



COMENTÁRIO EDITORIAL

Biomarcadores cardíacos: na senda da remodelagem reversa?



Cardiac biomarkers: on the track of reverse remodeling?

Fátima Franco

Unidade de Tratamento de Insuficiência Cardíaca Avançada – UTICA, Serviço de Cardiologia A, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

Disponível na Internet a 16 de outubro de 2017

A insuficiência cardíaca nos seus diferentes fenótipos é uma síndrome clínica com prevalência crescente e está associada a significativa morbilidade e mortalidade, bem como elevada taxa de readmissões hospitalares com enorme sobrecarga económica e assistencial do sistema nacional de saúde¹. A incidência desta síndrome está fortemente correlacionada com a idade, estimando-se que seja de cerca de 1% aos 65 anos, aumentando para cerca de 20% a partir dos 80 anos. É expectável que a sua incidência e prevalência continue a aumentar devido ao envelhecimento da população, à diminuição da mortalidade na fase aguda da doença coronária, ao aumento da prevalência de fatores predisponentes (diabetes *mellitus*, HTA, obesidade) e à disponibilidade de fármacos eficazes no prolongamento da vida dos doentes crónicos².

Nos últimos 30 anos assistimos a uma enorme evolução na terapêutica da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. A terapêutica médica dirigida ao bloqueio neuro-hormonal, os dispositivos médicos (nomeadamente CRT e CDI) e a assistência ventricular reescreveram a história natu-

ral desta síndrome e num número significativo de doentes (sobretudo numa fase inicial da doença) podemos assistir à reversão, pelo menos parcial, da remodelagem ventricular.

O conceito do coração como órgão endócrino surgiu com a descoberta do peptídeo natriurético auricular (ANP) por Bold et al., em 1981³. A esta primeira descoberta seguiu-se a descoberta do peptídeo natriurético de tipo B e, posteriormente, outras moléculas foram sendo identificadas como potenciais marcadores na insuficiência cardíaca. Atualmente, os biomarcadores têm um papel bem estabelecido no diagnóstico, estratificação e avaliação prognóstica na insuficiência cardíaca^{4,5}. Têm tido também um papel importante na clarificação da fisiopatologia e biologia desta síndrome⁶. Já na monitorização da progressão da doença e resposta à terapêutica, a evidência é mais escassa, não sendo ainda uma intervenção bem estabelecida. Desde que os biomarcadores começaram a ser utilizados na insuficiência cardíaca que a ideia da terapêutica individualizada e guiada pelos peptídeos natriuréticos tem sido um objetivo, mas a investigação até ao momento ainda não permitiu validar este conceito⁷.

Atualmente, e numa forma muito generalista, podemos classificar os biomarcadores em diferentes categorias⁸: 1) stresse e/ou lesão miocárdica; 2) ativação neuro-hormonal; 3) remodelagem cardíaca; 4) comorbilidades, o que nos per-

DOI do artigo original: <http://dx.doi.org/10.1016/j.repc.2017.02.015>

Correio eletrónico: fatimafrancosilva@gmail.com

<http://dx.doi.org/10.1016/j.repc.2017.09.003>

0870-2551/© 2017 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos os direitos reservados.

mite monitorizar diferentes etapas da doença. Além dos peptídeos natriuréticos e troponinas (biomarcadores que avaliam stresse e/ou lesão miocárdica) já bem conhecidos na prática clínica, mais recentemente, têm sido desenvolvidos outros biomarcadores direcionados para diferentes processos fisiopatológicos na insuficiência cardíaca, que refletem a remodelagem do miocárdio e matriz extracelular. São exemplo o biomarcador sST2 e a galectina-3, pois ambos traduzem o grau de hipertrofia e fibrose na remodelagem ventricular e têm vindo a ser testados em estudos que avaliam a resposta à terapêutica na insuficiência cardíaca e potencial remodelagem reversa⁹. Estratégias que permitam combinar diferentes biomarcadores, que reflitam diferentes processos fisiopatológicos, poderão ter uma acuidade preditiva significativa em termos de diagnóstico, prognóstico e monitorização da doença, perspetivando no futuro a possibilidade da terapêutica guiada, ou seja, terapêutica dirigida e de alta precisão também na insuficiência cardíaca.

Remodelagem ventricular é o termo comumente utilizado para descrever as alterações funcionais e estruturais (a nível miocelular e intersticial) que ocorrem na sequência da lesão miocárdica e/ou em situações de sobrecarga de volume/pressão. A progressão da remodelagem ventricular ao longo do tempo acontece como resposta à ativação neuro-hormonal, aumento da sobrecarga de volume e pressão e inflamação, estando associada a um aumento da morbilidade e mortalidade¹⁰.

Na remodelagem reversa ocorre um processo no qual o miocárdio ventricular lesado com um fenótipo dilatado e disfuncional recupera, pelo menos parcialmente, função e normaliza a sua estrutura. A remodelagem reversa pode ocorrer em resposta a intervenções terapêuticas que corrijam ou minimizem a causa de lesão miocárdica, ou intervenções que reduzam ou eliminem o desarranjo neuro-hormonal e/ou hemodinâmico que contribuem para a progressão da remodelagem ventricular. Vários estudos têm demonstrado remodelagem reversa do ventrículo esquerdo em resposta a terapêutica farmacológica, resincronização e assistência ventricular¹¹.

No PARADIGM-HF observou-se que a redução da concentração do biomarcador sST2 da *baseline* em relação ao *follow-up* tinha valor prognóstico. No subgrupo de doentes tratados com sacubitril-valsartan, a concentração de sST2 foi cerca de 10% inferior ao subgrupo de doentes tratados com enalapril¹². Apesar de se tratar duma redução modesta, tal esteve associado a resultados clinicamente significativos nos doentes tratados com sacubitril. De notar que o biomarcador sST2 tem-se mostrado particularmente útil na avaliação prognóstica da insuficiência cardíaca com ambos fenótipos FE reduzida e preservada¹³.

O estudo PROVE-HF, atualmente a decorrer, pretende determinar alterações na concentração de múltiplos biomarcadores relacionadas com mecanismos de ação e efeitos da terapêutica com sacubitril/valsartan ao longo de 12 meses e a correlação destas alterações, na concentração de biomarcadores com parâmetros de remodelagem cardíaca e morbimortalidade cardiovascular (Clinicaltrials.gov Identifier: NCT02887183). O estudo PROVE-HF, cujos resultados serão conhecidos em 2019, trará muito provavelmente alguma clarificação sobre o papel dos biomarcadores (e que biomarcadores) na

monitorização da resposta terapêutica e da remodelagem ventricular.

O presente estudo reportado por Amorim et al.¹⁴ visa compreender o papel dos biomarcadores na monitorização da remodelagem reversa em doentes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção reduzida.

Apesar de incluir um grupo restrito de doentes com miocardiopatia dilatada idiopática, o estudo reportado por Sandra Amorim vai ao encontro dos dados descritos na literatura, que referem que a remodelagem reversa ocorre em cerca de um terço dos doentes que desenvolve insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.

Também é conhecido o perfil clínico dos doentes que apresentam remodelagem reversa miocárdica. Este inclui indivíduos mais jovens, habitualmente com função renal preservada e com remodelagem ventricular mais favorável, ou seja, doença estrutural menos avançada (volumes diastólicos do VE mais baixos). A possibilidade de identificar os potenciais respondedores à terapêutica médica tem óbvias vantagens, sendo a mais imediata evitar implantar dispositivos (nomeadamente CDI) a doentes que não viriam a precisar dele.

Considerando que os biomarcadores cardíacos já mostraram o seu valor no diagnóstico e estratificação da insuficiência cardíaca com FE reduzida, seria interessante perceber se poderiam ser mais um elemento a assessorar a identificação de doentes que vão apresentar remodelagem reversa ou não. No presente estudo, constituído por uma amostra exploratória, avaliam-se múltiplos biomarcadores, com vista a estabelecer uma correlação entre estas moléculas e parâmetros clínicos e ecocardiográficos na remodelagem reversa. A execução de comparações múltiplas aumenta o risco de falsos positivos e torna mais difícil retirar conclusões e, de facto, não houve correlação entre biomarcadores e remodelagem reversa do ventrículo esquerdo. É-nos transmitido pelos autores que existe um estudo em curso com novos biomarcadores, o que poderá ajudar a esclarecer esta questão. O estudo PROVE-HF será certamente uma contribuição clara na definição do papel dos biomarcadores na identificação da remodelagem cardíaca.

Conflito de interesses

O autor declara não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, et al. The global health and economic burden of heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:1123–33.
2. Fonseca C, Brito D, Cernadas R, et al. Pela melhoria do tratamento da insuficiência cardíaca em Portugal – documento de consenso. *Rev Port Cardiol.* 2017;36:1–8.
3. Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, et al. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci.* 1981;28:89–94.
4. Moe GW, Howlett J, Januzzi JL, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing improves the management of patients with suspected acute heart failure: primary results

- of the Canadian prospective randomized multicenter IMPROVE-CHF study. *Circulation*. 2007;115:3103–10.
5. Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, et al. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation*. 2004;110:2168–74.
 6. Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, et al. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *J Clin Invest*. 2007;117:1538–49.
 7. Pruetz AE, Lee AK, Patterson JH, et al. Evolution of biomarker guided therapy for heart failure: current concepts and trial evidence. *Curr Cardiol Rev*. 2015;11:80–9.
 8. Gaggin HK, Januzzi JL. Cardiac Biomarkers and Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2015.
 9. Zile MR, Jhund PS, Baicu CF, 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:e002551.
 10. Saraon T, Katz SD. Reverse Remodeling in Systolic Heart Failure. *Cardiol Rev*. 2015;23:173–81.
 11. Wilcox JE, Fonarow GC, Yancy CW, et al. Factors associated with improvement in ejection fraction in clinical practice among patients with heart failure: findings from IMPROVE-HF. *Am Heart J*. 2012;163:49–56.
 12. O'Meara E, Prescott MF, Rouleau JL, et al. Association between sST2 levels and cardiovascular outcomes and effect of sacubitril/valsartan on sST2 levels: Results from the PARADIGM-HF trial. *J Card HF*. 2016;22:S29–30.
 13. Ciccone MM, Cortese F, Gesualdo M, et al. A novel cardiac bio-marker: ST2: a review. *Molecules*. 2013;18:15314–28.
 14. Amorim S, Campelo M, Moura B, et al. Role of biomarkers in dilated cardiomyopathy: assessment of clinical severity and reverse remodeling. *Rev Port Cardiol*. 2017;36:709–16.