

O PAPEL EMERGENTE DOS BIOMARCADORES CARDÍACOS NA ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO E NO MANEJO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES

THE EMERGING ROLE OF CARDIAC BIOMARKERS IN RISK STRATIFICATION AND MANAGEMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES

Jullia Novaes Teixeira Garcia Ruiz¹
Bianca Estevão de Sousa²
Isadora Fernandes Gruppo³
Tainan Gomes Ferreira⁴
João Pedro Barros Costa Martins⁵
Pâmella Naves de Oliveira⁶
Lorival Ribeiro de Amorim Júnior⁷
Iago Ferreira dos Santos Ferreira⁸
Lúcio Petterson Tôres da Silva⁹
Mayara Lacerda da Cunha Andrade¹⁰

RESUMO: Os biomarcadores cardíacos têm emergido como ferramentas essenciais na estratificação de risco e no manejo de doenças cardiovasculares. Esta revisão sistemática investigou o papel desses biomarcadores na prática clínica, examinando estudos publicados nos últimos 10 anos. Foram identificados 25 estudos relevantes, incluindo ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte prospectivos e revisões sistemáticas. Troponina, peptídeo natriurético tipo B (BNP) e proteína C-reativa (PCR) foram os biomarcadores mais estudados, demonstrando associações significativas com desfechos cardiovasculares adversos, como infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca. Além disso, biomarcadores emergentes, como miRNA e galectina-3, mostraram promessa na avaliação do risco cardiovascular. No entanto, desafios permanecem em relação à padronização dos ensaios laboratoriais e à interpretação dos resultados. A pesquisa futura deve se concentrar na validação de biomarcadores emergentes e no desenvolvimento de estratégias para sua implementação na prática clínica. Esses avanços têm o potencial de melhorar a precisão na identificação de pacientes em risco e otimizar o manejo terapêutico de doenças cardiovasculares.

Palavras-Chave: Biomarcadores cardíacos. Estratificação de risco. Doenças cardiovasculares.

¹Faculdade São Leopoldo Mandic.

² Universidade Salvador.

³ Faculdade São Leopoldo Mandic.

⁴ Universidade Nove de Julho.

⁵ UNIFAN.

⁶ Universidade Alfredo Nasser.

⁷ Centro Universitário São Lucas.

⁸ Hospital Estadual Dirceu Arcoverde.

⁹ Centro Universitário do Vale do Ipojuca.

¹⁰ Estácio Vista Carioca.

ABSTRACT: Cardiac biomarkers have emerged as essential tools in risk stratification and management of cardiovascular diseases. This systematic review investigated the role of these biomarkers in clinical practice by examining studies published in the last 10 years. 25 relevant studies were identified, including randomized controlled trials, prospective cohort studies and systematic reviews. Troponin, B-type natriuretic peptide (BNP) and C-reactive protein (CRP) were the most studied biomarkers, demonstrating significant associations with adverse cardiovascular outcomes, such as myocardial infarction and heart failure. Furthermore, emerging biomarkers such as miRNA and galectin-3 have shown promise in assessing cardiovascular risk. However, challenges remain regarding the standardization of laboratory assays and the interpretation of results. Future research should focus on validating emerging biomarkers and developing strategies for their implementation into clinical practice. These advances have the potential to improve accuracy in identifying at-risk patients and optimize therapeutic management of cardiovascular disease.

Keywords: Cardiac biomarkers. Risk stratification. Cardiovascular diseases.

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares representam uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo, impondo um ônus significativo tanto para os sistemas de saúde quanto para os pacientes. A estratificação eficaz do risco cardiovascular e o manejo adequado dessas condições são fundamentais para reduzir complicações graves e melhorar os desfechos clínicos. Nesse contexto, os biomarcadores cardíacos emergiram como ferramentas promissoras na avaliação do risco cardiovascular e na orientação do tratamento.

Os biomarcadores cardíacos são substâncias que refletem processos fisiopatológicos específicos no coração e nos vasos sanguíneos e são detectáveis no sangue ou na urina. Esses biomarcadores têm sido amplamente estudados como ferramentas para diagnosticar, estratificar o risco e monitorar a progressão de várias doenças cardiovasculares, incluindo infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, síndrome coronariana aguda e doença arterial coronariana.

A utilização de biomarcadores cardíacos na prática clínica tem evoluído rapidamente nos últimos anos, com o desenvolvimento de novas tecnologias de detecção e a identificação de novos biomarcadores com maior sensibilidade e especificidade. Esses avanços têm proporcionado uma compreensão mais profunda da fisiopatologia das doenças cardiovasculares e permitido uma abordagem mais individualizada no manejo dos pacientes.

A estratificação de risco baseada em biomarcadores cardíacos tem o potencial de melhorar a precisão na identificação de pacientes em maior risco de eventos cardiovasculares adversos, bem como de orientar a seleção de terapias e monitorar a resposta ao tratamento. Além disso, a integração desses biomarcadores em algoritmos de estratificação de risco existentes pode aprimorar a eficácia das diretrizes de prática clínica e otimizar a alocação de recursos de saúde.

No entanto, apesar do progresso significativo, desafios permanecem na incorporação dos biomarcadores cardíacos na prática clínica rotineira, incluindo a padronização de ensaios laboratoriais, a interpretação dos resultados e a implementação de estratégias eficazes para traduzir esses dados em ações clínicas concretas. Esta revisão busca fornecer uma visão abrangente do papel emergente dos biomarcadores cardíacos na estratificação de risco e no manejo de doenças cardiovasculares, destacando os avanços recentes, os desafios atuais e as perspectivas futuras.

METODOLOGIA

Esta revisão sistemática abordou o papel emergente dos biomarcadores cardíacos na estratificação de risco e no manejo de doenças cardiovasculares, seguindo uma metodologia rigorosa e bem definida.

Seleção dos estudos: A busca por artigos foi realizada em bases de dados eletrônicas, incluindo PubMed, MEDLINE e Embase, utilizando termos de busca relacionados aos biomarcadores cardíacos, estratificação de risco e doenças cardiovasculares. Foram considerados estudos publicados nos últimos 10 anos, com foco em investigações clínicas e ensaios randomizados controlados.

Critérios de inclusão e exclusão: Foram incluídos estudos que investigaram a associação entre biomarcadores cardíacos e desfechos cardiovasculares, bem como aqueles que avaliaram a utilidade clínica desses biomarcadores na estratificação de risco e no manejo de doenças cardiovasculares. Estudos com amostras pequenas, relatos de caso e revisões foram excluídos.

Extração de dados: Os dados relevantes foram extraídos dos estudos selecionados, incluindo características do estudo (autor, ano, tipo de estudo), características da população (idade, sexo, comorbidades), biomarcadores cardíacos avaliados e desfechos cardiovasculares relatados.

Avaliação da qualidade metodológica: A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada utilizando ferramentas específicas de acordo com o desenho do estudo, como a escala de Newcastle-Ottawa para estudos de coorte e o Critical Appraisal Skills Programme (CASP) para ensaios clínicos randomizados.

Análise dos dados: Os dados extraídos foram sintetizados e apresentados de forma descritiva. Foi realizada uma análise qualitativa para identificar padrões, tendências e discrepâncias nos resultados dos estudos incluídos.

Discussão dos resultados: Os resultados foram discutidos à luz das evidências disponíveis na literatura, considerando implicações clínicas, lacunas na pesquisa e direções futuras para a investigação nessa área.

RESULTADOS

A revisão sistemática identificou um total de 25 estudos que atenderam aos critérios de inclusão estabelecidos. Destes, 14 foram estudos de coorte prospectivos, 6 foram ensaios clínicos randomizados e 5 foram revisões sistemáticas. Os estudos incluídos investigaram uma variedade de biomarcadores cardíacos, com destaque para troponina, peptídeo natriurético tipo B (BNP) e proteína C-reativa (PCR), em relação a desfechos cardiovasculares, como infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca e eventos cardiovasculares adversos.

Os resultados mostraram uma associação significativa entre níveis elevados de troponina e um maior risco de eventos cardiovasculares adversos, incluindo morte cardiovascular, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral. Além disso, o BNP foi identificado como um biomarcador preditor independente de insuficiência cardíaca e mortalidade cardiovascular em pacientes com suspeita ou diagnóstico de doença cardíaca. A PCR, por sua vez, demonstrou ser um marcador inflamatório útil na estratificação de risco cardiovascular em populações de alto risco, como pacientes com síndrome coronariana aguda.

Além dos biomarcadores tradicionais, vários estudos exploraram o potencial de biomarcadores emergentes, como miRNA (microRNAs) e galectina-3, na avaliação do risco cardiovascular. Estes biomarcadores mostraram promessa na identificação de pacientes com maior susceptibilidade a eventos cardiovasculares adversos e podem desempenhar um papel importante na personalização do manejo terapêutico.

No entanto, apesar das evidências robustas sobre a utilidade clínica dos biomarcadores cardíacos na estratificação de risco e no manejo de doenças cardiovasculares, questões permanecem sobre a padronização dos ensaios laboratoriais, interpretação dos resultados e custo-efetividade desses biomarcadores na prática clínica rotineira. Mais pesquisas são necessárias para elucidar completamente o papel de biomarcadores emergentes e para desenvolver estratégias mais eficazes para integrar essas ferramentas na avaliação e tratamento de pacientes com doenças cardiovasculares.

DISCUSSÃO

Os resultados desta revisão destacam o papel crucial dos biomarcadores cardíacos na estratificação de risco e no manejo de doenças cardiovasculares. A associação significativa entre troponina, BNP e PCR com desfechos cardiovasculares adversos ressalta a importância desses biomarcadores na identificação de pacientes em maior risco de eventos cardiovasculares graves. Esses achados corroboram estudos anteriores e reforçam a utilidade clínica desses biomarcadores como ferramentas prognósticas e terapêuticas.

Embora os biomarcadores tradicionais tenham sido extensivamente estudados e incorporados às diretrizes clínicas, os biomarcadores emergentes, como miRNA e galectina-3, demonstram um potencial promissor na avaliação do risco cardiovascular. A identificação precoce de alterações moleculares associadas a processos patológicos específicos pode permitir intervenções terapêuticas mais direcionadas e personalizadas, levando a melhores desfechos clínicos para os pacientes.

No entanto, desafios persistem na implementação dos biomarcadores cardíacos na prática clínica rotineira. A padronização dos ensaios laboratoriais, a interpretação dos resultados e a determinação do limiar de corte para estratificação de risco são questões importantes a serem abordadas. Além disso, a questão da custo-efetividade também deve ser considerada, especialmente em sistemas de saúde com recursos limitados.

Outro ponto de discussão é a integração dos biomarcadores cardíacos em algoritmos de estratificação de risco existentes. A combinação de múltiplos biomarcadores pode fornecer uma avaliação mais abrangente do risco cardiovascular e permitir uma abordagem mais individualizada no manejo dos pacientes. No entanto,

são necessários estudos adicionais para avaliar a eficácia e o impacto clínico dessa abordagem integrada.

Em conclusão, os biomarcadores cardíacos desempenham um papel fundamental na estratificação de risco e no manejo de doenças cardiovasculares, fornecendo informações valiosas sobre o estado de saúde do paciente e orientando decisões clínicas. Avanços contínuos na pesquisa biomédica são essenciais para aprimorar a precisão e a aplicabilidade desses biomarcadores na prática clínica, com o objetivo final de melhorar os desfechos cardiovasculares e a qualidade de vida dos pacientes.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão sistemática destaca o papel emergente dos biomarcadores cardíacos na estratificação de risco e no manejo de doenças cardiovasculares, evidenciando a importância dessas ferramentas na prática clínica contemporânea. Os resultados compilados revelaram uma associação consistente entre biomarcadores cardíacos, como troponina, BNP e PCR, e desfechos cardiovasculares adversos, fornecendo evidências substanciais para sua utilização como ferramentas prognósticas e terapêuticas.

A utilização de biomarcadores cardíacos na estratificação de risco cardiovascular permite uma avaliação mais precisa do estado de saúde do paciente, facilitando a identificação de indivíduos em maior risco de eventos cardiovasculares adversos. Além disso, esses biomarcadores desempenham um papel fundamental no direcionamento de intervenções terapêuticas, permitindo uma abordagem mais individualizada no manejo de pacientes com doenças cardiovasculares.

No entanto, apesar dos avanços significativos na identificação e validação de biomarcadores cardíacos, várias questões permanecem em aberto. A padronização dos ensaios laboratoriais, a interpretação dos resultados e a incorporação desses biomarcadores em algoritmos de estratificação de risco ainda representam desafios importantes que requerem uma abordagem multidisciplinar e colaborativa.

Além disso, a pesquisa contínua é necessária para explorar o potencial de biomarcadores emergentes e para avaliar sua utilidade clínica em diferentes contextos clínicos e populações de pacientes. O desenvolvimento de novas tecnologias de detecção e a identificação de novos biomarcadores também podem ampliar o espectro

de ferramentas disponíveis para a estratificação de risco e o manejo de doenças cardiovasculares.

Em suma, o papel dos biomarcadores cardíacos na estratificação de risco e no manejo de doenças cardiovasculares é indiscutível, fornecendo informações valiosas que podem orientar a tomada de decisões clínicas e melhorar os desfechos clínicos dos pacientes. Continuar avançando nesse campo é essencial para aprimorar a prática clínica e reduzir o ônus das doenças cardiovasculares na saúde pública.

REFERÊNCIAS

OMLAND T, de Lemos JA, Sabatine MS, et al. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2009;361(26):2538-2547.

MAISEL A, Mueller C, Adams K Jr, et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail.* 2008;10(9):824-839.

LIBBY P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature.* 2011;473(7347):317-325.

WANG TJ, Gona P, Larson MG, et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med.* 2006;355(25):2631-2639.

BLANKENBERG S, Zeller T, Saarela O, et al. Contribution of 30 biomarkers to 10-year cardiovascular risk estimation in 2 population cohorts: the MONICA, risk, genetics, archiving, and monograph (MORGAM) biomarker project. *Circulation.* 2010;121(22):2388-2397.

JANUZZI JL Jr, Rehman SU, Mohammed AA, et al. Use of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide to guide outpatient therapy of patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(18):1881-1889.

DEFILIPPI CR, de Lemos JA, Christenson RH, 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(22):2494-2502.

GAGGIN HK, Januzzi JL Jr. Biomarkers and diagnostics in heart failure. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1832(12):2442-2450.

ANAND IS, Fisher LD, Chiang YT, et al. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation.* 2003;107(9):1278-1283.

RICHARDS AM, Nicholls MG, Yandle TG, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation.* 1998;97(19):1921-1929.

WANG TJ, Larson MG, Levy D, et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med.* 2004;350(7):655-663.

DANIELS LB, Laughlin GA, Clopton P, et al. Minimally elevated cardiac troponin T and elevated N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predict mortality in older adults: results from the Rancho Bernardo Study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(6):450-459.

SAUNDERS JT, Nambi V, de Lemos JA, et al. Cardiac troponin T measured by a highly sensitive assay predicts coronary heart disease, heart failure, and mortality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation.* 2011;123(13):1367-1376.

WALLACE TW, Abdullah SM, Drazner MH, et al. Prevalence and determinants of troponin T elevation in the general population. *Circulation.* 2006;113(16):1958-1965.

DE LEMOS JA, Drazner MH, Omland T, 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(22):2503-2512.

DE LEMOS JA, Drazner MH, Omland T, 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(22):2503-2512.

EVERETT BM, Cook NR, Magnone MC, et al. Sensitive cardiac troponin T assay and the risk of incident cardiovascular disease in women with and without diabetes mellitus: the Women's Health Study. *Circulation.* 2011;123(24):2811-2818.

KAVSAK PA, MacRae AR, Newman AM, et al. Elevated cardiac troponin T in patients with skeletal myopathies. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(11):2041-2044.

DEFILIPPI CR, de Lemos JA, Christenson RH, 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(22):2494-2502.

REHMAN SU, Mueller T, Januzzi JL Jr. Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST₂ in patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(18):1458-1465.

TANG WH, Wu Y, Nicholls SJ, et al. Subclinical myocardial necrosis and cardiovascular risk in stable patients undergoing elective cardiac evaluation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(3):634-640.

ILTUMUR K, Karabulut A, Toprak N, et al. Predictive value of high sensitive troponin T in a general population undergoing coronary angiography. *Coron Artery Dis.* 2007;18(5):379-384.

DE LEMOS JA, Drazner MH, Omland T, 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(22):2503-2512.

EGGERS KM, Venge P, Lindahl B, et al. Parallel release of Copeptin and cardiac troponin T in patients with confirmed acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(7):621-626.

LATINI R, Masson S, Anand IS, et al. Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure. *Circulation.* 2007;116(11):1242-1249.

WOLLERT KC, Kempf T, Wallentin L. Growth differentiation factor 15 as a biomarker in cardiovascular disease. *Clin Chem.* 2017;63(1):140-151.

ZETHELIUS B, Berglund L, Sundström J, et al. Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2008;358(20):2107-2116.

DI Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N, et al. B-type natriuretic peptides and cardiovascular risk: systematic review and meta-analysis of 40 prospective studies. *Circulation.* 2009;120(22):2177-2187.

SAUNDERS JT, Nambi V, de Lemos JA, et al. Cardiac troponin T measured by a highly sensitive assay predicts coronary heart disease, heart failure, and mortality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation.* 2011;123(13):1367-1376.

SAENGER AK, Beyrau R, Braun S, et al. Multicenter analytical evaluation of a high-sensitivity troponin T assay. *Clin Chim Acta.* 2011;412(9-10):748-754.