

Biomarcadores em Cardiologia - Parte 2: Na Doença Coronária, Doença Valvar e Situações Especiais

Biomarkers in Cardiology - Part 2: In Coronary Heart Disease, Valve Disease and Special Situations

Grupo de Especialistas em Biomarcadores

Departamento de Cardiologia Clínica (DCC); Departamento de Insuficiência Cardíaca (DEIC)

Resumo

Doenças cardiovasculares são as principais causas de mortalidade e morbidade no Brasil. As prevenções primária e secundária dessas doenças são prioritárias para o sistema de saúde e requerem múltiplas abordagens para aumentar sua eficácia. Os biomarcadores são ferramentas utilizadas para identificar com mais precisão indivíduos de alto risco, diagnosticar com mais rapidez, assim como auxiliar no tratamento e na determinação do prognóstico. Esta revisão teve por objetivo ressaltar a importância dos biomarcadores na prática clínica da cardiologia, assim como levantar os pontos relevantes de sua utilização e o que há de promissor para os próximos anos. Nesse sentido, este documento foi dividido em duas partes. Esta segunda parte aborda a utilização dos biomarcadores na doença coronariana, nas doenças valvares, na cardio-oncologia, na embolia pulmonar e na síndrome cardiorenal.

Biomarcadores na doença aterosclerótica coronariana aguda

Biomarcadores de diagnóstico

A evolução do conhecimento sobre fisiopatologia da isquemia miocárdica, envolvendo instabilidade da placa de ateroma, mediadores de inflamação e coagulação, entre outros aspectos, esteve associada ao advento de novas tecnologias, capazes de detectar moléculas envolvidas em diferentes etapas desse processo. Consequentemente, um elevado número de biomarcadores passou a compor o arsenal para a avaliação laboratorial das síndrome coronariana aguda (SCA). Entretanto, um dos aspectos relevantes na escolha do biomarcador é a custo-efetividade, uma vez que grande parte desses ensaios possui elevado custo e apenas alguns apresentam acurácia comparável a de métodos diagnósticos tradicionais.

Palavras-chave

Doença da Artéria Coronariana, Doença das Valvas Cardíacas, Embolia Pulmonar, Síndrome Cardiorenal, Marcadores Biológicos, Prática Clínica Baseada em Evidências.

Correspondência: Marcelo W. Montera •

Estrada do Joá, 200/301 Bl.2 – São Conrado. CEP 22610-142, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

E-mail: mmontera@uol.com.br

Artigo recebido em 10/11/14; revisado em 07/01/15; aceito em 07/01/15.

DOI: 10.5935/abc.20150061

Comparação entre os biomarcadores - perspectiva histórica

A dosagem de Desidrogenase Lática (DHL) e Transaminases (TGO), substâncias que se elevam em condições de extensa necrose miocárdica, não está recomendada nos dias de hoje, devido à sua baixa especificidade em relação às isoformas da Creatinofosfoquinase (CK).

A mioglobina é um componente do aparato contrátil do cardiomiócito, que apresenta baixo peso molecular e rápida cinética de liberação após mionecrose. No entanto, sua utilidade diagnóstica vem sendo questionada, em virtude da baixa especificidade para o diagnóstico da SCA, mesmo em pacientes admitidos ainda nas primeiras horas dos sintomas anginosos.

As isoformas da CK constituíram o padrão-ouro para diagnóstico laboratorial do Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) até a década de 1990. Representadas pela Isoenzima MB da CK (CKMB) e pela CKMB fração massa, podem ser detectadas após 4 a 6 horas da ocorrência de necrose e apresentam pico de liberação em cerca de 24 a 48 horas. Picos precoces (12 a 24 horas) estão associados à reperfusão miocárdica, e sua curta meia-vida pode justificar o uso desse biomarcador para reconhecimento de isquemia como complicação das estratégias de revascularização percutânea ou cirúrgica, na ausência de outro biomarcador com melhor acurácia¹.

Troponinas

A Troponina (TPN) teve sua aplicação validada em diversos ensaios clínicos, sendo incorporada às principais diretrizes e a consensos internacionais como elemento imprescindível para o diagnóstico de IAM. Seu papel na determinação do prognóstico a curto e longo prazo nas SCA também foi confirmado², entretanto a presença de outros critérios de alto risco pode estar associada a pior evolução clínica, mesmo quando há níveis normais desse biomarcador³.

A persistência da elevação dos níveis de TPN por até 14 dias após a ocorrência de IAM é uma característica que favorece o diagnóstico tardio de pacientes que se apresentem na fase subaguda. No entanto, a recorrência de isquemia miocárdica, nesse período, pode ter sua detecção prejudicada pela lenta queda dos níveis de TPN, sendo necessária a obtenção de amostras seriadas, demonstrando elevação > 20% em relação a níveis previamente elevados de TPN ou ao emprego das isoformas da CK para diferenciar essa condição⁴.

Novas estratégias para avaliação da troponina

Apesar do papel definitivo desempenhado pela TPN na avaliação do diagnóstico e prognóstico das SCA, características associadas ao peso e ao tamanho dessa molécula (21 a 37 kDa) fazem com que sua elevação ocorra apenas cerca de 6 horas

após início dos sintomas isquêmicos. Essa limitação também ocorre nas isoformas da CK e faz com que coletas seriadas do sangue devam ser realizadas após a admissão hospitalar, possibilitando retardo no diagnóstico em pacientes com sintomas atípicos e eletrocardiograma inespecífico⁵.

A avaliação da TPN Ultrassensível (TPNus) permite a detecção de TPN na faixa de ng/L (ou pg/mL), ou seja, é capaz de identificar sua presença mesmo em indivíduos saudáveis⁶. Essa condição confere sensibilidade superior a da metodologia convencional, além de capacidade de identificar mínimas variações em curtos intervalos de tempo, além de permitir reconhecimento precoce da injúria miocárdica.

Níveis detectáveis de TPNus frequentemente se encontram elevados nos portadores de cardiopatia crônica. Dessa forma, a elevação de TPNus em uma única amostra não deve ser suficiente para confirmar o diagnóstico de IAM. Recente documento da *European Society of Cardiology* recomenda uma segunda dosagem de TPNus após 3 horas, para confirmação do IAM. Elevação > 20% em relação aos níveis basais nos pacientes com TPNus elevada na admissão (acima do 99º percentil) e > 50% para aqueles com níveis basais normais de TPNus, confirma IAM⁷.

A TPN possui sensibilidade e especificidade superiores à da mioglobina e das isoformas da CK, devendo ser utilizada como biomarcador de escolha na avaliação das SCA, preferencialmente em centros capazes de estabelecer um valor de corte superior ao 99º percentil da população normal e com um *turn around time* (tempo decorrido desde a coleta até a liberação do resultado do teste) < 60 minutos⁷.

Novos biomarcadores

Episódios de isquemia que não acarretam necrose do cardiomiócito podem ocorrer sem elevação significativa da TPN, mesmo quando associados à instabilidade da placa de ateroma, com risco de oclusão coronariana. Nesse sentido, biomarcadores capazes de identificar essa fase inicial das SCA têm atuação promissora. O CD40 ligante solúvel é um fragmento ativo oriundo do receptor CD40 endotelial, elevado em condições de ativação plaquetária ou inflamação do endotélio, e associado a maior ocorrência de morte ou Insuficiência Cardíaca (IC)⁸. A colina é um produto da fosfolipase D que, em condições de disfunção endotelial, pode sinalizar instabilidade da placa de ateroma. No entanto, as informações disponíveis não demonstram valor prognóstico adicional e nem impacto terapêutico desses dois biomarcadores quando comparados a TPN.

O *Heart-Type Fatty Acid Binding Protein* (hFABP) é uma proteína citoplasmática de baixo peso molecular (12 a 15 kDa), que realiza o transporte intracelular dos ácidos graxos insolúveis. A liberação plasmática do hFABP em condições de isquemia miocárdica ocorre por aumento da permeabilidade da membrana celular do cardiomiócito, e sua presença no sangue pode ser detectada 90 minutos após um evento isquêmico. O pico de elevação ocorre em 6 horas, com retorno aos níveis basais após 24 a 30 horas. Essa cinética de liberação rápida vem sendo confirmada por recentes estudos realizados em pacientes

admitidos com dor torácica, que compararam o hFABP com TPN e outros biomarcadores para o diagnóstico de SCA. O hFABP ocorre em maiores concentrações no tecido muscular cardíaco do que a mioglobina. Esse fato pode conferir maior acurácia diagnóstica ao hFABP nos pacientes admitidos com sintomas iniciados há menos de 6 horas, porém sua reduzida especificidade e a ausência de ensaios randomizados comparativos com técnicas mais modernas de detecção da TPN são argumentos que justificam a necessidade de estudos adicionais⁹.

Biomarcadores na doença aterosclerótica coronariana crônica

modernamente, a incorporação de um biomarcador à prática clínica deve obedecer à demonstração de sua capacidade para gerar informações prognósticas adicionais a variáveis já conhecidas. As técnicas mais empregadas e complementares em estudos prospectivos para essa finalidade são a estatística-C e o Índice de Melhora de Reclassificação (NRI, sigla do inglês *Net Reclassification Index*). No primeiro caso, temos a demonstração da habilidade de um método em discriminar entre quem irá e quem não irá sofrer um desfecho, ao passo que o outro método estimará a capacidade do marcador em reclassificar indivíduos para categorias de maior ou menor risco.

Proteína C-reativa ultrassensível

No IAM com elevação do segmento ST, os níveis de Proteína C-Reativa Ultrassensível (PCR-us) refletem atividade inflamatória secundária à necrose miocárdica e são necessariamente elevados. Segundo alguns estudos, níveis acima de 10 mg/L obtidos no primeiro dia associam-se, independentemente da função ventricular, a risco aumentado de morte em 30 dias e em prazo mais longo¹⁰. Em pacientes acometidos por SCA na ausência de infarto, níveis elevados de PCR-us teriam associação mais consistente com risco de morte, conferindo valor prognóstico independente e adicional¹¹. Níveis elevados de PCR-us 24 horas após a admissão hospitalar por IAM relacionam-se de forma independente a risco de remodelamento ventricular nos 6 meses subsequentes, mas sua determinação teria baixa capacidade discriminatória avaliada por estatística-C¹². Estudo envolvendo expressivo número de pacientes admitidos na unidade de emergência com suspeita de SCA não encontrou vantagem na determinação da PCR-us, ao contrário do Peptídeo Natriurético Cerebral (BNP), cujos níveis elevados associaram-se a um risco cinco vezes maior de morte em 2 anos¹³.

Revisão sistemática recentemente publicada concluiu pela existência de associação positiva entre PCR-us elevada durante SCA (ponto de corte entre 10 e 15 mg/L) e eventos cardiovasculares subsequentes no longo prazo, com razão de chance multivariada de 2,5 (Intervalo de Confiança de 95% – IC95%: 1,8-3,4). O poder preditivo para eventos no curto prazo foi inconsistente, revelando heterogeneidade nos resultados¹⁴. Segundo esse mesmo estudo, apenas dois, dentre 19 estudos prospectivos analisados, estudaram a capacidade discriminatória adicional para novos eventos em modelos multivariados, com resultados opostos e, desse modo, inconsistentes.

Com base nas evidências atualmente disponíveis, conclui-se que a determinação dos níveis de PCR-us na fase aguda de um episódio de SCA pouco contribui para identificar pacientes em risco adicional de eventos cardiovasculares e cerebrovasculares. Após 4 a 6 semanas do insulto agudo, a PCR retorna aos valores basais, e seu significado prognóstico é semelhante àquele descrito para prevenção primária.

Troponinas T e I

São marcadores altamente específicos e sensíveis de necrose miocárdica, e também se revestem de valor prognóstico independente após IAM, pois suas concentrações dependem da quantidade de músculo infartado. Existem vários ensaios comercialmente disponíveis para TPN T (TnT), ocasionando variabilidade na expressão dos resultados numéricos. Estudo realizado em número significativo de pacientes, já na era da cardiologia intervencionista, demonstrou que níveis elevados de TnT > 1,18 ng/mL no primeiro dia após o início do IAM associaram-se a risco cinco vezes maior de morte, três vezes maior de eventos isquêmicos recorrentes e sete vezes maior de IC em 30 dias quando comparado àqueles com TnT pouco elevada. Esses riscos persistem aumentados até 2 anos após o evento índice e são independentes de variáveis clínicas, laboratoriais e ecocardiográficas¹⁵.

Níveis de TnT persistentemente elevados 28 dias após um IAM também associaram-se de forma independente a risco aumentado de morte, eventos isquêmicos e IC numa grande amostra populacional, na qual 96% dos pacientes tinham sido submetidos à angioplastia primária. Nesse estudo, o ponto de corte para TnT elevada era de apenas 0,04 ng/mL¹⁶. Com o recurso a TnT de alta sensibilidade, o mesmo valor prognóstico independente para mortalidade em 1 e 4 anos foi demonstrado na fase aguda¹⁷ e 7 semanas após o evento índice¹⁸.

Em pacientes acometidos por IAM com elevação de ST submetidos à intervenção percutânea primária, níveis de TnT $\geq 7 \mu\text{g/L}$ demonstraram sensibilidade de 73% e especificidade de 84% para a previsão de remodelamento ventricular 6 meses após o evento índice¹⁹. Em outro estudo, níveis elevados de TPN I (TnI) 6 semanas após SCA foram preditores independentes de mortalidade nos 5 anos subsequentes²⁰. Esses estudos realizados na era moderna ratificam os resultados obtidos anteriormente à disseminação dos procedimentos percutâneos, demonstrando o valor preditivo para eventos de níveis elevados de TPN após episódio de SCA.

Assim, com base nas evidências disponíveis, a determinação convencional dos níveis séricos de TPNs 24 horas após o evento índice, já incorporados às diretrizes de conduta universalmente aceitas, fornece informações prognósticas relevantes. Tendo em mente a possibilidade de intervenção percutânea nas primeiras horas, a determinação das TPNs 24 horas após o procedimento é igualmente desejável e já constitui rotina. Embora igualmente importante, a repetição dessa dosagem dias após o evento esbarra na incerteza quanto às medidas adicionais a adotar nos pacientes de risco, uma vez instituído o esquema terapêutico ideal de acordo com diretrizes estabelecidas. Mesmo naqueles indivíduos reclassificados como de mais baixo risco após uma

dosagem do biomarcador mais distante do evento índice, cabe perguntar se essa informação implicaria relaxamento das medidas já consagradas de prevenção secundária: a resposta provavelmente ainda é negativa.

Peptídeo natriurético cerebral e seu fragmento N-terminal

BNP e Fragmento N-Terminal (NT-proBNP) são de fácil determinação laboratorial e têm boa reprodutibilidade. A maioria dos estudos em pacientes acometidos por IAM, mesmo sem disfunção ventricular ou elevação do segmento ST, descreve uma associação positiva entre níveis elevados desses peptídeos e a mortalidade ou reinfarcto no primeiro ano após o episódio agudo²¹ e com o remodelamento ventricular 6 meses a 1 ano após²².

Segundo recente estudo, níveis de BNP > 300 pg/mL medidos 96 horas após IAM sem elevação do segmento ST têm valor discriminatório adicional ao escore *Thrombolysis In Myocardial Infarction* (TIMI) para determinação do risco de morte em 1 ano²³. A dosagem do NT-proBNP 6 semanas após episódio de SCA sem elevação do segmento ST é preditiva de eventos e agrega valor discriminatório adicional aos fatores prognósticos já conhecidos²⁴. Em outro estudo prospectivo, níveis ao redor de 100 pg/mL foram preditivos de IAM em pacientes com SCA sem elevação de ST²⁵.

Com base nas informações disponíveis, parece adequado e custo-efetivo estimar o BNP ou NT-proBNP próximo à alta hospitalar em pacientes acometidos por SCA, na expectativa de promover uma determinação de risco mais refinada e adicional aos marcadores clínicos.

Biomarcadores na doença valvar

Biomarcadores de prognóstico na estenose mitral

Peptídeo natriurético cerebral e seu fragmento N-terminal

Nos pacientes com Estenose Mitral (EM), há aumento de BNP e NT-proBNP que se correlaciona com o maior diâmetro do átrio esquerdo e do ventrículo direito, e com a maior Pressão Sistólica Arterial Pulmonar (PSAP)²⁶. Estudos demonstram relação direta entre os níveis de BNP e os gradientes diastólicos transvalvares mitrais, e relação inversa com a área valvar²⁷. Quando comparados os níveis de BNP ou NT-proBNP entre os pacientes em ritmo sinusal ou Fibrilação Atrial (FA), os resultados são controversos²⁸. Estudos mostram correlação de maiores níveis de NT-proBNP com maiores aumentos de PSAP após exercício, além de relação direta entre a diminuição dos níveis de NT-proBNP após comissurotomia mitral percutânea e a taxa de sucesso do procedimento^{29,30}. Dados levantados com pacientes submetidos a procedimentos intervencionistas demonstraram queda do BNP e do NT-proBNP após valvuloplastia mitral percutânea nos pacientes em ritmo sinusal, mas não naqueles em FA.

Existe grande variação nos níveis desses marcadores entre os estudos, não tendo sido padronizados valores de corte a partir dos quais seja possível definir alterações de conduta com sua análise isolada. Assim, em pacientes com EM, pode ser considerada a dosagem de BNP ou NT-proBNP, visando

à complementação da avaliação dos pacientes com restrição ao teste de estresse, em caso de indicação do mesmo, ou com limitação de janela ecocardiográfica.

Proteína C-reativa

Os estudos que buscaram correlação da PCR com calcificação do anel mitral mostram resultados controversos³¹. Entre os que analisaram pacientes com EM, há aumento da PCR nesses pacientes com relação aos controles³². Além disso, maiores níveis de PCR correlacionaram-se a maior grau de estenose valvar, à presença de FA e de contraste espontâneo atrial. Pacientes com maior PCR tiveram menor taxa de sucesso após valvuloplastia mitral percutânea por cateter balão³³. Apesar desses dados, é ainda incerto se a avaliação dos níveis de PCR tem alguma utilidade na modificação das condutas diante de pacientes com EM, e se o emprego de medidas que possam diminuir os níveis de PCR tem algum impacto na evolução da doença. Dessa forma, não é possível, no momento, recomendar a favor ou contra a utilização desse marcador nesses pacientes.

Biomarcadores de prognóstico na insuficiência mitral

Peptídeo natriurético cerebral e seu fragmento N-terminal

De forma semelhante aos pacientes com EM, os pacientes com Insuficiência Mitral (IM) também apresentam aumento de BNP e NT-proBNP. A correlação desse aumento à gravidade da IM é variável nos estudos, sendo mais bem estabelecida a correlação desses níveis com a presença e a intensidade dos sintomas de IC. Em alguns trabalhos, há relação direta entre os níveis de BNP ou NT-proBNP e a PSAP em repouso ou após ecocardiografia de estresse³⁴. De forma geral, estudos que analisaram esses marcadores em pacientes com FA encontraram correlação entre seus níveis e a presença dessa arritmia³⁵.

Estudos mais recentes mostraram correlação entre os níveis de BNP e desfechos clínicos. Em estudo com 269 pacientes assintomáticos com IM importante e Fração de Ejeção de Ventrículo Esquerdo (FEVE) > 60%, o BNP > 105 pg/mL correlacionou-se a maior risco de evolução com o desfecho composto de IC, disfunção ventricular ou óbito³⁶. Trabalho com 135 pacientes assintomáticos com IM moderada a importante, em ritmo sinusal e sem disfunção ventricular demonstrou que aqueles com BNP < 40 pg/mL tiveram maior sobrevida livre de eventos em até 2 anos de acompanhamento³⁷.

Dessa forma, apesar de variação dos valores de corte entre os estudos, pode ser considerada a dosagem de BNP de forma complementar à avaliação clínico-ecocardiográfica nos pacientes com janela ecocardiográfica limitada, ou quando há dúvida sobre a etiologia dos sintomas, sendo que baixos níveis desse marcador sugerem, em pacientes assintomáticos, melhor evolução.

Biomarcadores de prognóstico na valvulopatia tricúspide

São muito escassos os dados sobre biomarcadores em pacientes com valvopatia tricúspide. Yoon e cols.³⁸ observaram correlação direta do BNP com os volumes do ventrículo direito e inversa com a FEVE em pacientes com insuficiência tricúspide importante isolada submetidos a tratamento

cirúrgico. Além disso, os pacientes com BNP < 200 pg/mL tiveram menor mortalidade pós-operatória em 1 ano. Cabe observar, entretanto, que houve apenas cinco óbitos (um no grupo BNP < 200 pg/mL e quatro no grupo BNP ≥ 200 pg/mL). Assim, não é possível, no momento, recomendar a utilização de biomarcadores na avaliação de pacientes com valvopatia tricúspide isolada.

Biomarcadores de prognóstico na estenose aórtica

O biomarcador ideal na Estenose Aórtica (EAo) seria aquele que reflete a gravidade da doença, aumenta com a progressão da mesma, revela disfunção miocárdica subclínica e discrimina os pacientes assintomáticos que desenvolverão sintomas no curto/médio prazo. O biomarcador ideal poderia, ainda, identificar pacientes com EAo importante de alto risco, que se beneficiariam do tratamento cirúrgico antes do surgimento dos sintomas, melhorando o prognóstico.

Peptídeo natriurético cerebral e seu fragmento N-terminal

Gravidade da doença e status funcional

os níveis séricos dos BNP e NT-proBNP encontram-se elevados em pacientes portadores de EAo. Esse aumento correlaciona-se com gradiente pressórico, índice de massa ventricular esquerda e pressão diastólica final do ventrículo esquerdo, e inversamente com a área valvar³⁹. Isso sugere que os níveis plasmáticos dos peptídeos natriuréticos estão associados à gravidade da doença e podem ser utilizados para monitorar a progressão da doença.

Os níveis séricos do NT-proBNP apresentam correlação direta com a gravidade da EAo, assim como com os sintomas avaliados pela classe funcional. Além disso, valores de NT-proBNP < 676 pg/mL e BNP < 130 mg/dL foram preditores de sobrevida livre de sintomas em um estudo com 130 pacientes com EAo importante⁴⁰.

A consistência dos resultados desses estudos demonstrou que os peptídeos natriuréticos estão relacionados à gravidade e aos sintomas de pacientes com EAo. Além disso, ambos os peptídeos são preditores do surgimento de sintomas em pacientes assintomáticos. Assim, os BNP são biomarcadores que podem ser incorporados na avaliação dos portadores de EAo em associação com a avaliação clínica e ecocardiográfica, especialmente quando existem dúvidas se o paciente é verdadeiramente assintomático.

Prognóstico

O papel prognóstico dos BNP foi avaliado em diversos estudos. Lim e cols. estudaram 70 pacientes com EAo e demonstraram que valores de BNP > 97 pg/mL estavam relacionados a pior prognóstico, assim como o BNP foi o único preditor independente de mortalidade⁴¹.

Em coorte de 124 pacientes portadores de EAo moderada a importante manejados clinicamente, a sobrevida foi influenciada pela presença de sintomas e níveis de BNP. A mortalidade em 1 ano foi de 6%, 34% e 60% para cada aumento do tercil de BNP. Nenhum óbito aconteceu em pacientes com BNP < 100 pg/mL⁴².

O BNP apresentou melhor acurácia que o EuroSCORE logístico em prever mortalidade operatória em 144 pacientes com EAo importante submetidos ao tratamento cirúrgico, com valores de BNP > 312 pg/mL sendo o único preditor de mortalidade⁴³.

Recente estudo brasileiro avaliou o valor prognóstico do BNP e NT-proBNP a longo prazo (até 6 anos) em 64 pacientes portadores EAo⁴⁴. Realizaram tratamento cirúrgico 51 pacientes, enquanto 13 permaneceram em acompanhamento clínico. A mortalidade no grupo cirúrgico foi de 13,7% e de 62% no grupo clínico ($p < 0,001$). Pacientes com BNP > 135 pg/mL e NT-proBNP > 1150 pg/mL no início do acompanhamento apresentaram maior mortalidade.

Os pacientes portadores de EAo de baixo fluxo e baixo gradiente representam um subgrupo de pacientes com pior prognóstico e maior mortalidade operatória. Os pacientes que apresentam BNP ≥ 550 pg/mL apresentam sobrevida em 1 ano de $47 \pm 9\%$ comparados a $97 \pm 3\%$ naqueles com BNP < 550 pg/mL ($p < 0,0001$)⁴⁵.

Embora esses estudos claramente demonstrem o potencial dos BNP como marcadores prognósticos em pacientes com EAo assintomáticos, não sabemos se operar pacientes assintomáticos com altos níveis de BNP/NT-proBNP diminui a mortalidade. No entanto, nos pacientes com EAo sintomáticos, os peptídeos natriuréticos podem ser incorporados na prática clínica para melhor estratificação de risco perioperatório. Analisando em conjunto os resultados dos estudos, podemos identificar como melhores pontos de corte para estratificar os pacientes de maior gravidade os valores de 130 pg/mL para o BNP e de 640 pg/mL para o NT-proBNP.

PCR

alguns estudos relatam níveis elevados de PCR em pacientes com EAo de etiologia degenerativa, sugerindo que a inflamação pode ter um papel na progressão da doença⁴⁶. Imai e cols.⁴⁷ avaliaram, de forma retrospectiva, 135 pacientes com EAo assintomática. Os níveis de PCR eram significativamente maiores nos portadores de EAo importante quando comparados à EAo leve ou moderada. Após regressão multivariada, a PCR foi preditor independente da gravidade da EAo⁴⁷.

São escassos os dados que avaliam o papel da PCR na avaliação da gravidade, progressão e prognóstico de pacientes com EAo, e mostram resultados controversos. Dessa forma, não é possível, no momento, recomendar a favor ou contra a utilização desse marcador nesses pacientes.

Troponina ultrasensíveis

Os novos ensaios de TPN cardíaca T (quinta geração) são conhecidas como TPNus. Eles conseguem identificar baixos níveis de TPN circulantes e, portanto, têm potencial para serem utilizados na estratificação prognóstica de pacientes com doença cardiovascular estável ou subclínica.

Estudo norueguês avaliou o comportamento da TPNus em 57 pacientes com EAo e hipertrofia miocárdica⁴⁸. Todos os pacientes apresentaram níveis detectáveis de TPN. Os níveis de TPN se correlacionaram com diâmetros do ventrículo esquerdo, velocidade de jato aórtico, gradiente

pressórico e massa do ventrículo esquerdo. A capacidade discriminativa, ou seja, a acurácia prognóstica da TPNus foi semelhante ao NT-proBNP. E, após regressão multivariada, tanto a TPNus quanto o NT-proBNP foram preditores independentes de mortalidade.

A TPNus parece ser um biomarcador promissor na avaliação prognóstica de pacientes com EAo importante. No entanto, precisamos esperar estudos prospectivos com maior número de pacientes para considerar a utilização desse novo biomarcador na prática clínica.

Biomarcadores de prognóstico na insuficiência aórtica

Sobrecarga de pressão ao miocárdio e distensão das fibras miocárdicas são estímulos suficientes para provocar a liberação dos peptídeos natriuréticos. Os níveis séricos de BNP e NT-proBNP encontram-se elevados em pacientes portadores de Insuficiência Aórtica (IAo) e estão associados à gravidade da doença⁴⁹. Weber e cols.⁵⁰ demonstram que os níveis de NT-proBNP apresentaram correlação direta com a gravidade da IAo, assim como a classe funcional.

Outro estudo também demonstrou que o NT-proBNP e o BNP estão associados com sintomas e função ventricular esquerda. Spina e cols.⁵¹ avaliaram de forma prospectiva 89 pacientes jovens portadores de IAo de etiologia reumática, demonstrando que o BNP apresentou a mesma capacidade na predição de sintomas e necessidade de troca valvar quando comparado aos diâmetros ventriculares avaliados pelo ecocardiograma, num acompanhamento de 8 anos.

Recentemente, um estudo comprovou o papel prognóstico do BNP em 294 pacientes portadores de IAo assintomáticos sem disfunção ventricular. O valor que melhor discriminou os pacientes que apresentaram sintomas, disfunção ventricular ou morte foi 130 mg/dL. Além disso, demonstrou que o BNP apresentou melhor capacidade prognóstica que parâmetros ecocardiográficos como o diâmetro sistólico final e o orifício regurgitante efetivo⁵².

Dessa forma, apesar de variação dos valores de corte entre os estudos, a dosagem de BNP/NT-pro-BNP pode ser considerada de forma complementar à avaliação clínico-ecocardiográfica ou quando há dúvida sobre a etiologia dos sintomas, sendo que baixos níveis desse marcador sugerem, em pacientes assintomáticos, melhor evolução.

Biomarcadores em cardio-oncologia

Biomarcadores de resposta à terapêutica e cardiotoxicidade

A resposta ao tratamento da cardiotoxicidade tem mostrado estreita relação com a precocidade no diagnóstico, sendo necessária a busca por marcadores mais adequados. Nesse cenário, os biomarcadores têm sido propostos como alternativa eficaz, com maior sensibilidade e especificidade.

Há mais de uma década, a utilidade da TPN foi demonstrada em estudos com animais na avaliação de dano miocárdico antracíclico induzido⁵³. Muitos ensaios clínicos foram apresentados corroborando seu valor. A dosagem do nível de TPN, tanto em fase inicial quanto tardia, mostrou importância na detecção de dano miocárdico, associado à maior incidência de eventos cardíacos e à

posterior queda da FEVE, de forma especial no grupo com valores persistentemente aumentados ao longo dos ciclos da quimioterapia⁵⁴. Mais recentemente também foi demonstrado comportamento semelhante com uso do anticorpo monoclonal – trastuzumabe, o aumento da TPN previu um aumento expressivo no risco de eventos cardíacos adversos importantes⁵⁵. Os peptídeos natriuréticos também têm mostrado, na maioria dos estudos, boa sensibilidade para detectar cardiotoxicidade, embora alguns deles tenham como objetivo apenas a avaliação da função diastólica e envolvam pequenas amostras⁵⁶.

Novos biomarcadores têm sido considerados e estão em avaliação. O citocromo C surge como uma opção na avaliação de dano mitocondrial e de grande potencial na detecção precoce da cardiotoxicidade secundária aos quimioterápicos, assim como investigações genéticas podem também permitir uma terapia oncológica no futuro, mais personalizada⁵⁷.

Biomarcadores na embolia pulmonar

A Embolia Pulmonar (EP) permanece um desafio à medicina contemporânea, a despeito da evolução dos métodos complementares para o diagnóstico. A inespecificidade da apresentação clínica trouxe a necessidade da utilização de regras de predição⁵⁸, como, por exemplo, o escore de Wells, para uma melhor acurácia do diagnóstico clínico e, conseqüentemente, o uso mais racional dos testes diagnósticos. A utilização de biomarcadores na EP pode ser útil no diagnóstico e no prognóstico da doença, quando persistem grandes faixas de incerteza para uma conduta.

Dímero D

Na fase aguda, quando os pacientes são estratificados quanto à probabilidade do diagnóstico da EP, o dímero D tem sido amplamente utilizado para selecionar pacientes em que o diagnóstico pode ser excluído com uma margem de erro aceitável. O dímero D é um subproduto de degradação da fibrina, que está frequentemente acima dos valores normais, quando há formação de trombos. Na EP, o dímero D está elevado na maioria dos pacientes, entretanto existem várias outras situações que não a EP em que o dímero D também pode apresentar alterações, o que caracteriza o método como bastante sensível, porém pouco específico.

Estudos têm demonstrado que resultados de Dímero D, dentro da normalidade excluem o diagnóstico de EP em pacientes com baixa ou moderada probabilidade clínica de EP, com uma boa margem de segurança⁵⁹. Gingsberg e cols.⁶⁰ demonstraram que valores de dímero D < 500 ng/dL têm maior aplicação para a exclusão do diagnóstico pelo seu alto valor preditivo negativo. Diversas técnicas são descritas para mensuração de dímero D, com resultados variados. O método com maior sensibilidade é o *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) enquanto outras técnicas apresentam resultados inferiores, particularmente as que utilizam látex e a aglutinação com sangue total. Dessa forma, é fundamental conhecer qual técnica é utilizada no laboratório da instituição em que se trabalha.

Troponina

A TPN, um biomarcador bastante estudado na síndrome coronariana aguda, tem se demonstrado útil na estratificação de risco em pacientes com EP. A elevação da TPN ocorre em função da lesão miocárdica causada pela sobrecarga aguda do ventrículo direito com comprometimento da perfusão coronariana, independente da existência de lesões obstrutivas. Na EP, a TPN está elevada entre 30 e 50% dos casos, e associada a uma pior evolução dos pacientes. Giannitsis e cols.⁶¹ demonstraram que a TPN possui valor prognóstico independente para a mortalidade em 30 dias. A TnT foi detectada em 50% dos pacientes e se correlacionou com maior número de óbitos e complicações intra-hospitalares⁶². O pior prognóstico está associado tanto à elevação da TnT quanto da Tnl. Apesar da associação com a disfunção do VD, a TPN não agrega valor para modificar a conduta terapêutica em pacientes estáveis hemodinamicamente.

Peptídeo natriurético cerebral

O BNP tem sido utilizado para a investigação diagnóstica em pacientes com suspeita de IC na sala de emergência⁶³. A associação entre a elevação do BNP e a disfunção do ventrículo, nos pacientes com EP, foi demonstrada por Kucher e cols.⁶⁴, com valores < 50 pg/mL, ou seja, ponto de corte inferior ao utilizado para o ventrículo esquerdo, que discriminaria melhor os pacientes com evolução benigna. Metanálise publicada em 2011 mostrou que elevação dos peptídeos natriuréticos estava correlacionada com a mortalidade, em curto prazo, dos pacientes com EP estáveis hemodinamicamente⁶⁵. A utilização do BNP no diagnóstico diferencial na sala de emergência mostrou efetividade clínica, porém, da mesma forma que a TPN, não permite modificar isoladamente a abordagem terapêutica na EP.

Outros biomarcadores

Gul e cols.⁶⁶ publicaram, em 2012, um estudo no qual correlacionaram o biomarcador h-FABP com o índice de obstrução da artéria pulmonar na angiotomografia computadorizada de tórax e mostraram ser o h-FABP um preditor independente de mortalidade. Em 2012, estudo alemão com 126 pacientes com diagnóstico de EP e estáveis hemodinamicamente avaliou o valor preditivo do h-FABP para óbito e complicações em 30 dias, e concluiu que o biomarcador pode ser útil na estratificação de risco de pacientes normotensos.

Novos biomarcadores necessitam de estudos mais abrangentes, que possibilitem sua incorporação à prática clínica.

Biomarcadores na síndrome cardiorenal

A Síndrome Cardiorenal (SCR) apresenta alta prevalência nos pacientes com IC crônica e está relacionada com maiores morbidade e mortalidade ao fim de 1 ano.

No pacientes com Insuficiência Cardíaca Aguda (ICA), a SCR está presente em cerca de 30 a 40% dos pacientes e é um marcador de pior prognóstico, apresentando relação com uma maior taxa de reinternação e mortalidade em 30 dias e 6 meses na pós-alta hospitalar⁶⁷.

Outras situações, como pós-operatório de cirurgias cardíacas e pós-cateterismo cardíaco com nefropatia pós-contraste, podem comumente apresentar a Injúria Renal Aguda (IRA). O diagnóstico precoce da injúria renal e seu acompanhamento evolutivo por meio de biomarcadores específicos são de extrema importância na prevenção e no manejo da SCR. Os biomarcadores tradicionais da função renal, embora usados para o diagnóstico da IRA, apresentam baixa acurácia em sua capacidade de diagnosticar precocemente mudanças na função renal⁶⁸.

Os Níveis Séricos de Ureia e Creatinina (Cr-S) não sofrem alteração até que cerca da metade da função renal tenha sido perdida, e vários fatores extrarrenais, como massa muscular, metabolismo hepático, sangramento digestivo, estado nutricional, têm importante influência na variação dos níveis séricos. Os novos biomarcadores da disfunção renal têm como características apresentarem níveis séricos elevados mais precocemente e serem altamente específicos, constituindo marcadores sensíveis da disfunção orgânica, mais do que funcional, na IRA. Temos biomarcadores relacionados a função glomerular (Cistatina C – Cis-C) e a injúria renal (Lipocalina Associada à Gelatinase do Neutrófilo – NGAL; Interleucina 18 – IL-18; e Molécula de Injúria Renal-1 – KIM-1)⁶⁹.

Cistatina-C

Cis-C é uma cisteína endógena inibidora da proteinase, produzida em taxas constantes por todas as células nucleadas. É filtrada livremente através do glomérulo e reabsorvida totalmente no túbulo contornado proximal. Os níveis séricos de Cis-C têm relação com a detecção precoce da redução da Taxa de Filtração Glomerular (TGF) e como marcador de IRA. Os níveis séricos não sofrem influência de massa corporal, idade ou sexo⁷⁰.

Em pacientes com ICA, a Cis-C demonstrou capacidade de prognóstico de SCR tipo 1 inferior à da NGAL⁷¹. A Cis-C também demonstrou ser um marcador independente de prognóstico intra-hospitalar e morte, e de rehospitalização ao fim de 1 ano nos pacientes com ICA⁷².

Nos pacientes com IC crônica em acompanhamento ambulatorial, a Cis-C demonstrou ser um marcador independente de prognóstico ao fim de 1 ano de acompanhamento⁷³.

Molécula de injúria renal-1

KIM-1 é uma molécula de injúria renal detectada na urina, em decorrência da injúria isquêmica ou nefrotóxica nas células do túbulo proximal. Na avaliação da IRA pós-contraste, a KIM-1 veio a apresentar um pico em 24 a 48 horas após o cateterismo, sendo mais tardio em relação a todos os outros biomarcadores (NGAL, IL-18 e Cis-C)⁷⁴.

Nos pacientes com IC crônica e função renal aparentemente normal, níveis séricos de KIM-1 demonstraram correlação com o grau da IC e da disfunção ventricular, indicando possivelmente lesão tubular renal não detectada pelos biomarcadores usuais. Em acompanhamento ambulatorial, os níveis de KIM-1 demonstraram fraca correlação com TFG, não sendo avaliado o valor prognóstico do desenvolvimento de SCR⁷⁵.

Interleucina-18 (IL-18)

IL-18 é uma citocina pró-inflamatória ativada no processo de várias doenças renais, incluindo isquemia, agressão inflamatória (infecciosa ou não) e doenças malignas. Na nefropatia pós-contraste, a IL-18 apresentou melhor capacidade no diagnóstico precoce da IRA que a creatinina sérica e também como marcador preditivo independente de eventos cardiovasculares⁷⁶. Não há estudos clínicos com IL-18 no diagnóstico e prognóstico de SCR em pacientes com IC aguda ou crônica.

Lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (NGAL)

NGAL é uma proteína ligada aos grânulos dos neutrófilos, sendo secretada pelas células imunes ativadas, hepatócitos, colón, pulmão, miocárdio e túbulos renais. A ativação e a liberação da NGAL ocorrem na injúria pós-isquêmica renal, na presença de agressão infecciosa renal e sistêmica, na inflamação e isquemia miocárdica⁷⁷. A NGAL sérica é filtrada no glomérulo e, juntamente da NGAL renal, é reabsorvida no túbulo proximal e, principalmente, no túbulo distal.

A NGAL pode ser mensurada no plasma e na urina. A NGAL urinária apresenta pico mais precoce e maior acurácia na detecção de disfunção renal, com 100% de sensibilidade e 98% de especificidade, sendo um biomarcador precoce no diagnóstico da IRA, elevando em 24 a 48 horas antes da síndrome cardio-renal (SCR)⁷⁸.

Valores de NGAL sérico > 140 ng/mL na admissão hospitalar ou no terceiro dia pós-admissão demonstraram 7,4 vezes mais chance, com uma sensibilidade de 86% e especificidade de 54%, no prognóstico do desenvolvimento de SCR. Valores NGAL admissional < 140 ng/mL demonstraram um valor preditivo negativo de 86% de desenvolver SCR durante a internação⁷⁹. Resultados semelhantes foram observados em pacientes na sala de emergência, onde NGAL sérico > 170 ng/mL apresentou sensibilidade de 100% e especificidade de 86,7% no prognóstico de desenvolvimento de SCR tipo 1.

O nível sérico da NGAL na alta hospitalar dos pacientes com ICA demonstrou ser superior ao BNP como marcador de prognóstico nos 30 dias pós-alta (mortalidade e reinternação)⁸⁰.

Entre os novos biomarcadores para a detecção da SCR, a NGAL, tem sido o mais extensamente e cuidadosamente estudado, quanto à capacidade de detecção de disfunção renal e do valor prognóstico evolutivo nos pacientes com IC aguda e crônica. No entanto, ainda temos uma série de pontos que necessitam ser esclarecidos para que este possa ser utilizado de forma consistente na prática clínica no diagnóstico precoce da SCR nos pacientes com IC: (1) definição dos valores de corte da NGAL sérica e urinária, para o diagnóstico da SCR. Esses valores não estão bem estabelecidos e nem sua “zona de variação”, uma vez que os níveis de NGAL sofrem influência de diversas variáveis clínicas, que não somente a IRA (idade, sexo, obesidade, disfunção renal prévia e tipo de nefro-agressão); (2) avaliar a importância do valor de pico e do padrão da curva de variação dos níveis de NGAL na definição prognóstica do grau de IRA.

Lista completa de autores

Evandro Tinoco Mesquita, RJ; Marcelo Westerlund Montera, RJ; João David de Souza Neto, CE; Sabrina Bernardes-Pereira, SP; Aguinaldo F. Freitas Jr., GO; André Volschan, RJ; Andreia Biolo, RS; Antonio Carlos Bacelar Nunes Filho, SP; Antonio Carlos Palandri Chagas, SP; Antonio José Lagoeiro Jorge, RJ; Dirceu Rodrigues Almeida, SP; Edmundo Arteaga, SP; Edval Gomes dos Santos Junior, BA; Fabio Fernandes, SP; Félix José Alvares Ramires, SP; Fernando Bacal, SP; Flavio Tarasoutshi, SP; Gilson Soares Feitosa, BA; Humberto Villacorta Junior, RJ; João Fernando Monteiro Ferreira, SP; José Mauro Vieira Junior, RJ; Lidia Ana Zytynski Moura, PR; Lucas José Tachoti Pires, SP; Luis Claudio Lemos Correia, BA; Luis Eduardo Paim Rohde, RS; Marcelo Rivas, SP; Maria da Consolação V. Moreira, MG;

Sergio Emanuel Kaiser, RJ; Silvia Moreira Ayub Ferreira, SP; Silvia Marinho Martins, PE; Tania Lema da Rocha Martinez, SP.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela ABBOT Diagnósticos do Brasil.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

- Harris BM, Nageh T, Marsden JT, Thomas MR, Sherwood RA. Comparison of cardiac troponin T and I and CK-MB for the detection of minor myocardial damage during interventional cardiac procedures. *Ann Clin Biochem.* 2000;37(Pt 6):764-9.
- Kontos MC, de Lemos JA, Ou FS, Wiviott SD, Foody JM, Newby LK, et al. Troponin-positive, MB-negative patients with non-ST-elevation myocardial infarction: an undertreated but high-risk patient group: results from the National Cardiovascular Data Registry Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network - Get With The Guidelines (NCDR ACTION-GWTG) Registry. *Am Heart J.* 2010;160(5):819-25.
- Steg PG, FitzGerald G, Fox KA. Risk stratification in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: troponin alone is not enough. *Am J Med.* 2009;122(2):107-8.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al; Writing Group on the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2012;33(20):2551-67.
- Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, Venge P, Collinson P, et al. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J.* 2010;31(20):2197-204.
- Saenger AK, Beyrau R, Braun S, Cooray R, Dolci A, Freidank H, et al. Multicenter analytical evaluation of a high sensitivity troponin T assay. *Clin Chim Acta.* 2011;412(9-10):748-54.
- Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2011;32(23):2999-3054.
- Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, van den Brand MJ, Boersma E, Zeiher AM, et al; CAPTURE Study Investigators. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2003;348(12):1104-11.
- Chen L, Guo X, Yang F. Role of heart-type fatty acid binding protein in early detection of acute myocardial infarction in comparison with cTnI, CK-MB and myoglobin. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2004;24(5):449-51, 459.
- Suleiman M, Aronson D, Reisner SA, Kapeliovich MR, Markiewicz W, Levy Y, et al. Admission C-reactive protein levels and 30-day mortality in patients with acute myocardial infarction. *Am J Med.* 2003;115(9):695-701.
- Rebuzzi AG, Quaranta G, Liuzzo G, Caligiuri G, Lanza GA, Gallimore JR, et al. Incremental prognostic value of serum levels of troponin T and C-reactive protein on admission in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 1998;82(6):715-9.
- Swiatkiewicz I, Kozinski M, Magielski P, Fabiszak T, Sukiennik A, Navarese EP, et al. Value of C-reactive protein in predicting left ventricular remodelling in patients with a first ST-segment elevation myocardial infarction. *Mediators Inflamm.* 2012;2012:250867.
- Brugger-Andersen T, Ponitz V, Staines H, Pritchard D, Grundt H, Nilsen DW. B-type natriuretic peptide is a long-term predictor of all-cause mortality, whereas high-sensitive C-reactive protein predicts recurrent short-term troponin T positive cardiac events in chest pain patients: a prognostic study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2008;8:34.
- Correia LC, Esteves JP. C-Reactive protein and outcomes in acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Arq Bras Cardiol.* 2011;97(1):76-85.
- Gerber Y, Jaffe AS, Weston SA, Jiang R, Roger VL. Prognostic value of cardiac troponin T after myocardial infarction: a contemporary community experience. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(3):247-54.
- Shimizu M, Sato H, Sakata Y, Nakatani D, Mizuno H, Suna S, et al; Osaka Acute Coronary Insufficiency Study (OACIS) Group. Effect on outcome of an increase of serum cardiac troponin T in patients with healing or healed ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2007;100(12):1723-6.
- Ndrepepa G, Braun S, Mehilli J, Birkmeier KA, Byrne RA, Ott I, et al. Prognostic value of sensitive troponin T in patients with stable and unstable angina and undetectable conventional troponin. *Am Heart J.* 2011;161(1):68-75. Erratum in: *Am Heart J.* 2013;165(6):1032.
- Ang DS, Kao MP, Dow E, Lang C, Struthers A. The prognostic value of high sensitivity troponin T 7 weeks after an acute coronary syndrome. *Heart.* 2012;98(15):1160-5.
- Urbano-Moral JA, Lopez-Haldon JE, Fernandez M, Mancha F, Sanchez A, Rodriguez-Puras MJ, et al. Prognostic value of different serum biomarkers for left ventricular remodelling after ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Heart.* 2012;98(15):1153-9.
- Eggers KM, Lagerqvist B, Venge P, Wallentin L, Lindahl B. Persistent cardiac troponin I elevation in stabilized patients after an episode of acute coronary syndrome predicts long-term mortality. *Circulation.* 2007;116(17):1907-14.

21. Mayer O Jr, Simon J, Plaskova M, Cifkova R, Trefil L. N-terminal pro B-type natriuretic peptide as prognostic marker for mortality in coronary patients without clinically manifest heart failure. *Eur J Epidemiol.* 2009;24(7):363-8.
22. Fertin M, Dubois E, Belliard A, Amouyel P, Pinet F, Bauters C. Usefulness of circulating biomarkers for the prediction of left ventricular remodeling after myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2012;110(2):277-83.
23. Scotti AV, Tura BR, Rocha RG, Albuquerque DC. Valor prognóstico do peptídeo natriurético tipo B na mortalidade de pacientes com síndrome coronariana aguda. *Arq Bras Cardiol.* 2012;99(1):605-12.
24. Eggers KM, Lagerqvist B, Venge P, Wallentin L, Lindahl B. Prognostic value of biomarkers during and after non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(4):357-64.
25. Bassan R, Potsch A, Maisel A, Tura B, Villacorta H, Nogueira MV, et al. B-type natriuretic peptide: a novel early blood marker of acute myocardial infarction in patients with chest pain and no ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2005;26(3):234-40.
26. Uçar O, Bayar N, Karagöz A, Aydogdu S. Valvular heart disease: plasma B-type natriuretic peptide levels in patients with pure rheumatic mitral stenosis. *Acta Cardiol.* 2012;67(1):59-64.
27. Sharma V, Stewart RA, Zeng I, Raffel C, Kerr AJ. Comparison of atrial and brain natriuretic peptide for the assessment of mitral stenosis. *Heart Lung Circ.* 2011;20(8):517-24.
28. Chadha DS, Karthikeyan G, Goel K, Malani SK, Seth S, Singh S, et al. N-terminal pro-BNP plasma levels before and after percutaneous transvenous mitral commissurotomy for mitral stenosis. *Int J Cardiol.* 2010;144(2):238-40.
29. Kilickesmez KO, Öskan AA, Abaci O, Camlica H, Kocas C, Kaya A, et al. Serum N-terminal brain natriuretic peptide indicates exercise induced augmentation of pulmonary artery pressure in patients with mitral stenosis. *Echocardiography.* 2011;28(1):8-14.
30. Ramakrishnan S, Agarwal A, Singh S, Karthikeyan G, Seth S, Narang R, et al. NT-pro-BNP levels as a marker of success of percutaneous transvenous mitral commissurotomy. *Indian Heart J.* 2010;62(1):35-8.
31. Thanassoulis G, Massaro JM, Cury R, Manders E, Benjamin EJ, Vasan RS, et al. Associations of long-term and early adult atherosclerosis risk factors with aortic and mitral valve calcium. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(22):2491-8.
32. Alyan O, Metin F, Kacmaz F, Ozdemir O, Maden O, Topaloglu S, et al. High levels of high sensitivity C-reactive protein predict the progression of chronic rheumatic mitral stenosis. *J Thromb Thrombolysis.* 2009;28(1):63-9.
33. Krasuski RA, Bush A, Kay JE, Mayes CE Jr, Wang A, Fleming J, et al. C-reactive protein elevation independently influences the procedural success of percutaneous balloon mitral valve commissurotomy. *Am Heart J.* 2003;146(6):1099-104.
34. Kerr AJ, Raffel OC, Whalley GA, Zeng I, Stewart RA. Elevated B-type natriuretic peptide despite normal left ventricular function on rest and exercise stress echocardiography in mitral regurgitation. *Eur Heart J.* 2008;29(3):363-70.
35. Detaint D, Messika-Zeitoun D, Avierinos JF, Scott C, Chen H, Burnett JC Jr, et al. B-type natriuretic peptide in organic mitral regurgitation: determinants and impact on outcome. *Circulation.* 2005;111(18):2391-7.
36. Pizarro R, Bazzino OO, Oberti PF, Falconi M, Achilli F, Arias A, et al. Prospective validation of the prognostic usefulness of brain natriuretic peptide in asymptomatic patients with chronic severe mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(12):1099-106.
37. Magne J, Mahjoub H, Pierard LA, O'Connor K, Pirllet C, Pibarot P, et al. Prognostic importance of brain natriuretic peptide and left ventricular longitudinal function in asymptomatic degenerative mitral regurgitation. *Heart.* 2012;98(7):584-91.
38. Yoon CH, Zo JH, Kim YJ, Kim HK, Shine DH, Kim KH, et al. B-type natriuretic peptide in isolated severe tricuspid regurgitation: determinants and impact on outcome. *J Cardiovasc Ultrasound.* 2010;18(4):139-45.
39. Weber M, Arnold R, Rau M, Brandt R, Berkovitsch A, Mitrovic V, et al. Relation of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide to severity of valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 2004;94(6):740-5.
40. Bergler-Klein J, Klaar U, Heger M, Rosenhek R, Mundigler G, Gabriel H, et al. Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis. *Circulation.* 2004;109(19):2302-8.
41. Lim P, Monin JL, Monchi M, Garot J, Pasquet A, Hittinger L, et al. Predictors of outcome in patients with severe aortic stenosis and normal left ventricular function: role of B-type natriuretic peptide. *Eur Heart J.* 2004;25(22):2048-53.
42. Nessmith MG, Fukuta H, Brucks S, Little WC. Usefulness of an elevated B-type natriuretic peptide in predicting survival in patients with aortic stenosis treated without surgery. *Am J Cardiol.* 2005;96(10):1445-8.
43. Pedrazzini GB, Masson S, Latini R, Klersy C, Rossi MG, Pasotti E, et al. Comparison of brain natriuretic peptide plasma levels versus logistic EuroSCORE in predicting in-hospital and late postoperative mortality in patients undergoing aortic valve replacement for symptomatic aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 2008;102(6):749-54.
44. Katz M, Tarasoutchi F, Pesaro AE, Lopes RD, Spina GS, Vieira ML, et al. Natriuretic peptides and long-term mortality in patients with severe aortic stenosis. *J Heart Valve Dis.* 2012;21(3):331-6.
45. Bergler-Klein J, Mundigler G, Pibarot P, Burwash IG, Dumesnil JG, Blais C, et al. B-type natriuretic peptide in low-flow, low-gradient aortic stenosis: relationship to hemodynamics and clinical outcome: results from the Multicenter Truly or Pseudo-Severe Aortic Stenosis (TOPAS) study. *Circulation.* 2007;115(22):2848-55.
46. Galante A, Pietroiusti A, Vellini M, Piccolo P, Possati G, De Bonis M, et al. C-reactive protein is increased in patients with degenerative aortic valvular stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(4):1078-82.
47. Imai K, Okura H, Kume T, Yamada R, Miyamoto Y, Kawamoto T, et al. C-reactive protein predicts severity, progression, and prognosis of asymptomatic aortic valve stenosis. *Am Heart J.* 2008;156(4):713-8.
48. Rosjo H, Andreassen J, Edvardsen T, Omland T. Prognostic usefulness of echocardiographic high-sensitivity troponin T in aortic stenosis and relation to echocardiographic indexes of cardiac function and anatomy. *Am J Cardiol.* 2011;108(1):88-91.
49. Gerber IL, Stewart RA, French JK, Legget ME, Greaves SC, West TM, et al. Associations between plasma natriuretic peptide levels, symptoms, and left ventricular function in patients with chronic aortic regurgitation. *Am J Cardiol.* 2003;92(6):755-8. Erratum in: *Am J Cardiol.* 2004;93(4):526.
50. Weber M, Hausen M, Arnold R, Moellmann H, Nef H, Elsaesser A, et al. Diagnostic and prognostic value of N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-pro BNP) in patients with chronic aortic regurgitation. *Int J Cardiol.* 2008;127(3):321-7.
51. Spina GS, Tarasoutchi F, Sampaio RO, Vieira ML, Strunz C, Laurindo FR, et al. Neurohormonal profile of rheumatic patients with significant aortic regurgitation. *Arq Bras Cardiol.* 2009;92(2):143-56.
52. Pizarro R, Bazzino OO, Oberti PF, Falconi ML, Arias AM, Krauss JG, et al. Prospective validation of the prognostic usefulness of B-type natriuretic peptides in asymptomatic patients with chronic severe aortic regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(16):1705-14.
53. Herman EH, Lipshultz SE, Rifai N, Zhang J, Papoian T, Yu ZX, et al. Use of cardiac troponin T levels as an indicator of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Cancer Res.* 1998;58(2):195-7.
54. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation.* 2004;109(22):2749-54.
55. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, Sandri MT, Civelli M, Salvatici M, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol.* 2010;28(25):3910-6.
56. Suzuki T, Hayashi D, Yamazaki T, Mizuno T, Kanda Y, Komuro I. Elevated B-type natriuretic peptide levels after anthracycline administration. *Am Heart J.* 1998;136(2):362-3.

Artigo Especial

57. Montaigne D, Hurt C, Neviere R. Mitochondria death/survival signaling pathways in cardiotoxicity induced by anthracyclines and anticancer-targeted therapies. *Biochem Res Int*. 2012;2012:951539.
58. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspect pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 1998;129(12):997-1005.
59. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, de Moerloose P, Lepage R, Slosman D, et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet*. 1999;353(9148):190-5.
60. Ginsberg JS, Wells PS, Kearon C, Anderson D, Crowther M, Weitz JI, et al. Sensitivity and specificity of a rapid whole-blood assay for D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 1998;129(12):1006-11.
61. Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Kurowski V, Weidtmann B, Weigand U, Kampmann M, et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation*. 2000;102(2):211-7.
62. Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, Szulc M, Kurzina M, Fijalkovska A, et al. Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Chest*. 2003;123(6):1947-52.
63. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al; Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347(3):161-7.
64. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2003;107(20):2545-7.
65. Coutance G, Cauderlier E, Ehtisham J, Hamon M, Hamon M. The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Crit Care*. 2011;15(2):R103.
66. Gul EE, Can I, Guler I, Yesildag A, Abdulhalikov T, Kayrak M, et al. Association of pulmonary artery obstruction index with elevated heart-type fatty acid binding protein and short-term mortality in patients with pulmonary embolism at intermediate risk. *Diagn Interv Radiol*. 2012;18(6):531-6.
67. Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, Mathur VS, Wigneswaran JR, Wynne J. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. *J Card Fail*. 2007;13(6):422-30.
68. Soni SS, Ronco C, Katz N, Cruz DN. Early diagnosis of acute kidney injury: the promise of novel biomarkers. *Blood Purif*. 2009;28(3):165-74.
69. Cruz DN, Goh CY, Haase-Fielitz A, Ronco C, Haase M. Early biomarkers of renal injury. *Congest Heart Fail*. 2010;16 Suppl 1:S25-31.
70. Laterza O, Price C, Scott M, Cysatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem*. 2002;48(5):699-707.
71. Alvelos M, Pimentel R, Pinho E, Gomes A, Lourenco P, Teles MJ, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the diagnosis of type 1 cardio-renal syndrome in the general ward. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(3):476-81.
72. Naruse H, Ishii J, Kawai T, Hattori K, Ishikawa M, Okumura M, et al. Cystatin C in acute heart failure without advanced renal impairment. *Am J Med*. 2009;122(6):566-73.
73. Tang WH, Van Lente F, Shrestha K, Troughton RW, Francis GS, Tong W, et al. Impact of myocardial function on cystatin C measurements in chronic systolic heart failure. *J Card Fail*. 2008;14(5):394-9.
74. Han WK, Waikar SS, Johnson A, Betensky RA, Dent CL, Devarajan P, et al. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury. *Kidney Int*. 2008;73(7):863-9.
75. Damman K, Van Veldhuisen DJ, Navis G, Vaidya VS, Smilde TD, Westenbrink BD, et al. Tubular damage in chronic systolic heart failure is associated with reduced survival independent of glomerular filtration rate. *Heart*. 2010;96(16):1297-302.
76. Ling W, Zhaohui N, Ben H, Leyi G, Jianping L, Huili D, et al. Urinary IL-18 and NGAL as early predictive biomarkers in contrast-induced nephropathy after coronary angiography. *Nephron Clin Pract*. 2008;108(3):c176-81.
77. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin -- an emerging troponin for kidney injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(12):3737-43.
78. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet*. 2005;365(9466):1231-8.
79. Aghel A, Shrestha K, Mullens W, Borowski A, Tang WH. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in predicting worsening renal function in acute decompensated heart failure. *J Card Fail*. 2010;16(1):49-54.
80. Maisel AS, Mueller C, Fitzgerald R, Brikhan R, Hiestand BC, Iqbal N, et al. Prognostic utility of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with acute heart failure: the NGAL Evaluation Along with B-type Natriuretic Peptide in acutely decompensated heart failure (GALLANT) trial. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(8):846-51.