

## Biomarcadores em Cardiologia – Parte 1 – Na Insuficiência Cardíaca e nas Cardiomiopatias Específicas

*Biomarkers in Cardiology – Part 1 – In Heart Failure and Specific Cardiomyopathies*

*Grupo de Especialistas em Biomarcadores*

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

### Resumo

As 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 tem 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 primeira parte aborda a utilização dos biomarcadores na insuficiência cardíaca e nas cardiomiopatias específicas.

### Introdução

Embora, no senso amplo, o termo ‘biomarcadores’ possa se constituir de achados de imagem ou testes funcionais que demonstrem desvios da normalidade, sendo assim denunciadores de doença ou de risco para o seu desenvolvimento, no sentido da prática médica atual, os biomarcadores são considerados quando medidos no sangue circulante ou em secreções.

Faz-se mister ordenar o conhecimento e a sua aplicabilidade à prática médica. Características básicas desejáveis de um biomarcador são fáceis de serem delineadas de acordo com os conhecimentos atuais. Ele deve ser de fácil e rápida mensuração, de forma acurada e reprodutível, a um custo razoável e apresentar qualidade avaliadora que suplante com vantagens os processos clínicos ou os biomarcadores já existentes.

Como corolário de seu desenvolvimento, os biomarcadores, além de servirem ao rastreamento de doenças, poderão contribuir para maior rapidez e precisão

### Palavras-chave

Marcadores Biológicos; Insuficiência Cardíaca; Cardiomiopatias; 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 11/09/14; revisado em 30/09/14; aceito em 30/09/14.

**DOI:** 10.5935/abc.20140184

no diagnóstico ou eventualmente terão sua mensuração como alvo ou marcador de resposta terapêutica, além de auxiliarem na tomada de decisões, levando-se em conta o papel preditivo de alguns deles.

O presente documento traz uma grande contribuição à comunidade cardiológica quando reúne especialistas que traçam um retrato adequado das evidências existentes para aplicação dos biomarcadores atualmente disponíveis na área.

### Biomarcadores da Insuficiência Cardíaca

#### Peptídeos Natriuréticos (BNP e NT-proBNP)

Os peptídeos natriuréticos – peptídeo natriurético tipo B (BNP) e fração amino terminal do proBNP (NT-proBNP) – são considerados biomarcadores padrão na insuficiência cardíaca (IC) descompensada. Um valor de BNP < 100 pg/mL praticamente exclui IC em pacientes com dispneia aguda<sup>1</sup>. Acima de 400 pg/mL, o diagnóstico é provável. Outras situações (síndrome isquêmica aguda, insuficiência renal, fibrilação atrial, doença pulmonar obstrutiva crônica, embolia pulmonar, idosos) podem cursar com BNP dentro da “zona cinzenta”, onde o exame é menos acurado. O corte de NT-proBNP para excluir o diagnóstico é 300 pg/mL e os cortes para diagnosticar a IC para as faixas etárias < 50 anos, 50-75 e > 75 anos são, respectivamente, 450, 900 e 1800 pg/mL. Os peptídeos natriuréticos sofrem influência da função renal. Em pacientes com *clearance* < 60 mL/min, esses cortes devem ser mais altos. De modo inverso, pacientes obesos (índice de massa corporal > 35) devem ter cortes mais baixos.

Peptídeos natriuréticos elevados à admissão indicam pior evolução hospitalar<sup>2</sup>. A dosagem por ocasião da alta hospitalar (BNP seco) tem alto valor na predição de morte e nova hospitalização.

Na IC crônica, os peptídeos natriuréticos têm seu valor reconhecido nas situações de dúvidas diagnósticas tanto na IC sistólica como diastólica, e alguns estudos mostram que a sua dosagem associada ao exame clínico aumenta a acurácia diagnóstica<sup>3</sup>. Os valores de corte para excluir IC no contexto ambulatorial são 35 pg/mL para BNP e 125 pg/mL para NT-proBNP.

Como marcadores prognósticos, seu valor também é reconhecido. Em nosso meio, observou-se o seguinte: níveis de BNP em pacientes com doença de Chagas e IC são elevados; são marcadores de severidade da doença; e podem ser usados não invasivamente para estratificar melhor o portador de cardiopatia chagásica com IC<sup>4</sup>.

A dosagem seriada de BNP ou NT-proBNP vem sendo testada como estratégia para guiar o tratamento ambulatorial de pacientes com IC crônica. Meta-análise de oito ensaios

clínicos envolvendo 1.726 pacientes mostrou redução de 30% na mortalidade no grupo guiado por peptídeos natriuréticos em comparação ao manuseio convencional, especialmente em indivíduos abaixo de 75 anos<sup>5</sup>. Não houve, no entanto, redução nas taxas de hospitalização. Estudo recente demonstrou redução de eventos cardiovasculares maiores em pacientes com tratamento guiado por NT-proBNP independentemente da idade<sup>6</sup>.

### Troponina

Troponinas são proteínas que participam do processo de contração dos músculos cardíaco e esquelético. A troponina cardíaca é composta por três subunidades: cTnI, cTnT e cTnB. A cTnI não é expressa pela injúria da musculatura esquelética, sendo específica para a injúria miocárdica. Devem ser solicitadas para excluir infarto agudo do miocárdio (IAM) como causa da descompensação cardíaca. Pequenas elevações, na ausência de IAM, podem ocorrer, indicando mau prognóstico. No registro ADHERE (*Acute Decompensated Heart Failure National Registry*)<sup>7</sup> troponina T ou I positiva estava presente em 5,6% dos 42.636 episódios de IC descompensada. A troponina adiciona valor ao BNP. Pacientes com BNP > 840 pg/mL e troponina positiva apresentaram mortalidade hospitalar de 10,2% comparados a apenas 2,2% naqueles com BNP < 840 pg/mL e troponina normal. Dosagens seriadas parecem aumentar o poder prognóstico. Pacientes com troponina admissional normal e que positivavam a troponina por volta do sétimo dia de internação têm pior evolução do que aqueles com troponina negativa, sendo essa evolução de longo prazo semelhante à daquele que apresenta o exame alterado à admissão<sup>8</sup>.

### Troponinas de alta sensibilidade

Hoje existem kits de troponina que conseguem detectar valores tão baixos quanto 0,003 ng/mL (ou 3 pg/mL) de troponina T. Na prática clínica, pode haver alguma confusão em relação à interpretação desses valores. Para diferenciar se a elevação se deve a IAM ou a dano celular mínimo, como na IC aguda, é necessário realizar dosagem seriada. Em um estudo, pacientes com diagnóstico final de IAM apresentaram variação da troponina entre a primeira e a segunda dosagem, com intervalo de 3 horas, maior que 117%<sup>9</sup>. Portanto, se não há aumento dos valores na segunda dosagem, deve-se considerar que a elevação é decorrente da IC aguda, devendo-se ter em mente, no entanto, que troponina detectável é sinal de mau prognóstico, mesmo na ausência de IAM.

Troponina T está elevada em cerca de 50% dos pacientes com IC agudamente descompensada e parece indicar maior gravidade e maior risco de mortalidade<sup>10</sup>. Na análise do registro ADHERE, envolvendo 84.872 pacientes, aqueles com troponina cardíaca elevada (4.240 pacientes, 6,2%) apresentaram maior mortalidade intra-hospitalar quando comparados àqueles com troponina normal (8% versus 2,7%,  $p < 0,001$ ) independentemente de outros fatores preditivos<sup>7</sup>. Vale ressaltar que 40% dos pacientes com troponina elevada apresentavam fração de ejeção (FE) maior do que 40%.

No cenário da IC crônica, tem crescido a importância da detecção da troponina principalmente na avaliação da

injúria miocárdica e na estratificação prognóstica, como também na busca de um tratamento clínico mais otimizado. O desenvolvimento da troponina de alta sensibilidade aumentou a acurácia do método em relação à troponina convencional.

Um estudo que analisou 5.284 pacientes dos ensaios Val-HeFT e GISSI-HF mostrou que, apesar das baixas concentrações circulantes, alterações na troponina sérica de alta sensibilidade são fortes preditores de eventos cardiovasculares futuros em pacientes com IC crônica e contribuem para um pior prognóstico<sup>11</sup>. Em outro estudo de acompanhamento de 876 pacientes tratados e com FE média de 34%, a combinação de biomarcadores como troponina de alta sensibilidade e NT-proBNP foi usada para estabelecer mortalidade juntamente com outros fatores de risco. A conclusão é que a adição da dosagem de troponina de alta sensibilidade e de NT-proBNP a um modelo que inclui fatores de risco conhecidos pode melhorar a estratificação prognóstica de mortalidade<sup>12</sup>.

Níveis elevados de troponina (> percentil 99) são frequentes em pacientes ambulatoriais estáveis com IC, particularmente quando se usam ensaios de alta sensibilidade, e estão associados à alta probabilidade de eventos adversos futuros. Nesse cenário, sua capacidade preditiva independe das medidas de peptídeos natriuréticos. Entretanto, não existem estudos que avaliem intervenções específicas para pacientes com IC crônica e níveis elevados de troponinas.

Um estudo envolvendo 1.089 pacientes sem história de IC, doença valvar ou hipertrofia do ventrículo esquerdo (VE) mostrou que níveis elevados de cTnI estavam associados ao risco de desenvolver IC. A cTnI previu IC em indivíduos sem etiologia isquêmica. O ponto de corte de 0,04 µg/l foi o que melhor identificou pacientes com risco de desenvolver IC<sup>13</sup>.

A utilidade da avaliação de rotina dos níveis de troponina em pacientes com IC com FE preservada (ICFEP), bem como da abordagem terapêutica e do correto diagnóstico para níveis aumentados de troponina em pacientes com síndrome coronariana não aguda, necessita ainda ser mais bem avaliada.

### Proteína C reativa e micronutrientes

A proteína C reativa (PCR) é um biomarcador de inflamação aguda e crônica de fácil dosagem, cujo valor prognóstico já foi amplamente demonstrado na IC.

Mueller e col. encontraram que pacientes no tercil mais elevado de PCR apresentaram mortalidade hospitalar maior que aqueles no primeiro tercil (15% vs 2%). As taxas de mortalidade acumulada em até 24 meses para o primeiro, segundo e terceiro tercil de PCR foram 33,5%, 42,4% e 53,6%, respectivamente<sup>14</sup>. Em um estudo brasileiro, pacientes com PCR > 3,0 mg/dL à admissão (excluindo-se aqueles com infecção manifesta) apresentaram maior mortalidade em seguimento médio de 12,4 meses, comparados àqueles com PCR abaixo desse valor<sup>15</sup>. Portanto, a PCR funciona como marcador de mortalidade hospitalar e após a alta de pacientes com IC aguda descompensada. De forma similar, PCR elevada também prediz riscos de eventos cardiovasculares em pacientes com IC crônica ambulatorial. Um grande estudo de impacto da PCR na morbimortalidade em IC crônica foi publicado pelos investigadores do estudo

CORONA. Numa população de 4.000 pacientes com IC, aqueles que apresentavam a PCR elevada também tinham características de gravidade da síndrome, como baixa FE, alta prevalência de classe funcional segundo a *New York Heart Association* (NYHA) III/IV, pobre qualidade de vida e piora do perfil neurohormonal<sup>16</sup>. Apesar dos inúmeros estudos que comprovam o papel da PCR na estratificação prognóstica, não se recomenda sua dosagem de rotina em nenhum cenário clínico da IC, uma vez que níveis elevados desse marcador não implicam em terapêuticas específicas. Cabe ressaltar, entretanto, que a elevação de PCR é particularmente comum na IC aguda, podendo auxiliar no diagnóstico de quadros infecciosos, que com frequência causam descompensação clínica ou coexistem com ela.

Micronutrientes, como coenzima Q10, L-carnitina, tiamina, aminoácidos, vitaminas (A, D e E), zinco e selênio, são definidos como cofatores essenciais para a transferência de energia, a manutenção bioquímica e a função cardíaca. Diversos estudos sugerem que esses micronutrientes podem contribuir para a fisiopatologia da IC, influenciando o remodelamento ventricular patológico<sup>17</sup>. Deficiência grave de selênio e tiamina, por exemplo, são causas reversíveis de IC. Ainda que os níveis de micronutrientes, como tiamina, coenzima Q-10 e L-carnitina, possam estar reduzidos em pacientes com IC aguda, não há estudos randomizados de grande porte que demonstrem benefícios na sua reposição. Estudos observacionais recentes também sugerem que a deficiência de vitamina D seja marcador independente de pior prognóstico na IC ambulatorial e que sua suplementação tenha impacto clínico benéfico<sup>18</sup>. Considerando que os estudos de micronutrientes são em sua maioria observacionais e com casuística pequena, sua dosagem não é recomendada como rotina na IC.

### Galectina

A IC permanece sendo uma das mais prevalentes e desafiadoras condições clínicas em cardiologia, com elevada mortalidade tanto na forma aguda como crônica, principalmente em indivíduos acima de 65 anos. A identificação precoce do alto risco dos pacientes pode afetar os resultados, e os biomarcadores começam a ser reconhecidos com a finalidade diagnóstica e prognóstica<sup>19</sup>.

Estudos experimentais e clínicos têm associado galectina-3 a hipertrofia miocárdica, relacionando seu efeito estimulador sobre a migração celular, proliferação de fibroblastos e desenvolvimento de fibrose.

Em estudo avaliando galectina-3 entre pacientes com dispneia aguda na sala de emergência, observou-se que seus níveis apresentam-se mais elevados em pacientes com dispneia aguda por IC quando comparados a pacientes com dispneia por outras causas. Também foi o melhor preditor independente de mortalidade em 60 dias ou de desfecho composto de morte e recorrência, mesmo após correção para idade, sexo, BNP, função renal e diabetes *mellitus*<sup>20</sup>.

O estudo DEAL-HF acompanhou 232 pacientes com IC em classe funcional NYHA II-IV durante 6,5 anos, chegando à conclusão de que a galectina-3 é um grande preditor de

risco de mortalidade quando ajustado para sexo, idade, severidade da IC e disfunção renal, sendo, portanto, um marcador prognóstico<sup>21</sup>.

Também há relatos de que níveis elevados de galectina-3 estão associados a características ecocardiográficas de remodelamento ventricular e predizem mortalidade em pacientes com IC crônica grave<sup>22</sup>.

O valor preditivo da galectina-3 parece ser mais forte em pacientes com IC-FEP do que naqueles com IC e FE reduzida. Sua mensuração na IC crônica ambulatorial é ainda considerada experimental.

### Biomarcadores nas miocardites virais e não virais

Os biomarcadores de lesão miocárdica podem estar elevados em pequena parcela de pacientes com miocardite aguda, mas podem auxiliar no diagnóstico. A troponina I é um biomarcador que reflete a existência de necrose miocárdica no curso de um processo inflamatório e pode estar elevada em pelo menos 50% dos casos de miocardite viral comprovados com biópsia. Apresenta uma especificidade de 89% e uma sensibilidade de 34% em adultos com miocardite aguda, ao passo que, na população pediátrica, a troponina T apresenta especificidade de 83% e sensibilidade de 71%. A troponina está presente numa frequência maior que a CK-MB, a qual se eleva apenas em 5,7% dos pacientes com miocardite comprovada por biópsia<sup>23</sup>.

### Biomarcadores promissores

#### Acetona exalada na insuficiência cardíaca

Recentemente, um estudo brasileiro confirmou a elevação da acetona exalada em pacientes com IC quando comparados com indivíduos saudáveis, sendo ainda mais elevada em pacientes descompensados admitidos na emergência clínica quando comparados aos compensados. Revelou ainda que esse novo biomarcador apresenta correlação positiva com BNP tanto entre pacientes com IC compensada quanto descompensada e aumenta de acordo com a classe funcional (NYHA). Trata-se, portanto, de um novo e promissor biomarcador não invasivo do diagnóstico de IC<sup>24</sup>.

### Cardiomiopatias Específicas

#### Biomarcadores Genéticos em Cardiologia

As doenças cardiovasculares hereditárias, cardiomiopatias e canalopatias são de apresentação familiar e causadas por mutações gênicas. Essas doenças apresentam características clínicas altamente variáveis, com sobreposição de fenótipos em muitos casos, e, portanto, o diagnóstico genético é útil para individualizar o diagnóstico, prever a progressão da doença e direcionar a terapia.

Como regra, testes genéticos não devem ser solicitados sem a assinatura de um consentimento informado e devem ser acompanhados de aconselhamento genético antes e após o teste.

### Testes genéticos nas doenças cardiovasculares

As doenças cardiovasculares hereditárias costumam ser monogênicas (uma variante genética única é responsável pela doença, em geral com herança mendeliana), mesmo quando uma proporção substancial de pacientes afetados carrega mais de uma variante patogênica. Incluídas nesse grupo estão as cardiomiopatias (hipertrofica, dilatada, restritiva, arritmogênica e não compactada), as canalopatias (QT longo e curto, síndrome de Brugada, taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica, distúrbios de condução herdados), assim como as doenças hereditárias que afetam a aorta (Marfan, Loeys-Dietz, aneurisma familiar da aorta torácica).

Essas condições têm em comum o risco de morte súbita percentualmente aumentado em indivíduos jovens e atletas, e também entre os pacientes mais velhos, e podem cursar de forma assintomática. Embora o clínico deva reconhecer as limitações dos testes genéticos, tendo em vista que nem todas as mutações foram identificadas, os atuais já avaliam as mutações gênicas de maior prevalência.

A frequência da detecção das mutações pelos testes genéticos é diferente para cada tipo de doença, sendo em torno de 75% nas canalopatias, 60% nas cardiomiopatias hipertroficas e entre 5% e 20% na cardiomiopatia dilatada.

Recentemente as Sociedades de Arritmia Cardíaca Europeia e Norte-Americana desenvolveram uma diretriz sobre a adequação do uso de testes genéticos nas cardiomiopatias e canalopatias (Tabelas 1 e 2)<sup>25</sup>. Em relação às canalopatias, as diretrizes apontam para mudança de conduta terapêutica quando determinadas alterações genéticas são detectadas, ocasionando progressiva incorporação dos testes genéticos na prática clínica.

### Cardiomiopatias restritivas

#### Amiloidose

Das cardiomiopatias restritivas, a amiloidose apresenta a maior correlação com biomarcadores na literatura. Caracteriza-se por distúrbios heterogêneos causados por uma deposição extracelular de proteínas fibrilares, com duas formas cardíacas principais.

#### Amiloidose de cadeia leve ou sistêmica primária

Adquirida, relacionada a alterações da medula óssea, sendo dois terços dos pacientes do sexo masculino, tendo a grande maioria idade acima de 50 anos. O resultado do tratamento e o prognóstico são altamente dependentes do espectro e da gravidade do envolvimento cardíaco, havendo grande variabilidade no resultado do tratamento entre pacientes com apresentação clínica semelhante, o que, em parte, relaciona-se com a subjetividade na avaliação do grau de envolvimento do órgão. Dessa forma, tornou-se essencial o desenvolvimento de sistemas de classificação de risco, em especial associando-se o uso de troponinas cardíacas com BNP.

a) Troponinas: Diversos estudos de troponina I ou T em pacientes com amiloidose sistêmica demonstraram que essas proteínas são frequentemente detectáveis na doença

cardíaca e associam-se com a sobrevivência. Estudo recente com troponina de alta sensibilidade demonstrou que valores plasmáticos dessa troponina em pacientes com amiloidose de cadeia leve estão invariavelmente associados com a gravidade do acometimento cardíaco, inclusive naqueles com liberação de troponina insignificante e, provavelmente, pode melhorar o diagnóstico precoce<sup>26</sup>. Seu uso associado ao NT-proBNP mostrou-se útil para acompanhamento da terapêutica e para prognóstico.

b) Peptídeos natriuréticos: Estudos demonstraram a eficácia dos peptídeos natriuréticos em prever o comprometimento cardíaco na amiloidose antes mesmo da presença de disfunção ventricular na ecocardiografia, sugerindo que sua variação não se deva apenas à elevação das pressões de enchimento ventricular, mas também possua correlação com a lesão do miócito devido à deposição extracelular de amiloide<sup>27</sup>. O BNP e o NT-proBNP parecem ser biomarcadores sensíveis da disfunção miocárdica e do prognóstico. Uma análise recente da insuficiência renal demonstrou a necessidade do uso de valores de corte superiores de NT-proBNP e BNP para detecção de comprometimento cardíaco e avaliação prognóstica nesse grupo. Ambos os peptídeos natriuréticos foram marcadores prognósticos independentes, porém apenas o BNP manteve sua acuidade nos pacientes em estágio final de insuficiência renal<sup>28</sup>.

#### Amiloidose relacionada a transtirretina

Trata-se de amiloidose relacionada à molécula de transtirretina produzida pelo fígado. Existem dois tipos: uma forma genética/hereditária e outra forma não hereditária, resultado da quebra da molécula de transtirretina normal, chamada amiloidose sistêmica senil, que afeta principalmente homens a partir da sétima década de vida. Parece ser menos prejudicial para os miócitos do que a sistêmica, o que foi justificado pela pouca alteração de troponinas T e I, bem como por padrão ecocardiográfico inalterado. Nesse contexto, o BNP parece ser um marcador sensível para a IC e poderia ser útil para fins de seguimento<sup>29</sup>.

#### Diagnóstico diferencial de pericardite e cardiomiopatia restritiva

A distinção clínica entre cardiomiopatia restritiva e pericardite constritiva é difícil, representando um desafio diagnóstico. Uma pequena série recente mostrou que os níveis de BNP são bastante elevados em pacientes com cardiomiopatia restritiva em classe funcional (NYHA) III ou IV, enquanto pacientes clinicamente semelhantes com pericardite constritiva apresentaram níveis muito mais baixos de BNP<sup>30</sup>. Entretanto, os valores de BNP variam muito com as diferentes etiologias da cardiomiopatia restritiva e da pericardite constritiva<sup>31</sup>, o que torna necessários novos estudos para avaliar se a relação BNP/proBNP tem um potencial papel nesse cenário e frente a variações, como doença renal associada.

#### Endomiocardiofibrose

O uso do NT-proBNP foi avaliado em estudos, tendo-se demonstrado aumento dos seus níveis séricos na endomiocardiofibrose em comparação ao grupo controle normal<sup>32</sup>.

**Tabela 1 – Recomendações para testes genéticos nas miocardiopatias (Adaptado de Ackerman e cols.<sup>25</sup>)**

<b>Cardiomiopatia Hipertrófica (CH)</b>
<b>Painel orientado para CH (genes da cadeia pesada da beta-miosina, da proteína C de ligação à miosina e troponinas T):</b> <ul style="list-style-type: none"><li>– Paciente em quem o cardiologista estabeleceu o diagnóstico clínico de CH, baseado no exame da história clínica e familiar, assim como no fenótipo eletrocardiográfico/ecocardiográfico; e, após confirmação da mutação específica, nos seus descendentes.</li></ul>
<b>Displasia/Cardiomiopatia Arritmogénica Ventricular Direita (D/MAVD)</b>
<b>Painel orientado para D/MAVD (Mutações nos genes PKP2, DSC2, DSG2, DSP, JUP e TMEM43)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>– Qualquer paciente em quem um cardiologista estabeleceu um índice clínico de suspeita de D/MAVD, baseado no exame da história clínica e familiar, assim como no fenótipo eletrocardiográfico/ecocardiográfico.</li><li>– Membros da família após a identificação de uma mutação associada com D/MAVD em um caso índice.</li></ul>
<b>Cardiomiopatia Dilatada (CD)</b>
<b>Painel compreensivo ou orientado para CD (LMNA, SCN5A, outros)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>– Pacientes com CD e doença significativa de condução (por exemplo, bloqueio cardíaco de primeiro, segundo ou terceiro grau) e/ou uma história familiar de morte súbita prematura.</li><li>– Teste genético com investigação de mutações específicas para membros da família após a identificação de uma mutação associada com CD em um caso índice.</li></ul>
<b>Doença Progressiva Cardíaca de Condução (CCD)</b>
<b>Painel orientado para CCD (Mutações específicas nos genes SCN5A ou Lamin A/C)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>– Como parte do algoritmo diagnóstico em pacientes com CCD isolada ou CCD com doença cardíaca congênita, em presença de uma história familiar documentada de CCD.</li><li>– Membros da família após a identificação de uma mutação associada com CCD em um caso índice.</li></ul>

**Tabela 2 – Recomendações para testes genéticos nas canalopatias hereditárias (Adaptado de Ackerman e cols.<sup>25</sup>)**

<b>Síndrome do QT Longo (SQTL)</b>
<b>Painel orientado para LQT1-3 (mutações nos genes KCNQ1, KCNH2 e SCN5A)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>– Qualquer paciente no qual um cardiologista estabeleceu uma suspeita diagnóstica forte de SQTL baseado na história clínica e familiar, e fenótipo eletrocardiográfico (ECG de 12 derivações em repouso e/ou teste de estresse provocado por exercício ou infusão de catecolaminas); qualquer paciente assintomático com prolongação de QT na ausência de outras condições clínicas que possam prolongar aquele intervalo (como anormalidades eletrolíticas, hipertrofia, bloqueio, considerado idiopático) baseado em ECG de 12 derivações seriadas definidos como QTc &gt;480 ms (pré-puberdade) ou &gt;500 ms (adultos).</li><li>– Membros da família, após a identificação de uma mutação associada com SQTL em um caso índice.</li></ul>
<b>Taquicardia Ventricular Polimórfica Catecolaminérgica (TVPC)</b>
<b>Painel orientado para TVPC1 ou 2 (mutações nos genes RYR2 e CASQ2):</b> <ul style="list-style-type: none"><li>– Qualquer paciente em quem um cardiologista estabeleceu um índice clínico de suspeita de TVPC, baseado na história clínica e familiar, assim como no fenótipo eletrocardiográfico expresso durante teste de estresse provocado com bicicleta, esteira ou infusão de catecolamina.</li><li>– Membros da família, após a identificação de uma mutação associada com TVPC em um caso índice.</li></ul>
<b>Síndrome de Brugada (SBr)</b>
<b>Painel orientado para SBr (Mutação específica no gene SCN5A)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>– Painel compreensivo para SBr (mutações no gene SCN5A): recomendado para qualquer paciente em quem um cardiologista estabeleceu um índice clínico de suspeita de SBr, baseado na história clínica e familiar, assim como no fenótipo eletrocardiográfico expresso (ECG de 12 derivações de repouso e/ou teste provocativo com drogas).</li></ul> <p>Testes genéticos NÃO são indicados no contexto de um padrão isolado de ECG de Brugada tipo 2 ou tipo 3.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– Membros da família, após a identificação de uma mutação associada com SBr em um caso índice.</li></ul>
<b>Síndromes de QT Curto (SQTC)</b>
<b>Painel orientado para SQTC (Mutações específicas nos genes KCNQ1, KCNJ2, KCNH2)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>– Qualquer paciente em quem um cardiologista estabeleceu um índice clínico forte de suspeita de SQTC, baseado na história clínica e familiar, assim como no fenótipo eletrocardiográfico.</li><li>– Membros da família, após a identificação de uma mutação associada com SQTC em um caso índice.</li></ul>

Dessa forma, ainda que escassos, os estudos vêm demonstrando que o uso dos peptídeos natriuréticos pode ser de utilidade no diagnóstico, seguimento e prognóstico das CMR, especialmente amiloidose (associado ou não à dosagem de troponinas), endomiocardiofibrose e doenças pericárdicas.

### **Biomarcadores de Prognóstico na Cardiomiopatia Hipertrófica**

#### **Peptídeo natriurético tipo B (BNP)**

Na cardiomiopatia hipertrófica, o mecanismo que leva ao aumento do BNP é o estiramento do miócito relacionado

com hipertrofia e desarranjo do mesmo, além das alterações hemodinâmicas relacionadas com a obstrução ao fluxo na via de saída do VE, aumento da pressão de enchimento do VE e a isquemia miocárdica.

Os estudos do BNP na cardiomiopatia hipertrófica têm demonstrado que níveis elevados se correlacionam com a intensidade dos sintomas (dispneia) e a classe funcional (NYHA), presença e grau de disfunção diastólica do VE, disfunção sistólica do VE, grau de hipertrofia do VE e gradiente do fluxo da via de saída do VE. Podem também se associar com a presença de realce tardio (fibrose) no miocárdio em pacientes com taquicardia ventricular sustentada sintomática.

Em relação ao prognóstico, há poucos trabalhos. Kitaoka e cols.<sup>33</sup>, estudando os desfechos de morte cardíaca e hospitalização em 130 pacientes com idade média de 60 anos e seguimento médio de 3,7 anos, observaram que o BNP não foi preditor, sendo, portanto, limitada a utilidade de avaliação prognóstica. Pieroni e cols.<sup>34</sup>, acompanhando por seis anos 40 pacientes com idade média de 42 anos, observaram que os 10 pacientes que evoluíram para a forma dilatada apresentaram aumento significativo do BNP, tanto no plasma como no miocárdio, em relação aos valores prévios. Tal fato correlacionou-se significativamente com a elevação da pressão diastólica final do VE.

#### **Fração amino-terminal do proBNP (NT-proBNP)**

Estudos comparativos têm demonstrado que os dois métodos (dosagens do BNP e do NT-proBNP) apresentam similaridades no que concerne à avaliação da função sistólica e diastólica do coração. O estudo utilizando NT-proBNP como marcador diagnóstico em familiares com cardiopatia hipertrófica confirmada por ecocardiograma e estudo genético demonstrou elevada sensibilidade e especificidade quando comparado ao eletrocardiograma<sup>35</sup>. O estudo prospectivo multicêntrico de D'Amato e cols.<sup>36</sup> avaliou o valor prognóstico do NT-proBNP em 128 pacientes com idade média de 50 anos e seguimento médio de 4 anos, tendo relatado que o NT-proBNP foi preditor de eventos relacionados a IC e não a mortalidade cardíaca.

O estudo genético de mutações no gene da cadeia pesada da beta-miosina cardíaca, da proteína C de ligação à miosina e troponinas T, que são responsáveis por dois terços das mutações, é hoje realizado em nosso país em centros de pesquisa e hospitais de referência terciária. Está recomendado para o caso índice e familiares, após consentimento livre e esclarecido. Auxilia no diagnóstico em casos de dúvida e principalmente nos descendentes para definir os portadores, lembrando que esses poderão não vir a desenvolver a doença.

#### **Biomarcadores de diagnóstico e prognóstico na doença de Chagas**

Na doença de Chagas, prever quais fatores se correlacionam com progressão da doença, morbidade e mortalidade, para auxiliar nas decisões, acompanhamento e tratamento dessa enfermidade complexa, constitui um desafio. Existe a necessidade de um biomarcador de risco simples, quantitativo e econômico, que agregue valores adicionais aos métodos convencionais, auxiliando no diagnóstico e prognóstico de pacientes com IC de etiologia chagásica<sup>37</sup>.

A família dos peptídeos natriuréticos e as troponinas cardíacas constituem-se nas ferramentas mais promissoras da atualidade. Portanto, é muito importante identificar e estratificar o risco de pacientes com infecção pelo *T. cruzi*, com ou sem cardiopatia aparente, para auxiliar as tomadas de decisão e o tratamento.

Não existem estudos clínicos randomizados que avaliaram o papel dos biomarcadores em pacientes com doença de Chagas. Consequentemente, eles não são indicados rotineiramente para avaliação daquela doença. Entretanto, existem circunstâncias clínicas específicas nas quais esses marcadores podem estimar o prognóstico e auxiliar no diagnóstico e no tratamento precoce.

Alguns estudos analisaram os peptídeos natriuréticos (ANP e BNP) e demonstraram que esses biomarcadores têm potência diagnóstica e prognóstica nos pacientes com diversas formas da doença de Chagas, com e sem IC, e até mesmo nos assintomáticos. Uma coorte de 110 pacientes portadores de doença de Chagas, com e sem cardiopatia, foi avaliada clinicamente e os peptídeos natriuréticos (ANP e BNP) foram analisados<sup>37</sup>. Os pacientes foram acompanhados por um período de até três anos, quando os desfechos de morte e necessidade de transplante cardíaco foram avaliados. Discretas elevações dos níveis do ANP (> 47,6 pg/mL) e BNP (> 62,6 pg/mL) foram capazes de prever esses desfechos. Adicionalmente, os níveis desses peptídeos foram mais elevados nos pacientes com IC de etiologia chagásica quando comparado àqueles com cardiomiopatia dilatada de outras etiologias para a mesma classe funcional da IC. Os níveis de ANP e BNP também foram elevados nos pacientes com doença de Chagas assintomáticos e sem evidência de disfunção ventricular, e tiveram alto valor preditivo para os desfechos analisados<sup>38</sup>.

#### **Pericardiopatias**

##### **Diagnóstico etiológico e de atividade das pericardites agudas**

##### *Monitorização da resposta terapêutica e evolução clínica*

A pericardite é uma doença inflamatória, sendo, portanto, o uso de biomarcadores que identifiquem a agressão pericárdica de fundamental importância para o diagnóstico e o acompanhamento clínico dos pacientes.

Na afecção pericárdica, há um aumento dos níveis de PCR na grande maioria dos pacientes. Nos casos em que tais níveis são normais no início, há uma elevação posterior. Os falsos negativos estão presentes nos pacientes em uso de anti-inflamatórios e nos casos de miocardite. A dosagem e a monitorização da PCR até normalização são de fundamental importância para a retirada dos fármacos utilizados na crise aguda de pericardite<sup>39</sup>.

Em um estudo de Imazio e cols, 200 pacientes com pericardite aguda de etiologia viral e idiopática foram acompanhados prospectivamente, tendo a PCR sido dosada na apresentação e a cada semana até a normalização. A PCR estava aumentada em 156 pacientes (78%) e negativa em 44, as possíveis causas tendo sido: dosagem precoce inicial, em

15 pacientes (34%); e uso prévio de anti-inflamatórios, em 22 (50%). A normalização da PCR no seguimento ocorreu em 60% na primeira semana, 85% na segunda semana, 95% na terceira semana e em 100% na quarta semana. A persistência da elevação dos níveis de PCR após uma semana foi considerada como fator de risco para recorrência<sup>40</sup>.

A implicação dessa informação, segundo os autores do estudo, está no fato de que o tratamento com anti-inflamatórios por uma a duas semanas é empírico e cerca de 40% dos pacientes após a primeira semana ainda apresentam níveis elevados de PCR e se beneficiariam de dose de ataque mais prolongada.

Outro marcador que é sensível e altamente específico para agressão cardíaca é a troponina I. Em um estudo retrospectivo em centro único com 69 pacientes e pericardite aguda, a troponina I esteve aumentada em 49% deles, e valores acima do limiar de infarto do miocárdio foram observados em 22%. A elevação de troponina I esteve presente quase exclusivamente nos casos de elevação de segmento ST, e os pacientes que apresentavam valores maiores eram jovens e com infecção recente. A elevação de troponina nesses pacientes sugere lesão miocárdica associada à inflamação aguda do pericárdio<sup>41</sup>.

Em outro estudo de 118 pacientes consecutivos, a elevação de troponina I esteve presente em 32,2% deles e associada a idade precoce (32 anos), sexo masculino, elevação do segmento ST (97,4%) e derrame pericárdico na apresentação (86,8%). Nesse estudo, a troponina era medida na admissão, a cada 6 horas nas primeiras 24 horas do início dos sintomas, e depois diariamente. A elevação de valores acima do limiar de infarto do miocárdio foi observada em 7,2%. Identificaram-se dois padrões de elevação de troponina I: elevação discreta de troponina I (0,4 ng/mL) sem aumento de CKMB com duração de 3 dias; e maior elevação de troponina I (1,5 ng/mL) associada a aumento de CKMB e anormalidades segmentares ecocardiográficas, semelhante ao limiar de infarto do miocárdio. Todos os pacientes apresentavam coronárias normais à cinecoronariografia, sendo essa alteração consequente à miopericardite. Esses autores atribuíram o maior tempo de elevação da troponina I ao comprometimento miocárdio mais intenso. Apesar dos diferentes padrões temporais de evolução da troponina, as complicações foram semelhantes entre os dois grupos<sup>42</sup>.

### **Diagnóstico Etiológico e de Atividade das Pericardites Crônicas e Constrictivas**

A pericardite associada ou não ao derrame pericárdico crônico pode ter evolução lenta e até levar ao tamponamento. A pericardite constrictiva é consequência da inflamação crônica do pericárdio, que se torna espessado e calcificado, levando a restrição do enchimento diastólico dos ventrículos, queda do volume sistólico e baixo débito cardíaco. Infecção viral, tuberculose, doenças do tecido conectivo, neoplasias, cirurgia cardíaca prévia, doenças metabólicas e radioterapia são causas frequentes da doença, que pode se manifestar de diferentes formas de acordo com a localização, extensão e grau de espessamento pericárdico ou do derrame.

A avaliação etiológica se faz importante, visto a variação prognóstica dependente da causa. Nesse cenário, biomarcadores etiológicos podem ser utilizados:

a) Tuberculose: no líquido pericárdico, somente nos casos de derrame pericárdico, a atividade de adenosina deaminase (ADA) com valores  $\geq 40$  U/l tem sensibilidade de 89% e especificidade de 72%, sendo, portanto, um bom marcador etiológico. Outros marcadores no líquido pericárdico: lisozima  $> 6,5$   $\mu\text{g/dL}$  tem sensibilidade de 100% e especificidade 91% e interferon  $\gamma > 200$  pg/mL com sensibilidade e especificidade de até 100%<sup>43</sup>.

b) Doenças do tecido conectivo: as que levam a derrame pericárdico crônico mais frequentemente são: lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren, artrite reumatoide, escleroderma sistêmica, síndrome de Behçet, febre familiar do Mediterrâneo e vasculite sistêmica. Marcadores de fase aguda da inflamação, como velocidade de hemossedimentação (VHS), PCR e alfa1-glicoproteína ácida, podem colaborar no diagnóstico inflamatório, principalmente quando persistentes. Fatores antinucleares (FAN) com títulos  $\geq 1/640$  podem sugerir doenças do tecido conectivo associadas ao fator reumatoide (FR), cuja sensibilidade e especificidade são dependentes da doença de base<sup>44</sup>. Outros exames se aplicam na dependência da doença reumatológica em questão.

c) Neoplasias: quando dosado no líquido pericárdico, o antígeno carcinoembriogênico (CEA)  $>5$  ng/mL apresenta sensibilidade de até 75% e especificidade de até 100% para o diagnóstico de derrame neoplásico<sup>45</sup>. Outros marcadores, como alfa-fetoproteína, CA19-9, CA125, CA72 e CA 15-3, devem ser dosados no líquido pericárdico na suspeita de derrame neoplásico.

No diagnóstico diferencial e no seguimento, a dosagem do BNP ou de sua fração terminal NT-proBNP pode ser útil. Está bem definido o aumento desses marcadores em pacientes com pericardite constrictiva além de sua correlação com índices ecocardiográficos que avaliam a função diastólica<sup>46</sup>. No segmento pós pericardiotomia de pacientes com pericardite constrictiva, o BNP pode ser indicado para avaliação dos resultados e da melhora da função diastólica. O NT-proBNP mostrou correlação com a gravidade da descompensação clínica, sendo que valores  $> 436$  ng/L estão associados ao tamponamento<sup>47</sup>. No diagnóstico diferencial entre a pericardite constrictiva e síndromes restritivas miocárdicas, o BNP pode ser útil, apresentando níveis muito mais elevados nas restrições. Entretanto, os dados são de estudos em populações pequenas e controversos na pericardite constrictiva, enquanto no derrame pericárdico parecem ser mais consistentes apesar de um valor de corte não estar bem estabelecido. Em um único estudo ficou definido o nível de NT-proBNP de 800pg/mL como corte para diferenciar a cardiomiopatia restritiva com níveis mais elevados que a pericardite constrictiva<sup>48</sup>.

Atualmente, poucos são os métodos para prever a existência de reversibilidade com o tratamento baseado em anti-inflamatórios. Um estudo-piloto com 29 pacientes demonstrou que aqueles que apresentavam níveis séricos mais elevados de PCR e VHS em geral evoluíram para a reversibilidade do quadro com a terapia anti-inflamatória. No entanto, esses dados ainda precisam ser confirmados em coortes com maior número amostral<sup>49</sup>.

A PCR também foi sugerida no diagnóstico diferencial das pericardites constrictivas e cardiomiopatias restritivas, sendo proposto um valor de corte de 0,57mg/dL, com níveis mais elevados na doença pericárdica<sup>50</sup>.

Anticorpos anticorção (AHA) e anticorpos antidisco intercalar (AIDA) podem ser usados na observação de risco para pericardite recorrente, tendo sido observados em até 70% dos pacientes com aquela condição clínica. Títulos  $\geq 1/80$  de AHA sugerem maior risco de recorrências<sup>51</sup>.

### Financiamento

Suporte financeiro pela Abbot Diagnósticos do Brasil para realização do encontro dos especialistas. No entanto, não houve qualquer participação dessa empresa na escrita do material científico e publicação.

### 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; Sílvia Moreira Ayub Ferreira, SP; Sílvia 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

1. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347(3):161-7.
2. Bettencourt P, Ferreira S, Azevedo A, Ferreira A. Preliminary data on the potential usefulness of B-type natriuretic peptide levels in predicting outcome after hospital discharge in patients with heart failure. *Am J Med.* 2002;113(3):215-9.
3. Kelder JC, Cowie MR, McDonagh TA, Hardman SM, Grobbee DE, Cost B, et al. Quantifying the added value of BNP in suspected heart failure in general practice: an individual patient data meta-analysis. *Heart.* 2011;97(12):959-63.
4. Vilas-Boas F, Feitosa GS, Soares MB, Pinho-Filho JA, Nascimento T, Barojas MM, et al. Invasive and noninvasive correlations of B-type natriuretic peptide in patients with heart failure due to Chagas cardiomyopathy. *Congest Heart Fail.* 2008;14(3):121-6.
5. Porapakkham P, Porapakkham P, Zimmet H, Billah B, Krum H. B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2010;170(6):507-14.
6. Januzzi JL Jr, Rehman SU, Mohammed AA, Bhardwaj A, Barajas L, Kim HN, et al. Use of aminoterminal pro-B-type natriuretic peptide to guide outpatient therapy of patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(18):1881-9.
7. Peacock WF IV, De Marco T, Fonarow GC, Diercks D, Wynne J, Apple FS, et al. ADHERE Investigators. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *N Engl J Med.* 2008; 358(20):2117-26.
8. O'Connor CM, Fiuzat M, Lombardi C, Fujita K, Jia G, Davison BA, et al. Impact of serial troponin release on outcomes in patients with acute heart failure: analysis from the PROTECT Pilot Study. *Circulation Heart Fail.* 2011;4(6):724-32.
9. Giannitsis E, Becker M, Kurz K, Hess G, Zdunek D, Katus HA. High sensitivity cardiac troponin T for early prediction of evolving non-ST segment elevation myocardial infarction in patients with suspected acute coronary syndrome and negative troponin results on admission. *Clin Chem.* 2010;56(4):642-50.
10. La Vecchia L, Mezzana G, Zanolli L, Paccanaro M, Varotto L, Bonanno C, et al. Cardiac troponin I as diagnostic and prognostic markers in severe heart failure. *J Heart Lung Transplant.* 2000;19(7):644-52.
11. Masson S, Anand I, Favero C, Barlera S, Vago T, Bertocchi F, et al. Serial measurement of cardiac troponin T using a highly sensitive assay in patients with chronic heart failure: data from 2 large randomized clinical trials. *Circulation.* 2012;125(2):280-8.
12. de Antonio M, Lupon J, Galan A, Vila J, Urrutia A, Bayes-Genis A. Combined use of high-sensitivity cardiac troponin T and N-terminal pro-B type natriuretic peptide improves measurements of performance over established mortality risk factors in chronic heart failure. *Am Heart J.* 2012;163(5):821-8.
13. Sundstrom J, Ingelsson E, Berglund L, Zethelius B, Lind L, Venge P, et al. Cardiac troponin-I and risk of heart failure: a community-based cohort study. *Eur Heart J.* 2009;30(7):773-81.
14. Mueller C, Laule-Kilian K, Christ A, Brunner-La Rocca HP, Perruchoud AP. Inflammation and long-term mortality in acute congestive heart failure. *Am Heart J.* 2006;151(4):845-50.
15. Villacorta H, Masetto AC, Mesquita ET. C-reactive protein: an inflammatory marker with prognostic value in patients with decompensated heart failure. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88(5):585-9.
16. McMurray JJ, Kjekshus J, Gullestad L, Dunselman P, Hjalmarsen A, Wedel H, et al. Effects of statin therapy according to plasma high-sensitivity C-reactive protein concentration in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA): a retrospective analysis. *Circulation.* 2009;120(22):2188-96.
17. McKeag NA, McKinley MC, Woodside JV, Harbinson MT, McKeown PP. The Role of Micronutrients in Heart Failure. *J Acad Nutr Diet.* 2012;112(6):870-86.
18. Gotsman I, Shauer A, Zwas DR, Hellman Y, Keren A, Lotan C, et al. Vitamin D deficiency is a predictor of reduced survival in patients with heart failure; vitamin D supplementation improves outcome. *Eur J Heart Fail.* 2012; 14(4):357-66.



19. de Boer RA, Voors AA, Muntendam P, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(9):811-7
20. Shah RV, Chen-Tournoux AA, Picard MH, van Kimmenade RR, Januzzi JL. Galectin-3, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acutely decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(8):826-32.
21. Lok DJ, Van Der Meer P, de la Porte PW, Lipsic E, Van Wijngaarden J, Hillege HL, et al. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study. *Clin Res Cardiol.* 2010;99(5):323-8.
22. Sundstrom J, Ingelsson E, Berglund L, Zethelius B, Lind L, Venge P, et al. Cardiac troponin-I and risk of heart failure: a community-based cohort study. *Eur Heart J.* 2009;30(7):773-81.
23. Smith SC, Ladenson JH, Mason JW, Jaffe AS. Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis. Experimental and clinical correlates. *Circulation.* 1997; 95(1):163-8.
24. Marcondes-Braga FG, Gutz IGR, Batista GL, Saldiva PHN, Ayub-Ferreira SM, Issa VS, et al. Exhaled Acetone as a new biomarker of heart failure severity. *Chest.* 2012;142(2):457-66.
25. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, et al. HRS/EHRA Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for the Channelopathies and Cardiomyopathies. *Heart Rhythm.* 2011;8(8):1308-39.
26. Kristen AV, Giannitsis E, Lehrke S, Hegenbart U, Konstandin M, Lindenmaier D, et al. Assessment of disease severity and outcome in patients with systemic light-chain amyloidosis by the high-sensitivity troponin T assay. *Blood.* 2010;116(14):2455-61.
27. Nordlinger M, Magnani B, Skinner M, Falk RH. Is elevated plasma B-natriuretic peptide in amyloidosis simply a function of the presence of heart failure? *Am J Cardiol.* 2005;96(7):982-4.
28. Palladini G, Foli A, Milani P, Russo P, Albertini R, Lavatelli F, Obici L, Perlini S, Moratti R, Merlini G. Best use of cardiac biomarkers in patients with AL amyloidosis and renal failure. *Am J Hematol.* 2012;87(5):465-71.
29. Suhr OB, Anan I, Backman C, Karlsson A, Lindqvist P, Mörner S, Waldenström A. Do troponin and B-natriuretic peptide detect cardiomyopathy in transthyretin amyloidosis? *J Intern Med.* 2008;263(3):294-301.
30. Leya F, Arab D, Joyal D, Shioura KM, Lewis BE, Steen LH, Cho L, et al. The efficacy of brain natriuretic peptide levels in differentiating constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(11):1900-2.
31. Mady C, Fernandes F, Arteaga E, Ramires FJ, Buck P de C, Salemi VM, et al. Serum NT pro-BNP: relation to systolic and diastolic function in cardiomyopathies and pericardiopathies. *Arq Bras Cardiol.* 2008;91(1):46-54.
32. Mady C, Fernandes F, Arteaga E, Ramires FJ, Buck P de C, Salemi VM, et al. Serum NT pro-BNP: relation to systolic and diastolic function in cardiomyopathies and pericardiopathies. *Arq Bras Cardiol.* 2008;91(1):46-54.
33. Kitaoka H, Kubo T, Okawa M, Takenaka N, Sakamoto C, Baba Y et al. Tissue Doppler imaging and plasma BNP levels to assess the prognostic in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24(9):1020-25.
34. Pieroni M, Bellocci F, Sanna T, Verardo R, Ierardi C, Masseri A et al. Increased brain natriuretic peptide secretion is a marker of disease progression in nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiac Fail* 2007;13(5)380-8.
35. Fernandes F, Arteaga-Fernández E, Antunes MO, Buck P, Marsiglia JDC, Matsumoto A, et al. Plasma pro-B-type natriuretic peptide testing as a screening method for hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiac Fail.* 2012;18(7):564-8.
36. D'Amato R, Tomberli B, Servetini E, Spoladore R, Cecchi F, Camici PG, et al. Prognostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in outpatients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2013;12(8):1190-6.
37. Wang Y, Moreira Mda, Heringer Walther S, Ebermann L, Schultheiss HP, Wessel N et al. Plasma ACE 2 activity is an independent prognostic marker in Chagas' disease and equally potent as BNP. *J Card Fail.* 2010;16(2):157-63.
38. Ribeiro AL, Dos Reis AM, Barros MV, Rocha MOC. Brain natriuretic peptide and left ventricular dysfunction in Chagas' disease. *Lancet.* 2002; 360(9331):461-2.
39. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.* 2003; 111(12):1805-12.
40. Imazio M, Brucato A, Maestroni S, Cumetti D, Dominelli A, Natale G et al. Prevalence of C-Reactive Protein Elevation and Time Course of Normalization in Acute Pericarditis. Implications for the Diagnosis, Therapy, and Prognosis of Pericarditis. *Circulation.* 2011;123(10):1092-7.
41. Bonnefoy E, Godon P, Kirkorian G, Fatemi M, Chevalier P, Touboul P. Serum cardiac troponin I and ST-segment elevation in patients with acute pericarditis. *Eur Heart J.* 2000;21(10):832-6.
42. Imazio M, Demichelis B, Cecchi E, Belli R, Ghisio A, Bobbio M, Trincherro R. Cardiac troponin I in acute pericarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(12):2144-8.
43. The Task Force on the diagnosis and management of pericardial diseases of the European Society of Cardiology. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases. *Eur Heart J.* 2004;25(7):587-610.
44. Knockaert DC. Cardiac involvement in systemic inflammatory diseases. *Eur Heart J.* 2007;28(15):1797-804.
45. Karatolios K, Alter P, Maisch B. Differenzierung von malignen und nichtmalignen, inflammatorischen Perikardergüssen mit Biomarkern. *Herz.* 2009;34(8):624-33.
46. Mady C, Fernandes F, Arteaga E, et al. Níveis Séricos de NT pro-BNP: Relação com Função Sistólica e Diastólica nas Miocardiopatias e Pericardiopatias. *Arq Bras Cardiol* 2008;91(1):49-54.
47. Kim SJ, Shin ES, Lee SG. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a marker of disease severity in patients with pericardial effusions. *Korean J Intern Med.* 2008;23(2):78-86.
48. Mady C, Fernandes F, Ramires FJA, Nastari L, Buck PC, Arteaga E, et al. N-terminal prohormone brain natriuretic peptide (NT-proBNP) as a noninvasive marker for restrictive syndromes. *Braz J Med Biol Res.* 2008;41(8):664-7.
49. Feng D, Glockner J, Kim K, Martinez M, Syed IS, Araoz P, et al. Cardiac magnetic resonance imaging pericardial late gadolinium enhancement and elevated inflammatory markers can predict the reversibility of constrictive pericarditis after antiinflammatory medical therapy: a pilot study. *Circulation.* 2011;124(17):1830-7.
50. Imazio M, Brucato A, Maestroni S, Cumetti D, Domenelli A, Natale G, et al. Prevalence of C-reactive protein elevation and time course of normalization in acute pericarditis: implications for the diagnosis, therapy, and prognosis of pericarditis. *Circulation.* 2011;123(10):1092-7.
51. Caforio AL, Brucato A, Doria A, Brambilla G, Angelini A, Ghirardello A, et al. Anti-heart and anti-intercalated disk autoantibodies: evidence for autoimmunity in idiopathic recurrent acute pericarditis. *Heart.* 2010;96(10):779-84.