

AVANÇOS NO USO DE BIOMARCADORES PARA DIAGNÓSTICO DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Luiz Carlos de Queiroz Júnior¹; Sérgio Nogueira Dantas²; Maria Francisca Soares Alves³; Yanne Nayara Medeiros Vieira⁴; Thiago Grande Rodrigues⁵; Luana Paula da Silva Fernandes⁶; Beatriz Machado Gomes⁷; Gabriel Ernesto Godeiro Costa⁸; Samantha Bruna da Silva Lopes⁹; Fernanda Fonsêca Monteiro Freire¹⁰; Emanuela Lima Fernandes de Holanda¹¹; Lucio Mauro Boaventura Latorre¹².

ARTIGO DE REVISÃO

RESUMO

A insuficiência cardíaca é uma condição clínica complexa, caracterizada pela incapacidade do coração de manter um fluxo sanguíneo adequado às necessidades metabólicas dos tecidos. Embora avanços no manejo farmacológico e não farmacológico tenham melhorado os desfechos para muitos pacientes, o diagnóstico precoce e preciso permanece um desafio essencial. Biomarcadores tradicionais, como o peptídeo natriurético tipo B (BNP) e seu fragmento N-terminal (NT-proBNP), têm desempenhado um papel central na prática clínica, auxiliando na estratificação de risco e confirmação diagnóstica. Contudo, a busca por biomarcadores que reflitam múltiplos aspectos da fisiopatologia da insuficiência cardíaca levou ao surgimento de novas ferramentas moleculares com potencial clínico ampliado. Este estudo tem como objetivo explorar os avanços recentes no uso de biomarcadores para o diagnóstico da insuficiência cardíaca, discutindo sua aplicação e relevância no contexto clínico. Por meio de uma revisão narrativa da literatura, foram consultadas bases de dados como PubMed, SciELO e Cochrane Library, utilizando combinações de palavras-chave relacionadas à condição e aos biomarcadores. Estudos publicados nos últimos dez anos, com foco em biomarcadores tradicionais e emergentes, foram incluídos, enquanto artigos duplicados ou irrelevantes foram excluídos. As informações extraídas foram analisadas qualitativamente, agrupando-se os biomarcadores de acordo com suas funções clínicas e moleculares. Os resultados destacaram o papel de biomarcadores emergentes, como galectina-3, cistatina C, ST2 solúvel e NGAL, que oferecem informações complementares às fornecidas pelos biomarcadores tradicionais. A galectina-3, por exemplo, é um indicador de fibrose e remodelagem cardíaca, enquanto o ST2 solúvel está associado ao estresse mecânico e à inflamação. Além disso, marcadores como a cistatina C e o NGAL destacam-se por sua capacidade de detectar precocemente disfunções renais frequentemente associadas à insuficiência cardíaca. Apesar de seu potencial promissor, desafios relacionados à padronização de métodos e validação em populações distintas ainda precisam ser superados. A integração de biomarcadores emergentes ao arsenal diagnóstico permite uma compreensão mais ampla da fisiopatologia da insuficiência cardíaca, promovendo intervenções mais precoces e personalizadas. Este estudo reforça a necessidade de continuar explorando novas ferramentas moleculares, consolidando os biomarcadores como pilares fundamentais para o manejo clínico da insuficiência cardíaca.

Palavras-chave: insuficiência cardíaca, biomarcadores, diagnóstico..

ADVANCES IN THE USE OF BIOMARKERS FOR DIAGNOSIS OF HEART FAILURE: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT

Heart failure (HF) is a complex clinical condition characterized by the heart's inability to maintain an adequate blood flow to meet the metabolic needs of tissues. Although advances in pharmacological and non-pharmacological management have improved outcomes for many patients, early and accurate diagnosis remains a critical need. Traditional biomarkers, such as B-type natriuretic peptide (BNP) and its N-terminal fragment (NT-proBNP), have played a central role in clinical practice, aiding in risk stratification and diagnostic confirmation. However, the search for biomarkers reflecting multiple aspects of HF pathophysiology has led to the emergence of new molecular tools with expanded clinical potential. This study aims to explore recent advances in the use of biomarkers for the diagnosis of heart failure, discussing their application and relevance in clinical practice. Through a narrative literature review, databases such as PubMed, SciELO, and Cochrane Library were consulted, using keyword combinations related to HF and biomarkers. Studies published in the last ten years focusing on traditional and emerging biomarkers were included, while duplicate or irrelevant articles were excluded. Extracted information was analyzed qualitatively, grouping biomarkers according to their clinical and molecular functions. The results highlighted the role of emerging biomarkers such as galectin-3, cystatin C, soluble ST2 (sST2), and NGAL, which provide complementary information to that offered by traditional biomarkers. Galectin-3, for instance, is an indicator of cardiac fibrosis and remodeling, while sST2 is associated with mechanical stress and inflammation. Additionally, markers like cystatin C and NGAL stand out for their ability to detect early renal dysfunctions often associated with HF. Despite their promising potential, challenges related to method standardization and validation in diverse populations remain to be addressed. The integration of emerging biomarkers into the diagnostic arsenal allows for a broader understanding of HF pathophysiology, promoting earlier and more personalized interventions. This study reinforces the need to continue exploring new molecular tools, consolidating biomarkers as fundamental pillars for the clinical management of heart failure.

Keywords: heart failure, biomarkers, diagnosis.

Dados da publicação: Artigo publicado em Janeiro de 2025

DOI: <https://doi.org/10.36557/pbpc.v4i1.300>

Autor correspondente: Luiz Carlos de Queiroz Júnior

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



1 INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica complexa caracterizada pela incapacidade do coração em bombear sangue de forma eficaz para suprir as necessidades metabólicas dos tecidos. Clinicamente, manifesta-se por sintomas como dispneia, fadiga e edema, resultantes da congestão venosa e da perfusão inadequada dos órgãos. O tratamento da IC envolve abordagens farmacológicas, incluindo inibidores da enzima conversora de angiotensina, betabloqueadores e diuréticos, além de intervenções não farmacológicas, como mudanças no estilo de vida e, em casos avançados, dispositivos de assistência ventricular ou transplante cardíaco (Costa, 2022).

Globalmente, a IC afeta milhões de pessoas e representa uma das principais causas de morbidade e mortalidade cardiovascular. Estima-se que, nos Estados Unidos, aproximadamente 5,1 milhões de indivíduos convivam com IC, com projeções indicando um aumento significativo nos próximos anos, atribuído ao envelhecimento populacional e à maior prevalência de fatores de risco cardiovasculares (Cestari *et al*, 2022).

No Brasil, a IC também se destaca como um problema de saúde pública de grande magnitude. Dados recentes apontam para cerca de 2 milhões de brasileiros acometidos pela doença, com uma incidência anual de aproximadamente 240 mil novos casos. Além disso, a IC é responsável por elevadas taxas de hospitalização e mortalidade, gerando um impacto significativo nos sistemas de saúde e na qualidade de vida dos pacientes (Cestari *et al*, 2022).

O diagnóstico preciso e precoce da IC é fundamental para o manejo adequado da doença. Tradicionalmente, biomarcadores como o peptídeo natriurético tipo B (BNP) e seu fragmento N-terminal (NT-proBNP) têm sido amplamente utilizados na prática clínica. Esses marcadores refletem a sobrecarga de pressão e volume no coração, auxiliando na confirmação diagnóstica e na estratificação de risco dos pacientes (Castro *et al*, 2011).

Nos últimos anos, a pesquisa cardiovascular tem identificado novos biomarcadores que oferecem perspectivas promissoras para o diagnóstico e prognóstico da IC. Proteínas como a galectina-3, a cistatina C e o ST2 solúvel emergem como ferramentas adicionais que podem fornecer informações complementares sobre a fisiopatologia da doença, permitindo uma abordagem mais personalizada e eficaz no

tratamento dos pacientes (Dos Santos *et al*, 2021).

Este artigo tem como objetivo explorar os avanços recentes no uso de biomarcadores no diagnóstico da insuficiência cardíaca, destacando sua relevância clínica e potencial impacto na melhoria dos desfechos terapêuticos.

2 METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma Revisão Narrativa de Literatura, realizada com o objetivo de explorar avanços no uso de biomarcadores para o diagnóstico de insuficiência cardíaca. Este tipo de revisão foi escolhido por possibilitar a abordagem ampla de temas específicos e a síntese qualitativa de dados relevantes publicados, que permite uma análise crítica e contextualizada dos avanços na área.

A questão de pesquisa foi formulada com base na estratégia PICO, considerando como população pacientes com suspeita de insuficiência cardíaca, intervenção o uso de biomarcadores avançados, comparação com métodos diagnósticos convencionais e desfecho o diagnóstico mais precoce e preciso da condição clínica. Esta abordagem fundamentou a seleção de fontes de informações e delineou os critérios de inclusão e exclusão dos estudos analisados.

As buscas foram realizadas nas bases de dados PubMed, SciELO e Cochrane Library, utilizando estratégias de busca específicas para cada plataforma. Para a PubMed, empregaram-se termos MeSH e palavras-chave como “Heart Failure”, “Biomarkers”, “BNP”, “NT-proBNP”, “Galectin-3”, “ST2”, “Troponin”, combinados com operadores booleanos (“AND”, “OR”) e refinamentos para diagnóstico precoce e performance diagnóstica. Para a SciELO, os termos foram adaptados para o português, englobando “insuficiência cardíaca”, “biomarcadores”, “BNP”, “NT-proBNP”, “Galectina-3”, e “Troponina”, com ajustes para desfechos diagnósticos. Na Cochrane Library, utilizou-se estrutura semelhante, explorando descritores e palavras-chave nos campos de título, resumo e palavras-chave. A tabela 1 evidencia a estratégia de busca utilizada em cada base de dados.

Tabela 1: Estratégia de busca empregada nas bases de dados PubMed, Scielo e Cochrane Library.

Base de Dados	Estratégia de Busca
PubMed	((“Heart Failure”[MeSH Terms] OR “cardiac failure” OR “heart dysfunction”) AND (“Biomarkers”[MeSH Terms] OR “BNP” OR “NT-proBNP” OR “Galectin-3” OR

	“ST2” OR “Troponin”) AND (“diagnosis”[MeSH Terms] OR “diagnostic performance” OR “accuracy” OR “early detection”)
Scielo	("câncer colorretal" OR "neoplasias colorretais") AND ("cirurgia robótica" OR "procedimentos cirúrgicos robóticos") AND ("cirurgia laparoscópica" OR "laparoscopia") AND ("desfechos clínicos" OR "morbidade" OR "mortalidade" OR "recuperação")
Cochrane	("colorectal cancer" OR "colorectal neoplasms"):ti,ab,kw AND ("robotic surgery" OR "robotic surgical procedures"):ti,ab,kw AND ("laparoscopic surgery" OR "laparoscopy"):ti,ab,kw AND ("clinical outcomes" OR "treatment outcome" OR "morbidity" OR "mortality" OR "recovery"):ti,ab,kw

Fonte: Autores (2024).

Os critérios de inclusão envolveram estudos publicados nos últimos dez anos, artigos em inglês e português, publicações originais, revisões relevantes e diretrizes clínicas que abordassem biomarcadores utilizados no diagnóstico de insuficiência cardíaca. Foram excluídos estudos em populações pediátricas ou fora do escopo da insuficiência cardíaca, artigos duplicados e publicações de baixa relevância para o tema proposto. A triagem dos estudos foi realizada por meio da leitura inicial de títulos e resumos, seguida da avaliação integral dos textos completos para seleção final.

Os dados extraídos foram organizados de maneira descritiva, agrupando as informações por biomarcador e suas respectivas aplicações clínicas. A análise foi realizada de forma qualitativa, priorizando a discussão sobre os avanços tecnológicos e sua contribuição para o diagnóstico mais preciso e precoce da insuficiência cardíaca.

Reconhecemos as limitações inerentes à Revisão Narrativa de Literatura, como a possibilidade de viés na seleção dos estudos e a falta de sistematização rigorosa necessária para revisões sistemáticas. Entretanto, o método escolhido permite uma discussão ampla e contextualizada sobre o tema, contribuindo para a compreensão atual dos avanços no uso de biomarcadores na prática clínica. Por fim, não houve necessidade de aprovação ética, uma vez que a revisão utilizou exclusivamente estudos previamente publicados.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A osteoprotegerina (OPG) é uma glicoproteína pertencente à superfamília dos receptores do fator de necrose tumoral, com funções pleiotrópicas que incluem a regulação da inflamação e remodelagem da matriz extracelular. Estudos indicam que níveis elevados de OPG estão associados a maior gravidade da IC, correlacionando-se com classes mais altas da NYHA, maior concentração de NT-proBNP e pior índice cardíaco. Além disso, a OPG tem sido relacionada à ativação da via RANK/RANKL, que contribui para o aumento da apoptose miocárdica e degradação da matriz extracelular, sendo um marcador independente de mortalidade em pacientes com IC, mesmo após ajuste para outros fatores de risco tradicionais (Matos *et al*, 2024).

A galectina-3, uma proteína produzida por macrófagos ativados, desempenha um papel essencial na fibrose e remodelagem cardíaca. Esta proteína interage com componentes da matriz extracelular, ao promover a síntese de colágeno e a proliferação de fibroblastos. Estudos demonstraram que níveis elevados de galectina-3 estão associados a piores desfechos clínicos em pacientes com IC, incluindo maior mortalidade em curto prazo. Em animais, a infusão de galectina-3 resultou em aumento da fibrose miocárdica e redução da função ventricular, o qual sugere que o bloqueio dessa via pode ser uma estratégia terapêutica promissora (Souza *et al*, 2016).

A cistatina C, um inibidor da protease da cisteína, destaca-se como um marcador da função renal com alta sensibilidade para identificar disfunções renais leves a moderadas. Ao contrário da creatinina, seus níveis não são influenciados por idade, sexo ou massa muscular, o que a torna um indicador mais confiável da taxa de filtração glomerular. Em pacientes com IC, a cistatina C não apenas prediz a piora da função renal, mas também está associada a maior mortalidade, mesmo em indivíduos com creatinina sérica dentro da normalidade o que reforça seu papel prognóstico (Fernando; Polkinghorne, 2020).

O NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin) é um marcador de lesão renal aguda amplamente estudado em IC. Sua expressão aumenta rapidamente em resposta a lesões tubulares renais, precedendo elevações da creatinina sérica. Em pacientes com IC, níveis elevados de NGAL estão associados à progressão da disfunção renal e a piores desfechos clínicos. Além disso, este biomarcador apresenta correlação positiva com o NT-proBNP, sugerindo uma relação direta entre disfunção renal e

sobrecarga cardíaca. O uso do NGAL como marcador precoce pode auxiliar no ajuste da terapia antes do desenvolvimento de lesões renais irreversíveis (Santos, 2011).

A cromogranina A (CgA), uma proteína neuroendócrina encontrada em grânulos secretores, emerge como um marcador da atividade simpática na IC. Níveis elevados de CgA correlacionam-se com a gravidade da doença, maior pressão diastólica final do ventrículo esquerdo e níveis aumentados de BNP. Estudos apontam que altos níveis de CgA predizem mortalidade em pacientes com IC crônica e aguda, possivelmente devido aos seus efeitos inotrópicos negativos e à ativação de fibroblastos, que contribuem para a remodelagem cardíaca (Mahata; Corti, 2019).

A resistina, um polipeptídeo inicialmente identificado como mediador da resistência à insulina, também se relaciona à inflamação na IC. Seus níveis estão elevados em pacientes com IC e correlacionam-se com as classes funcionais da NYHA, independentemente de outros fatores, como idade e índice de massa corporal (IMC). A resistina está associada à progressão da aterosclerose coronariana e é considerada um marcador independente de eventos cardíacos futuros (Da Silveira, 2019).

A leptina, conhecida por sua função reguladora do apetite e do metabolismo energético, apresenta níveis elevados em pacientes com IC, especialmente em estágios avançados da doença. Essa elevação está associada à ativação simpática e à remodelagem cardíaca. Em estudos experimentais, a leptina demonstrou promover hipertrofia miocárdica, aumento da produção de radicais livres e redução da eficiência cardíaca, contribuindo para o agravamento da IC (Montazerifar, 2016).

O ST2 solúvel (sST2) é um biomarcador emergente com crescente relevância no diagnóstico e prognóstico da insuficiência cardíaca (IC). Este marcador pertence à família dos receptores da interleucina-1 (IL-1) e é liberado em resposta ao estresse mecânico e inflamação. Sua principal isoforma circulante, o ST2 solúvel, atua como um receptor "decoy", ligando-se à interleucina-33 (IL-33) e inibindo sua ação cardioprotetora, o que agrava a progressão da IC (Villacorta; Maisel, 2016).

Níveis elevados de sST2 em pacientes com IC são indicativos de remodelamento cardíaco, um processo patológico caracterizado pela fibrose e disfunção ventricular. Estudos demonstram que o sST2 possui valor prognóstico independente de outros biomarcadores, como o NT-proBNP e a troponina. Pacientes com níveis aumentados de sST2 apresentam maior risco de mortalidade por todas as causas, hospitalizações por IC

e eventos cardiovasculares adversos, mesmo após ajuste para variáveis clínicas e laboratoriais (Villacorta; Maisel, 2016).

Ao contrário de outros biomarcadores, como o NT-proBNP, os níveis de sST2 não são significativamente influenciados por fatores como idade, função renal ou obesidade. Essa estabilidade confere ao sST2 uma vantagem prática na avaliação prognóstica de pacientes com IC, especialmente em cenários onde condições comórbidas podem interferir na interpretação de outros marcadores (Gimenes, 2016).

4 CONCLUSÃO

Os avanços recentes na identificação e aplicação de biomarcadores no diagnóstico da insuficiência cardíaca destacam-se como marcos importantes para a prática clínica. A transição do uso exclusivo de biomarcadores tradicionais, como o BNP e o NT-proBNP, para a inclusão de novos marcadores, como galectina-3, cistatina C, ST2 solúvel, entre outros, tem permitido uma abordagem mais detalhada das múltiplas dimensões da fisiopatologia da insuficiência cardíaca. Estes novos biomarcadores não apenas oferecem maior sensibilidade e especificidade diagnóstica, mas também fornecem informações adicionais sobre prognóstico e resposta terapêutica, possibilitando estratégias de manejo mais personalizadas.

Apesar das vantagens proporcionadas por esses biomarcadores emergentes, sua implementação em larga escala ainda exige esforços adicionais para padronizar métodos de análise, validar sua eficácia em diferentes populações e integrar essas ferramentas em algoritmos clínicos estabelecidos. O progresso observado até o momento reforça o potencial de uma abordagem multimarcador como um elemento transformador no cuidado aos pacientes com insuficiência cardíaca, o que impacta na capacidade de intervenção precoce e na melhoria dos desfechos clínicos.

A evolução contínua das pesquisas na área consolida a relevância dos biomarcadores como pilares fundamentais no diagnóstico e manejo da insuficiência cardíaca, pavimentando o caminho para avanços terapêuticos que abordem tanto os sintomas quanto os mecanismos subjacentes da doença.

5 REFERÊNCIAS

CASTRO, Luiz Ricardo A. et al. Nível de NT-proBNP em pacientes com síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 97, p. 456-461, 2011.

CESTARI, Virna Ribeiro Feitosa et al. Spatial distribution of mortality for heart failure in Brazil, 1996–2017. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 118, p. 41-51, 2022.

COSTA, Ricardo Vivacqua Cardoso. NYHA classification and cardiopulmonary exercise test variables in patients with heart failure. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 118, n. 6, p. 1124-1125, 2022.

DA SILVEIRA, Marcos Regini et al. Correlação entre obesidade, adipocinas e sistema imunológico. **Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum**, v. 11, n. 4, p. 466-472, 2009.

DOS SANTOS, Noelia Gonçalves et al. Biomarcadores Cardíacos como preditores do prognóstico na Insuficiência Cardíaca: uma Revisão Sistemática da Literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 5, p. 22389-22402, 2021.

FERNANDO, Sanduni; POLKINGHORNE, Kevan R. Cistatina C: não é apenas um marcador da função renal. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 42, p. 6-7, 2020.

GIMENES, André Martins. **Fração solúvel de ST2 como biomarcador na insuficiência cardíaca secundária à degeneração valvar crônica de mitral em cães**. 2016. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

MAHATA, Sushil K.; CORTI, Angelo. Chromogranin A and its fragments in cardiovascular, immunometabolic, and cancer regulation. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1455, n. 1, p. 34-58, 2019.

MATOS, Thalita de Oliveira et al. Osteoprotegerin and Vascular Dysfunction In Patients With Stage 3 Chronic Kidney Disease And Those Without Renal Dysfunction: A Case-Control Study. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 121, p. e20240122, 2024.

MONTAZERIFAR, Farzaneh et al. Obesity, serum resistin and leptin levels linked to coronary artery disease. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 107, p. 348-353, 2016.

SANTOS, Paulo Sérgio Santana dos. NGAL como marcador precoce de lesão renal em ratos submetidos à isquemia renal sob anestesia venosa total. 2011.

SOUZA, Bruno Solano de Freitas et al. **Papel da galectina-3 na patogênese e no tratamento da miocardiopatia chagásica crônica**. 2016. Tese de Doutorado. Instituto Gonçalo Moniz.

VILLACORTA, Humberto; MAISEL, Alan S. Teste com ST2 solúvel: Um biomarcador promissor no tratamento da insuficiência cardíaca. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 106, p. 145-152, 2016.