

Correlação do Fator de Diferenciação de Crescimento-15 com Marcadores Urinários em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Crônica

Growth Differentiation Factor 15 is Correlated With Urinary Markers in Patients with Chronic Heart Failure

Gustavo Rodolfo Moreira,¹ Diane Xavier Ávila,¹ Angelo Michele Di Candia,¹ Victoria Depes Scaramussa,¹ Humberto Villacorta¹

Universidade Federal Fluminense - Hospital Universitário Antônio Pedro,¹ Niterói, RJ – Brasil

Resumo

Fundamento: Há uma falha em se identificar pacientes com insuficiência cardíaca (IC) com um risco aumentado de hospitalização e morte. O Fator de Diferenciação de Crescimento-15 (GDF-15), um biomarcador associado com inflamação e estresse oxidativo, surge como um candidato associado a doença renal e cardiovascular. Valores baixos de taxa de filtração glomerular estimada (TFGe), Sódio Urinário (NaU), e valores altos da relação albumina/creatinina urinária são marcadores renais já associados com um alto risco de internação hospitalar e mortalidade.

Objetivos: Avaliar a relação entre GDF-15 e marcadores renais em pacientes com IC crônica.

Métodos: Incluímos 87 pacientes consecutivos com IC sintomática e fração de ejeção do ventrículo esquerdo reduzida (FEVE <40%), FEVE levemente reduzida (40-49%) ou FEVE melhorada (50%, mas <50% anteriormente) em um hospital universitário. Comparamos as associações do GDF-15 e a fração N-terminal do pro-peptídeo natriurético do tipo B (NT-proBNP) com marcadores renais, usando testes de correlação e análise de regressão múltipla com nível de significância de 5%.

Resultados: o GDF-15 e o NT-proBNP apresentaram correlações negativas fracas a moderadas com NaU ($r=-0,362$; $p=0,007$; $r=-0,334$; $p=0,014$, respectivamente) e TFGe ($r=-0,385$; $p=0,0002$; $r=-0,346$; $p=0,0001$, respectivamente). GDF-15, idade, hipertensão e NT-proBNP foram independentemente associados com TFGe na análise de regressão múltipla (total, $R^2=0,30$). Somente o GDF-15 se associou independentemente com NaU ($R^2=0,45$).

Conclusões: Nesses pacientes crônicos com IC, o GDF-15 correlaciona-se melhor com marcadores de disfunção renal que o NT-proBNP. Uma vez que o valor prognóstico dos marcadores renais está bem estabelecido, esses achados reforçam o papel prognóstico do GDF-15 na IC crônica.

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca; Biomarcadores; GDF-15; Síndrome Cardio-renal; Testes de Função Renal.

Abstract

Background: There is a lack in identifying heart failure (HF) patients with an increased risk of hospitalization and death. Growth differentiation factor 15 (GDF-15), a biomarker associated with inflammation and oxidative stress, emerges as a candidate associated with cardiovascular and renal disease. The low estimated glomerular filter rate (eGFR), low urinary sodium (UNa), and the high ratio of albumin to creatinine are renal markers already associated with a high risk of hospitalization and mortality.

Objective: To evaluate the relationship between GDF-15 and renal markers in patients with chronic HF.

Method: We enrolled 87 consecutive patients with symptomatic HF with reduced left ventricular ejection fraction (LVEF < 40%), mildly reduced LVEF (40–49%) or an improved LVEF (50% but previously < 50%) in a university hospital. We compared the associations of GDF-15 and NT-proBNP with renal markers using correlation tests and multiple regression analysis at the significance level of 5%.

Results: GDF-15 and NT-proBNP had weak to moderate negative correlations with UNa ($r=-0.362$, $p=0.007$; $r=-0.334$, $p=0.014$, respectively) and eGFR ($r=-0.385$, $p=0.0002$; $r=-0.346$, $p=0.0001$, respectively). GDF-15, age, hypertension and NT-proBNP were independently associated with eGFR in multiple regression analysis (overall $R^2=0.32$). GDF-15 (positive) and age (negative) were independently associated with UAC (overall, $R^2=0.30$). Only GDF-15 was independently associated with UNa ($R^2=0.45$).

Conclusions: In these chronic patients with HF, GDF-15 is better correlated with markers of renal dysfunction than NT-proBNP. Since the prognostic value of renal markers is well established, these findings reinforce the prognostic role of GDF-15 in chronic HF.

Keywords: Heart Failure; Biomarkers; GDF-15; Cardio-renal Syndrome; Kidney Function Tests.

Full texts in English - <https://abccardiol.org/en/>

Correspondência: Humberto Villacorta •

Rua Desembargador Athayde Parreiras, 100, 5º Andar SI 06 Bairro Fátima, Niterói-RJ CEP 24070-090

E-mail: hvillacorta@cardiol.br

Artigo recebido em 05/04/2024, revisado em 22/11/2024, aceito em 15/01/2025

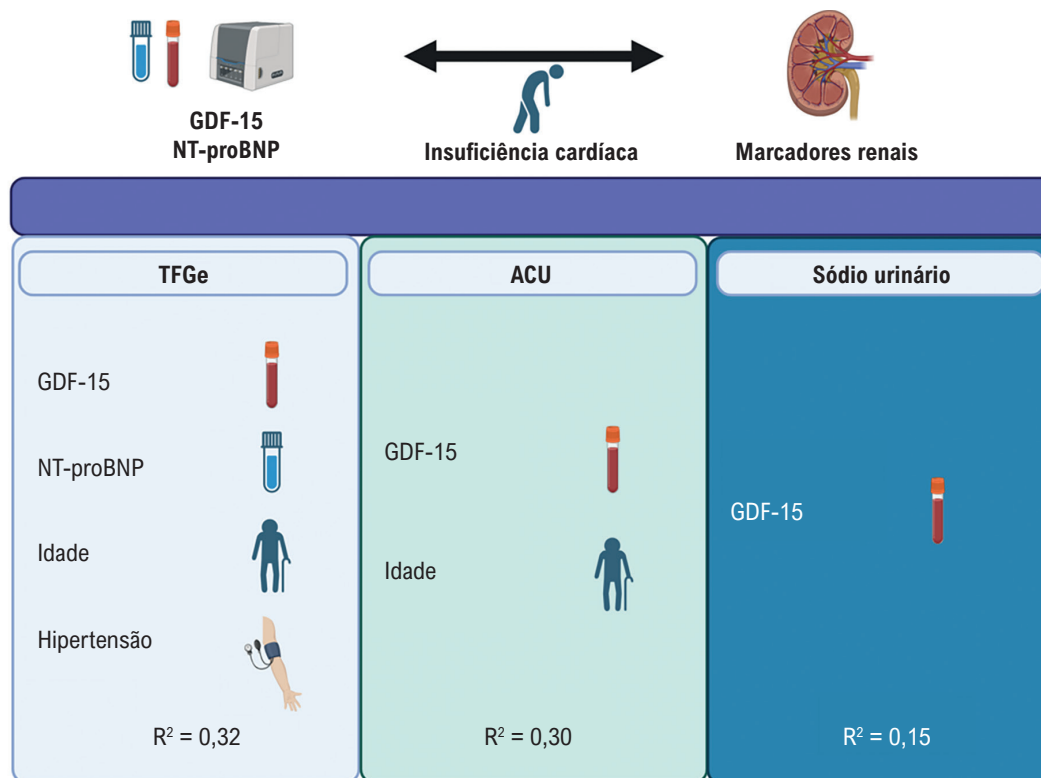
Editor responsável pela revisão: Natália Olivetti

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20240153>

Figura Central: Correlação do Fator de Diferenciação de Crescimento-15 com Marcadores Urinários em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Crônica



ABC Cardiol
Arquivos Brasileiros de Cardiologia



Arq Bras Cardiol. 2025; 122(3):e20240153

Introdução

A Insuficiência Cardíaca (IC) é um importante problema de saúde pública associado a morbidade, mortalidade e custos elevados. Apesar de tratamentos bem estabelecidos, com benefícios indiscutíveis para pacientes com IC com Fração de Ejeção Ventricular Esquerda (FEVE) reduzida, são necessários melhores preditores de internação hospitalar e mortalidade.¹

Recentemente, a interface cardiorrenal tem atraído o interesse no contexto da IC devido ao seu papel crucial na congestão e à sua utilidade como ferramenta prognóstica.²⁻⁴ Uma baixa Taxa de Filtração Glomerular estimada (TFGe), baixos níveis de sódio urinário (NaU) e valores altos da razão Albumina/Creatinina Urinária (ACU) surgiram como bons preditores de internação hospitalar e mortalidade entre os pacientes com IC, independentemente de outros biomarcadores.^{2,4-6}

Os biomarcadores exercem um papel essencial no prognóstico da IC, e os peptídeos natriuréticos são considerados padrão-ouro. Contudo, ainda há espaço para melhorias, e a associação entre peptídeos natriuréticos e os biomarcadores que refletem diferentes vias pode aumentar a precisão prognóstica.

O Fator de Diferenciação de Crescimento-15 (GDF-15, do inglês *growth differentiation factor 15*) é um membro da superfamília do fator de transformação do crescimento beta e está associado a estresse oxidativo e inflamação.⁷⁻¹¹ Embora o GDF-15 não seja um fator específico renal nem cardiovascular, vários estudos encontraram uma associação entre os níveis de GDF-15 e a piora na função renal, fortemente predizendo desfechos piores na IC, principalmente em cenários agudos.^{12,13} Nosso objetivo foi avaliar as associações do GDF-15 e da porção N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético do tipo B (NT-proBNP) com a TFGe, NaU e relação ACU em pacientes com IC em tratamento ambulatorial.

Métodos

Uma amostra de conveniência de pacientes consecutivos com IC crônica em um ambulatório de um hospital universitário terciário foi incluída com base nos seguintes critérios: IC sintomática com FEVE reduzida (FEVE < 40%), FEVE levemente reduzida (40-49%) ou FEVE melhorada (50%, mas < 50% previamente).

Os pacientes submetidos à terapia de substituição renal e pacientes com história de câncer foram excluídos. O protocolo do estudo foi aprovado pelo comitê de ética do

Artigo Original

hospital terciário e todos os pacientes assinaram um termo de consentimento para participar.

Este foi um estudo transversal em que foram analisados dados clínicos, biomarcadores sanguíneos e urinários e ecocardiogramas. Utilizamos sexo, Diabetes Mellitus (DM), hipertensão, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), fibrilação atrial (FA) e etiologia isquêmica como variáveis categóricas. Idade, pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), frequência cardíaca (FC), FEVE, índice de massa corporal (IMC), TFG_e, NT-proBNP, NaU, ACU e GDF-15 foram as variáveis contínuas. A TFG_e foi calculada usando a equação do *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* de 2021, baseada na Creatinina Sérica (CrS). Os níveis de NT-proBNP foram determinados usando o Elecsys® proBNP II (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha), e os níveis de GDF-15 pelo método de imunoensaio tipo sanduíche com anticorpos monoclonais utilizando o Elecsys® GDF-15 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha).

Análise estatística

As variáveis categóricas foram expressas em valores absolutos e relativos. As variáveis contínuas foram apresentadas em média e desvio padrão (DP), exceto para variáveis com distribuição não normal, expressas em mediana e Intervalo Interquartil (IIQ). O teste de Kolmogorov-Smirnov foi usado para avaliar a normalidade dos dados. Para correlacionar parâmetros renais com achados clínicos e laboratoriais, um teste de correlação de Pearson foi aplicado para variáveis com distribuição normal e o teste de Spearman para variáveis sem distribuição normal. As variáveis categóricas foram comparadas usando o teste do qui-quadrado ou o teste de McNemar. O teste t de Student para amostras independentes ou o teste de Mann-Whitney (não paramétrico) foi usado para comparar variáveis contínuas. A análise multivariada utilizou regressão linear múltipla para identificar variáveis independentes associadas com NaU e ACU, adaptando essa distribuição para análise paramétrica. A análise estatística foi realizada com o programa SPSS versão 26 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA); diferenças com $p < 0,05$ foram consideradas estatisticamente significativas.

Resultados

Oitenta e sete pacientes foram incluídos no estudo: as características basais dos pacientes estão resumidas na Tabela 1. Os valores medianos de GDF-15 e NT-proBNP foram 1398 pg/mL (IIQ 1053–2317 pg/mL) e 729,5 pg/mL (IQR 222,7–2182,5 pg/mL), respectivamente. Os marcadores renais foram igualmente distribuídos entre as comorbidades clínicas, exceto pelo valor mais baixo da TFG_e em pacientes com hipertensão (Tabela 2). Os níveis de GDF-15 foram moderadamente e positivamente correlacionados com as concentrações de NT-proBNP ($r = 0,538$, $p < 0,001$), creatinina sérica ($r = 0,456$, $p < 0,001$), e ureia ($r = 0,478$, $p < 0,001$). As associações dos marcadores de função renal com NT-proBNP, GDF-15, e FEVE estão resumidas na Tabela 3. As correlações entre marcadores de função renal e GDF-15 e NT-proBNP estão apresentadas na Figura 1. A análise de regressão linear revelou que um modelo com GDF-15,

Tabela 1 – Características basais de toda a população (n=87)

Variáveis	Resultados
Idade (anos)	65,9 ± 12,1
Sexo masculino	53 (60,9%)
Hipertensão	73 (83,9%)
Diabetes Mellitus	29 (33,3%)
Etiologia isquêmica	30 (34,5%)
DPOC	19 (21,8%)
FA	31 (35,6%)
DRC	41 (47,1%)
Diuréticos	35 (48,6%)
Furosemida +HCTZ	8 (11,2%)
Bloqueador do SRAA	65 (90,1%)
BB	58 (81,7%)
PAS (mmHg)	126,9 ± 19,8
PAD (mmHg)	78,0 ± 10,9
FC (bpm)	76,1 ± 13,0
IMC (Kg/m ²)	27,4 ± 4,7
Dose de furosemida (mg/dia)	66,0 ± 53,4
GDF-15 (pg/mL)	1808 (1059-2894)
NT-proBNP (pg/mL)	1343 (443-4010)
FEVE (%)	37,5 ± 11,8
FEVE < 40%	46 (52,9%)
FEVE 40-49%	36 (41,4%)
NaU (mEq/L)	100 (62,5-138)
ACU (mg/g)	12,1 (3,48-56,0)
eGFR (mL/min/1,73m ²)	62,5±24,2

FA: Fibrilação Atrial; BB: Betabloqueador; IMC: Índice de Massa Corporal; DRC: Doença Renal Crônica; DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; PAD: Pressão Arterial Diastólica; DM: Diabetes Mellitus; TFG_e: Taxa de Filtração Glomerular estimada; GDF-15: Fator de Diferenciação de Crescimento-15; HCTZ: Hidroclorotiazida; FC: Frequência Cardíaca; FEVE: Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo; NT-proBNP: fração N-Terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético do tipo B; SRAA: Sistema Renina Angiotensina Aldosterona; PAS: Pressão Arterial Sistólica; ACU: relação Albumina/Creatinina Urinária; NaU: Sódio Urinário

idade, hipertensão e NT-proBNP foi independentemente associado com TFG_e ($R^2 = 0,32$), indicando que essas variáveis explicaram 32% da variação na TFG_e (Tabela 4). Em um modelo com LogACU como a variável dependente, somente o GDF-15 e a idade mostraram uma correlação significativa (positiva e negativa, respectivamente), com um R² ajustado de 0,30 (Tabela 5). Somente o GDF-15 foi associado com NaU, e explicou 15% da variação nos seus níveis (Tabela 6). Para esses modelos, a análise de tolerância foi maior que 0,10, e

Tabela 2 – Marcadores da função renal segundo o sexo e comorbidades

Variável	NaU		ACU		TFGe	
	Mediana (IIQ)	Valor p	Mediana (IIQ)	Valor p	Média ± DP	Valor p
Sexo						
Masculino	104 (65-161)	0,36	12,5 (4,0-57,0)	0,64	59,3 ± 23,9	0,12
Feminino	94 (61-121)		11,1 (2,0-52,0)		67,5 ± 24,1	
Hipertensão						
Sim	102 (62-149)	0,82	12,5 (3,0-62,0)	0,84	59,7 ± 21,3	0,07
Não	98 (94-137)		11,3 (4,0-33,0)		77,2 ± 32,7	
DM						
Sim	76 (60-119)	0,21	15,9 (2,0-102,0)	0,48	64,8 ± 24,6	0,53
Não	106 (64-160)		11,3 (3,0-35,0)		61,3 ± 24,1	
Etiologia						
Sim	105 (61-169)	0,82	34,3 (1,0-105,0)	0,55	58,6 ± 19,2	0,27
Não	96 (64-134)		11,3 (4,0-29,0)		64,6 ± 26,3	
DPOC						
Sim	87 (59-210)	0,76	4,7 (1,0-32,0)	0,19	70,0 ± 21,7	0,12
Não	101 (63-133)		13,6 (4,0-68,0)		60,4 ± 24,5	
FA						
Sim	107 (65-145)	0,65	11,1 (4,0-32,0)	0,93	57,9 ± 24,3	0,18
Não	100 (61-139)		12,1 (3,0-66,0)		65,1 ± 23,9	

TFGe: Taxa de Filtração Glomerular estimada; ACU: relação Albumina/Creatinina Urinária; NaU: Sódio Urinário; DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; FA: Fibrilação Atrial

Tabela 3 – Correlações de marcadores renais com parâmetros clínicos, N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético do tipo B (NT-proBNP) e Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE)

Variável	NaU		ACU		TFGe	
	r	Valor p	r	Valor p	r	Valor p
Idade (a)	0,111	0,43	-0,159	0,26	-0,288*	0,006
PAS (mmHg)	0,178	0,22	0,089	0,54	-0,145	0,19
PAD (mmHg)	0,183	0,20	0,235	0,10	-0,124	0,26
FC (bpm)	-0,060	0,68	0,150	0,30	0,011	0,92
IMC (Kg/m²)	0,054	0,70	-0,127	0,37	0,064	0,56
GDF-15 pg/mL	-0,362*	0,007	0,400**	0,003	-0,385*	0,0002
NT-proBNP (pg/mL)	-0,334*	0,014	0,189	0,17	-0,346*	0,001
FEVE (%)	0,269	0,051	-0,073	0,60	0,209	0,052

r: Coeficiente de correlação de Spearman para Sódio Urinário (NaU) e relação Albumina/Creatinina Urinária (ACU), e coeficiente de Pearson para Taxa de Filtração Glomerular estimada (TFGe); números em negrito indicam significância estatística. * correlação fraca; ** correlação moderada. IMC: Índice de Massa Corporal; PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica; FC: Frequência Cardíaca; FEVE: Fração de Ejeção Ventricular Esquerda; NT-proBNP: fração N-Terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético do tipo B.

o fator de inflação de variância foi menor que 10 tanto nas variáveis incluídas como nas variáveis excluídas. A estatística de Durbin-Watson variou entre 1,5 e 2,5, sugerindo ausência de autocorrelação. O desvio padrão residual variou entre -3 e

3, e apresentou distribuição normal. O gráfico de dispersão de resíduos e valores ajustados é um padrão aleatório ao redor do zero, sugerindo homoscedasticidade e relações lineares entre variáveis dependentes e independentes.

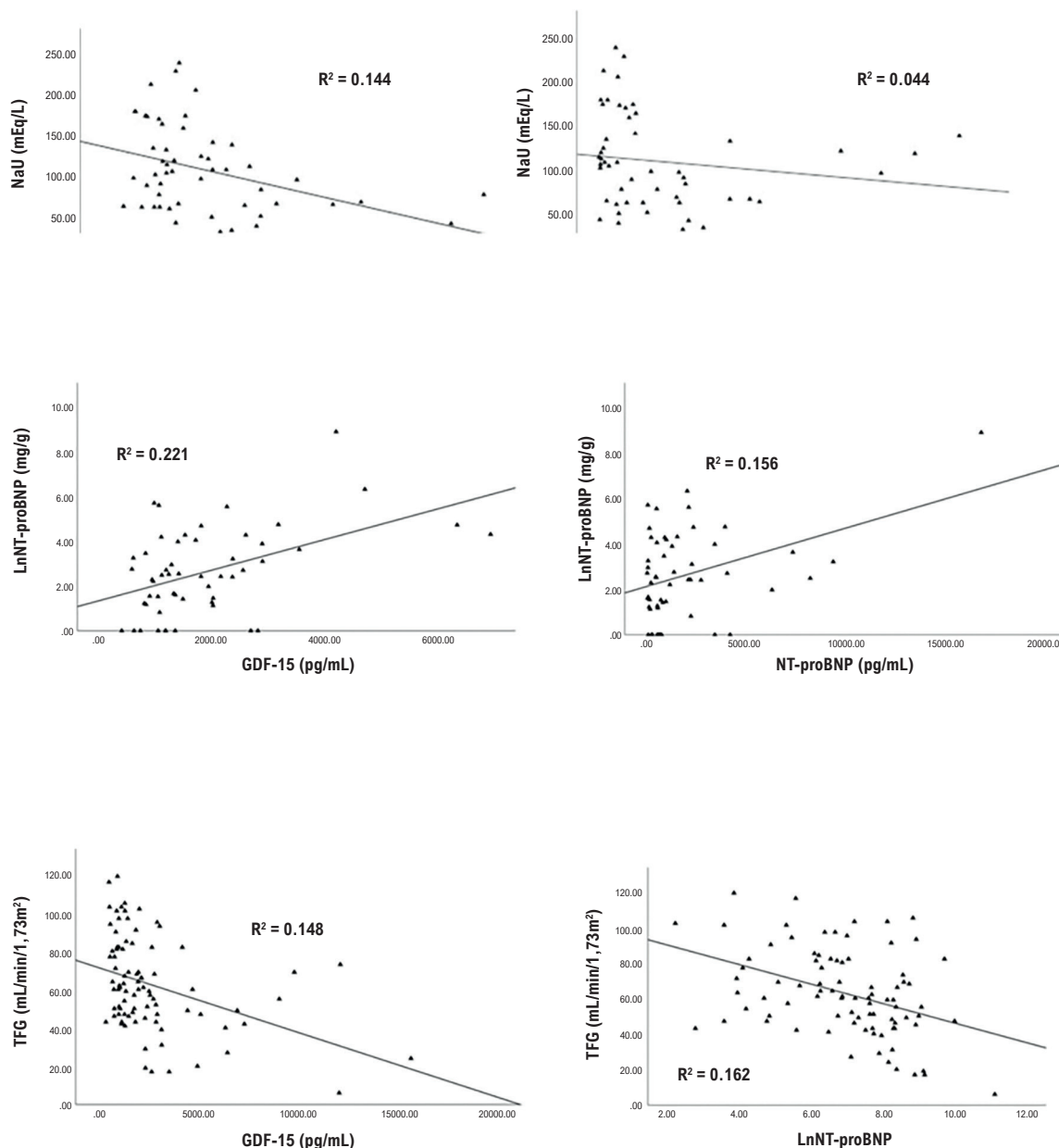


Figura 1 – Correlações do Fator de Diferenciação de Crescimento-15 (GDF-15) e fração-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético do tipo B (NT-proBNP) com biomarcadores renais; TFG: Taxa de Filtração Glomerular estimada; LnNT-proBNP: transformação logarítmica natural do NT-proBNP; ACU: relação Albumina/Creatinina Urinária (ACU); NaU: Sódio Urinário.

Discussão

O presente estudo demonstrou que o GDF-15, um biomarcador de inflamação e estresse oxidativo, associou-se independentemente com níveis mais baixos de NaU e TFG e valores mais altos de ACU em pacientes com IC crônica. Entre as variáveis habitualmente associadas com IC, somente GDF-15 associou-se de maneira independente com NaU.

A prevalência de Doença Renal Crônica (DRC) na população de nosso estudo foi de 47%, similar à maioria dos estudos com pacientes com IC, variando entre 40% a 60%, e bem mais alta que a observada na população geral (6% a 12%). Segundo uma metanálise, a presença de DRC em pacientes com IC aumenta o risco de mortalidade em 2,34 IC 95% 2,20–2,50; $p < 0,0001$).¹⁴⁻¹⁶

O conceito de marcadores renais supera a simples medida da creatinina sérica. Baixa TFG, albuminúria

Tabela 4 – Regressão linear múltipla para identificar preditores independentes da variação da Taxa de Filtração Glomerular estimada (TFGe) ($R^2=0,32$)

Variável	Coefficiente β	Erro padrão β	Valor p	R	R2 ajustado
Constante	121,14	12,28	< 0,0001		
GDF-15	-0,0022	0,0009	0,016	0,39	0,14
Idade (a)	-0,5631	0,1846	0,003	0,50	0,23
Hipertensão	-14,803	6,1726	0,018	0,56	0,28
NT-proBNP	-0,0007	0,0003	0,022	0,59	0,32

Método de seleção por stepwise forward. R: coeficiente de correlação acumulada. R2 ajustado: coeficiente de determinação ajustado; TFGe: Taxa de Filtração Glomerular estimada; GDF-15: Fator de Diferenciação de Crescimento-15; NT-proBNP: fração N-Terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético do tipo B

Tabela 5 – Regressão linear múltipla para identificar preditores independentes da variação no logACU (razão Albumina/Creatinina Urinária) ($R^2=0,30$)

Variáveis	Coefficiente β	Erro padrão β	Valor p	R	R2 ajustado
Constante	4,4908	1,2118	0,0005		
GDF-15	0,0007	0,0002	0,0001	0,47	0,21
Idade (anos)	-0,0505	0,0184	0,008	0,57	0,30

Método de seleção por stepwise. R: coeficiente de correlação acumulada. R2 ajustado: coeficiente ajustado acumulado de determinação; TFGe: Taxa de Filtração Glomerular estimada; GDF-15: Fator de Diferenciação de Crescimento-15; LogACU: transformação logarítmica da relação Albumina/Creatinina Urinária

Tabela 6 – Regressão linear múltipla para identificar preditores independentes da variação no logNaU (Sódio Urinário)

Variável	Coefficiente β	Erro padrão β	Valor p	R	R2 ajustado
Constante	4,8475	0,1282	< 0,0001		
GDF-15	-0,0002	0,0001	0,003	0,40	0,15

Método de seleção por stepwise. R: coeficiente de correlação acumulada. R2 ajustado: coeficiente ajustado acumulado de determinação; TFGe: Taxa de Filtração Glomerular estimada; GDF-15: Fator de Diferenciação de Crescimento-15; LogNaU: transformação logarítmica do sódio urinário

e NaU são marcadores de alterações hemodinâmicas, disfunção endotelial e função tubular, respectivamente.^{2,5,17} A albuminúria é uma doença endotelial e um marcador precoce de doença cardiovascular. Ainda, os níveis de NaU estão inversamente relacionados às concentrações de catecolaminas, renina, e angiotensina II; assim, os níveis de NaU podem refletir hiperativação neuro-humoral e são considerados marcadores de resistência diurética.¹⁸⁻²⁰

Os mecanismos envolvidos na resistência diurética parece ser multifatorial e incluir ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e do sistema nervoso simpático, remodelamento do néfron, alterações funcionais renais prévias, e ruptura da farmacocinética e dinâmica diurética.²¹

O GDF-15 tem sido associado com desfechos renais e cardiovasculares ruins durante a internação em pacientes com IC e naqueles submetidos a procedimentos cirúrgicos e intervencionistas.²²⁻²⁵ O GDF-15 também é um bom

preditor de eventos em pacientes com IC crônica. Além disso, altos níveis de GDF-15 parecem estar associados com menor uso de terapia modificadora de desfechos e maior uso de diuréticos.^{25,27} Algumas características adicionais tornam o GDF-15 um excelente marcador prognóstico. Primeiramente, sua expressão é fraca em indivíduos saudáveis, exceto por um leve aumento com a idade. Em segundo, o GDF-15 é um biomarcador sistêmico secretado por uma grande variedade de células e, por isso, pode refletir as repercussões sistêmicas da IC.

O racional para o uso do GDF-15 no contexto cardiorrenal baseia-se no fato de que, mesmo nos pacientes assintomáticos sem níveis elevados de NT-proBNP ou congestão clara, a perfusão tecidual pode ser inadequada. Identificar má perfusão tecidual, levando à ativação neuro-hormonal, é função inerente aos rins e o dano tecidual renal é um estímulo para a síntese do GDF-15. Portanto, o GDF-15, como um marcador de sofrimento tecidual, pode

ser um marcador do risco de uma real piora na função renal em pacientes com IC.

Em nosso estudo, o GDF-15, mas não o NT-proBNP, correlacionou-se independentemente com marcadores de lesão renal (isto é, ACU e NaU). Por outro lado, NT-proBNP foi um melhor preditor independente da função renal que o GDF-15, conforme avaliado por sua correlação com a TFGe. Os níveis de NT-proBNP são afetados por congestão, o qual está fortemente associado com função renal. Outros estudos sugeriram que os níveis de GDF-15 podem refletir lesão renal. Nair et al.⁹ demonstraram uma correlação positiva robusta da expressão do RNA mensageiro para GDF-15 nos rins com os níveis de GDF-15 sérico, e uma correlação negativa com TFGe.⁹ Em outro estudo, o GDF-15 foi melhor que o NT-proBNP em prever a progressão de doença renal, definida como doença renal terminal ou uma redução sustentada de 50% na TFGe, em uma coorte prospectiva de pacientes com DRC moderada (TFGe 20-70 mL/min/1,73 m²).⁷ Em conjunto, os resultados desses estudos sugerem que o GDF-15 pode ser um preditor precoce de DRC em pacientes com IC.

O presente estudo teve algumas limitações. Primeiro, este foi um estudo unicêntrico, com um tamanho amostral pequeno, e assim sujeito a erros do tipo 1 e do tipo 2. Segundo, medimos somente os níveis de GDF-15 no basal e não sabemos se medidas seriadas teriam alterado as associações ao longo do tempo. Apesar dessas limitações, nossos achados foram consistentes.

O GDF-15 parece um biomarcador valioso de IC e DRC, e pode ser usado como um preditor de desfechos cardiorenais.²⁸ Sua correlação com marcadores renais sugere que ele pode ser usado para identificar pacientes e com alto risco de piora na função renal, apoiando, assim, o escalonamento da terapia para prevenir tais complicações. Por exemplo, os pacientes com níveis elevados do GDF-15 podem se beneficiar significativamente de drogas com perfis renais mais seguros, tais como o sacubitril/valsartana (que são superiores aos inibidores de enzima conversora de angiotensina e bloqueadores de receptor de angiotensina em termos de desfechos renais²⁹) e inibidores do cotransportador de sódio-glicose.³⁰⁻³²

Referências

1. Bonow R, Mann D, Zipes D, Libby PBE. Braunwald's Heart Disease E-Book: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 11th ed. Amsterdam: Elsevier; 2018.
2. Martens P, Dupont M, Verbrugge FH, Damman K, Degryse N, Nijst P, et al. Urinary Sodium Profiling in Chronic Heart Failure to Detect Development of Acute Decompensated Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2019;7(5):404-14. doi: 10.1016/j.jchf.2019.02.011.
3. Ruocco G, Palazzuoli A, Ter Maaten JM. The Role of the Kidney in Acute and Chronic Heart Failure. *Heart Fail Rev.* 2020;25(1):107-18. doi: 10.1007/s10741-019-09870-6.
4. Mullens W, Damman K, Testani JM, Martens P, Mueller C, Lassus J, et al. Evaluation of Kidney Function Throughout the Heart Failure Trajectory - A Position Statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(4):584-603. doi: 10.1002/ejhf.1697.
5. Odutayo A, Hsiao AJ, Emdin CA. Prevalence of Albuminuria in a General Population Cohort of Patients with Established Chronic Heart Failure. *J Card Fail.* 2016;22(1):33-7. doi: 10.1016/j.cardfail.2015.10.009.
6. Villacorta H, Ferradaes PV, Mesquita ET, Nóbrega AC. Microalbuminuria is an Independent Prognostic Marker in Patients with Chronic Heart Failure. *Arq Bras Cardiol.* 2012;98(1):62-9. doi: 10.1590/s0066-782x2011005000120.
7. Bansal N, Zelnick L, Shlipak MG, Anderson A, Christenson R, Deo R, et al. Cardiac and Stress Biomarkers and Chronic Kidney Disease Progression: The CRIC Study. *Clin Chem.* 2019;65(11):1448-57. doi: 10.1373/clinchem.2019.305797.
8. Han X, Zhang S, Chen Z, Adhikari BK, Zhang Y, Zhang J, et al. Cardiac Biomarkers of Heart Failure in Chronic Kidney Disease. *Clin Chim Acta.* 2020;510:298-310. doi: 10.1016/j.cca.2020.07.040.

Conclusão

O GDF-15 é um biomarcador emergente associado à lesão renal e cardiovascular e se correlacionou com níveis piores de biomarcadores renais, incluindo NaU, TFGe e ACU. Portanto, o GDF-15 pode ser um marcador precoce de disfunção renal em pacientes com IC, identificando os pacientes com risco aumentado de progressão para doença renal.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados e Análise estatística: Moreira GR, Ávila DX, Di Candia AM, Scaramussa VD, Villacorta H; Redação do manuscrito: Moreira GR, Ávila DX, Di Candia AM, Villacorta H; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo: Villacorta H.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de mestrado de Gustavo Rodolfo Moreira pela Universidade Federal Fluminense.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal Fluminense - Hospital Universitário Antônio Pedro sob o número de protocolo 3.448.328. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

9. Nair V, Robinson-Cohen C, Smith MR, Bellovich KA, Bhat ZY, Bobadilla M, et al. Growth Differentiation Factor-15 and Risk of CKD Progression. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(7):2233-40. doi: 10.1681/ASN.2016080919.
10. Benes J, Kotrc M, Wohlfahrt P, Conrad MJ, Franekova J, Jabor A, et al. The Role of GDF-15 in Heart Failure Patients with Chronic Kidney Disease. *Can J Cardiol*. 2019;35(4):462-70. doi: 10.1016/j.cjca.2018.12.027.
11. Candia AM, Avila DX, Moreira GR, Villacorta H, Maisel AS. Growth Differentiation factor-15, A Novel Systemic Biomarker of Oxidative Stress, Inflammation, and Cellular Aging: Potential Role in Cardiovascular Diseases. *Am Heart J Plus*. 2021;9:100046. doi: 10.1016/j.ahjo.2021.100046.
12. Heringlake M, Charitos EI, Erber K, Berggreen AE, Heinze H, Paarmann H. Preoperative Plasma Growth-Differentiation Factor-15 for Prediction of Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Crit Care*. 2016;20(1):317. doi: 10.1186/s13054-016-1482-3.
13. Salvagno GL, Pavan C. Prognostic Biomarkers in Acute Coronary Syndrome. *Ann Transl Med*. 2016;4(13):258. doi: 10.21037/atm.2016.06.36.
14. Deferrari G, Cipriani A, La Porta E. Renal Dysfunction in Cardiovascular Diseases and its Consequences. *J Nephrol*. 2021;34(1):137-53. doi: 10.1007/s40620-020-00842-w.
15. Polonsky TS, Bakris GL. Heart Failure and Changes in Kidney Function: Focus on Understanding, Not Reacting. *Heart Fail Clin*. 2019;15(4):455-61. doi: 10.1016/j.hfc.2019.06.006.
16. Damman K, Valente MA, Voors AA, O'Connor CM, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Renal Impairment, Worsening Renal Function, and Outcome in Patients with Heart Failure: An Updated Meta-Analysis. *Eur Heart J*. 2014;35(7):455-69. doi: 10.1093/eurheartj/ehz386.
17. Villacorta H, Villacorta AS, Villacorta LSC, Xavier AR, Kanaan S, Rohen FM, et al. Worsening Renal Function and Congestion in Patients with Acute Heart Failure: A Study with Bioelectrical Impedance Vector Analysis (BIVA) and Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL). *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(4):715-24. doi: 10.36660/abc.20190465.
18. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, Chang TI, Costa S, Lentine KL, et al. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(16):e840-e878. doi: 10.1161/CIR.0000000000000664.
19. Ruilope LM, Ortiz A, Lucia A, Miranda B, Alvarez-Llamas G, Barderas MG, et al. Prevention of Cardiorenal Damage: Importance of Albuminuria. *Eur Heart J*. 2023;44(13):1112-23. doi: 10.1093/eurheartj/ehac683.
20. Rangaswami J, Lerma EV, Ronco C. *Cardio-Nephrology*. Berlin: Springer International Publishing; 2017.
21. Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, La Rocca HPB, Martens P, et al. The Use of Diuretics in Heart Failure with Congestion - A Position Statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(2):137-55. doi: 10.1002/ehf.1369.
22. Kahli A, Guenancia C, Zeller M, Grosjean S, Stamboul K, Rochette L, et al. Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15) Levels are Associated with Cardiac and Renal Injury in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting with Cardiopulmonary Bypass. *PLoS One*. 2014;9(8):e105759. doi: 10.1371/journal.pone.0105759.
23. Mo Q, Zhuo L, Liao Z, Li R, Chen Y, Geng J. Serum GDF-15 Predicts In-Hospital Mortality and Arrhythmic Risks in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2022;28:10760296211063875. doi: 10.1177/10760296211063875.
24. Cotter G, Voors AA, Prescott MF, Felker GM, Filippatos G, Greenberg BH, et al. Growth Differentiation Factor 15 (GDF-15) in Patients Admitted for Acute Heart Failure: Results from the RELAX-AHF Study. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(11):1133-43. doi: 10.1002/ehf.331.
25. Filippi CR, Tran H, Gattani R, Daniels LB, Shah P, Ilkhanoff L, et al. Association of Cardiac Troponin T and Growth Differentiation Factor 15 with Replacement and Interstitial Cardiac Fibrosis in Community Dwelling Adults: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1104715. doi: 10.3389/fcvm.2023.1104715.
26. Kempf T, von Haehling S, Peter T, Althoff T, Ciccoira M, Doehner W, et al. Prognostic Utility of Growth Differentiation Factor-15 in Patients with Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(11):1054-60. doi: 10.1016/j.jacc.2007.04.091.
27. Sharma A, Stevens SR, Lucas J, Fizatz M, Adams KF, Whellan DJ, et al. Utility of Growth Differentiation Factor-15, A Marker of Oxidative Stress and Inflammation, in Chronic Heart Failure: Insights from the HF-ACTION Study. *JACC Heart Fail*. 2017;5(10):724-34. doi: 10.1016/j.jchf.2017.07.013.
28. Sen T, Li J, Neuen BL, Arnott C, Neal B, Perkovic V, et al. Association between Circulating GDF-15 and Cardio-Renal Outcomes and Effect of Canagliflozin: Results from the CANVAS Trial. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(23):e021661. doi: 10.1161/JAHA.121.021661.
29. Hernandez AV, Pasupuleti V, Scarpelli N, Malespini J, Banach M, Bielecka-Dabrowa AM. Efficacy and Safety of Sacubitril/Valsartan in Heart Failure Compared to Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Arch Med Sci*. 2023;19(3):565-76. doi: 10.5114/aoms/159113.
30. Kuriyama S. A Potential Mechanism of Cardio-Renal Protection with Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: Amelioration of Renal Congestion. *Kidney Blood Press Res*. 2019;44(4):449-56. doi: 10.1159/000501081.
31. Rangaswami J, Bhalla V, de Boer IH, Staruschenko A, Sharp JA, Singh RR, et al. Cardiorenal Protection with the Newer Antidiabetic Agents in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142(17):e265-e286. doi: 10.1161/CIR.0000000000000920.
32. Morales E, Cravedi P, Manrique J. Management of Chronic Hyperkalemia in Patients with Chronic Kidney Disease: An Old Problem with New Options. *Front Med*. 2021;8:653634. doi: 10.3389/fmed.2021.653634.

