

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

Dissertação – Artigo de Revisão Bibliográfica
Mestrado Integrado em Medicina

NOVOS BIOMARCADORES DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Jorge Vasco Veloso Pereira da Costa

Orientador

Dr. António Cândido de Freitas Fernandes Hipólito Reis

Porto, Junho de 2015

Jorge Vasco Veloso Pereira da Costa

NOVOS BIOMARCADORES DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Artigo de Revisão Bibliográfica do
Mestrado Integrado em Medicina
submetido no Instituto de Ciências
Biomédicas Abel Salazar

Ano letivo 2014/2015

Orientador: Dr. António Hipólito Reis

Categoria: Assistente Hospitalar
Graduado de Cardiologia e Professor
Auxiliar Convidado da Unidade Curricular
de Medicina II no ICBAS/CHP

Afiliação: Instituto de Ciências
Biomédicas Abel Salazar, Rua de Jorge
Viterbo Ferreira nº228, 4050-313 Porto.

Correspondência:

Rua Poetisa Natália Correia, nº50

4435-398, Rio Tinto

jc09094@gmail.com

Telemóvel: 919860488

Lista de abreviaturas

ACCF/AHA – American College of Cardiology Foundation/American Heart Association

ADM - adrenomedulina

ANP – péptido natriurético auricular

BNP – péptido natriurético cerebral

CNP – péptido natriurético do tipo C

cTn – troponina cardíaca

EAM – enfarte agudo do miocárdio

EUA – Estados Unidos da América

FEVE – fração de ejeção do ventrículo esquerdo

GDF-15 - fator de diferenciação do crescimento 15

hsPCR – proteína C-reativa de alta sensibilidade

IC – insuficiência cardíaca

MR-proADM – proADM meio-regional

MR-proANP – proANP meio-regional

NGAL – lipocalina associada à gelatinase neutrofílica

NT-proBNP – N-terminal do proBNP

NT-proCNP - N-terminal do proCNP

NYHA – New York Heart Association

OPG – osteoprotegerina

RANKL – ligando do recetor ativador do fator kappa-B nuclear

RDW – red cell distribution width

SRAA – sistema renina angiotensina aldosterona

sST2 – ST2 solúvel

Tn – troponina

TNF – fator de necrose tumoral

Índice

Lista de abreviaturas.....	iv
Resumo	2
Abstract	3
Introdução.....	4
Biomarcadores de estiramento miocárdico	6
Péptidos natriuréticos.....	6
ST2.....	7
Marcadores de lesão miocárdica	8
Troponinas	8
Outros marcadores neuro-hormonais	9
pro-Adrenomedulina meio-regional	9
Copeptina.....	10
Marcadores de inflamação.....	10
Proteína C-reativa de alta sensibilidade	10
Osteoprotegerina	11
Marcadores de hipertrofia/fibrose	12
Galectina-3.....	12
Marcadores de apoptose	13
Fator de diferenciação de crescimento 15.....	13
Marcadores de disfunção renal.....	14
Cistatina-C	14
Lipocalina associada à gelatinase neutrofílica.....	15
<i>Red Cell Distribution Width</i>	15
Conclusão.....	16
Referências bibliográficas.....	18

Resumo

A insuficiência cardíaca é frequentemente considerada como a última etapa de todos os distúrbios cardiovasculares. Apesar dos avanços no conhecimento e tratamento, esta doença continua a ter um prognóstico muito reservado.

Mais do que um diagnóstico primário, a insuficiência cardíaca é uma síndrome clínica, que resulta do compromisso funcional ou estrutural do coração levando à diminuição da sua capacidade em manter a circulação sanguínea fisiológica normal. Esta disfunção da função de bomba do coração é depois mantida por um desequilíbrio neuro-hormonal crônico com interferência ao nível do próprio coração. Face à baixa sensibilidade e especificidade dos sinais e sintomas no diagnóstico desta entidade, tem-se vindo a verificar um interesse crescente pelos biomarcadores. Trata-se de substâncias circulantes no sangue periférico que resultam do estiramento e/ou lesão miocárdica, da hipertrofia ou fibrose, da estimulação do sistema renina angiotensina aldosterona, do contexto inflamatório, do *stress* oxidativo ou da apoptose. Tornaram-se, portanto, essenciais no diagnóstico, na estratificação do risco e ainda na otimização terapêutica.

O peptídeo natriurético cerebral e a pró-hormona N-terminal do peptídeo natriurético cerebral são, na atualidade, o *gold standard* para a avaliação diagnóstica e prognóstica da insuficiência cardíaca. O melhor entendimento dos complexos mecanismos patofisiológicos subjacentes à insuficiência cardíaca tem permitido o aparecimento de novos biomarcadores, tais como a pró-hormona do péptido natriurético auricular meio-regional, a pro-adrenomedulina meio-regional, as troponinas de alta sensibilidade, o ST2 solúvel, o fator de diferenciação de crescimento 15 e a galectina-3, que estão a emergir e a demonstrar potencial para além dos péptidos natriuréticos já aplicados na prática clínica.

No entanto, são necessários mais estudos para se perceber qual a melhor forma de incorporar estes biomarcadores nos algoritmos de diagnóstico, tratamento e avaliação do prognóstico dos indivíduos com insuficiência cardíaca.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca, Patofisiologia, Biomarcadores, Lesão miocárdica, Ativação neuro-hormonal, Remodelagem.

Abstract

Heart failure is often considered as the last stage of all cardiovascular disorders. Despite advances in the knowledge and treatment, this disease still has a very poor prognosis.

Rather than a primary diagnosis, heart failure is a clinical syndrome, resulting from structural or functional compromise of the heart leading to a decrease in its ability to maintain normal physiological blood circulation. This dysfunction of the pump function is then sustained by a chronic neurohormonal imbalance with interference in the heart. Given the low sensitivity and specificity of the signs and symptoms in the diagnosis of this entity, there has been a growing interest in biomarkers. These are substances circulating in the peripheral blood that result from myocardial stretch and/or lesions, hypertrophy and fibrosis, stimulation of the renin angiotensin aldosterone system, inflammation, oxidative stress and apoptosis. Therefore, they have become essential in the diagnosis, risk stratification and also in the therapeutic optimization.

Nowadays, brain natriuretic peptide and N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide are the gold standard in determining the diagnosis and prognosis of heart failure. A better understanding of the complex pathophysiological mechanisms underlying heart failure has allowed the appearance of new biomarkers, such as mid-regional pro atrial natriuretic peptide, mid-regional pro-adrenomedullin, highly sensitive troponins, soluble ST2, growth differentiation factor 15 and galectin-3, which are emerging and showing potential beyond the natriuretic peptides already established in the clinical practice.

However, more studies are needed in order to determine which way is better to integrate these biomarkers in the algorithms of diagnosis, treatment and prognostic evaluation in patients with heart failure.

Key-words: Heart failure, Biomarkers, Pathophysiology, Myocardial injury, Neurohormonal activation, Remodeling.

Introdução

A IC constitui, atualmente, um dos problemas mais graves de Saúde Pública nos países industrializados devido ao seu grande impacto clínico (morbilidade e mortalidade significativas), social e económico (elevados custos inerentes ao seu tratamento). Aproximadamente, 1-2% da população adulta destes países tem IC, com a prevalência no grupo de pessoas acima dos 70 anos a atingir mais de 10%. (1) Nos EUA, a prevalência da IC na população acima dos 20 anos é de 2.1%, esperando-se um aumento de 46% deste valor até 2030. (2) Em Portugal, os dados mais recentes apontam para uma prevalência global de 4.36%, sendo que o valor é superior se considerarmos os grupos etários mais velhos – a prevalência no grupo de pessoas acima dos 80 anos é de 16.14%. (3) A taxa de mortalidade aumenta consideravelmente a partir do momento em que surgem sinais e sintomas e, conseqüentemente, se faz o diagnóstico. A taxa de mortalidade aos 30 dias após o diagnóstico é de 10%, 1 ano após é de 30 % e a mortalidade a 5 anos situa-se entre os 40-60%. (4)

A IC é usualmente definida como uma anomalia da estrutura ou função cardíaca que condiciona uma incapacidade do coração fornecer o oxigénio a uma taxa compatível com as necessidades do metabolismo tecidual apesar de pressões normais de enchimento (ou apenas à custa de pressões de um aumento nas pressões de enchimento). (5) Clinicamente, traduz uma síndrome na qual os pacientes apresentam sinais e sintomas geralmente típicos mas por si só inespecíficos, e que resultam das alterações cardíacas morfoestruturais e funcionais, a saber: dispneia, edema dos membros inferiores, fadiga, pressão venosa jugular elevada, crepitações pulmonares e desvio esquerdo da área de impulso máximo do ápex cardíaco. (6) A inespecificidade da apresentação clínica torna o diagnóstico de IC um desafio sobretudo ao nível do diagnóstico diferencial. Para além disso, os sinais e sintomas isoladamente têm uma fraca correlação com os dados hemodinâmicos dos pacientes com IC. (7) Assim, torna-se necessário recorrer a outros meios complementares de diagnóstico para o seu correto diagnóstico.

O ecocardiograma é o meio de diagnóstico não invasivo mais útil para a avaliação da função sistólica e diastólica, espessura do miocárdio e função valvular, informação crucial na escolha do tratamento apropriado. (6) Contudo, podem existir alterações destes parâmetros ecográficos sem que exista IC, não se tendo verificado especificidade de nenhum parâmetro isoladamente com o diagnóstico de IC. (8)

A IC resulta de uma complexa interação entre diversos fatores genéticos, neuro-hormonais, inflamatórios e bioquímicos alterados que atuam e influenciam a atividade

dos miócitos, do interstício cardíaco, ou de ambos. Desta forma, a investigação dos mecanismos fisiopatológicos celulares permitiu descobrir enzimas, hormonas ou outras substâncias biológicas libertadas no *stress*/disfunção/isquemia miocárdica, que passaram a funcionar como biomarcadores, facilitando a identificação de doentes em risco, o diagnóstico de IC, a sua estratificação e a otimização terapêutica.

Para que um biomarcador seja útil na prática clínica, deve cumprir três critérios. Primeiro, deverá ser possível fazer medições seriadas precisas e exatas a um custo razoável e com tempos de execução curtos; em segundo lugar, deverá fornecer informação adicional válida que ainda não está ao dispor do clínico; e, finalmente, o valor medido deverá ser útil na decisão e otimização terapêutica. (9) Assim, um biomarcador ideal deveria fornecer informações adicionais acerca da fisiopatologia da doença, do diagnóstico, do prognóstico e estratificação do risco, de potenciais estratégias terapêuticas e sua vigilância. (10) Contudo, ainda não existe atualmente um único ou um conjunto de biomarcadores que cumpram simultaneamente todos os critérios, pelo que a procura pelo marcador ideal continua.

Apesar de ainda não haver um consenso alargado acerca da classificação de biomarcadores, existem algumas classificações propostas, que agrupam os biomarcadores pelo subjacente mecanismo fisiopatológico que lhe deu origem. Braunwald (10) dividiu os diferentes marcadores por seis categorias, adicionando uma sétima categoria que agrupava todos os biomarcadores que ainda não estavam totalmente caracterizados. Mais recentemente (11), modificou essa classificação para uma de sete categorias claramente estabelecidas – estiramento miocitário, lesão miocárdica, remodelagem da matriz extracelular, inflamação, disfunção renal, ativação neuro-hormonal e *stress* oxidativo. Também Gaggin et al. (12) criou uma classificação de biomarcadores da IC muito semelhante à de Braunwald, mas dividida em nove categorias, substituindo a categoria ativação neurohormonal de Braunwald pelas categorias SRAA, SNA e sistema arginina-vasopressina.

A utilização de alguns biomarcadores na prática clínica, como o BNP e o NT-proBNP, já está validada e integrada, ao passo que os restantes ainda estão a ser estudados a fim de determinar qual o seu potencial uso. É este último grupo que a presente dissertação se compromete a abordar.

Biomarcadores de estiramento miocárdico

- Péptidos natriuréticos

Os péptidos natriuréticos são hormonas endógenas produzidas e libertadas pelo coração em resposta à sobrecarga miocárdica e estiramento dos miócitos. (6) Vários tipos podem ser distinguidos, nomeadamente o ANP, produzido nas aurículas, o BNP, produzido nos ventrículos e o CNP.

O ANP foi o primeiro péptido natriurético a ser identificado e estudado nos pacientes com IC. (13) Atua através de vários mecanismos compensatórios desencadeados pela sobrecarga de volume auricular, como a natriurese, diurese e vasodilatação. (14) No entanto, devido à sua grande instabilidade (semivida de 2-5 minutos (15)) e outros problemas analíticos, rapidamente foi substituído pelo BNP e NT-proBNP uma vez que, graças à maior semivida apresentada por estas hormonas, são mais facilmente mensuráveis. Estes dois péptidos natriuréticos são os biomarcadores mais utilizados na IC. (11) O ANP resulta da clivagem do seu precursor, o proANP, que é mais facilmente medido através do reconhecimento da sua porção meio-regional muito mais estável – o MR-proANP. (16) Este biomarcador tem-se revelado muito útil, sendo já considerado por alguns como o terceiro biomarcador da IC. (17) Atualmente, é possível fazer medições rápidas deste biomarcador, que fornece informações diagnósticas relevantes (18, 19), especialmente nos casos em que os valores de BNP são difíceis de interpretar, uma vez que se correlaciona fortemente com a gravidade da doença. (20) Também adiciona informação prognóstica ao BNP (17) e ao NT-proBNP (20), assim como identifica indivíduos com alto risco de mortalidade a 90 dias. (17)

O CNP é um péptido natriurético que, ao contrário do ANP e do BNP, é produzido essencialmente a nível renal e endotelial (21) e em menor proporção pelas células cardíacas. (22) Além disso, no indivíduo saudável, os seus níveis plasmáticos são mais baixos do que os do ANP e BNP. (23) Apesar do conhecimento acerca do mecanismo de atuação do CNP continuar a evoluir, ele é um reconhecido vasodilatador com propriedades anti-proliferativas e anti-fibróticas. (24) Recentemente, vários estudos têm avaliado o papel na IC de um metabolito da clivagem enzimática do CNP, o NT-proCNP, que é mais facilmente mensurável do que o CNP. (25) Os resultados têm sido promissores, com a demonstração de alguma melhoria do valor prognóstico do NT-proBNP quando associado ao NT-proCNP (26) e com a descoberta de que este metabolito é um marcador independente forte em relação à evolução clínica dos

pacientes com IC com fração de ejeção preservada, mas não em relação àqueles com fração de ejeção reduzida. (27) Apesar destes resultados, são necessários mais estudos para demonstrar efetivamente o seu valor como biomarcador relevante na IC.

Existem várias limitações que condicionam a utilização destes biomarcadores natriuréticos na prática clínica. Estes marcadores não são 100% específicos de IC, podendo estar aumentados numa grande variedade de patologias cardiovasculares e não-cardiovasculares, como fibrilhação auricular, tromboembolismo pulmonar e insuficiência renal, (6) pelo que os valores deverão sempre ser interpretados no contexto da história clínica, exame físico e perante outros exames realizados no momento da observação do doente.

- **ST2**

O sST2 é um membro da família dos recetores da interleucina-1 que tem surgido como um novo biomarcador aplicado à IC, refletindo os processos inflamatórios, de fibrose e de estiramento miocárdico. (28) Comparativamente a outros biomarcadores, como os péptidos natriuréticos, possui a vantagem de a sua concentração não variar com a idade, a função renal ou com o índice de massa corporal. (29)

Apesar disso, o sST2 encontra-se aumentado em muitas outras patologias para além da IC, pelo que lhe falta a especificidade requerida para ser considerado como um marcador útil no diagnóstico da IC. O sST2 não reflete apenas a fisiopatologia do estiramento miocárdico como os péptidos natriuréticos. (28)

Em contraste com o seu valor limitado no diagnóstico, o sST2 é considerado um excelente marcador de prognóstico na IC, correlacionando-se fortemente com a gravidade da doença e piores resultados na evolução. (30-32) Estudos mostram também achados promissores na avaliação dos valores de sST2 nos indivíduos com terapêutica otimizada, nos quais a sua redução implica uma melhoria no prognóstico. (33) Até ao momento, o método de quantificação dos níveis de sST2 disponível comercialmente é o método ELISA, o que tem dificultado a sua aplicação na prática clínica. Atualmente, faz parte das recomendações da ACCF/AHA de 2013 como elemento adicional à estratificação de risco dos pacientes com IC. (34)

Assim, é possível afirmar que o sST2 é um forte marcador prognóstico, que fornece informação complementar e independente aos outros biomarcadores utilizados na IC. Parece haver alguns indicadores de que este poderá ser um marcador importante na monitorização da terapêutica dos pacientes com IC, mas ainda não há estudos que

comprovem que a seleção da terapêutica guiada pelo sST2 melhore os resultados obtidos nestes pacientes. Este poderá ser um passo determinante para que a recomendação da sua avaliação com este objetivo na prática clínica corrente possa ser uma realidade.

Marcadores de lesão miocárdica

- Troponinas

As Tn I e T, que fazem parte do aparelho responsável pela contractilidade do miócito, são peptídeos específicos de lesão miocárdica, devido a isquemia por EAM ou por outra etiologia de isquemia ou, ainda, por necrose de causa não-coronária. Níveis baixos destes biomarcadores cardíacos podem estar presentes no plasma de indivíduos saudáveis, mas a sua concentração aumenta em grande escala após necrose das células cardíacas. Apesar de as cTn T e I serem consideradas os biomarcadores *gold-standard* para o diagnóstico de EAM (35), valores elevados destes peptídeos estão presentes em quase todos os doentes com IC, quer a etiologia subjacente tenha sido a cardiopatia isquémica ou não. (36)

Recentemente, o desenvolvimento de técnicas de alta sensibilidade na quantificação das Tn mostrou diferenças significativas de performance em comparação com as técnicas tradicionais. (37) Na população em geral, vários estudos apontam para que níveis mais elevados de cTnT estejam associados a uma maior incidência futura de IC assim como a uma maior taxa de mortalidade de causas cardíacas. (37, 38) Ou seja, a medição dos níveis de cTnT na população em geral demonstrou ter valor prognóstico importante para o desenvolvimento futuro de IC. Noutro estudo, também foi verificado que as medições de cTnT e do NT-proBNP simultaneamente revelaram maior utilidade prognóstica do que qualquer um dos dois isoladamente. (39)

Em pacientes com EAM, o valor máximo de cTnT medido mostrou ser preditivo da possibilidade de desenvolver IC a curto e a médio prazo, (40, 41) o que demonstra que a quantificação de Tn permite estratificar o risco de IC nos pacientes com EAM. Adicionalmente, parece haver alguma relação entre os valores basais de cTnI obtidos após um EAM e a taxa de reinternamento. (42)

Existe também evidência muito forte de que, em pacientes com descompensação aguda da IC, os níveis de cTn estão associados à gravidade da doença, à incidência de eventos adversos e à mortalidade. (43) Tal é demonstrado pelas

recentes recomendações da ACCF/AHA, que aconselha a determinação dos valores de cTn nesta população. (34)

Nos indivíduos com IC crónica, a medição de cTn demonstrando valores persistentemente elevados ao longo de meses e anos prediz maior morbimortalidade comparativamente àqueles que têm valores normais. (44) Os níveis de cTn também demonstraram correlação forte com a gravidade da IC e com a melhoria na estratificação do risco. (45)

Resultados promissores foram obtidos num estudo com pacientes com IC com tratamento médico otimizado, que demonstrou que a evolução de cTn ao longo do tempo nesta população tem valor prognóstico de morbimortalidade (46) e que, no futuro, poderá ser utilizado como monitorização do sucesso da terapêutica.

Outros marcadores neuro-hormonais

- pro-Adrenomedulina meio-regional

A ADM é uma proteína produzida por diversos tecidos e órgãos, incluindo o coração. É um potente vasodilatador com efeitos hipotensivos, aumentando a concentração de óxido nítrico nas situações em que a produção de citocinas está aumentada. Também tem efeito inotrópico e natriurético. (47) Em pacientes com IC, a ADM está aumentada e correlaciona-se com a diminuição da FEVE, com o aumento da pressão nas artérias pulmonares e com a disfunção diastólica. (48)

Devido à sua instabilidade, é difícil a sua avaliação. No entanto, a determinação do valor plasmático da região meio-regional da pró-hormona estável, a proADM, tem sido desenvolvida e usada para explorar o seu papel na IC. (49)

No estudo BACH (17) foi avaliada a utilidade clínica do MR-proADM. Foi demonstrado que este biomarcador é um poderoso preditor da mortalidade a 90 dias após ida ao Serviço de Urgência por dispneia e, ao contrário do BNP e do NT-proBNP, é um excelente preditor da mortalidade a 14 dias. O MR-proADM também tem sido estudado na IC crónica, mostrando ser um preditor independente potente de mortalidade a longo prazo para qualquer estágio da IC. (50)

No entanto, serão necessários mais estudos antes da sua introdução na prática clínica, uma vez que ainda se sabe pouco sobre o seu comportamento à terapêutica adequada em paciente com IC (12) e sobre o seu papel em relação aos outros biomarcadores. (51)

- Copeptina

A vasopressina é uma conhecida neuro-hormona libertada pelo hipotálamo em resposta a condições de hipovolémia e osmolalidade aumentada. (52) A sua concentração nas situações de IC está aumentada, mas, à semelhança de outras hormonas, o seu perfil instável torna a sua medição plasmática impraticável. (11) A copeptina, a porção C-terminal da vasopressina, mais estável, tem surgido recentemente como um novo biomarcador nas doenças cardiovasculares, em particular na IC. (53)

Vários estudos (54-56) têm sido realizados na avaliação das potencialidades da copeptina como biomarcador da IC, sabendo-se que se tem revelado um preditor independente de mortalidade e internamento. Num outro estudo (57), a copeptina mostrou ser o preditor de mortalidade mais forte em pacientes de classe 2 e 3 da classificação da NYHA, fornecendo informação mais precisa do que o BNP e NT-proBNP.

Tem sido avaliada a utilidade prognóstica da copeptina em situações de descompensação aguda da IC, assim como a utilização desta em associação com outros biomarcadores, indicando, nas duas situações, que acrescenta valor prognóstico importante. (58, 59)

Assim, parece que o futuro da copeptina como biomarcador na IC poderá passar pela sua utilização como estratificador de risco, mais do que como marcador de diagnóstico. (52)

Marcadores de inflamação

- Proteína C-reativa de alta sensibilidade

A PCR, reagente inflamatório de fase aguda, é sintetizada nos hepatócitos em resposta a citocinas, especialmente a interleucina 6, e é parte integrante da resposta imunológica. Ela reflete processos inflamatórios e tem demonstrado ser o marcador mais adequado para a sua avaliação. (60) A inflamação é um componente de várias doenças cardiovasculares, sendo que se sabe da sua influência na IC desde que foi descrito em 1954 que os níveis plasmáticos da PCR estão aumentados nos pacientes com esta síndrome. (11) Apesar disso, o método tradicional de medição plasmática da

PCR tem uma sensibilidade baixa para a detecção de estados inflamatórios subclínicos. Um método de alta sensibilidade foi desenvolvido para a detecção desses casos. (60)

Estudos já demonstraram que o aumento da hsPCR é um preditor independente de desenvolvimento de IC na população em geral e em populações de alto risco. (61, 62) É também um preditor independente de evolução clínica adversa na IC aguda e crônica. (63, 64) Mais recentemente, foi demonstrado que o hsPCR é um preditor forte e independente de mortalidade na IC com fração de ejeção preservada. (65)

No entanto, várias limitações afetam este marcador – é inespecífico, uma vez que pode estar elevado numa enorme variedade de patologias, como EAM, infecções e outras doenças inflamatórias, (10) e ainda não se encontra bem definido um valor de referência. (60)

- **Osteoprotegerina**

A OPG é uma glicoproteína da superfamília dos recetores do TNF que tem funções pleiotrópicas endócrinas, ósseas e imunológicas. Ela tem um papel regulador na inflamação, atuando como um chamariz para o RANKL, inibindo competitivamente a ligação entre o RANKL e o RANK. Uma vez que o RANK e o RANKL são difíceis de quantificar, a OPG ganhou destaque como um indicador da atividade do eixo RANK/RANKL. (66)

A sua avaliação na IC ganhou preponderância a partir do momento em que se descobriram associações entre a patologia e aumentos na concentração plasmática destas moléculas relacionadas com o TNF. (66) Estudos *in vitro* mostraram que o eixo OPG/RANKL/RANK pode promover a degradação da matriz extracelular e a remodelagem do miocárdio com função comprometida. (67)

Os estudos mais recentes têm demonstrado valor prognóstico deste biomarcador em certas situações. Está associado com mortalidade a longo prazo e desenvolvimento de IC nos pacientes com EAM (68), assim como à mortalidade nos pacientes com IC, independentemente dos fatores de risco tradicionais. (69) No entanto, outros estudos têm tido resultados discordantes. O estudo CORONA (70) não conseguiu mostrar que a OPG fosse preditor de mortalidade nos doentes com IC crónica (apesar de ter provado que era um preditor independente de internamentos nos pacientes com IC), e, outro estudo mais recente (71), apesar de ter provado que a OPG era um preditor independente da mortalidade nos pacientes com IC com fração de ejeção preservada, não mostrou que este biomarcador adicionasse valor preditivo a outros biomarcadores, nomeadamente o hsPCR e o NT-proBNP. (72) Como tal, são necessários mais estudos

para perceber qual o papel que a OPG poderá vir a ter na abordagem dos pacientes com IC.

Marcadores de hipertrofia/fibrose

- Galectina-3

A galectina-3 é uma proteína da família das lectinas, produzida e libertada essencialmente durante a diferenciação dos monócitos e por macrófagos ativados. Está envolvida na regulação de vários processos da resposta inflamatória, assim como em várias vias pró-fibróticas. (73) Dado o conhecido papel da inflamação e fibrose na patogénese da IC, é perceptível que esta possa ser considerada um biomarcador desta doença, desempenhando uma ação essencial na remodelagem cardíaca. (74)

Devido ao facto de este biomarcador refletir um processo fisiopatológico diferente dos marcadores utilizados habitualmente na prática clínica, pela estabilidade da proteína e pelos resultados iniciais muito animadores, a galectina-3 tem sido um dos marcadores mais investigados nos últimos tempos.

Na IC aguda, vários estudos têm demonstrado a utilidade da galectina-3 na estratificação do risco. No estudo PRIDE, comparando com o NT-proBNP, a galectina-3 mostrou ser um melhor preditor de mortalidade a 60 dias. (75) Noutros estudos, a galectina-3 mostrou ser um preditor independente de mortalidade e reinternamento, sendo que o seu valor preditivo demonstrou ser mais útil nos resultados a curto prazo (76), não apenas na IC com fração de ejeção reduzida, como também na IC com fração de ejeção preservada. (77-79) No entanto, um estudo recente (80) analisou a influência da função renal da galectina-3 nos doentes com IC com fração preservada e mostrou que os níveis desta proteína estavam relacionados com a gravidade da disfunção renal, pelo que será necessário fazer correções dos valores nos pacientes com insuficiência renal. Face a estas dúvidas, é necessária mais investigação nesta população.

Na IC crónica, os estudos recentes têm mostrado que a galectina-3 constitui um marcador de prognóstico independente para a mortalidade global a longo prazo. (81) Para além disso, também está provada uma relação independente entre a galectina-3 e a remodelagem ventricular esquerda determinada por ecocardiogramas seriados. (82) Múltiplos artigos recentes têm verificado que, apesar do valor prognóstico da galectina-3 nesta população, este biomarcador perde o seu valor prognóstico quando ajustado para o NT-proBNP. (83, 84) Outros artigos referem que, mesmo ajustada para o NT-

proBNP, a galectina-3 continua a ter valor prognóstico relevante. (85) A perda de valor prognóstico nos estudos referidos foi discutida como podendo ser devido ao facto de a galectina-3 conferir informações prognósticas mais importantes em fases precoces da doença, (86) mas são necessários mais estudos. Recentemente, a galectina-3 foi considerada uma recomendação de classe IIB para avaliação do prognóstico e estratificação de risco na IC crónica e aguda nas recomendações da ACCF/AHA (34) e, numa meta-análise recente, valores elevados de galectina-3 foram capazes de prever mortalidade cardiovascular e mortalidade global nos pacientes com IC, mesmo depois de ajustar os valores para os outros fatores de risco bem estabelecidos. (87)

A galectina-3 também tem sido estudada como potencial marcador preditor de IC em pacientes de alto e baixo risco para a doença. Os resultados têm sido exatamente nesse sentido, (88, 89) pelo que o seu valor como método de rastreio para a IC é cada vez mais uma evidência.

Apesar disto, o papel da galectina-3 como auxiliador de diagnóstico ou marcador de terapêutica ainda não está definido pelos poucos estudos existentes.

Marcadores de apoptose

- Fator de diferenciação de crescimento 15

O GDF-15, um membro da superfamília dos fatores de diferenciação do crescimento β , tem emergido como um biomarcador cardiovascular promissor. (90) Nos indivíduos saudáveis, o GDF-15 é expresso a níveis muito baixos em todos os órgãos, exceto pela placenta. Em situações patológicas associadas a inflamação, lesão tecidual e remodelagem, os níveis plasmáticos de GDF-15 aumentam. (90) Assim, na IC existe um aumento desta citocina em resposta ao *stress* oxidativo, estimulação pela angiotensina II e outras citocinas pró-inflamatórias, isquemia e estiramento mecânico dos miócitos. (91) O GDF-15 tem proeminentes ações antiapoptóticas, antihipertróficas e anti-inflamatórias nas doenças cardiovasculares, pelo que se pensa que ele atua como elemento de contra-regulação nesses fenómenos. (91) Contudo, este não é um biomarcador 100% específico da IC, uma vez que também é produzido em resposta a estes mesmos processos, mas em outros órgãos. (90)

Em grupos populacionais de alto risco para IC, nomeadamente nos indivíduos pós-EAM, o GDF-15 está associado a um risco aumentado de desenvolvimento de remodelagem ventricular e evolução para IC. (92) Esta informação prognóstica foi

independente de outros fatores de risco, função renal, BNP e PCR. Na população geral, o Framingham Heart Study mostrou que os níveis de GDF-15 estavam associados a um futuro risco de um primeiro evento de IC. (93)

Nos indivíduos com IC, o GDF-15 está associado a mortalidade cardiovascular e global, assim como a novos eventos agudos de IC, independentemente de outros fatores de risco ou biomarcadores. (94) Também se encontra provado, na maioria dos estudos, que o GDF-15 fornece informação prognóstica adicional a outros biomarcadores (94, 95), embora haja exceções. (96) O GDF-15 também é prognóstico na IC direita aguda ou crônica, nomeadamente naquela causada por tromboembolismo pulmonar. (97)

O seu papel na monitorização e otimização na terapêutica não está definido, pelo que são necessários mais estudos.

Marcadores de disfunção renal

- Cistatina-C

A cistatina-C é um inibidor da proteínase da cisteína produzida por todas as células. (98) É filtrada livremente no glomérulo e reabsorvida, mas não segregada, nos túbulos renais. Devido à sua menor semivida em comparação com a creatinina, a cistatina-C é utilizada para a identificação de lesão renal aguda precoce. (99)

Este biomarcador tem demonstrado ser também útil na IC aguda e crônica. A cistatina-C aparenta ser um bom marcador para identificar insuficiência renal aguda em pacientes internados por IC aguda, podendo prever o desenvolvimento de síndrome cardiorenal do tipo 1, condicionando pior prognóstico. (100) Outro estudo também revelou que os níveis plasmáticos de cistatina-C são um marcador forte e independente para o desenvolvimento da síndrome cardiorenal e para a mortalidade nos pacientes com IC aguda. (100) Num estudo recente, a associação da taxa de filtração glomerular calculada a partir dos valores de cistatina-C com o biomarcador NT-proBNP foi melhor preditor de evolução clínica adversa e demonstrou valor prognóstico adicional aos outros fatores de risco já estabelecidos. (101) No entanto, o agravamento da função renal avaliada pela cistatina-C não foi preditor de eventos adversos na IC aguda. (98) Em pacientes com IC crônica, os níveis de cistatina-C evidenciaram correlação com a disfunção ventricular e foram propostos como fator de estimativa do prognóstico. (102)

- **Lipocalina associada à gelatinase neutrofílica**

O NGAL é uma proteína da superfamília das lipocalinas, originalmente isolada de neutrófilos humanos. É totalmente filtrada nos glomérulos e reabsorvida nos túbulos renais. (103) A demonstração da sua grande elevação plasmática e urinária na insuficiência renal está bem comprovada. (103) Enquanto biomarcador de insuficiência renal, foi equiparado às troponinas cardíacas, apesar de não ser específico do rim e poder ser produzido por outros tecidos em processos inflamatórios, como a IC. (104)

Efetivamente, o NGAL tem sido estudado como biomarcador em pacientes com IC. Naqueles com IC aguda, o aumento sérico de NGAL está associado a maior probabilidade de desenvolvimento de SCR1 bem como ao agravamento da função renal. (105, 106) Pelo contrário, a sua quantificação na urina não parece ter o mesmo valor preditivo positivo. (107) Já no que concerne à IC crónica, um estudo recente (108) evidenciou que os níveis plasmáticos do NGAL são capazes de prever a mortalidade, independentemente da presença de insuficiência renal, sendo um preditor mais forte do que a taxa de filtração glomerular e a cistatina-C.

Curiosamente, um estudo (109) também demonstrou que os níveis elevados de NGAL em pacientes com IC estavam associados a depressão, independentemente da gravidade da doença.

Red Cell Distribution Width

O RDW é um parâmetro avaliado por rotina nos testes hematológicos usado para medir a variação de tamanho dos eritrócitos circulantes, isto é, funciona como índice de anisocitose. (110) É essencialmente utilizado para diferenciar a etiologia de certas anemias, como a talassemia e a anemia megaloblástica, assim como a anemia provocada por deficiência de ferro. (111) Recentemente, tem sido investigado o significado clínico deste índice noutras doenças, tais como a IC.

Os estudos têm verificado que um RDW aumentado em pacientes com IC está correlacionado com piores resultados a curto e a longo prazo, independentemente do valor da hemoglobina, sendo mesmo um fator prognóstico mais relevante do que a anemia. (110, 112) Um outro estudo (113) mostrou que o RDW fornecia informação prognóstica ao NT-proBNP na IC aguda. Uma meta-análise recente veio validar estes dados. (111)

Conclusão

A investigação científica na área dos biomarcadores aplicados ao diagnóstico, prognóstico e otimização da terapêutica está a permitir uma verdadeira mudança no paradigma na abordagem aos doentes com IC.

Após a descrição pormenorizada desenvolvida na presente dissertação, é possível concluir que os mais recentes avanços nesta área têm sido dedicados ao prognóstico e estratificação de risco dos pacientes com IC, sendo que não está comprovadamente identificado nenhum biomarcador com utilidade diagnóstica, para além daqueles já utilizados atualmente na prática clínica.

Os vários biomarcadores encontram-se em diferentes fases do seu estudo acerca da sua aplicabilidade como preditores da evolução clínica. Alguns encontram-se numa fase de investigação aplicada às suas potencialidades, outros estão numa fase de reconhecimento da sua utilidade clínica e outros, ainda, estão a ser progressivamente implementados na abordagem ao doente como complemento dos biomarcadores utilizados atualmente.

De todos os vários biomarcadores referenciados, há três que se destacam pela sua evidência, entretanto, estabelecida: o sST2, a cTn e a galectina-3, e que contribui para a sua inclusão nas últimas orientações da ACCF/AHA. A cTn é um biomarcador com indicação Classe IA em situações de IC descompensada. Já o sST2 e a galectina-3 são biomarcadores com indicação Classe IIB na capacidade de fornecerem informação prognóstica em situações de IC aguda ou crónica.

Os restantes, apesar de já apresentarem resultados estabelecidos ou promissores, por diversas razões (poucos resultados com valor estatisticamente significativo, pouca especificidade para a doença, dificuldade em estabelecer valores de referência, incongruência de resultados) não estão indicados na avaliação do doente com IC.

No tocante à terapêutica, ainda não existe nenhum marcador estabelecido pelo qual o clínico possa otimizar a abordagem farmacológica. Os resultados mais promissores têm sido obtidos no sST2, mas são necessários mais estudos.

Atualmente, nesta área tão preponderante da saúde dos países desenvolvidos, avanços significativos surgem com uma regularidade quase diária, pelo que o conhecimento está constantemente a mudar. O futuro passará, necessariamente, pela pesquisa e validação de novos marcadores que permitam um diagnóstico precoce da IC ou que tenham um papel na otimização da terapêutica. É, por isso, necessário que os clínicos, desde a Medicina Geral e Familiar à Cardiologia, se mantenham

constantemente atualizados de maneira a permitir o maior benefício possível a todos os pacientes com IC.

Referências bibliográficas

1. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007;93:1137-46.
2. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, Bluemke DA, Butler J, Fonarow GC, Ikonomidis JS, Khavjou O, Konstam MA, Maddox TM, Nichol G, Pham M, Piña IL, Trogon JG. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail*. 2013;6:606–619. *Circulation Heart Failure*. 2013;6:606-19.
3. Ceia M, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, de Sousa A, Gouveia-Oliveira A. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *European Journal of Heart Failure*. 2002;4:531-9.
4. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KKL, Murabito JM, Vasan RS. Long-Term Trends in the Incidence of and Survival with Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2002;347:1397-402.
5. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Stromberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *European Journal of Heart Failure*. 2008;10:933-89.
6. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip GYH, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwitler J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Journal of Heart Failure*. 2012;33:1787-847.
7. Rohde LE, Beck-da-Silva L, Goldraich L, Graziotin TC, Palombini DV, Polanczyk CA, Clausell N. Reliability and prognostic value of traditional signs and symptoms in outpatients with congestive heart failure. *Canadian Journal of Cardiology*. 2004;20:697-702.
8. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW. Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009;119:e391-e479.
9. Morrow DA, de Lemos JA. Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation*. 2007;115:949-52.
10. Braunwald E. Biomarkers in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2008;358:2148-59.

11. Braunwald E. Heart Failure. *JACC: Heart Failure*. 2013;1:1-20.
12. Gaggin HK, Januzzi Jr JL. Biomarkers and diagnostics in heart failure. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2013;1832:2442-50.
13. Burnett JC Jr, Kao PC, Hu DC, et al. Atrial natriuretic peptide elevation in congestive heart failure in the human. *Science*. 1986;231:1145-7.
14. Cody RJ, Atlas SA, Laragh JH, Kubo SH, Covit AB, Ryman KS, Shaknovich A, Pondolfino K, Clark M, Camargo MJ, et al. Atrial natriuretic factor in normal subjects and heart failure patients. Plasma levels and renal, hormonal, and hemodynamic responses to peptide infusion. *The Journal of Clinical Investigation*. 1986;78:1362-74.
15. Rosenzweig A, Seidman CE. Atrial natriuretic factor and related peptide hormones. *Annual Review of Biochemistry*. 1991;60:229-55.
16. Morgenthaler NG, Struck J, Thomas B, Bergmann A. Immunoluminometric assay for the midregion of pro-atrial natriuretic peptide in human plasma. *Clinical Chemistry*. 2004;50:234-6.
17. Maisel A, Mueller C, Nowak R, et al. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2062–76. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55:2062-76.
18. Serondea MF, Gayat E, Logeart D, Lassus J, Laribi S, Boukef R, Sibellas F, Launay JM, Manivet P, Sadoune M, Nourira S, Solal AC, Mebazaa A. Comparison of the diagnostic and prognostic values of B-type and atrial-type natriuretic peptides in acute heart failure. *International Journal of Cardiology*. 2013;168:3404-11.
19. Hu Z, Han Z, Huang Y, Sun Y, Li B, Deng A. Diagnostic power of the mid-regional pro-atrial natriuretic peptide for heart failure patients with dyspnea: a meta-analysis. *Clinical Biochemistry*. 2012;45:1634-9.
20. von Haehling S, Jankowska EA, Morgenthaler NG, Vassanelli C, Zanolla L, Rozentryt P, Filippatos GS, Doehner W, Koehler F, Papassotiriou J, Kremastinos DT, Banasiak W, Struck J, Ponikowski P, Bergmann A, Anker SD. Comparison of Midregional Pro-Atrial Natriuretic Peptide With N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Predicting Survival in Patients With Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50:1973-80.
21. Mattingly MT, Brandt RR, Heublein DM, Wei CM, Nir A, Burnett Jr JC. Presence of C-type natriuretic peptide in human kidney and urine. *Kidney International*. 1994;46:744-7.
22. Vollmar AM, Gerbes AL, Nemer M, Schulz R. Detection of C-type natriuretic peptide (CNP) transcript in the rat heart and immune organs. *Endocrinology*. 1993;132:1872-4.
23. Scotland RS, Ahluwalia A, Hobbs AJ. C-type natriuretic peptide in vascular physiology and disease. *Pharmacology & Therapeutics*. 2005;105:85-93.
24. Horio T, Tokudome T, Maki T, et al. Gene expression, secretion, and autocrine action of C-type natriuretic peptide in cultured adult rat cardiac fibroblasts. *Endocrinology*. 2003;144:2279-84.
25. Prickett TC, Yandle TG, Nicholls MG, Espiner EA, Richards AM. Identification of amino-terminal pro-C-type natriuretic peptide in human plasma. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2001;286:513-7.

26. Zakeri R, Sangaralingham SJ, Sandberg SM, Heublein DM, Scott CG, Burnett JC Jr. Urinary C-type natriuretic peptide: a new heart failure biomarker. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;1:170-7.
27. Lok DJ, Klip IT, Voors AA, Lok SI, Bruggink-André de la Porte PW, Hillege HL, Jaarsma T, van Veldhuisen DJ, van der Meer P. Prognostic value of N-terminal pro C-type natriuretic peptide in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2014;16:958-66.
28. Dieplinger B, Mueller T. Soluble ST2 in heart failure. *Clinica Chimica Acta*. 2015;443:57-70.
29. Dieplinger B, Januzzi Jr JL, Steinmair M, Gabriel C, Poelz W, Haltmayer M, Mueller T. Analytical and clinical evaluation of a novel high-sensitivity assay for measurement of soluble ST2 in human plasma—the Presage ST2 assay. *Clinica Chimica Acta*. 2009;409:33-40.
30. Januzzi Jr JL, Peacock WF, Maisel AS, et al. Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: results from the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50:607-13.
31. Bayes-Genis A, Pascual-Figal D, Januzzi JL, et al. . Soluble ST2 monitoring provides additional risk stratification for outpatients with decompensated heart failure. *Revista Española de Cardiología*. 2010;63:1171-8.
32. Lassus J, Gayat E, Mueller C, et al. . Incremental value of biomarkers to clinical variables for mortality prediction in acutely decompensated heart failure: the Multinational Observational Cohort on Acute Heart Failure (MOCA) study. *International Journal of Cardiology*. 2013;168:2186-94.
33. Breidthardt T, Balmelli C, Twerenbold R, et al. . Heart failure therapy-induced early ST2 changes may offer long-term therapy guidance. *J Card Fail* 2013;19:821-8. *Journal of Cardiac Failure*. 2013;19:821-8.
34. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128:240-327.
35. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Third universal definition of myocardial infarction. *Nature Reviews Cardiology*. 2012;9:620-33.
36. Januzzi Jr. JL, Filippatos G, Nieminen M, Gheorghiade M. Troponin elevation in patients with heart failure: on behalf of the third Universal Definition of Myocardial Infarction Global Task Force: Heart Failure Section. *European Heart Journal*. 2012;33:2265-71.
37. de Lemos JA, Drazner MH, Omland T, Ayers CR, Khera A, Rohatgi A, et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *JAMA*. 2010;304:3503-2512.
38. deFilippi CR, de Lemos JA, Christenson RH, Gottdiener JS, Kop WJ, Zhan M, et al. Association of serial measures of cardiac troponin T using a sensitive assay with incident heart failure and cardiovascular mortality in older adults. *JAMA*. 2010;304:2494-505.

39. Agarwal SK, Chambless SE, Ballantyne CM, Astor B, Bertoni AG, Chang PP, et al. Prediction of incident heart failure in general practice: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 2012;5:422-9.
40. Gerber Y, Jaffe AS, Weston SA, Jiang R, Roger VL. Prognostic value of cardiac troponin T after myocardial infarction: a contemporary community experience. *Mayo Clinic Proceedings*. 2012;87:247-54.
41. Jolly SS, Shenkman H, Brieger D, Fox KA, Yan AT, Eagle KA, et al. Quantitative troponin and death, cardiogenic shock, cardiac arrest and new heart failure in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (NSTEMI ACS): insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Heart*. 2011;97:197-202.
42. White HD, Tonkin A, Simes J, Stewart R, Mann K, Thompson P, et al. Association of contemporary sensitive troponin I levels at baseline and change at 1 year with long-term coronary events following myocardial infarction or unstable angina: results from the LIPID Study (Long-Term Intervention With Pravastatin in Ischaemic Disease). *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63:345-54.
43. Peacock WF, De Marco T, Fonarow GC, Diercks D, Wynne J, Apple FS, et al. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2008;358:2117-26.
44. Masson S, Anand I, Favero C, Barlera S, Vago T, Bertocchi F, et al. Serial measurement of cardiac troponin T using a highly sensitive assay in patients with chronic heart failure: data from 2 large randomized clinical trials. *Circulation*. 2012;125:280-8.
45. Miller WL, Hartman KA, Burritt MF, Grill DE, Jaffe AS. Profiles of serial changes in cardiac troponin T concentrations and outcome in ambulatory patients with chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54:1715-21.
46. Ishii J, Cui W, Kitagawa F, Kuno T, Nakamura Y, Naruse H, et al. Prognostic value of combination of cardiac troponin T and B-type natriuretic peptide after initiation of treatment in patients with chronic heart failure. *Clinical Chemistry*. 2003;49:2020-6.
47. Kitamura K. Adrenomedullin and related peptides. *Nihon Yakurigaku Zasshi*. 1998;112:137-46.
48. Nishikimi T, Saito Y, Kitamura K, Ishimitsu T, Eto T, Kangawa K, Matsuo H, Omae T, Matsuoka H. Increased plasma levels of adrenomedullin in patients with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995;26:1424-31.
49. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. . Measurement of midregional proadrenomedullin in plasma with an immunoluminometric assay. *Clinical Chemistry*. 2005;51:1823-9.
50. Xue Y, Taub P, Iqbal N, Fard A, Clopton P, Maisel A. Mid-region proadrenomedullin adds predictive value to clinical predictors and Framingham risk score for long-term mortality in stable outpatients with heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2013;15:1343-9.
51. van Kimmenade RRJ, Januzzi Jr J. Emerging Biomarkers in Heart Failure. *Clinical Chemistry*. 2012;58:127-38.
52. Yalta K, Yalta T, Sivri N, Yetkin E. Copeptin and cardiovascular disease: a review of a novel neurohormone. *International Journal of Cardiology*. 2013;167:1750-9.
53. Voors AA, von Haehling S, Anker SD, et al. ., 2009;30(10):1187–94 *EHJ*. C-terminal proavopressin (copeptin) is a strong prognostic marker in patients with heart failure after an acute myocardial infarction: results from the OPTIMAAL study. *European Heart Journal*. 2009;30:1187-94.

54. Stoiser B, Mortl D, Hülsmann M, et al. Copeptin, a fragment of the vasopressin precursor, as a novel predictor of outcome in heart failure. *European Journal of Clinical Investigation*. 2006;36:771-8.
55. Balling L, Kistorp C, Schou M, Egstrup M, Gustafsson I, Goetze JP, Hildebrandt P, Gustafsson F. Plasma Copeptin Levels and Prediction of Outcome in Heart Failure Outpatients: Relation to Hyponatremia and Loop Diuretic Doses. *Journal of Cardiac Failure*. 2012;18:351-8.
56. Pozsonyi Z, Forhecz Z, Gombos T, Karádi I, Jánoskúti L, Prohászka Z. Copeptin (C-terminal pro Arginine-Vasopressin) is an Independent Long-Term Prognostic Marker in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Heart, Lung and Circulation*. 2015;24:359-67.
57. Neuhold S, Huelsmann M, Strunk G, et al. Comparison of copeptin, B-type natriuretic peptide, and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with chronic heart failure: prediction of death at different stages of the disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52:266-72.
58. Masson S, Latini R, Carbonieri E, et al. The predictive value of stable precursor fragments of vasoactive peptides in patients with chronic heart failure: data from the GISSI-heart failure (GISSI-HF) trial. *European Journal of Heart Failure*. 2010;12:338-47.
59. Gegenhuber A, Struck J, Dieplinger B, et al. *J Card Fail* 2007;13(1):42–9. Comparative evaluation of B-type natriuretic peptide, mid-regional pro-A-type natriuretic peptide, mid-regional pro-adrenomedullin, and Copeptin to predict 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2007;13:42-9.
60. Araújo JP, Lourenço P, Azevedo A, Friões F, Rocha-Gonçalves F, Ferreira A, Bettencourt P. Prognostic value of high-sensitivity C-reactive protein in heart failure: a systematic review. *Journal of Cardiac Failure*. 2009;15:256-66.
61. Kardys I, Knetsch AM, Bleumink GS, et al. C-reactive protein and risk of heart failure. The Rotterdam Study. *American Heart Journal*. 2006;152:514-20.
62. Kavsak PA, MacRae AR, Newman AM, et al. Elevated C-reactive protein in acute coronary syndrome presentation is an independent predictor of long-term mortality and heart failure. *Clinical Biochemistry*. 2007;40:326-9.
63. Villacorta H, Masetto AC, Mesquita ET. C-reactive protein: an inflammatory marker with prognostic value in patients with decompensated heart failure. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2007;88:585-9.
64. Yin WH, Chen JW, Jen HL, et al. Independent prognostic value of elevated high sensitivity C-reactive protein in chronic heart failure. *American Heart Journal*. 2004;147:931-8.
65. Koller L, Kleber M, Goliasch G, Sulzgruber P, Scharnagl H, Silbernagel G, Grammer T, Delgado G, Tomaschitz A, Pilz S, März W, Niessner A. C-reactive protein predicts mortality in patients referred for coronary angiography and symptoms of heart failure with preserved ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2014;16:758-66.
66. Ueland T, Yndestad A, Oie E, et al. Dysregulated osteoprotegerin/RANK ligand/RANK axis in clinical and experimental heart failure. *Circulation*. 2005;111:2461-8.
67. Halapas A, Zacharoulis A, Theocharis S, et al. Serum levels of the osteoprotegerin, receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, metalloproteinase-1 (MMP-1) and tissue inhibitors of MMP-1 levels are increased in men 6 months after

acute myocardial infarction. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2008;46:510-6.

68. Omland T, Ueland T, Jansson AM, et al. Circulating osteoprotegerin levels and long-term prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51:627-33.

69. Roysland R, Masson S, Omland T, et al. Prognostic value of osteoprotegerin in chronic heart failure: The GISSI-HF trial. *American Heart Journal*. 2010;160:286-93.

70. Ueland T, Dahl CP, Kjekshus J, Hulthe J, Böhm M, Mach F, Goudev A, Lindberg M, Wikstrand J, Aukrust P, Gullestad L. Osteoprotegerin predicts progression of chronic heart failure: results from CORONA. *Circulation Heart Failure*. 2011;4:145-52.

71. Aramburu-Bodas O, García-Casado B, Salamanca-Bautista P, Guisado-Espartero ME, Arias-Jiménez JL, Barco-Sánchez A, Santamaría-González JC, Formiga F, Montero-Pérez-Barquero M, Manzano L. Relationship between osteoprotegerin and mortality in decompensated heart failure with preserved ejection fraction. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2014:Epub ahead of print.

72. Aramburu-Bodas O, García-Casado B, Salamanca-Bautista P, Guisado-Espartero ME, Arias-Jiménez JL, Barco-Sánchez A, Santamaría-González JC, Formiga F, Montero-Pérez-Barquero M, Manzano L. Relationship between osteoprotegerin and mortality in decompensated heart failure with preserved ejection fraction. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2014.

73. Sharma UC, Pokharel S, van Brakel TJ, van Berlo JH, Cleutjens JP, Schroen B, Andre S, Crijns HJ, Gabius HJ, Maessen J, Pinto YM. . *Circulation*2004;110:3121–3128. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation*. 2004;110:3121-8.

74. Shah RV, Chen-Tournoux AA, Picard MH, et al. Galectin-3, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acutely decompensated heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2010;12:826-32.

75. van Kimmenade RR, Januzzi Jr. J, Ellinor PT, Sharma UC, Bakker JA, Low AF, et al. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48:1217-24.

76. Fermann GJ, Lindsell C, Storrow AB, Hart K, Sperling M, Roll S, et al. Galectin 3 complements BNP in risk stratification in acute heart failure. *Biomarkers*. 2012;17:706-13.

77. 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. *Annals of Medicine*. 2011;43:60-8.

78. de Boer RA, Edelmann F, Cohen-Solal A, Mamas MA, Maisel A, Pieske B. Galectin-3 in heart failure with preserved ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2013;15:1095-101.

79. Edelmann F, Holzendorf V, Wachter R, Nolte K, Clerico A, et al. Galectin-3 in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results from the Aldo-DHF trial. *European Journal of Heart Failure*. 2015;17:214-33.

80. Ezzeddine OF, Haines P, Stevens S, Nativi-Nicolau J, Felker GM, Borlaug BA, Chen HH, Tracy RP, Braunwald E, Redfield MM. Galectin-3 in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A RELAX Trial Substudy (Phosphodiesterase-5 Inhibition

to Improve Clinical Status and Exercise Capacity in Diastolic Heart Failure). *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;3:245-52.

81. Lok DJ, Van Der Meer P, de la Porte PW, Lipsic E, Van Wijngaarden J, Hillege HL, et al. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study. *Clinical Research in Cardiology*. 2010;99:323-8.

82. Lok DJ, Lok SI, Bruggink-Andre de la Porte PW, Badings E, Lipsic E, van Wijngaarden J, et al. Galectin-3 is an independent marker for ventricular remodeling and mortality in patients with chronic heart failure. *Clinical Research in Cardiology*. 2013;102:103-10.

83. Felker GM, Fiuzat M, Shaw LK, Clare R, Whellan DJ, Bettari L, et al. Galectin-3 in ambulatory patients with heart failure: results from the HF-ACTION study. *Circulation Heart Failure*. 2012;5:72-80.

84. Gullestad L, Ueland T, Kjekshus J, Nymo SH, Hulthe J, Muntendam P, et al. . The predictive value of galectin-3 for mortality and cardiovascular events in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA). *American Heart Journal*. 2012;164:878-83.

85. Anand IS, Rector TS, Kuskowski M, Adourian A, Muntendam P, Cohn JN. . Baseline and serial measurements of galectin-3 in patients with heart failure: relationship to prognosis and effect of treatment with valsartan in the Val-HeFT. *European Journal of Heart Failure*. 2013;15:511-8.

86. Bayes-Genis A, de Antonio M, Vila J, Penafiel J, Galan A, Barallat J, et al. . Head-to-head comparison of 2 myocardial fibrosis biomarkers for long-term heart failure risk stratification: ST2 versus galectin-3. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(63):158-66.

87. Chen A, How W, Zhang Y, Chen Y, He B. Prognostic value of serum galectin-3 in patients with heart failure: A meta-analysis. *International Journal of Cardiology*. 2015;182:168-70.

88. Ho JE, Liu C, Lyass A, Courchesne P, Pencina MJ, Vasan RS, et al. Galectin-3, a marker of cardiac fibrosis, predicts incident heart failure in the community. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60:1249-56.

89. Brouwers FP, van Gilst WH, Damman K, van den Berg M, Gansevoort RT, Bakker SJ, et al. Clinical risk stratification optimizes value of biomarkers to predict new onset heart failure in a community-based cohort. *Circulation Heart Failure*. 2014;7:723-31.

90. Wollert KC, Kempf T. Growth differentiation factor 15 in heart failure: an update. *Current Heart Failure Reports*. 2012;9:337-45.

91. Kempf T EM, Strelau J, et al. The transforming growth factor- β superfamily member growth-differentiation factor-15 protects the heart from ischemia/reperfusion injury. *Circulation Research*. 2006;98:351-60.

92. Bonaca MP, Morrow DA, Braunwald E, et al. . Growth differentiation factor-15 and risk of recurrent events in patients stabilized after acute coronary syndrome: observations from PROVE ITTIMI 22. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 2011;31:203-10.

93. Wang TJ, Wollert KC, Larson MG, et al. Prognostic utility of novel biomarkers of cardiovascular stress: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2012;126:1596-604.

- 94.** Anand IS, Kempf T, Rector TS, et al. Serial measurement of growth-differentiation factor-15 in heart failure: relation to disease severity and prognosis in the Valsartan Heart Failure Trial. *Circulation*. 2010;122:1387-95.
- 95.** Foley PW, Stegeman B, Ng K, et al. . Growth differentiation factor-15 predicts mortality and morbidity after cardiac resynchronization therapy. *European Heart Journal*. 2009;30:2749-57.
- 96.** Gaggin HK, Szymonifka J, Bhardwaj A, Belcher A, De Berardinis B, Motiwala S, Wang TJ, Januzzi JL Jr. Head-to-head comparison of serial soluble ST2, growth differentiation factor-15, and highly-sensitive troponin T measurements in patients with chronic heart failure. *JACC: Heart Failure*. 2014;2:65-72.
- 97.** Lankeit M, Kempf T, Dellas C, et al. Growth differentiation factor-15 for prognostic assessment of patients with acute pulmonary embolism. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2008;177:1018-25.
- 98.** Tang WH, Dupont M, Hernandez AF, Voors AA, Hsu AP, Felker GM, Butler J, Metra M, Anker SD, Troughton RW, Gottlieb SS, McMurray JJ, Armstrong PW, Massie BM, Califf RM, O'Connor CM, Starling RC. Comparative assessment of short-term adverse events in acute heart failure with cystatin C and other estimates of renal function: results from the ASCEND-HF trial. *JACC: Heart Failure*. 2015;3:40-9.
- 99.** Shlipak MG, Mattes MD, Peralta CA. . Update on cystatin C: incorporation into clinical practice. *American Journal of Kidney Diseases*. 2013;62:595-603.
- 100.** Lassus JPE, Nieminen MS, Peuhkurinen K, et al. Markers of renal function and acute kidney injury in acute heart failure: definitions and impact on outcomes of the cardiorenal syndrome. *European Heart Journal*. 2010;31:2791-8.
- 101.** Flores-Blanco PJ, Manzano-Fernández S, Pérez-Calvo JI, Pastor-Pérez FJ, Ruiz-Ruiz FJ, Carrasco-Sánchez FJ, Morales-Rull JL, Pascual-Figal D, Galisteo-Almeda L, Januzzi JL. Cystatin C-based CKD-EPI Equations and N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide for Predicting Outcomes in Acutely Decompensated Heart Failure. *Clinical Cardiology*. 2015;38:103-13.
- 102.** Tang WHW, Van Lente F, Shrestha K, et al. . Impact of myocardial function on cystatin C measurements in chronic systolic heart failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2008;14:394-9.
- 103.** Bouquegneau A, Krzesinski JM, Delanaye P, Cavalier E. Biomarkers and physiopathology in the cardiorenal syndrome. *Clinica Chimica Acta*. 2015;443:100-7.
- 104.** Devarajan P. Review: neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a troponin-like biomarker for human acute kidney injury. *Nephrology (Carlton)*. 2010;15:419-28.
- 105.** Alvelos M, Pimentel R, Pinho E, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the diagnosis of type 1 cardio-renal syndrome in the general ward. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2011;6:476-81.
- 106.** Aghel A, Shrestha K, Mullens W, Borowski A, Tang WHW. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in predicting worsening renal function in acute decompensated heart failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2010;16:49-54.
- 107.** Verbrugge FH, Dupont M, Shao Z, et al. Novel urinary biomarkers in detecting acute kidney injury, persistent renal impairment, and all-cause mortality following decongestive therapy in acute decompensated heart failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2013;19:621-8.
- 108.** van Deursen VM, Damman K, Voors AA, van der Wal MH, Jaarsma T, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Prognostic value of plasma neutrophil gelatinase-associated

lipocalin for mortality in patients with heart failure. *Circulation Heart Failure*. 2013;7:35-42.

109. Naudé PJ, Mommersteeg PM, Zijlstra WP, Gouweleeuw L, Kupper N, Eisel UL, Kop WJ, Schoemaker RG. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and depression in patients with chronic heart failure. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2014;38:59-65.

110. Tseliou E, Terrovitis JV, Kaldara EE, Ntalianis AS, Repasos E, Katsaros L, Margari ZJ, Matsouka C, Toumanidis S, Nanas SN, Nanas JN. Red blood cell distribution width is a significant prognostic marker in advanced heart failure, independent of hemoglobin levels. *Hellenic Journal of Cardiology*. 2014;55:457-61.

111. Huang Y-L, Hu Z-D, Liu S-J, Sun Y, Qin Q, et al. . Prognostic Value of Red Blood Cell Distribution Width for Patients with Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *PLoS ONE*. 2014;9:e104861.

112. Dai Y, Konishi H, Takagi A, Miyauchi K, Daida H. Red cell distribution width predicts short- and long-term outcomes of acute congestive heart failure more effectively than hemoglobin. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2014;8:600-6.

113. He W, Jia J, Chen J, Qin S, Tao H, Kong Q, Xue Q, Zhang D. Comparison of prognostic value of red cell distribution width and NT-proBNP for short-term clinical outcomes in acute heart failure patients. *International Heart Journal*. 2014;55:58-64.