: 10.1016/j.hfc.2007.10.003.
23. McKelvie RS, Komajda M, McMurray J, Zile M, Ptaszynska A, Donovan M, et al. Baseline Plasma NT-proBNP and Clinical Characteristics: Results from the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Trial. *J Card Fail*. 2010;16(2):128-34. doi: 10.1016/j.cardfail.2009.09.007.
24. Anjan VY, Loftus TM, Burke MA, Akhter N, Fonarow GC, Gheorghiade M, et al. Prevalence, Clinical Phenotype, and Outcomes Associated with Normal B-type Natriuretic Peptide Levels in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Am J Cardiol*. 2012;110(6):870-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.05.014.
25. Verbrugge FH, Omote K, Reddy YNV, Sorimachi H, Obokata M, Borlaug BA. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in Patients with Normal Natriuretic Peptide Levels is Associated with Increased Morbidity and Mortality. *Eur Heart J*. 2022;43(20):1941-51. doi: 10.1093/eurheartj/ehab911.
26. Than MP, Pickering JW, Sandoval Y, Shah ASV, Tsanas A, Apple FS, et al. Machine Learning to Predict the Likelihood of Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2019;140(11):899-909. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041980.
27. Villacorta H, Pickering JW, Horiuchi Y, Olim M, Coyne C, Maisel AS, et al. Machine Learning with D-dimer in the Risk Stratification for Pulmonary Embolism: A Derivation and Internal Validation Study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2022;11(1):13-9. doi: 10.1093/ehjacc/zuab089.
28. Lee KK, Doudeis D, Anwar M, Astengo F, Chenevier-Gobeaux C, Claessens YE, et al. Development and Validation of a Decision Support Tool for the Diagnosis of Acute Heart Failure: Systematic Review, Meta-analysis, and Modelling Study. *BMJ* 2022;377:e068424. doi: 10.1136/bmj-2021-068424.
29. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2018;138(9):861-70. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646.
30. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, et al. How to Diagnose Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The HFA-PEFF Diagnostic Algorithm: A Consensus Recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2019;40(40):3297-317. doi: 10.1093/eurheartj/ehz641.
31. Marcondes-Braga FC, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Emerging Topics Update of the Brazilian Heart Failure Guideline - 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(6):1174-212. doi: 10.36660/abc.20210367.
32. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(17):263-421. doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.012.
33. Sepehrvand N, Alemayehu W, Dyck GJB, Dyck JRB, Anderson T, Howlett J, et al. External Validation of the H2F-PEF Model in Diagnosing Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2019;139(20):2377-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038594.
34. Aizpurua AB, Sanders-van Wijk S, Brunner-La Rocca HP, Henkens M, Heymans S, Beussink-Nelson L, et al. Validation of the HFA-PEFF Score for the Diagnosis of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(3):413-21. doi: 10.1002/ehf.1614.
35. Reddy YNV, Kaye DM, Handoko ML, van de Bovenkamp AA, Tedford RJ, Keck C, et al. Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Among Patients With Unexplained Dyspnea. *JAMA Cardiol*. 2022;7(9):891-9. doi: 10.1001/jamacardio.2022.1916.
36. Lopuszynski JB, Downing AJ, Finley CM, Zahid M. Prognosticators of All-Cause Mortality in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Am J Cardiol*. 2021;158:66-73. doi: 10.1016/j.amjcard.2021.07.044.
37. Salah K, Stienen S, Pinto YM, Eurlings LW, Metra M, Bayes-Genis A, et al. Prognosis and NT-proBNP in Heart Failure Patients with Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. *Heart*. 2019;105(15):1182-9. doi: 10.1136/heartjnl-2018-314173.
38. van Veldhuisen DJ, Linssen GC, Jaarsma T, van Gilst WH, Hoes AW, Tijssen JC, et al. B-type Natriuretic Peptide and Prognosis in Heart Failure Patients with Preserved and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(14):1498-506. doi: 10.1016/j.jacc.2012.12.044.
39. Komajda M, Carson PE, Hetzel S, McKelvie R, McMurray J, Ptaszynska A, et al. Factors Associated with Outcome in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Findings from the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Study (I-PRESERVE). *Circ Heart Fail*. 2011;4(1):27-35. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.932996.

40. Anand IS, Rector TS, Cleland JG, Kuskowski M, McKelvie RS, Persson H, et al. Prognostic Value of Baseline Plasma Amino-terminal Pro-brain Natriuretic Peptide and its Interactions with Irbesartan Treatment Effects in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: Findings from the I-PRESERVE Trial. *Circ Heart Fail.* 2011;4(5):569-77. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.962654.
41. Woolley RJ, Ceelen D, Ouwerkerk W, Tromp J, Figarska SM, Anker SD, et al. Machine Learning Based on Biomarker Profiles Identifies Distinct Subgroups of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(6):983-91. doi: 10.1002/ehf.2144.
42. Maeder MT, Rickenbacher P, Rickli H, Abbühl H, Gutmann M, Erne P, et al. N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide-guided Management in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: Findings from the Trial of Intensified Versus Standard Medical Therapy in Elderly Patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF). *Eur J Heart Fail.* 2013;15(10):1148-56. doi: 10.1093/eurjhf/hft076.
43. Brunner-La Rocca HP, Eurlings L, Richards AM, Januzzi JL Jr, Pfisterer ME, Dahlström U, et al. Which Heart Failure Patients Profit from Natriuretic Peptide Guided Therapy? A Meta-analysis from Individual Patient Data of Randomized Trials. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(12):1252-61. doi: 10.1002/ehf.401.
44. Rickenbacher P, Kaufmann BA, Maeder MT, Bernheim A, Goetschalckx K, Pfister O, et al. Heart Failure with Mid-range Ejection Fraction: A Distinct Clinical Entity? Insights from the Trial of Intensified versus standard Medical therapy in Elderly patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF). *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1586-96. doi: 10.1002/ehf.798.
45. Sanders-van Wijk S, van Empel V, Davarzani N, Maeder MT, Handschin R, Pfisterer ME, et al. Circulating Biomarkers of Distinct Pathophysiological Pathways in Heart Failure with Preserved vs. Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(10):1006-14. doi: 10.1002/ehf.414.
46. Obokata M, Reddy YNV, Melenovsky V, Kane GC, Olson TP, Jarolim P, et al. Myocardial Injury and Cardiac Reserve in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(1):29-40. doi: 10.1016/j.jacc.2018.04.039.
47. Seliger SL, Lemos J, Neeland JJ, Christenson R, Gottdiener J, Drazner MH, et al. Older Adults, "Malignant" Left Ventricular Hypertrophy, and Associated Cardiac-Specific Biomarker Phenotypes to Identify the Differential Risk of New-Onset Reduced Versus Preserved Ejection Fraction Heart Failure: CHS (Cardiovascular Health Study). *JACC Heart Fail.* 2015;3(6):445-55. doi: 10.1016/j.jchf.2014.12.018.
48. Thawabi M, Hawatmeh A, Studyvin S, Habib H, Shamoof F, Cohen M. Cardiac Troponin and Outcome in Decompensated Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017;7(4):359-66. doi: 10.21037/cdt.2017.03.17.
49. Pandey A, Golwala H, Sheng S, DeVore AD, Hernandez AF, Bhatt DL, et al. Factors Associated With and Prognostic Implications of Cardiac Troponin Elevation in Decompensated Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Findings From the American Heart Association Get With The Guidelines-Heart Failure Program. *JAMA Cardiol.* 2017;2(2):136-45. doi: 10.1001/jamacardio.2016.4726.
50. Suzuki S, Motoki H, Minamisawa M, Okuma Y, Shoin W, Okano T, et al. Prognostic Significance of High-sensitivity Cardiac Troponin in Patients with heart failure with Preserved Ejection Fraction. *Heart Vessels.* 2019;34(10):1650-6. doi: 10.1007/s00380-019-01393-2.
51. Gohar A, Chong JPC, Liew OW, den Ruijter H, de Kleijn DPV, Sim D, et al. The Prognostic Value of Highly Sensitive Cardiac Troponin Assays for Adverse Events in Men and Women with Stable Heart Failure and a Preserved vs. Reduced Ejection Fraction. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1638-47. doi: 10.1002/ehf.911.
52. Gori M, Senni M, Claggett B, Liu J, Maggioni AP, Zile M, et al. Integrating High-Sensitivity Troponin T and Sacubitril/Valsartan Treatment in HFpEF: The PARAGON-HF Trial. *JACC Heart Fail.* 2021;9(9):627-35. doi: 10.1016/j.jchf.2021.04.009.
53. Di Candia AM, Ávila DX, Moreira GR, Villacorta H, Maisel AS. Growth Differentiation Factor-15, a Novel Systemic Biomarker of Oxidative Stress, Inflammation, and Cellular Aging: Potential Role in Cardiovascular Diseases. *Am Heart J Plus Cardiol Res Pract* 2021;9:100046. doi: 10.1016/j.ahjo.2021.100046.
54. Izumiya Y, Hanatani S, Kimura Y, Takashio S, Yamamoto E, Kusaka H, et al. Growth Differentiation factor-15 is a Useful Prognostic Marker in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Can J Cardiol.* 2014;30(3):338-44. doi: 10.1016/j.cjca.2013.12.010.
55. Santhanakrishnan R, Chong JP, Ng TP, Ling LH, Sim D, Leong KT, et al. Growth Differentiation Factor 15, ST2, High-sensitivity Troponin T, and N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide in Heart Failure with Preserved vs. Reduced Ejection Fraction. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(12):1338-47. doi: 10.1093/eurjhf/hfs130.
56. Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, Alexander JH, Connolly SJ, Eikelboom JW, et al. The Novel Biomarker-based ABC (Age, Biomarkers, Clinical History)-bleeding Risk Score for Patients with Atrial Fibrillation: A Derivation and Validation Study. *Lancet.* 2016;387(10035):2302-11. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00741-8.
57. Hijazi Z, Lindbäck J, Alexander JH, Hanna M, Held C, Hylek EM, et al. The ABC (age, Biomarkers, Clinical History) Stroke Risk Score: A Biomarker-based Risk Score for Predicting Stroke in Atrial Fibrillation. *Eur Heart J.* 2016;37(20):1582-90. doi: 10.1093/eurheartj/ehw054.
58. Berg DD, Ruff CT, Jarolim P, Giugliano RP, Nordio F, Lanz HJ, et al. Performance of the ABC Scores for Assessing the Risk of Stroke or Systemic Embolism and Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation in ENGAGE AF-TIMI 48. *Circulation.* 2019;139(6):760-71. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038312.
59. Villacorta H, Maisel AS. Soluble ST2 Testing: A Promising Biomarker in the Management of Heart Failure. *Arq Bras Cardiol.* 2016;106(2):145-52. doi: 10.5935/abc.20150151.
60. Weinberg EO, Shimp M, Hurwitz S, Tominaga S, Rouleau JL, Lee RT. Identification of Serum Soluble ST2 Receptor as a Novel Heart Failure Biomarker. *Circulation.* 2003;107(5):721-6. doi: 10.1161/01.cir.0000047274.66749.f6.
61. Bartunek J, Delrue L, Van Durme F, Muller O, Casselman F, De Wiest B, et al. Nonmyocardial Production of ST2 Protein in Human Hypertrophy and Failure is Related to Diastolic Load. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(25):2166-74. doi: 10.1016/j.jacc.2008.09.027.
62. Shah KB, Kop WJ, Christenson RH, Diercks DB, Henderson S, Hanson K, et al. Prognostic Utility of ST2 in Patients with Acute Dyspnea and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *Clin Chem.* 2011;57(6):874-82. doi: 10.1373/clinchem.2010.159277.
63. Manzano-Fernández S, Mueller T, Pascual-Figal D, Truong QA, Januzzi JL Jr. Usefulness of Soluble Concentrations of Interleukin Family Member ST2 as Predictor of Mortality in Patients with Acutely Decompensated Heart Failure Relative to Left Ventricular Ejection Fraction. *Am J Cardiol.* 2011;107(2):259-67. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.09.011.
64. Zile MR, Jhund PS, Baicu CF, Claggett BL, Pieske B, Voors AA, et al. Plasma Biomarkers Reflecting Profibrotic Processes in Heart Failure With a Preserved Ejection Fraction: Data From the Prospective Comparison of ARNI With ARB on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Study. *Circ Heart Fail.* 2016;9(1):e002551. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002551.
65. de Boer RA, Lok DJ, Jaarsma T, van der Meer P, Voors AA, Hillege HL, et al. Predictive Value of Plasma Galectin-3 Levels in Heart Failure with Reduced and Preserved Ejection Fraction. *Ann Med.* 2011;43(1):60-8. doi: 10.3109/07853890.2010.538080.
66. Edelmann F, Holzendorf V, Wachter R, Nolte K, Schmidt AC, Kraigher-Krainer E, et al. Galectin-3 in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Results from the Aldo-DHF Trial. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(2):214-23. doi: 10.1002/ehf.203.
67. de Boer RA, Edelmann F, Cohen-Solal A, Mamas MA, Maisel A, Pieske B. Galectin-3 in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(10):1095-101. doi: 10.1093/eurjhf/hft077.

68. Furuhashi M, Saitoh S, Shimamoto K, Miura T. Fatty Acid-Binding Protein 4 (FABP4): Pathophysiological Insights and Potent Clinical Biomarker of Metabolic and Cardiovascular Diseases. *Clin Med Insights Cardiol.* 2015;8(Suppl 3):23-33. doi: 10.4137/CMC.S17067.
69. Harada T, Sunaga H, Sorimachi H, Yoshida K, Kato T, Kurosawa K, et al. Pathophysiological Role of Fatty Acid-binding Protein 4 in Asian Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *ESC Heart Fail.* 2020;7(6):4256-66. doi: 10.1002/ehf2.13071.
70. Chirinos JA, Orlenko A, Zhao L, Basso MD, Cvijic ME, Li Z, et al. Multiple Plasma Biomarkers for Risk Stratification in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(11):1281-95. doi: 10.1016/j.jacc.2019.12.069.
71. Brouwers FP, de Boer RA, van der Harst P, Voors AA, Gansevoort RT, Bakker SJ, et al. Incidence and Epidemiology of New Onset Heart Failure with Preserved vs. Reduced Ejection Fraction in a Community-based Cohort: 11-year Follow-up of PREVEND. *Eur Heart J.* 2013;34(19):1424-31. doi: 10.1093/eurheartj/ehf066.
72. Xu CC, Fu GX, Liu QQ, Zhong Y. Association Between Cystatin C and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in Elderly Chinese Patients. *Z Gerontol Geriatr.* 2018;51(1):92-97. doi: 10.1007/s00391-016-1058-5.
73. Carrasco-Sánchez FJ, Galisteo-Almeda L, Páez-Rubio I, Martínez-Marcos FJ, Camacho-Vázquez C, Ruiz-Frutos C, et al. Prognostic Value of Cystatin C on Admission in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *J Card Fail.* 2011;17(1):31-8. doi: 10.1016/j.cardfail.2010.07.248.
74. Wong LL, Zou R, Zhou L, Lim JY, Phua DCY, Liu C, et al. Combining Circulating MicroRNA and NT-proBNP to Detect and Categorize Heart Failure Subtypes. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(11):1300-13. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.060.
75. Hage C, Löfgren L, Michopoulos F, Nilsson R, Davidsson P, Kumar C, et al. Metabolomic Profile in HFpEF vs HFrEF Patients. *J Card Fail.* 2020;26(12):1050-9. doi: 10.1016/j.cardfail.2020.07.010.
76. Hanff TC, Cohen JB, Zhao L, Javaheri A, Zamani P, Prenner SB, et al. Quantitative Proteomic Analysis of Diabetes Mellitus in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Basic Transl Sci.* 2021;6(2):89-99. doi: 10.1016/j.jacbs.2020.11.011.
77. Adamo L, Yu J, Rocha-Resende C, Javaheri A, Head RD, Mann DL. Proteomic Signatures of Heart Failure in Relation to Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(17):1982-94. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.061.



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