

## Teste com ST2 Solúvel: Um Biomarcador Promissor no Tratamento da Insuficiência Cardíaca

*Soluble ST2 Testing: A Promising Biomarker in the Management of Heart Failure*

Humberto Villacorta<sup>1</sup> e Alan S. Maisel<sup>2</sup>

Universidade Federal Fluminense – Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares<sup>1</sup>, Niterói, RJ – Brasil; University of California – Division of Cardiovascular Medicine<sup>2</sup>, San Diego – EUA

### Resumo

ST2 é um biomarcador pertencente à família dos receptores de interleucina-1 e concentrações do ST2 solúvel refletem fibrose e estresse cardiovascular. Estudos recentes demonstram que o ST2 solúvel é um forte preditor de desfechos cardiovasculares em pacientes com insuficiência cardíaca crônica e aguda. Trata-se de um novo biomarcador que preenche critérios necessários para uso na prática clínica. Ele acrescenta informação aos peptídeos natriuréticos (PNs) e em alguns estudos tem sido até superior a estes em relação à estratificação de risco. Desde a introdução dos PNs, este é o biomarcador mais promissor na área de insuficiência cardíaca e pode vir a ser particularmente útil para guiar a terapia.

### Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é um problema global de saúde.<sup>1-3</sup> Na cidade de São Paulo, Brasil, a IC foi responsável por 6,3% do total de óbitos no ano de 2006.<sup>3</sup> No estudo DIGITALIS realizado na cidade de Niterói, Rio de Janeiro, a prevalência da IC na comunidade em indivíduos acima de 45 anos foi 9,3%.<sup>4</sup> Embora o prognóstico da IC tenha melhorado com os tratamentos médicos recentes, os pacientes mais graves são frequentemente hospitalizados e a taxa de sobrevivência é pequena.<sup>1-3</sup> Assim, novas estratégias para o manejo desses pacientes são necessárias.

Os biomarcadores provaram-se úteis na insuficiência cardíaca. Os peptídeos B- natriurético tipo-B (BNP) e N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP) são considerados testes padrão-ouro para o diagnóstico de insuficiência cardíaca aguda. No entanto, a utilidade prognóstica de peptídeos natriuréticos é limitada, e seu papel na orientação do tratamento ainda não foi claramente estabelecido.

Muitos biomarcadores têm sido estudados para tentar preencher essa lacuna. O ST2, um marcador de fibrose miocárdica e remodelamento, é um candidato promissor que

tem contribuído com êxito às ferramentas convencionais no tratamento de pacientes com IC. Este relatório irá explorar a biologia desse sistema e revisar os estudos clínicos com testes do ST2 na presença da IC.

### Biologia do ST2 Solúvel

O ST2 é um membro da família dos receptores de interleucina-1, também conhecido como receptor de interleucina 1 (IL1RL-1).<sup>5,6</sup> ST2 significa "a supressão de tumorigenicidade 2". Foi descoberto em 1989,<sup>6</sup> mas apenas em 2002 Weinberg et al.<sup>7</sup> relataram que pode ser expresso por células cardíacas em resposta ao estresse do miocárdio, atraindo a atenção dos investigadores para o seu papel no sistema cardiovascular. O ST2 tem duas isoformas principais: transmembrana ou celular (ST2L) e solúvel ou circulante (sST2).<sup>5</sup>

ST2 é o receptor da interleucina-33 (IL-33), que é uma citocina IL-1-like secretada por células vivas em resposta ao dano celular. A IL-33 exerce os seus efeitos ligando-se à isoforma ST2L do receptor transmembrana. A interação da IL-33 e do ST2L foi demonstrada como sendo cardioprotetora em modelos experimentais, reduzindo a fibrose do miocárdio, hipertrofia de cardiomiócitos, apoptose, e melhorando a função do miocárdio. Essa ação cardioprotetora ocorre exclusivamente através do receptor ST2L e não através do receptor solúvel. O sistema IL-33/ST2 tem regulação ascendente em cardiomiócitos e fibroblastos em resposta à lesão cardíaca. O sST2 liga-se avidamente à IL-33, competindo com o ST2L. A interação desse receptor solúvel com a IL-33 bloqueia o sistema IL-33/ST2L e, como resultado, elimina os efeitos cardioprotetores descritos acima. Por isso, o sST2 é considerado um receptor chamariz.<sup>8</sup> Assim, o sistema de ST2 atua não só como um mediador de função da IL-33 em sua isoforma ST2L transmembrana, mas também como um inibidor de IL-33 através da sua isoforma sST2 solúvel (Figura 1).

Embora as principais fontes de sST2 sejam fibroblastos cardíacos e cardiomiócitos em resposta ao estresse ou lesão, fontes não-miocárdicas são conhecidas. As células endoteliais do sistema macrovascular (aórtica e coronariana) e microvascular cardíaco são fontes de sST2. A contribuição dessa produção extracardíaca à ST2 total circulante, e à fisiopatologia da IC ainda não está bem estabelecida.

O ST2 também está relacionado com processos inflamatórios e imunológicos, especialmente em relação à regulação de mastócitos e células T CD4 auxiliares tipo 2 e à produção de citocinas associadas à Th2. Dessa forma, um papel para o sistema IL-33/ST2 tem sido determinado em doenças associadas a uma resposta Th2 predominante, tais

### Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca / terapia; Biomarcadores Farmacológicos; Receptores de Interleucina; Prognóstico.

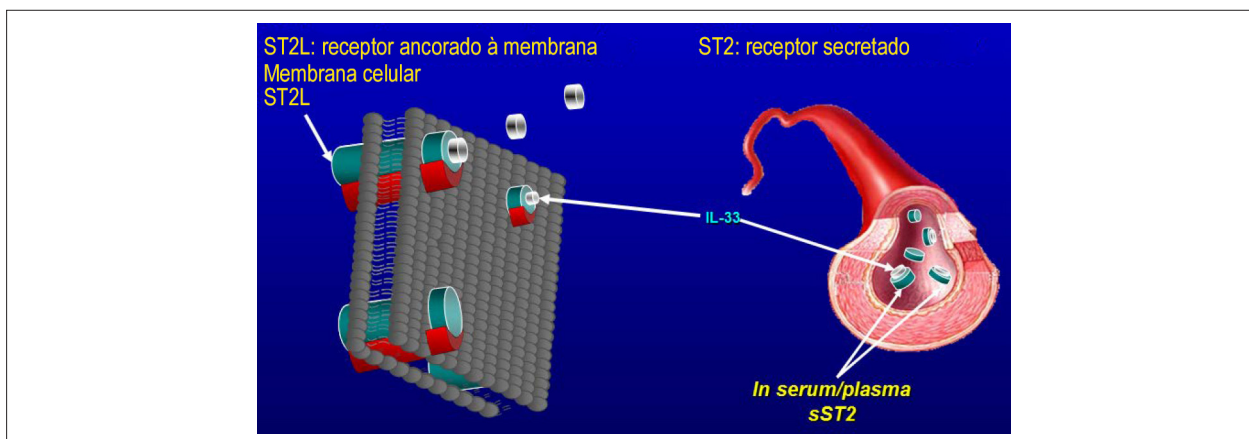
**Correspondência:** Humberto Villacorta Junior •

Universidade Federal Fluminense – Rua Marquês do Paraná, 303, 6º Andar. CEP 24033-900, Niterói, RJ – Brasil

E-mail: hvillacorta@cardiol.br; hvillacorta@globo.com

Artigo recebido em 14/07/15; revisado em 11/09/15; aceito em 14/09/15.

DOI: 10.5935/abc.20150151



**Figura 1** – Interações da IL-33 com o receptor transmembrana, ST2L, e receptor chamariz solúvel, sST2. O sistema ST2 atua não só como um mediador da função da IL-33 na sua isoforma ST2L transmembrana (efeito cardioprotetor), mas também como um inibidor de IL-33 através da sua isoforma sST2 solúvel (elimina o efeito cardioprotetor).

como a asma, fibrose pulmonar, artrite reumatoide, doenças vasculares do colágeno, sepse, trauma, câncer, doenças fibroproliferativas, infecções helmínticas e colite ulcerativa.<sup>5,8</sup> De fato, muito do conhecimento sobre esse marcador vem de estudos sobre essas doenças imunes, antes de se conhecer o seu papel na função cardiovascular.

#### Avaliação Prognóstica com sST2 na Insuficiência Cardíaca Aguda Descompensada

Peptídeos natriuréticos (PNs) são os biomarcadores padrão-ouro para o diagnóstico de IC em pacientes com dispneia aguda. Embora os PNs também tenham uma função prognóstica, ainda há espaço para melhorias. Outros biomarcadores podem adicionar informações biológicas complementares ao PN e aumentar a utilidade do prognóstico nesse cenário. Entre os diversos novos candidatos, o sST2 é o biomarcador mais promissor de acordo com estudos recentes. Embora não seja um marcador diagnóstico, o ST2 pode ser útil na estratificação de risco de pacientes com IC.

Em pacientes com insuficiência cardíaca aguda descompensada (ICAD), o primeiro estudo a medir o ST2 foi o *Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department* (PRIDE).<sup>9</sup> Neste estudo, o ST2 foi medido com um ensaio inicial para uso apenas em pesquisa (o atual ensaio para ST2, Presage, é um método de maior sensibilidade e precisão).<sup>10</sup> No estudo PRIDE, foram incluídos 593 pacientes admitidos no departamento de emergência (ED) com dispneia aguda. Os níveis de sST2 foram significativamente mais elevados em pacientes com ICAD do que os pacientes sem IC (0,50 vs. 0,15 ng/mL,  $p < 0,001$ ). No entanto, o NT-proBNP permaneceu como o melhor marcador biológico para o diagnóstico de IC.

Por outro lado, o sST2 foi um poderoso preditor de mortalidade. Os pacientes que morreram em um ano apresentaram valores mais elevados do que os sobreviventes (1,08 vs. 0,18 ng/mL) e houve uma clara associação entre os níveis de sST2 e taxas de mortalidade, com maiores concentrações

indicando risco mais elevado. Na análise multivariada, o sST2 permaneceu um forte preditor de mortalidade em 1 ano em pacientes com e sem IC. Digno de nota, a utilidade prognóstica do sST2 foi complementar à do NT-proBNP, de modo que os pacientes com a elevação de ambos os marcadores apresentaram a maior taxa de mortalidade em 1 ano (quase 40%), como mostrado na figura 2. Essa relação de sST2 com morte surgiu logo após a inclusão no estudo e permaneceu significativa por até 4 anos a partir da apresentação.

Outra sub-análise do Estudo PRIDE incluiu 346 pacientes com o diagnóstico de IC.<sup>11,12</sup> Neste estudo, as concentrações de sST2 na admissão foram correlacionadas com a classificação funcional da New York Heart Association, BNP ( $r = 0,29$ ), NT-pro-BNP ( $r = 0,41$ ), proteína C-reativa ( $r = 0,43$ ), *clearance* de creatinina ( $r = 0,22$ ), e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (VE) ( $r = 0,13$ ). Ao contrário dos PNs, os níveis de sST2 não se correlacionaram com a idade, diagnóstico prévio de IC, índice de massa corporal, fibrilação atrial, ou causa de IC (isquêmica vs. não-isquêmica). Como observado no estudo anterior, o sST2 foi um forte preditor de mortalidade. Na análise multivariada por meio da regressão de Cox, o sST2 foi associado com um aumento de 2 vezes no risco de mortalidade independentemente de outros parâmetros, incluindo o PN. A avaliação do sST2 mostrou bom desempenho em pacientes com IC com fração de ejeção preservada (ICFEP) e reduzida (ICFER). Digno de nota, quando os valores do sST2 foram adicionados ao modelo prognóstico, o NT-proBNP deixou de ser um preditor significativo em pacientes com ICFEP.<sup>13</sup> É muito importante observar o efeito da reclassificação do sST2 sobre o do PN. Os altos níveis de sST2 reclassificaram o risco de morte em pacientes com baixos níveis de PN. Por outro lado, em pacientes com valor de sST2 abaixo da concentração mediana, níveis de NT-proBNP  $> 1000$  pg/mL, não foram preditores de mortalidade em 1 ano.

Em um estudo realizado por Shah et al.<sup>14</sup> em 139 pacientes da coorte inicial do estudo PRIDE, submetida à ecocardiografia bidimensional detalhada na admissão, os preditores dos níveis de sST2 na análise multivariada foram a pressão sistólica do

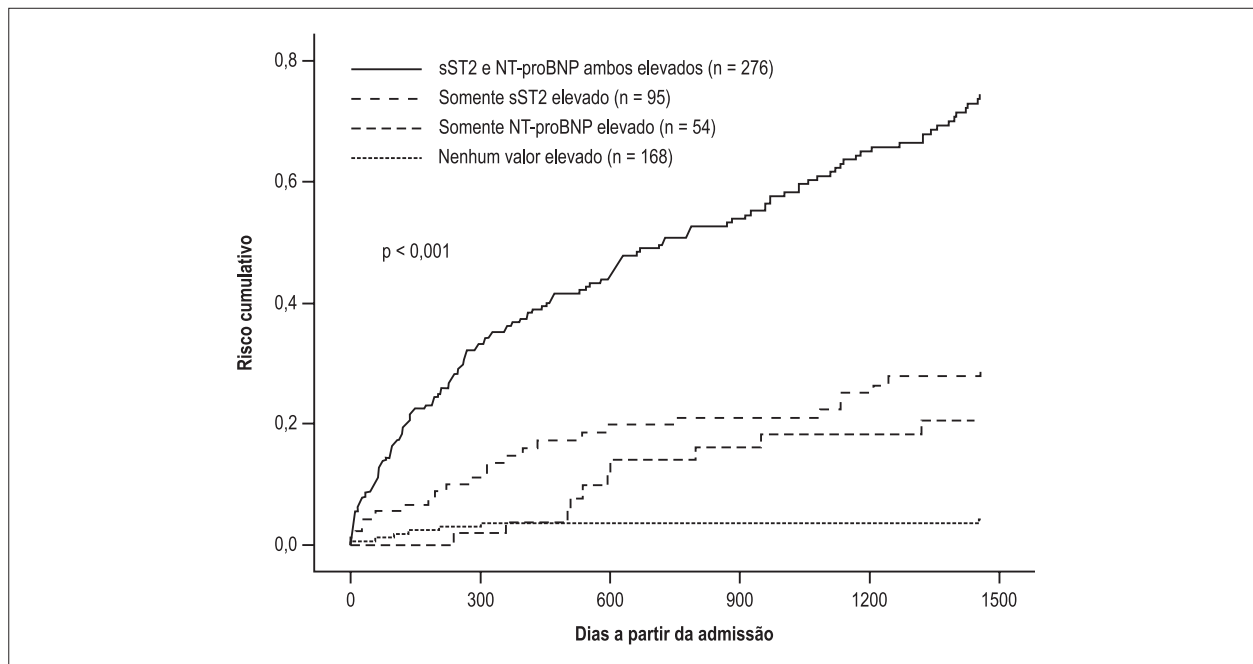


Figura 2 – Efeito aditivo do sST2 e NT-proBNP em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada. Reprodução permitida.<sup>9,15</sup>

ventrículo direito, fração de ejeção do VE, dimensões do VE (sistólica final e diastólica final), NT-proBNP, frequência cardíaca, e distensão da veia jugular. Esses dados sugerem que a biologia do ST2 está envolvida no processo de remodelação, afetando, portanto, o prognóstico. De fato, nesse estudo o nível de sST2 foi um preditor de mortalidade em 4 anos, independente de outros marcadores de risco clínicos, bioquímicos e ecocardiográficos.

Os valores desse novo ensaio e dos ensaios antigos não são comparáveis. Assim, com a utilização do ensaio mais sensível Presage ST2 (*Critical Diagnostics*, San Diego, CA, EUA), a concentração  $\geq 35$  ng/mL está associada com um pior prognóstico em pacientes com IC, e esse valor tem sido o ponto de corte recomendado para esse propósito.<sup>15</sup> No entanto, espera-se que as concentrações médias de sST2 na ICAD sejam maiores no momento da admissão. No Estudo PRIDE, o valor mediano no Presage ST2 em pacientes com ICAD, foi de 42,7 ng/mL. Os valores de ST2 em sobreviventes e não sobreviventes em 1 ano foram 67,4 vs. 35,8 ng/mL. Além disso, os valores maiores são esperados em pacientes com doença mais avançada. Por exemplo, Zilinski et al.<sup>16</sup> avaliaram o papel do ST2 em uma população muito doente com IC. A concentração mediana de ST2 foi de 148 ng/mL (intervalo interquartil de 88 a 226 ng/mL). Notavelmente, apesar desses valores elevados, o ST2 manteve-se como preditor de morte, ao contrário do NT-proBNP, da troponina de alta sensibilidade e da função renal.

Finalmente, é importante comentar a comparação das medidas de ST2 com outros biomarcadores na determinação da ICAD. Em um estudo com 5.306 pacientes realizado pela *Global Research on Acute Conditions Team* (GREAT), entre os inúmeros biomarcadores medidos na admissão de pacientes com ICAD, o ST2 emergiu como o biomarcador mais forte

com a capacidade de reclassificar o risco de morte além do modelo clínico. O ST2 foi o melhor preditor de mortalidade em 30 dias e 1 ano.<sup>17</sup>

### Medidas em série do ST2 Solúvel em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Aguda

Embora os valores iniciais de ST2 na admissão tenham provado sua capacidade de prever desfechos, as medidas em série podem ter de um valor ainda maior. A variação biológica e o baixo índice de variação do ST2 o torna um bom candidato para o acompanhamento e possivelmente uma terapia orientada para a ICAD.<sup>18,19</sup> Além disso, os valores de sST2 não são significativamente influenciados pela idade, sexo, índice de massa corporal e função renal, ao contrário dos PNs.<sup>19</sup> Um dos primeiros estudos para avaliar medidas em série do sST2 foi realizada por Boisot et al.<sup>20</sup> Nesse estudo o sST2 foi medido diariamente em pacientes admitidos com ICAD, e demonstrou-se que esse biomarcador muda rapidamente em resposta ao tratamento. Os pacientes cujos valores diminuíram rapidamente após a admissão apresentaram um bom resultado em curto prazo (Figura 3). Em contraste, aqueles com um aumento dos valores de sST2 tinham uma elevada probabilidade de morrer em 6 meses.

Mais recentemente, resultados semelhantes foram obtidos por Manzano-Fernandez et al.,<sup>21</sup> utilizando o mais novo ensaio Presage. Eles descobriram que as concentrações medianas de sST2 diminuíram de 62 para 44 ng/mL, e aqueles pacientes com elevação persistente no 4º dia tiveram um risco maior de morte. Os pacientes com valores acima do limite tanto na admissão como no 4º dia tiveram a maior taxa de mortalidade, ao contrário com as taxas muito baixas de mortalidade quando ambos os valores estavam abaixo dos pontos de

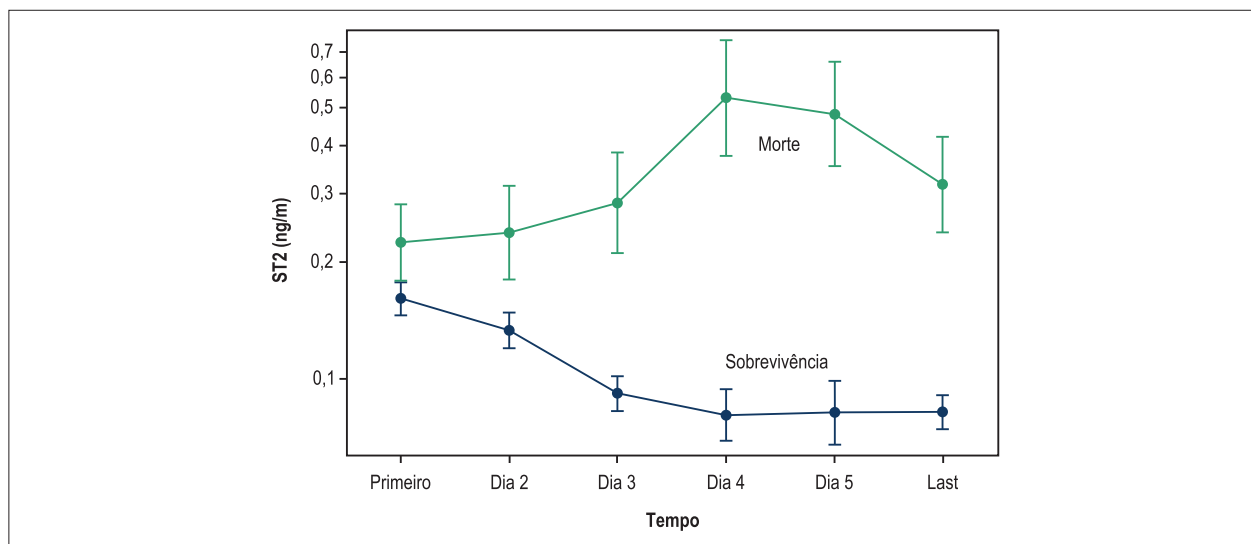


Figura 3 – Variação dos valores de sST2 de acordo com o estado de sobrevivência em pacientes hospitalizados com insuficiência cardíaca. Reprodução permitida.<sup>19,20</sup>

corte (Figura 4). Finalmente, Breidhardt et al.<sup>22</sup> observaram que os valores sST2 diminuíram significativamente a partir da admissão até 48 h, especialmente naqueles com resultados favoráveis, com uma redução média de 42% nos sobreviventes versus 25% nos não sobreviventes.

É importante reiterar que, nos estudos mencionados acima, o valor prognóstico do sST2 foi aditivo ou mesmo superior aos dos PNs. As alterações dinâmicas do sST2, da admissão até a alta, e o valor final no fim da hospitalização, ambos contribuem para a predição do prognóstico em longo prazo.<sup>19-22</sup> Na IC crônica, o sST2 tem sido indicado para prever a remodelação miocárdica.<sup>23,24</sup> A relação desse biomarcador com o processo de remodelação levanta a possibilidade de identificar aqueles com maior probabilidade de responder a terapias anti-remodelação. Por exemplo, no cenário de ICAD, os pacientes com níveis elevados de sST2 se beneficiaram mais da terapia com beta-bloqueadores.<sup>21</sup>

#### Valor prognóstico do ST2 solúvel em Insuficiência Cardíaca Crônica

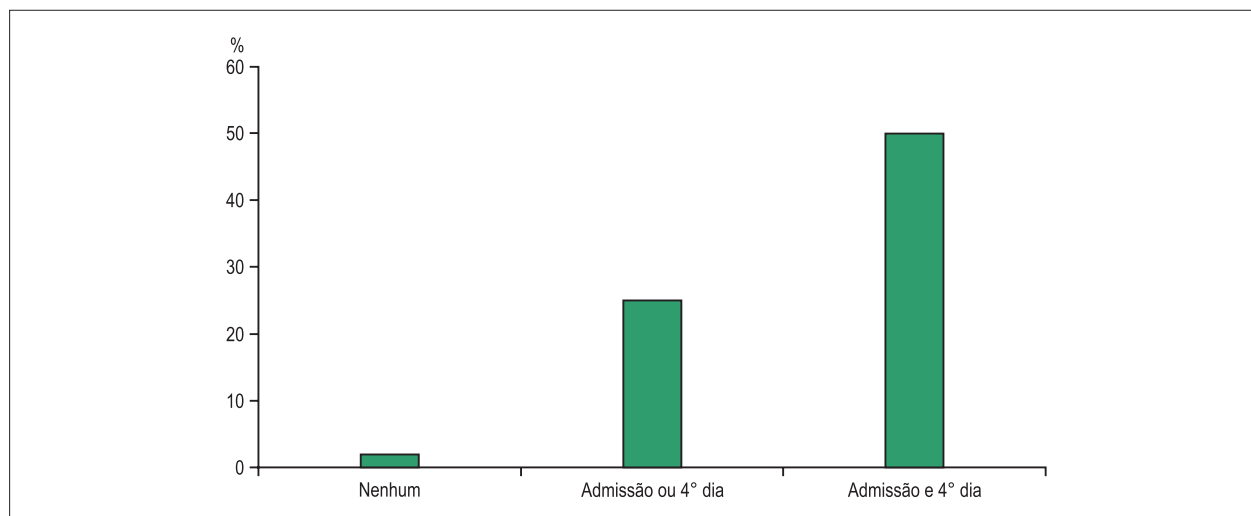
De forma consistente com os dados na ICAD, o ST2 solúvel tem provado sua utilidade como um marcador de prognóstico na IC crônica.<sup>25</sup> A primeira avaliação nesse cenário foi feita por Weinberg et al.,<sup>26</sup> em um sub-estudo do *Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation 2* (PRAISE-2). Essa análise incluiu 161 pacientes com IC classe III ou IV, não isquêmica, e encontrou que variações em série, mas não os valores basais do ST2, estavam associados com risco aumentado de morte ou de transplante. Mais recentemente, Ky et al.<sup>27</sup> relataram dados em uma população maior de pacientes com IC crônica. Nesse estudo multicêntrico de 1.141 pacientes do *Penn Heart Failure Study* (PHFS), o sST2 e o NT-proBNP foram comparados com o *Seattle Heart Failure Model* (SHFM) para a predição de morte ou transplante cardíaco em 1 ano. A combinação do sST2 e NT-proBNP obteve um desempenho semelhante ao do

SHFM. Em termos de avaliação do risco individual de cada paciente, o sST2 funcionou tão bem como o NT-proBNP, mas não foi, sozinho, superior ao SHFM. No entanto, somando os dois biomarcadores ao escore do SHFM, houve melhora da discriminação de risco, reclassificando 14,9% dos pacientes em categorias mais apropriadas. Em contraste com o estudo de Weinberg et al.,<sup>26</sup> Ky et al.<sup>27</sup> encontraram uma forte e independente associação de uma única medida basal do sST2 e desfechos adversos. Segundo os pesquisadores, essas diferenças poderiam ocorrer devido a uma maior amostragem, um ensaio do sST2 mais sensível, e uma população mais ampla com IC.<sup>25</sup>

Esses resultados iniciais foram confirmados no *Barcelona Study*, onde o novo ensaio de alta sensibilidade do sST2 foi utilizado na avaliação de 891 pacientes em um centro multidisciplinar de IC.<sup>28</sup> Nos modelos de risco proporcional multivariados de Cox, o sST2 e NT-proBNP foram preditores de morte de forma significativa, além dos fatores de risco convencionais. É importante ressaltar que a melhoria líquida na reclassificação após a adição em separado do sST2 ao modelo com fator de risco estabelecido e o NT-proBNP, foi de significativos 9,90%.

É digno de nota que, no *Barcelona study*, o desempenho do sST2 não foi influenciado pela função renal, tal como observado com o NT-proBNP. A inclusão do sST2, juntamente com outros biomarcadores, melhorou a previsão em pacientes com insuficiência renal, ainda mais do que em toda a população.<sup>29</sup>

Outra contribuição adicional do *Barcelona study* foi a comparação de diferentes biomarcadores de fibrose. O sST2 e a galectina-3 são ambos associados com fibrose e remodelação cardíaca, e a galectina-3 mostrou ser preditora de desfechos<sup>30</sup>. A comparação direta desses dois biomarcadores revelou que o sST2 foi superior à galectina-3 na estratificação de risco<sup>31</sup>. Ambos os marcadores foram associados com o risco aumentado de mortalidade por todas



**Figura 4** – Medidas em série do sST2 na ICAD. Pacientes com sST2  $\leq 76$  ng/mL na admissão e  $\leq 46$  ng/mL no 4º dia apresentaram a menor taxa de mortalidade (3%), enquanto aqueles com ambos os valores de corte tiveram a maior taxa de mortalidade (50%).<sup>21</sup>

as causas, mas apenas o sST2 foi associado com a mortalidade cardiovascular. Além disso, o sST2 refinou significativamente a discriminação e a análise de reclassificação, ao passo que a galectina-3 obteve efeitos menores nessas questões.

O ST2 também demonstrou ser um bom preditor de morte súbita em pacientes com insuficiência cardíaca sistólica leve a moderada. No estudo caso-controle *Muerte Súbita en Insuficiencia Cardíaca* (MUSIC), o aumento do ST2 e NT-proBNP acima do valor de corte foi associado com uma elevada taxa de morte súbita (71%), ao contrário da taxa muito baixa (4%) quando os dois biomarcadores estavam abaixo do valor de corte (Figura 5)<sup>32</sup>. Essa é uma informação importante, considerando que, no momento, nenhum teste prediz confiavelmente morte súbita em pacientes com IC.

Em estudos recentes, o valor prognóstico do sST2 na IC crônica foi confirmado. Um bom desempenho foi observado no estudo *Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training* (HF-ACTION), que consistiu em um estudo multicêntrico, randomizado, do treinamento físico em IC,<sup>33</sup> e no estudo CORONA.<sup>34</sup> Muito recentemente, Gruson et al.<sup>35</sup> avaliaram o valor do sST2 além dos PNs (BNP, NT-proBNP, e proBNP<sub>1-108</sub>) e os fatores de risco convencionais, tais como idade, fração de ejeção do VE, e taxa de filtração glomerular. O sST2 foi o mais forte preditor de morte cardiovascular.<sup>35</sup> Em outro estudo, o sST2 também foi útil e complementar aos PNs em pacientes em risco de IC. Daniels et al.<sup>36</sup> estudaram 588 pacientes ambulatoriais que foram encaminhados para ecocardiografia. Altos níveis de sST2 foram independentemente associados com mortalidade em 1 ano, mesmo entre o subgrupo de 429 pacientes sem histórico de IC. É importante ressaltar que nenhum paciente com um valor de sST2 abaixo dos níveis medianos morreu nos primeiros 6 meses de seguimento.

Tomados em conjunto, esses estudos sugerem um papel do ST2 na definição da IC crônica, que é aditivo e, em alguns estudos, até mesmo superior ao dos PNs. As diretrizes de

2013 do *American College of Cardiology* e *American Heart Association* para o manejo da IC apresentaram pela primeira vez uma recomendação de biomarcadores para fibrose, tais como ST2 e galectina-3, tanto na IC aguda quanto na crônica. Eles fornecem uma recomendação de classe IIb e reconhecem o valor do ST2 como preditor de morte e hospitalização. Além disso, enfatiza-se o valor prognóstico aditivo ao dos PNs.<sup>37</sup>

### Medidas em série do ST2 em Insuficiência Cardíaca Crônica

É preciso entender a variação biológica de um biomarcador se o mesmo for um candidato a ser medido em série. A variação biológica do sST2 foi recentemente avaliada por Wu et al.<sup>18</sup> O estudo incluiu 17 indivíduos saudáveis durante um período de oito semanas. Foi avaliada a variabilidade dos níveis dos biomarcadores que ocorreram na ausência de instabilidade clínica significativa. Eles descobriram que o valor de referência para variação do sST2 foi de 30%, muito mais baixa do que a observada com a galectina-3 (60%) ou o NT-proBNP (92%). O índice de individualidade (uma medida para avaliar se as medidas em série complementam significativamente uma avaliação única) para o sST2 foi de 0,25, sugerindo um valor para medidas em série. Em comparação, o mesmo índice da galectina-3 foi de 1,0, indicando que a galectina-3 é inútil para medidas em série. Estes dados sugerem que o sST2 é um potencial biomarcador para o acompanhamento e, eventualmente, orientação de terapia em pacientes com IC.

Três importantes estudos abordaram o valor de medidas em série do sST2 na IC crônica, todos eles usando o novo ensaio Presage. O primeiro deles é um sub-estudo do estudo *Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure* (CORONA).<sup>34</sup> O sST2 foi medido em 1.449 pacientes com IC e em 1.309 controles; uma segunda amostra foi avaliada três meses após a randomização. O acompanhamento médio foi de 2,6 anos e 28,2% alcançaram o desfecho primário



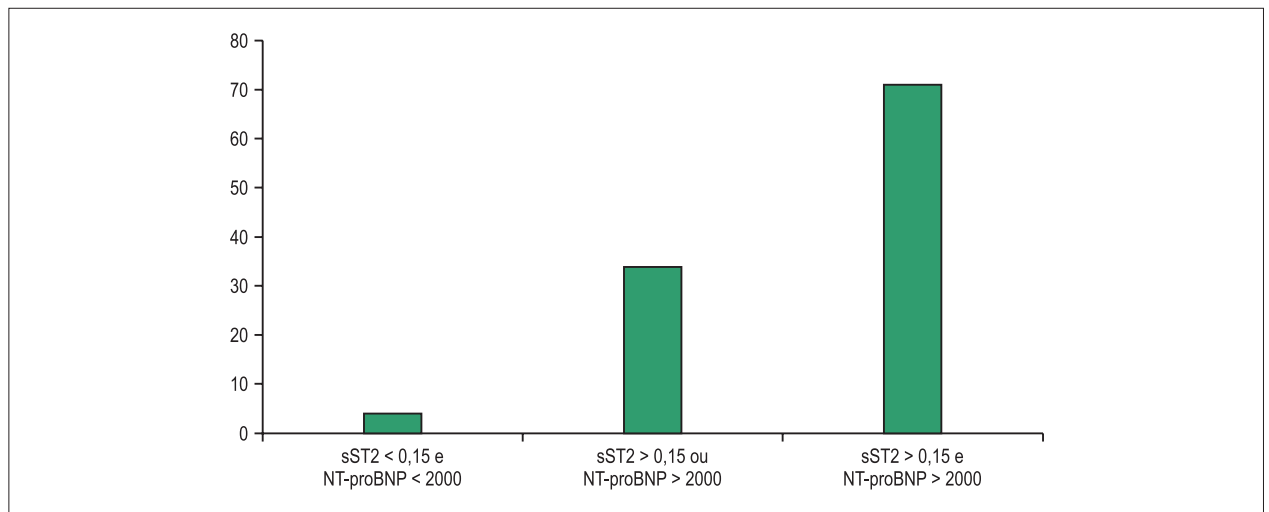


Figura 5 – Valor aditivo de sST2 e NT-proBNP na predição de morte súbita em pacientes com insuficiência cardíaca crônica.<sup>32</sup>

de morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral. O nível médio de sST2 basal foi de 17,8 ng/mL (intervalo interquartil 13,0-25,0).

Após os ajustes iniciais para variáveis convencionais, o sST2 basal foi um preditor significativo de todos os desfechos, incluindo o desfecho primário, morte, agravamento da IC e hospitalização por IC. Quando o NT-proBNP e a proteína C-reativa foram adicionados ao modelo, o sST2 não foi um preditor de desfecho primário, mas permaneceu significativamente preditivo de morte com a piora da IC, hospitalização cardiovascular, e hospitalização por piora da IC.

Nos 1.309 pacientes com uma nova medida após 3 meses, a variação global do sST2 foi mínima (mediana 0, intervalo interquartil -3 a 3 ng/mL). No entanto, alguns pacientes não apresentaram variação do nível do biomarcador. Os pacientes que experimentaram uma diminuição no sST2 por 3 meses tiveram um risco reduzido de hospitalização por piora da IC e hospitalização por causas cardiovasculares. Um aumento no sST2  $\geq 15.5\%$  foi associado com hospitalização por causas cardiovasculares, embora não tenha sido associado com qualquer outro desfecho na análise univariada. No entanto, após ajustes completos, um aumento no sST2 significativamente predisse tanto o desfecho primário quanto a hospitalização por causas cardiovasculares.

No estudo *pro-BNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure Therapy* (PROTECT),<sup>38</sup> em 151 indivíduos com IC devido à disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, nos quais o sST2 foi medido, 145 pacientes tiveram mais de uma amostra disponível para avaliação em série. Nesse estudo, o sST2, a troponina T ultrasensível (HsTnT), e o fator de diferenciação de crescimento 15 (GDF15) foram adicionados à um modelo que incluía variáveis clínicas e o NT-proBNP. No início do estudo, todos os três biomarcadores melhoraram a predição de risco além das variáveis clínicas, enquanto o NT-proBNP deixou de ser um preditor prognóstico.

Quando medido em série, o sST2, ao contrário do HsTnT ou o GDF15, variou significativamente por uma

mediana de 10 meses de seguimento, em comparação com os valores basais. Usando o modelo proporcional de Cox, o sST2 basal < 35 ng/mL foi associado com um tempo maior até o primeiro evento cardiovascular (HR 0,30, IC 95% 0,14-0,63,  $p = 0,002$ ). É importante ressaltar que uma mudança nos valores do sST2 de < 35 a > 35 ng/mL durante o seguimento foi associado com um tempo menor até o evento cardiovascular (HR 3,64, IC 95% 1,37-9,67,  $p = 0,009$ ). Observa-se que os valores sST2 aos 3 e 6 meses complementaram de forma significativa as medidas basais para o prognóstico.

Uma análise adicional demonstrou que a porcentagem de tempo gasto abaixo do limiar de 35 ng/mL foi um dos mais fortes preditores de eventos em um ano. Além disso, os pacientes foram classificados em 3 classes: 1) aqueles cujos valores de sST2 foram sempre < 35 ng/mL; 2) às vezes < 35 ng/mL; e 3) nunca foram < 35 ng/mL. Um tempo maior com concentrações do sST2 < 35 ng/mL, foi preditor de uma diminuição no índice diastólico final do VE, sugerindo um papel do sST2 no monitoramento da remodelação do VE.

Finalmente, foram avaliados os efeitos dos medicamentos sobre as medidas em série do sST2 no estudo PROTECT. Aqueles com concentrações basais elevadas de sST2 que atingiram doses maiores de beta-bloqueadores tiveram risco significativamente menor de eventos do que aqueles titulados para doses inferiores de beta-bloqueadores. Aqueles com baixos níveis de sST2 e altas doses de beta-bloqueadores apresentaram as menores taxas de eventos.<sup>39</sup>

No estudo *Valsartan Heart Failure Trial* (VAL-HeFT), o sST2 foi medido no início do estudo, aos 4 meses e em 1 ano, em 1.650 pacientes com disfunção sistólica do VE.<sup>40</sup> Em um modelo de regressão de Cox, os valores basais de sST2 acrescentaram informações significativas relativas ao primeiro evento mórbido, morte, mas não internação por IC. O desempenho do sST2 basal foi modesto e deslocado pelo NT-proBNP. No entanto, quando analisados em série, um aumento nas concentrações do sST2 basal até os 12 meses

foi um excelente preditor de eventos. Quando isso foi adicionado aos modelos clínicos basais, um aumento dos valores de sST2 foi associado com todos os desfechos e melhorou as estatísticas-c de 0,71 para 0,74. No entanto, os decréscimos do sST2 basal até os 12 meses não foram associados com um risco reduzido de eventos.

Deve também notar-se que os inibidores da ECA e beta-bloqueadores foram associados à concentrações mais baixas de sST2, enquanto que a digoxina e os diuréticos foram associados com valores maiores de sST2. Uma explicação plausível para o último achado é o elo entre o sST2 e fibrilação atrial e a associação desse biomarcador com a congestão clínica.<sup>41</sup>

### Direções futuras

O sST2 pode, potencialmente, ser encarado como um HgA1C da IC; em outras palavras, o valor de sST2 fornece informações sobre a tensão na parede, inflamação, ativação de macrófagos (fibrose), bem como outras informações ainda a serem descobertas. Levando isso em consideração, um único valor de sST2 deve permitir a titulação da terapia e a monitoração do estado clínico do paciente. Além disso, considerando que o sST2 é um forte marcador do risco de morte, não seria surpreendente ver um valor ser utilizado para tomar decisões quando os pacientes estão prestes a receber terapias como um cardioversor-desfibrilador implantável (CDI), terapia de resincronização cardíaca (TRC), implantação de CardioMems (monitoração da pressão da artéria pulmonar), e até mesmo o dispositivo de assistência ventricular esquerda.

### Referências

1. Braunwald E. The war against heart failure: the Lancet lecture. *Lancet*. 2015;385(9970):812-24.
2. Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J*. 2012;33(14):1750-7.
3. Bocchi EA. Heart failure in South America. *Curr Cardiol Rev*. 2013;9(2):147-56.
4. Jorge AJ, Mesquita ET, Rosa ML, Costa JA, Fernandes LC, Correia DM, et al. The role of natriuretic peptide in the diagnosis of overt heart failure in primary care setting in Brazil. *Int J Cardiovasc Sci*. 2015;28(Suppl):A69.
5. Pascual-Figal DA, Januzzi JL. The biology of ST2: The international ST2 consensus panel. *Am J Cardiol*. 2015;115(Suppl):3B-7B.
6. Tominaga S. A putative protein of a growth specific cDNA from BALB/c-3T3 cells is highly similar to the extracellular portion of mouse interleukin 1 receptor. *FEBS Lett*. 1989;258(2):301-4.
7. Weinberg EO, Shimpo M, De Keulenaer GW, MacGillivray C, Tominaga S, Solomon SD, et al. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation* 2002;106(23):2961-6.
8. Schmitz J, Owyang A, Oldham E, Song Y, Murphy E, McClanahan TK, et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity*. 2005;23(5):479-90.
9. Januzzi JL Jr, Peacock WF, Maisel AS, Chae CU, Jesse RL, Baggish AL, et al. Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: results from the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(7):607-13.
10. Dielinger B, Januzzi JL Jr, Steinmair M, Gabriel C, Poelz W, Haltmayer M, et al. Analytical and clinical evaluation of a novel high-sensitivity assay for measurement of soluble ST2 in human plasma: the Presage ST2 assay. *Clin Chim Acta*. 2009;409(1-2):33-40.
11. Mueller T, Dieplinger B, Gegenhuber A, Poelz W, Pacher R, Haltmayer M. Increased plasma concentrations of soluble ST2 are predictive for 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure. *Clin Chem*. 2008;54(4):752-6.
12. Rehman S, Mueller T, JL J. Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(18):1458-65.
13. Manzano-Fernandez S, Mueller T, Pascual-Figal D, Truong QA, Januzzi JL. Usefulness of soluble concentrations of interleukin family member ST2 as a predictor of mortality in patients with acutely decompensated heart failure relative to left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2011;107(2):259-67.
14. Shah R, Chen-Tournoux A, Picard M, van Kimmenade R, Januzzi JL. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acute dyspnea. *Circ Heart Fail*. 2009;2(4):311-9.

### Conclusão

O sST2 é um biomarcador que saltou através de todos os "obstáculos" esperados de um biomarcador útil. É o único novo biomarcador que pode ser valioso atualmente para tratar pacientes com IC aguda e crônica. Novos biomarcadores são esperados e têm sido explorados em estudos recentes<sup>42,43</sup>. Mais de uma década atrás, os PNs emergiram como os primeiros marcadores para o diagnóstico de IC aguda<sup>44,45</sup>. Desde então, esse é o biomarcador mais promissor para o manejo desses pacientes, complementando os PNs, especialmente para orientar a terapêutica. Estudos prospectivos testando essa hipótese são mais do que bem-vindos.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Villacorta H; Redação do manuscrito: Villacorta H, Maisel AS; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Maisel AS.

### Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação acadêmica

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

15. Januzzi JL, Mebazza A, Di Somma S. ST2 and prognosis in acutely decompensated heart failure: the International ST2 Consensus Panel. *Am J Cardiol.* 2015;115(7 Suppl):26B-31B.
16. Zilinski JL, Shah RV, Gaggin HK, Gantzer ML, Wang TJ, Januzzi JL Jr. Measurement of multiple biomarkers in advanced stage heart failure patients treated with pulmonary artery catheter guided therapy. *Crit Care* 2012;16(4):R135.
17. Lassus J, Gayat E, Mueller C, Peacock WF, Spinar J, Harjola VP, et al. Incremental value of biomarkers to clinical variables for mortality prediction in acutely decompensated heart failure: the Multinational Observational Cohort on acute heart failure (MOCA) Study. *Int J Cardiol.* 2013;168(3):2186-94.
18. Wu AH, Wians F, Jaffe A. Biological variation of galectin-3 and soluble ST2 for chronic heart failure: implication on interpretation of test results. *Am Heart J.* 2013;165(6):995-9.
19. Maisel AS, Richards AM, Pascual-Figal D, Mueller C. Serial ST2 testing in hospitalized patients with acute heart failure. *Am J Cardiol.* 2015;105(7 Suppl):32B-7B.
20. Boissot S, Beed J, Isakson S, Chiu A, Clopton P, Januzzi J, et al. Serial sampling of ST2 predicts 90-day mortality following destabilized Heart failure. *J Card Fail.* 2008;14(9):732-8.
21. Manzano-Fernández S, Januzzi JL, Pastor-Pérez FJ, Bonaque-Gonzales JC, Boronat-Garcia M, Pascual-Figal DA. Serial monitoring of soluble interleukin family member ST2 in patients with acutely decompensated heart failure. *Cardiology.* 2012;122(3):158-66.
22. Breidthardt T, Balmelli C, Twenrenbold R, Mosimann T, Espinola J, Haaf P, et al. Heart failure therapy-induced early ST2 changes may offer long-term therapy guidance. *J Card Fail.* 2013;19(12):821-8.
23. Weir RA, Miller AM, Murphy GE, Clements S, Steedman T, Connell JM, et al. Serum soluble ST2: a potential novel mediator in left ventricular and infarct remodeling after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(3):243-50.
24. Gaggin HK, Motiwala S, Bhardwaj A, Parks KA, Januzzi JL Jr. Soluble concentrations of the interleukin receptor family member ST2 and  $\beta$ -blocker therapy in chronic heart failure. *Circ Heart Fail.* 2013;6(6):1206-13.
25. Bayes-Genis A, Zhang Y, Ky B. St2 and patient prognosis in chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 2015;115(7 Suppl):64B-9B.
26. Weinberg EO, Shimp M, Hurwitz S, Tominaga S, Rouleau JL, Lee RT. Identification of serum soluble ST2 receptor as a novel heart failure biomarker. *Circulation.* 2003;107(5):721-6.
27. Ky B, French B, McCloskey K, Rame JE, McIntosh E, Shahi P, et al. High-sensitivity ST2 for prediction of adverse outcomes in chronic heart failure. *Circ Heart Fail.* 2011;4(2):180-7.
28. Bayes-Genis A, De Antonio M, Galan A, Sanz H, Urritia A, Cabanes R, et al. Combined use of high-sensitivity ST2 and NTproBNP to improve the prediction of death in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(1):32-8.
29. Bayes-Genis A, Zamora E, De Antonio M, Galan A, Villa J, Urritia A, et al. Soluble ST2 serum concentration and renal function in heart failure. *J Card Fail.* 2013;19(11):768-75.
30. De Boer RA, Lok DJ, Jaarsma T, van der Meer P, Voors AA, Hillege HL, et al. Predictive values of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Ann Med.* 2011;43(1):60-8.
31. Bayes-Genis A, De Antonio M, Villa J, Peñafiel J, Galan A, Barallat J, et al. Head-to-head comparison of 2 myocardial fibrosis biomarkers for long-term heart failure risk stratification: ST2 versus galectin-3. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(2):158-66.
32. Pascual-Figal DA, Ordoñez-Llanos J, Tornel PL, Vazquez R, Puig T, Valdes M, et al; MUSIC Investigators. Soluble ST2 for predicting sudden cardiac death in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(23):2174-9.
33. Felker GM, Fiuzat M, Thompson V, Shaw LK, Neely ML, Adams KF. Soluble ST2 in ambulatory patients with heart failure: association with functional capacity and long-term outcomes. *Circ Heart Fail.* 2013;6(6):1172-9.
34. Broch K, Ueland T, Nymo SH, Kjekshus J, Hulthe J, Muntendam P, et al. Soluble ST2 is associated with adverse outcome in patients with heart failure of ischaemic aetiology. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(3):268-77.
35. Gruson D, Lepoutre T, Ahn SA, Rousseau MF. Increased soluble ST2 is a stronger predictor of long-term cardiovascular death than natriuretic peptides in heart failure patients with reduced ejection fraction. *Int J Cardiol.* 2014;172(1):e250-2.
36. Daniels LB, Clopton P, Iqbal N, Tran K, Maisel AS. Association of ST2 levels with cardiac structure and function and mortality in outpatients. *Am Heart J* 2010;160(4):721-8.
37. Yancy CW, Jessup M, Bozcurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(16):e147-239.
38. Gagging HK, Szymonifka J, Bhardwaj A, Belcher A, De Berardinis B, Motiwala S, et al. Head-to-head comparison of serial soluble ST2, growth differentiation factor-15, and highly-sensitivity troponin T measurements in patients with chronic heart failure. *JACC Heart Fail* 2014;2(1):65-72.
39. Gagging HK, Motiwala S, Bhardwaj A, Parks KA, Januzzi JL Jr. Soluble concentrations of the interleukin receptor family member ST2 and beta-blocker therapy in chronic heart failure. *Circ Heart Fail.* 2013;6(6):1206-13.
40. Anand IS, Rector TS, Kuskowski M, Snider J, Cohn JN. Prognostic value of soluble ST2 in the Valsartan Heart Failure trial. *Circ Heart Fail.* 2014;7(3):418-26.
41. Januzzi JL, Pascual-Figal D, Daniels LB. ST2 testing for chronic heart failure therapy monitoring: The International ST2 Consensus Panel. *Am J Cardiol.* 2015;115(7 Suppl):70B-5B.
42. Expert Group on Biomarkers. Biomarkers in cardiology, part 1: in heart failure and specific cardiomyopathies. *Arq Bras Cardiol.* 2014;103(6):451-9.
43. França CN, Izar MC, Amaral JB, Tegani DM, Fonseca FA. Microparticles as potential biomarkers of cardiovascular disease. *Arq Bras Cardiol.* 2015;104(2):169-74.
44. Villacorta H, Duarte NA, Duarte NM, Carrano A, Mesquita ET, Dohmann HJ, et al. The role of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure in patients presenting to the emergency department with dyspnea. *Arq Bras Cardiol.* 2002;79(6):564-8.
45. 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.