

COMENTÁRIO EDITORIAL

Identificação de mecanismos fisiopatológicos em insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida em comparação com mecanismos fisiopatológicos em insuficiência cardíaca com fração preservada

Maria da Consolação V Moreira*

INTRODUÇÃO

Os últimos 30 anos testemunharam grandes avanços na compreensão, diagnóstico e tratamento da síndrome complexa da insuficiência cardíaca (IC). Surgiram grandes estudos randomizados, controlados, com múltiplas intervenções, com impacto positivo na melhora dos sintomas, qualidade de vida, redução de hospitalização e mortalidade dos pacientes com IC e fração de ejeção reduzida (ICFER) (1,2,3). Entretanto, a controvérsia permanece, se a insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) é uma variante da ICFER, uma entidade distinta, ou constitui, meramente, uma consequência do envelhecimento e as suas comorbidades (1,2). Os grandes estudos randomizados prévios com os fármacos clássicos que se mostraram benéficos na ICFER, foram desapontadores na ICFEP (1,2,4). Essa falta de resposta pode ser, em parte, devida ao fato de que estas duas doenças possam ter diferenças fundamentais nos fenótipos e fisiopatologia (5-7). Os pacientes com ICFEP tipicamente apresentam uma ou mais comorbidades, tais como: idade avançada, obesidade, hipertensão arterial sistêmica, diabetes, doença renal crônica ou pulmonar, as quais têm impacto negativo no prognóstico (1,2,5). Recentemente, tem sido levantada a hipótese de que a ICFEP deriva de uma cascata de eventos, na qual a inflamação microvascular é a via

final comum ligando a ICFEP às comorbidades. Esta resposta inflamatória afeta o endotélio vascular coronariano e reduz a biodisponibilidade de óxido nítrico afetando diretamente os miócitos cardíacos e causando hipertrofia celular e endurecimento cardíaco (6,7).

As novas Diretrizes de IC introduziram o termo “insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária” (ICFEI), ou seja, FEVE entre 40-49% (1,2). Todavia, a FEVE não é um marcador ideal para classificar a IC, e a FEVE pode mudar com o tratamento (8). Entretanto, a FEVE continua sendo o marcador mais comumente utilizado.

Outras modalidades de marcadores podem refinar a caracterização da IC, mas seu impacto na rotina clínica ainda não foi estabelecido. Considerando a heterogeneidade da IC e a dificuldade em sua caracterização, particularmente a ICFEP, uma abordagem personalizada com multimarcadores, tal como o ocorre na oncologia, poderia melhorar a classificação e caracterização da IC (8,9). Na atualidade, os avanços na biologia molecular produziram um grande número de biomarcadores que são capazes de capturar objetivamente aspectos distintos da fisiopatologia da IC, o que aliados à estatística moderna são capazes de extrair informações de grandes bancos de dados clínicos (10).

A análise de rede é uma ferramenta para obter novo conhecimento sobre vias de doenças e fisiopatologia, estudando as correlações proteína-proteína (biomarcador-biomarcador) (11).

*Professora Titular da Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil.

RESUMO DO ARTIGO

No presente artigo os autores reanalisaram a IC aplicando técnicas analíticas avançadas utilizando-se um grande banco de dados de biomarcadores de uma coorte de pacientes com fenótipos bem definidos, com o objetivo de compreender as vias moleculares de dois grupos de pacientes com ICFER e ICFEP (12). Foi realizada uma análise de rede enriquecida por interações baseadas em conhecimento para descobrir mecanismos biológicos que são únicos para pacientes com ICFER e ICFEP.

Foram analisados dados dos pacientes do projeto BIOSTAT-CHF (BIOlogy Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure), que foi descrito em outros estudos (13-17).

Em resumo, o BIOSTAT-CHF incluiu 2 coortes de pacientes com IC incluídos na Escócia e na Europa. O objetivo do estudo BIOSTAT-CHF foi caracterizar as vias biológicas relacionadas à resposta/não resposta à terapia farmacológica recomendada pelas diretrizes para IC. Portanto, os pacientes tiveram que ser tratados de forma subótima para serem incluídos no estudo. Foi utilizada a coorte escocesa do estudo BIOSTAT-CHF como coorte de estudo primária e a coorte europeia do estudo BIOSTAT-CHF como coorte de validação porque essa era uma população menos selecionada. A coorte escocesa consistia em 1.738 pacientes de 6 centros na Escócia, no Reino Unido. Os pacientes deviam ter ≥ 18 anos, com diagnóstico de IC e internados previamente com IC, necessitando de tratamento diurético. Os biomarcadores foram medidos em 1.707 do total de 1.738 pacientes. Desses pacientes, a ecocardiografia estava disponível em 1.544 pacientes. Os achados foram validados na coorte europeia do estudo BIOSTAT-CHF, que originalmente consistia em 2.516 pacientes com IC de 69 centros em 11 países europeus.

Os pacientes das duas coortes foram tratados de forma subótima com IECA/BRA e/ou betabloqueadores e anteciparam o início ou a titulação mais alta dos IECA/ BRA e dos betabloqueadores para doses-alvo recomendadas.

Para caracterizar adequadamente os perfis de biomarcadores em pacientes com ICFER e ICFEP, foram avaliados os perfis de biomarcadores únicos para pacientes com ICFER e ICFEP, que não mostraram sobreposição com ICFEI. A ICFER foi definida como tendo FEVE $< 40\%$, a ICFEI foi definida como tendo FEVE de 40% a 49% , e a ICFEP foi definida como tendo FEVE $\geq 50\%$.

Um grande painel com 92 biomarcadores de uma ampla gama de domínios fisiopatológicos foi medido nas coortes escocesas e europeias. Noventa e duas proteínas foram medidas usando uma técnica de alto rendimento, que mede proteínas com relação cardiovascular simultaneamente em amostras de plasma

de $1\text{-}\mu\text{l}$. Em resumo, foram realizadas análises de rede utilizando-se correlações únicas entre proteínas (biomarcadores) dentro da ICFER, ICFEI e ICFEP. Para investigar as diferenças nos perfis de biomarcadores entre ICFER e ICFEP, foram extraídas correlações pareadas que passaram um ponto de corte do valor p corrigido para comparações múltiplas.

No total, 65 correlações de biomarcadores passaram o ponto de corte do valor de p em ICFER, ICFEI e ICFEP em ambas as coortes escocesa e europeia. Dessas, 45 correlações de biomarcadores passaram o ponto de corte do valor p em ICFER e poderiam ser validadas com sucesso na coorte europeia. Das 45 correlações significativas, 8 foram únicas para ICFER apenas. Pacientes com ICFEP mostraram 40 correlações significativas que poderiam ser validadas com sucesso; do total de 40 correlações, 6 eram únicas para ICFEP. Houve considerável sobreposição entre ICFER, ICFEI e ICFEP com um total de 27 correlações significativas que foram compartilhadas.

As proteínas encontradas na análise de rede, que foi enriquecida pelo conhecimento existente sobre as interações de biomarcadores, foram traduzidas em vias biológicas que eram tipicamente relacionadas a ICFER e ICFEP. As 10 vias mais representadas na ICFER foram caracterizadas por processos relacionados à atividade do fator de transcrição de ligação ao DNA, fosforilação de peptidil-serina, processos metabólicos de proteínas celulares, bem como a regulação em processos biossintéticos de óxido nítrico. Em contraste, as 10 vias super-representadas em pacientes com ICFEP foram caracterizadas por processos inflamatórios, incluindo resposta a citocinas, organização da matriz extracelular, bem como resposta a lipopolissacarídeos e inflamação. Na ICFEI, as 10 vias reguladas para cima foram relacionadas à degranulação de neutrófilos, migração de leucócitos e atividade do fator de transcrição de ligação ao DNA.

IMPLICAÇÕES

Este estudo evidencia que vias moleculares subjacentes de uma síndrome complexa como a IC, potencialmente poderiam identificar subgrupos de pacientes que poderiam se beneficiar de estratégias terapêuticas mais individualizadas. Os biomarcadores poderiam ser facilmente medidos e, os dados analisados por intermédio de técnicas analíticas modernas, cujos resultados poderiam influenciar não só na tomada de decisão clínica como no desenvolvimento de futuros fármacos para diferentes subgrupos de pacientes com IC. Sinalizam com a Medicina de precisão.

Os autores confirmam a ideia de que a ICFEP é uma doença muito heterogênea e, portanto, seu tratamento

ainda não foi estabelecido em face dos grandes estudos negativos. Os mecanismos fisiopatológicos da ICFER e ICFEP são diferentes. O tratamento de pacientes com ICFEP deveria focar na inflamação como um mecanismo fisiopatológico central? Futuras análises de rede baseadas em biomarcadores poderiam identificar mecanismos adicionais da doença. Existem muitos desafios futuros.

CONCLUSÕES

O presente estudo demonstra que vias biológicas únicas para ICFER estão associadas a aumento do metabolismo e hipertrofia celular. Vias biológicas únicas para ICFEP estão relacionadas à inflamação, degranulação de neutrófilos e sinalização de integrinas.

REFERÊNCIAS

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2017 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:2129-200.
2. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:776-803.
3. McMurray JJ. Improving outcomes in heart failure: a personal perspective. *Eur Heart J* 2015;36:3467-3470.
4. Komajda M, Isnard R, Cohen-Solal A, Metra M, Pieske B, Ponikowski P, Voors AA, Dominjon F, Henon-Goburdhun C, Pannaux M, Bohm M; preserved left ventricular ejection fraction chronic heart failure with ivabradine study (EDIFY) Investigators. Effect of ivabradine in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the EDIFY randomized placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1495-1503.
5. Lund LH. The Inescapable Heterogeneity of Heart Failure. *J Card Fail* 2017;23: 351-352.
6. W.J. Paulus, C. Tschope. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*, 62 (2013), pp. 263-271.
7. B.A. Borlaug. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*, 11 (2014), pp. 507-515.
8. Rastogi A, Novak E, Platts AE, Mann DL. Epidemiology, pathophysiology and clinical outcomes for heart failure patients with a mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail*; 2017; 19: 1597-1605
9. Lund LH. The Inescapable Heterogeneity of Heart Failure. *J Card Fail* 2017;23: 351-352.
10. Krumholz HM. Big data and new knowledge in medicine: the thinking, training, and tools needed for a learning health system. *Health Aff (Millwood)* 2014;33:1163-70.
10. Gyongyosi M, Winkler J, Ramos I, Do QT, Firat H, McDonald K, Gonzalez A, Thum T, Diez J, Jaisser F, Pizard A, Zannad F. Myocardial fibrosis: biomedical research from bench to bedside. *Eur J Heart Fail* 2017;19:177-191.
11. S. Sanders-van Wijk, V. van Empel, N Davarzani, et al. Circulating biomarkers of distinct pathophysiological pathways in heart failure with preserved vs. reduced left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail*, 17 (2015), pp. 1006-1014.
12. Tromp J, Westenbrink BD, Ouwerkerk W, et al. Identifying pathophysiological mechanisms in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1081-90.
13. A.A. Voors, S.D. Anker, J.G. Cleland, et al. A systems BIOlogy Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure: rationale, design, and baseline characteristics of BIOSTAT-CHF. *Eur J Heart Fail*, 18 (2016), pp. 716-726.
14. W. Ouwerkerk, A.A. Voors, S.D. Anker, et al. Determinants and clinical outcome of up-titration of ACE-inhibitors and beta-blockers in patients with heart failure: a prospective European study. *Eur Heart J*, 38 (2017), pp. 1883-1890.
15. A. Bayes-Genis, A.A. Voors, F. Zannad, J.L. Januzzi, A. Mark Richards, J. Diez. Transitioning from usual care to biomarker-based personalized and precision medicine in heart failure: call for action. *Eur Heart J*, 133 (2017), pp. 226-231.
16. J.P. Ferreira, P. Rossignol, J.-L. Machu, et al. Mineralocorticoid receptor antagonist pattern of use in heart failure with reduced ejection fraction: findings from BIOSTAT-CHF. *Eur J Heart Fail*, 19 (2017), pp. 1284-1293.
17. A.A. Voors, W. Ouwerkerk, F. Zannad, et al. Development and validation of multivariable models to predict mortality and hospitalization in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*, 19 (2017), pp. 627-634.