

Como os Biomarcadores Ajudam na Conduta da Insuficiência Cardíaca Aguda

How Can Biomarkers Be Useful in the Management of Acute Heart Failure?

Diane Xavier de Ávila,^{1,2} Maria Tereza Sampaio de Sousa Lira,³ Daniella Motta,^{4,5} Humberto Villacorta²

Complexo Hospitalar de Niterói,¹ Niterói, RJ – Brasil

Universidade Federal Fluminense,² Niterói, RJ – Brasil

Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira,³ Recife, PE – Brasil

Hospital Meridional,⁴ Cariacica, ES – Brasil

Hospital Evangélico de Vila Velha,⁵ Vila Velha, ES – Brasil

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é uma doença grave se não tratada adequadamente. Um dos marcadores de gravidade é justamente a hospitalização por IC, muitas vezes chamada de IC aguda ou IC agudamente descompensada (ICAD).¹ A ICAD envolve pacientes com IC nova ou uma agudização da IC crônica. Os sintomas e sinais mais frequentes na ICAD são dispneia e edema de membros inferiores. A dispneia, quando ocorre de maneira isolada, sem sinais específicos de IC, pode dificultar o diagnóstico. Nesse contexto, os guidelines de IC recomendam a dosagem de biomarcadores quando há dúvidas no diagnóstico da IC.¹ Além disso, recomenda-se a dosagem de biomarcadores para melhorar a acurácia prognóstica.¹

Nesse artigo, destacamos de que forma utilizar os biomarcadores cardíacos já estabelecidos, como peptídeos natriuréticos (PN) e as troponinas cardíacas de alta sensibilidade (*high sensitivity cardíaca troponin*, HS-cTn) T e I, no manuseio da ICAD e apontamos possíveis futuros biomarcadores sistêmicos, que podem vir a ser úteis nesse cenário.

Peptídeos Natriuréticos

Os PN – o peptídeo natriurético tipo B (BNP) e a fração N-terminal do pró-peptídeo natriurético do tipo B (NT-proBNP) – são o padrão ouro no diagnóstico e prognóstico da IC.^{1,2} Eles são produzidos quase que exclusivamente pelo miocárdio dos ventrículos, em resposta à pressão e ao volume excessivo no coração. O maior estímulo para a liberação desses peptídeos é a congestão.^{2,3} Dessa forma, seus valores estão bastante elevados na ICAD.

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Biomarcadores; Diagnóstico; Prognóstico

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 25/09/2023, revisado em 05/10/2023,

aceito em 05/10/2023

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20230072>

Apesar de esses valores serem variáveis contínuas, a utilização de cortes facilita a aplicação clínica. Trabalha-se com dois cortes – um para afastar o diagnóstico de IC e outro para confirmar o diagnóstico de IC. Entre os dois cortes há uma “área cinzenta”, onde podemos encontrar diversos diagnósticos, como a própria IC ou outros, como embolia pulmonar, sepse respiratória, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), etc. Na área cinzenta, os PN são pouco úteis e exames adicionais são necessários para fazer o diagnóstico.^{4,5}

Os cortes sugeridos para afastar o diagnóstico de IC na sala de emergência são BNP <100 pg/mL ou NT-proBNP <300 pg/mL.^{4,5} Para confirmar o diagnóstico, o corte de BNP é de 400 pg/mL (ou 500 pg/mL, para alguns autores). Para o NT-proBNP, Januzzi et al. criaram cortes estratificados por faixa etária que corrigem para a idade e função renal. Para indivíduos nas faixas etárias <50 anos, 50-75 anos e >75 anos de idade, os cortes sugeridos são 450, 900 e 1800 pg/mL.⁵

Além de serem úteis no diagnóstico, os PN são importantes marcadores prognósticos. Pacientes com valores de NT-proBNP >5000 pg/mL na admissão são pacientes de alto risco.⁶ Além disso, os valores de BNP e NT-proBNP dosados no momento da alta são preditores de readmissão e mortalidade pós-alta.⁷ A variação dos valores entre a admissão e a alta hospitalar também é marcador prognóstico, sendo desejada uma redução de pelo menos 30% nesses valores durante a hospitalização.⁸ Quando essa marca não é atingida, isso pode indicar congestão residual. Após a internação, há evidências de que o NT-proBNP possa ser útil para orientar a rápida otimização terapêutica (em duas semanas), levando à redução de eventos, como demonstrado no estudo STRONG-HF.⁹

Além da limitação da área cinzenta, outras limitações devem ser levadas em conta ao interpretar os resultados dos PN.¹⁰ Algumas variáveis influenciam seus níveis. Idade, função renal reduzida (taxa de filtração glomerular <60 mL/min) e fibrilação atrial elevam as concentrações desses biomarcadores. Por outro lado, a obesidade reduz os níveis de BNP e NT-proBNP para a mesma gravidade, em comparação a não obesos.

Troponina

A utilização na prática clínica das HS-cTn proporcionou avanços significativos na redução do tempo de permanência no departamento de emergência para triagem de pacientes

com dor torácica ou outros sintomas de suspeita de síndrome coronariana aguda. Todavia, uma característica desses biomarcadores é que, embora sejam específicos para isquemia miocárdica, muitas outras condições não isquêmicas podem elevar seus valores por causarem lesões ao músculo cardíaco, seja crônica ou agudamente, incluindo ICAD e IC crônica.¹ Essas situações são chamadas, respectivamente, de injúria miocárdica aguda e injúria miocárdica crônica.

A fisiopatologia responsável pela elevação das HS-cTn na ausência de infarto agudo do miocárdio (IAM) é pouco compreendida, mas acredita-se que resulta de extravasamento (*leaking*) provocado pela sobrecarga pressórica e/ou sobrecarga volumétrica causando aumento no estresse da parede cardíaca, assim como a ativação neuro-humoral, levando a aumentos nas citocinas circulantes, picos de catecolaminas e estresse oxidativo.¹¹

Embora elevações de HS-cTn na IC não necessariamente indiquem IAM, elas estão associadas a pior prognóstico. Antes mesmo da era das HS-cTn, já havia indícios de pior prognóstico em pacientes com ICAD e elevação de troponinas convencionais. Em 2008, o registro ADHERE, que incluiu 67.924 pacientes com IC aguda (ICA), avaliou essa questão. Cerca de 6% dos pacientes tinham valores acima do corte e apresentaram um risco significativamente maior de morte durante a hospitalização.¹²

Com o início do uso das HS-cTn, a importância prognóstica dos níveis elevados destas ganhou ainda mais importância. O estudo RELAX-AHF, que avaliou as medições sequenciais de HS-cTnT em 1074 pacientes, revelou que tanto valores iniciais mais elevados quanto valores de pico estavam associados a um maior risco de morte cardiovascular e hospitalização devido à IC em um período de 180 dias.¹³ Outra publicação do estudo RELAX-AHF mostrou que pacientes que apresentavam

HS-cTnT ≤ 14 ng/L na admissão tinham prognóstico extremamente favorável, com nenhuma morte cardiovascular em um período de até 180 dias após a alta, comparada a 79 mortes em pacientes com níveis acima desse corte.¹⁴

Novos Biomarcadores com possível papel na Insuficiência Cardíaca Aguda

PN e HS-cTn são biomarcadores cardíacos estabelecidos na prática clínica. No entanto, a IC causa repercussões sistêmicas e, ao mesmo tempo, é influenciada por fatores sistêmicos, como inflamação, infecções, estresse oxidativo e comorbidades.¹⁵ Dessa forma, biomarcadores sistêmicos poderiam contribuir no manuseio da ICAD, em adição aos biomarcadores cardíacos, como demonstrado na Figura 1. Abaixo, abordamos alguns biomarcadores promissores.

GDF-15

O GDF-15 é liberado em resposta ao estresse celular e à inflamação e seus níveis podem aumentar em pacientes com diversas condições médicas, incluindo doenças cardiovasculares.¹⁵ Em pacientes com ICAD, níveis elevados de GDF-15 têm sido associados a um pior prognóstico e a um aumento do risco de eventos adversos, como morte e reinternação hospitalar.¹⁶ Pode ser considerado um marcador adicional, somando informação aos biomarcadores cardíacos. No entanto, seu desempenho ainda precisa ser validado em estudos prospectivos.

Acetona exalada

Em 1995, foi demonstrado que pacientes com IC e congestão sistêmica, avaliada pela presença de distensão jugular ≥ 5 cm, apresentavam níveis mais elevados de um biomarcador chamado acetona exalada (*exhaled breath*

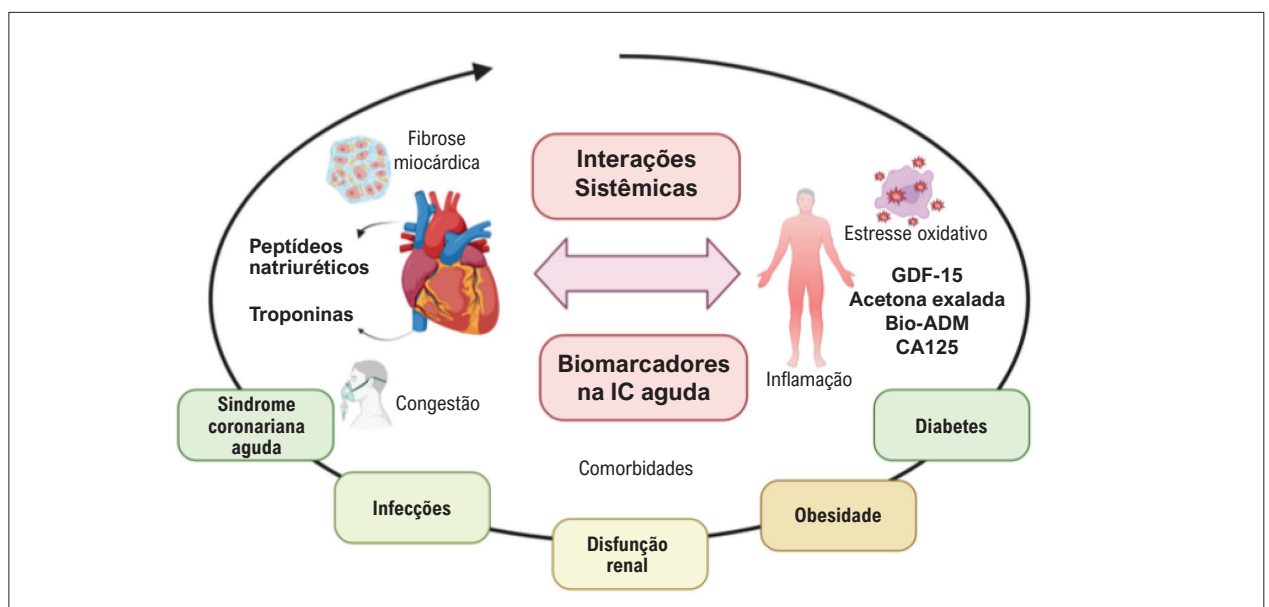


Figura 1 – Biomarcadores cardíacos estabelecidos (peptídeos natriuréticos e troponina), biomarcadores sistêmicos com possível papel no manuseio da insuficiência cardíaca agudamente descompensada e mecanismos envolvidos na sua liberação.

Ponto de Vista

acetone).¹⁷ Postula-se que pacientes com IC e grande congestão venosa apresentem maior predisposição à cetose, o que hipoteticamente pode ser explicado pelas vias metabólicas que geram maior disponibilidade de corpos cetônicos, dentre eles a acetona, mais volátil e de detecção precoce pelo ar exalado.¹⁷

Marcondes-Braga et al. demonstraram que a acetona exalada estava elevada em pacientes com IC crônica em comparação a controles e era um marcador prognóstico nesse cenário.^{18,19} Pelas características desse biomarcador, é possível que seja útil na ICAD como marcador prognóstico e para avaliar resposta ao tratamento. Um estudo em andamento está avaliando esse biomarcador na ICAD.²⁰

Biomarcadores de congestão

A adrenomedulina bioativa plasmática (bio-ADM) é um hormônio peptídico de origem vascular associado a congestão em pacientes com ICAD e é preditor de mortalidade na IC.²¹ O antígeno carboidrato 125 (CA125) é uma glicoproteína sintetizada por células mesoteliais e é marcador de congestão venosa na IC, sendo também um marcador prognóstico.²² Ambos os marcadores são promissores no manuseio da ICAD.

Conclusões

Em conclusão, biomarcadores são úteis no manuseio da ICAD. PN são indicados quando há dúvida no diagnóstico da ICAD e como marcadores prognósticos. As HS-cTn podem

estar elevadas na ICAD, mesmo na ausência de isquemia, e indicam pior prognóstico. Novos biomarcadores não cardíacos são promissores e podem vir a agregar informação aos biomarcadores tradicionais.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa; Obtenção de dados; Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Ávila DX, Lira MTSS, Motta D, Villacorta H; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Ávila DX, Motta D, Villacorta H.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

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. Marcondes-Braga FG, 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.
2. Villacorta H, Duarte NA, Duarte NM, Carrano A, Mesquita ET, Dohmann HJF, et al. Valor do peptídeo natriurético do tipo-B no diagnóstico da insuficiência cardíaca congestiva em pacientes atendidos com dispneia na unidade de emergência. *Arq Bras Cardiol.* 2002;79:564-68.
3. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Practical Guidance on the Use of Natriuretic Peptide Concentrations. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(6):715-31. doi: 10.1002/ehf.1494.
4. 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.
5. 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.
6. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordonez-Llanos J, Santalo-Bel M, et al. NT-proBNP Testing for Diagnosis and Short-Term Prognosis in Acute Destabilized Heart Failure: An International Pooled Analysis of 1256 Patients: The International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J.* 2006;27(3):330-7. doi: 10.1093/eurheartj/ehi631.
7. Logeart D, Thabut G, Jourdain P, Chavelas C, Beyne P, Beauvais F, et al. Predischage B-Type Natriuretic Peptide Assay for Identifying Patients at High Risk of Re-Admission After Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(4):635-41. doi: 10.1016/j.jacc.2003.09.044.
8. Kagiya N, Kitai T, Hayashida A, Yamaguchi T, Okumura T, Kida K, et al. Prognostic Value of BNP Reduction During Hospitalization in Patients with Acute Heart Failure. *J Card Fail.* 2019;25(9):712-21. doi: 10.1016/j.cardfail.2019.04.004.
9. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, Cohen-Solal A, Diaz R, Filippatos G, et al. Safety, Tolerability and Efficacy of Up-Titration of Guideline-Directed Medical Therapies for Acute Heart Failure (STRONG-HF): A Multinational, Open-Label, Randomised, Trial. *Lancet.* 2022;400(10367):1938-52. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02076-1.
10. Nishikimi T, Nakagawa Y. Potential Pitfalls When Interpreting Plasma BNP Levels in Heart Failure Practice. *J Cardiol.* 2021;78(4):269-74. doi: 10.1016/j.jjcc.2021.05.003.
11. Harrison N, Favot M, Levy P. The Role of Troponin for Acute Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2019;16(1):21-31. doi: 10.1007/s11897-019-0420-5.
12. Peacock WF 4th, De Marco T, Fonarow GC, Diercks D, Wynne J, Apple FS, et al. Cardiac Troponin and Outcome in Acute Heart Failure. *N Engl J Med.* 2008;358(20):2117-26. doi: 10.1056/NEJMoa0706824.
13. Felker GM, Mentz RJ, Teerlink JR, Voors AA, Pang PS, Ponikowski P, et al. Serial High Sensitivity Cardiac Troponin T Measurement in Acute Heart Failure: Insights from the RELAX-AHF Study. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(12):1262-70. doi: 10.1002/ehf.341.

14. Pang PS, Teerlink JR, Voors AA, Ponikowski P, Greenberg BH, Filippatos G, et al. Use of High-Sensitivity Troponin T to Identify Patients with Acute Heart Failure at Lower Risk for Adverse Outcomes: An Exploratory Analysis from the RELAX-AHF Trial. *JACC Heart Fail.* 2016;4(7):591-9. doi: 10.1016/j.jchf.2016.02.009.
15. 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.
16. Bettencourt P, Ferreira-Coimbra J, Rodrigues P, Marques P, Moreira H, Pinto MJ, et al. Towards a Multi-Marker Prognostic Strategy in Acute Heart Failure: A Role for GDF-15. *ESC Heart Fail.* 2018;5(6):1017-22. doi: 10.1002/ehf2.12301.
17. Kupari M, Lommi J, Ventilä M, Karjalainen U. Breath Acetone in Congestive Heart Failure. *Am J Cardiol.* 1995;76(14):1076-8. doi: 10.1016/s0002-9149(99)80304-x.
18. Marcondes-Braga FG, Gutz IGR, Batista GL, Saldiva PHN, Ayub-Ferreira SM, Issa VS, et al. Exhaled Acetone as a New Biomarker of Heart Failure Severity. *Chest.* 2012;142(2):457-66. doi: 10.1378/chest.11-2892.
19. Marcondes-Braga FG, Gioli-Pereira L, Bernardes-Pereira S, Batista GL, Mangini S, Issa VS, et al. Exhaled Breath Acetone for Predicting Cardiac and Overall Mortality in Chronic Heart Failure Patients. *ESC Heart Fail.* 2020;7(4):1744-52. doi: 10.1002/ehf2.12736.
20. Costa-Dan DM, Bacal F, Lira CNL, Furlan DAG, Silva BG, Rinco RS, et al. Breath Acetone Changes in Advanced Heart Failure Patients on Inotropes. European Society of Cardiology (ESC) Congress. Abstract presentation. Amsterdam; 2023.
21. Egerstedt A, Czuba T, Branton K, Lejonberg C, Ruge T, Wessman T, et al. Bioactive Adrenomedullin for Assessment of Venous Congestion in Heart Failure. *ESC Heart Fail.* 2022;9(5):3543-55. doi: 10.1002/ehf2.14018.
22. Núñez J, de la Espriella R, Miñana G, Santos E, Llácer P, Núñez E, et al. Antigen Carbohydrate 125 as a Biomarker in Heart Failure: A Narrative Review. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(9):1445-57. doi: 10.1002/ejhf.2295.



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