

Programa de Pesquisa e Pós-Graduação em Medicina: Cardiologia e
Ciências da Saúde

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

**Fator de crescimento e diferenciação celular (GDF)-15 como marcador
de risco para eventos arrítmicos graves em pacientes com insuficiência
cardíaca de etiologia não isquêmica**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

BRUNA MIERS MAY

Orientador:

Dr. Maurício Pimentel

Co-orientador:

Luis Eduardo Paim Rohde

Porto Alegre, 27 de março de 2020

May, Bruna

Fator de crescimento e diferenciação celular (GDF)-15 como marcador de risco para eventos arrítmicos graves e mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia não isquêmica / Bruna May. -- 2020.

47 f.

Orientador: Mauricio Pimentel.

Coorientador: Luis Eduardo Paim Rohde.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2020.

1. GDF-15. 2. Arritmia ventricular. 3. Morte súbita. 4. Mortalidade cardiovascular. 5. Mortalidade total. I. Pimentel, Mauricio, orient. II. Paim Rohde, Luis Eduardo, coorient. III. Título.

DEDICATÓRIA

Aos mestres que tanto me ensinaram durante a minha formação em cardiologia e eletrofisiologia: Maurício Pimentel, Leandro Zimmerman, Ana Paula Arbo Magalhães e

Luís Eduardo Rohde.

À minha família: minha mãe Jocelyn, pai Mario e irmã Julia.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Michael Andrades pela disponibilização do CardioLab, ajuda no desenvolvimento deste projeto e compra dos kits para dosagem do marcador, assim como pela paciência e dedicação ao me ensinar a realizar os testes ELISA.

Ao Prof. Dr. Luis Eduardo Paim Rohde pela contribuição no desenvolvimento do desenho do projeto, tese e revisão do conteúdo.

À equipe da Eletrofisiologia (Prof^o Leandro Zimmerman, Dr. Maurício Pimentel e Dra. Ana Paula Arbo Magalhães) por seu papel essencial na minha formação nesse último ano. Em especial ao meu orientador Dr. Maurício Pimentel pela paciência e ajuda indispensável em todas as etapas do desenvolvimento deste trabalho.

Aos colegas de residência Marcelo Nicola Branchi e Eduardo Gatti Pianca pelo convívio diário, ajuda e apoio durante os últimos 3 anos, tornando esta trajetória mais leve e agradável.

Aos queridos colegas André Zimmerman, Fernando Luis Scolari, Giulia Bevilacqua Schmitz e Anderson Donelli Silveira pela ajuda com algumas etapas da análise dos dados, construção do texto da tese e cálculos estatísticos.

SUMÁRIO

ARTIGO DE REVISÃO	6
HIPÓTESE CONCEITUAL.....	26
OBJETIVOS.....	27
ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS.....	28
TABELAS E FIGURAS.....	34
CONCLUSÃO.....	48

ARTIGO DE REVISÃO

TÍTULO

Papel do GDF-15 como biomarcador em doenças cardiovasculares

TÍTULO EM INGLÊS

GDF-15 as a biomarker in cardiovascular disease

TÍTULO RESUMIDO

GDF-15 em doenças cardiovasculares

Autores: Bruna Miers May, Luis E. Rohde MD ScD,

Mauricio Pimentel MD ScD

Palavras-chave: doença cardiovascular, GDF-15, prognóstico

Keywords: cardiovascular disease, GDF-15, prognosis

RESUMO

Nos últimos anos, vários biomarcadores estão ganhando importância clínica na avaliação diagnóstica e prognóstica de pacientes com doenças cardiovasculares. O fator de diferenciação e crescimento celular-15 (GDF-15) é uma citocina induzida por estresse e inflamação, membro da família do TGF- β , cuja produção no miocárdio foi demonstrada experimentalmente em resposta à injúria isquêmica ou sobrecarga cardíaca. Este novo marcador foi correlacionado a aumento do risco de eventos cardiovasculares em estudos populacionais e configurou-se preditor independente de mortalidade e prognóstico adverso em pacientes com doença arterial coronariana e insuficiência cardíaca. Este trabalho tem como objetivo revisar o valor diagnóstico e prognóstico do GDF-15 em diferentes cenários na cardiologia.

ABSTRACT

In the last years, several diagnostic and prognostic biomarkers are being studied in cardiovascular disease. Growth differentiation factor (GDF)-15 belongs to the transforming growth factor β (TGF- β) cytokine family, is highly up regulated in inflammatory conditions and has been correlated to myocardial injury and pressure cardiac overload in animal models. Recent studies showed that the protein is correlated to an increased risk of cardiovascular events in a population of community-dwelling adults and can independently predict adverse outcomes and mortality in patients with coronary artery disease and heart failure. We undertook this review to summarize the current evidence on the predictive value of GDF-15 as a biomarker in different settings in cardiology.

Introdução

Fator de crescimento e diferenciação celular-15 (GDF-15) é uma citocina da família do fator transformador de crescimento-Beta (TGF- β), encontrada em baixa quantidade nos tecidos e no plasma, exceto pela placenta e próstata. Antigamente chamado de MIC-1 (citocina inibidora de macrófagos), foi descoberto há mais de 20 anos e assim nomeado devido a um possível papel antagonista após ativação de macrófagos por citocinas inflamatórias (interleucinas e fator de necrose tumoral) em estudos experimentais. A sua função clara no organismo permanece incerta até hoje e pode variar conforme o tecido estudado. A expressão desse marcador é regulada por estresse e injúria tecidual, estando o mesmo associado a condições inflamatórias em diferentes órgãos, inclusive no miocárdio.¹

Em modelos animais, o GDF-15 se apresentou inicialmente como uma proteína cardioprotetora, prevenindo morte celular, dilatação e hipertrofia cardíaca. Expressão aumentada do marcador foi encontrada após estímulos agressores como sobrecarga de pressão e isquemia tecidual.^{2,3} Em ratos geneticamente modificados para apresentarem deficiência de GDF-15, quando provocada isquemia coronariana, eram observadas áreas de infarto maiores com maior apoptose de miócitos, indicando uma possível função de limitação de dano miocárdico para o marcador.³

Outro trabalho correlacionou níveis elevados do GDF-15 em cardiomiócitos de ratos com uma redução na ativação do hormônio do crescimento (GH), sugerindo sua participação na via de sinalização do GH. Após essa descoberta, os mesmos autores realizaram estudo em crianças com cardiopatia congênita, encontrando níveis significativamente maiores de GDF-15 no plasma de crianças com cardiopatia e deficiência de crescimento, em relação a controles saudáveis e a cardiopatas com crescimento normal.⁴

A partir dos resultados de trabalhos experimentais, essa proteína passou a ser estudada em humanos, apresentando-se na maior parte dos estudos como um biomarcador associado a maior risco de desenvolver eventos cardiovasculares.⁵⁻⁹ Atualmente, a dosagem sérica do GDF-15 encontra-se disponível comercialmente apenas na Europa, em outras regiões os kits são acessíveis apenas para fins de pesquisa clínica e experimental.¹⁰ O objetivo deste artigo é revisar o papel do GDF-15 em diferentes cenários dentro da cardiologia.

Risco cardiovascular em indivíduos saudáveis

O primeiro estudo em humanos a relacionar o GDF-15 com doença cardiovascular foi em 2002 e incluiu 27.628 mulheres saudáveis acompanhadas por 4 anos. Os resultados demonstraram um aumento em 2,7 vezes no risco de evoluir com eventos cardiovasculares (infarto, acidente vascular cerebral e morte cardiovascular) nas participantes com níveis da citocina acima de 856 ng/L.¹¹

Em uma coorte com 1391 pacientes sem doença cardiovascular estabelecida, o marcador foi preditor independente de mortalidade e morte cardiovascular, com maior poder quando comparado ao peptídeo natriurético cerebral (BNP) (HR 1.5 (95% IC: 1.3-1.8) versus HR 1.3 (95% IC: 1.2-1.5)).¹²

Dados do Framingham Heart Study, onde foram avaliados 85 biomarcadores (incluindo BNP, PCR e GDF-15) em 3523 participantes ao longo de 14 anos de seguimento, mostraram que o GDF-15 foi o único marcador, em análise multivariada, a manter associação significativa com os três desfechos avaliados: eventos cardíacos ateroscleróticos, insuficiência cardíaca e mortalidade (HR 1.43 (95% IC: 1.20-1.58); HR 2.08 (95% IC: 1.72-2.53), HR 1.96 (95% IC: 1.76-2.17), respectivamente).⁸

Doença arterial coronariana (DAC)

O GDF-15 foi estudado em pacientes admitidos no hospital após síndrome coronariana aguda (SCA) e em portadores de doença coronariana estável.

Pacientes que apresentavam níveis aumentados de GDF-15 em dosagem realizada na internação devido à SCA evoluíram com um número maior de eventos como morte cardiovascular, reinfarto e acidente vascular cerebral em 12 meses de seguimento após a alta, demonstrando um valor prognóstico com relação à progressão de doença aterosclerótica.¹³

Outro estudo observacional recente demonstrou a mesma associação prognóstica do marcador para eventos cardiovasculares maiores (MACE) neste cenário, porém em análise multivariada ajustando para outros fatores de risco cardiovascular, o GDF-15 permaneceu significativo apenas para mortalidade e desenvolvimento de insuficiência cardíaca.¹⁴

Ainda no contexto de doença aguda, um ensaio clínico avaliando estratégia invasiva versus conservadora na SCA sem supradesnivelamento do segmento ST (SCASSST) encontrou diferença significativa na incidência de eventos nos pacientes com níveis elevados de GDF-15 que foram alocados no grupo da estratégia

conservadora. Os autores sugerem que a dosagem do marcador possa complementar os escores de risco na seleção daqueles que se beneficiam mais de estratificação invasiva precoce.¹⁵

Corroborando com essa ideia, foi realizada uma análise do escore GRACE associado à dosagem de GDF-15 na admissão ao hospital e os resultados encontrados demonstraram um aumento na acurácia do escore de risco (área sobre a curva (AUC) de 0.79 para 0.85) quando se ajusta para o nível sérico do marcador. Entre os pacientes que não apresentaram eventos durante o seguimento de 6 meses, 54 foram classificados como risco intermediário pelo escore de GRACE e teriam sido reclassificados em baixo risco se utilizado o escore ajustado.¹⁶

Tzikas e cols encontraram associação do GDF-15 com o diagnóstico de infarto agudo em pacientes admitidos por dor torácica, de modo semelhante à troponina, tendo forte correlação com a severidade da doença coronariana avaliada pelo escore Syntax após cateterismo cardíaco.¹⁷

Avaliando-se especificamente pacientes com SCA com supradesnívelamento do segmento ST (SCACSST) tratados com angioplastia percutânea primária, a taxa de mortalidade em 10 anos após o evento agudo aumentou de 6% para 19% nos pacientes com GDF-15 acima da média.¹⁸ Outra coorte semelhante avaliou a alteração dinâmica do GDF-15 durante as primeiras 24 horas de uma SCACSST, determinando um pico da citocina em 12 horas e mantendo-se elevada ao final das 24 horas. Níveis maiores na dosagem realizada após 24 horas se correlacionaram à maior mortalidade em 30 dias.¹⁹ Em relação à extensão do infarto e prognóstico, quanto maior a dosagem do marcador, maior o risco de remodelamento e dilatação ventricular em 12 meses.²⁰

Estudo prospectivo analisou 92 biomarcadores em 847 pacientes com doença coronariana acompanhados por 6 anos após um infarto agudo. GDF-15 foi um dos dois únicos marcadores com poder para prever mortalidade, após ajuste para fatores clínicos.²¹

Em metanálise incluindo 8 estudos com pacientes acompanhados após uma síndrome coronariana aguda, o GDF-15 foi considerado um forte preditor de mortalidade com risco relativo (RR) de 6.08 (95% IC = 4.79-7.71, $p < 0.001$) e reinfarto não-fatal com RR de 1.76 (95% IC = 1.49-2.07, $p < 0.001$).²² Resultado que se repete em segunda metanálise mais recente, com 13 estudos totalizando 43.547 pacientes com SCA: RR para mortalidade foi 6.75 (95% IC: 5.81-7.84, $p < 0.001$) e para reinfarto não-fatal 1.95 (95% IC: 1.72-2.21, $p < 0.001$).²³

Ainda neste cenário, em que está indicado o uso de dupla anti agregação plaquetária, o GDF-15 também foi preditor de risco de sangramento.¹³ Em uma análise post-hoc do ensaio clínico PLATO (ticagrelor x clopidogrel na SCACSST), foi identificado um risco 3 vezes mais alto de sangramento nos pacientes que mantém níveis do marcador acima de 1800 ng/L em dosagem realizada um mês após a SCA, independentemente da droga utilizada.²⁴ Um marcador de risco de sangramento nesse contexto que permanece elevado após o evento agudo pode ajudar na decisão de manutenção da terapia antitrombótica dupla além do tempo usualmente recomendado.

Com relação à doença coronariana crônica, o marcador foi dosado em uma coorte com 14.577 pacientes portadores de angina estável e revascularização prévia, doença multiarterial ou infarto há mais de um ano. Ao longo do seguimento, níveis acima de 1827 ng/L associaram-se a maior risco de morte cardiovascular (HR 2.63, 95% IC 1.9-3.6, $p < 0.001$), morte súbita cardíaca (HR 3.06, 95% IC 1.9-4.8, $p < 0.001$) e hospitalização por insuficiência cardíaca (HR 5.8, 95% IC 3.2-10, $p = 0.006$), de forma independente a outros marcadores como troponina, proteína C reativa e BNP. Neste estudo, o GDF-15 não se correlacionou com novo evento trombótico após ajuste para os demais biomarcadores.²⁵

Insuficiência cardíaca (IC)

O GDF-15 foi avaliado em diversas coortes com pacientes portadores de insuficiência cardíaca e comparado, na maioria, ao tradicional NT-proBNP (precursor do BNP).

A principal diferença entre eles é a proporção do aumento no plasma conforme o tipo de disfunção ventricular. O NT-proBNP, um marcador de estresse hemodinâmico do ventrículo esquerdo, está aumentado na IC com fração de ejeção reduzida de forma mais significativa do que na IC com fração de ejeção preservada. Em contrapartida, o GDF-15 encontra-se elevado de forma semelhante na disfunção sistólica e diastólica, sugerindo que injúria inflamatória seja parte da fisiopatologia de ambas as condições. O GDF-15 apresentou-se como importante preditor de eventos adversos e mortalidade, independentemente da fração de ejeção e nível sérico de NT-proBNP.²⁶⁻³¹

Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr)

A avaliação da citocina em diferentes estágios da insuficiência cardíaca define-a como um biomarcador de evolução de doença, aumentando exponencialmente conforme

a piora de classe funcional e o remodelamento do ventrículo esquerdo. Os níveis de GDF-15 já estão elevados na fase pré-clínica da IC (estágio B) e a associação do marcador ao NT-proBNP aumentou a acurácia diagnóstica para a sua identificação, inclusive nesta fase inicial.³²

Outro estudo prospectivo recente chegou à conclusão semelhante, correlacionando o GDF-15 à progressão da disfunção ventricular e perda de capacidade funcional em pacientes com fração de ejeção menor que 35%, encontrando níveis séricos progressivamente maiores conforme a gravidade da IC. Este resultado se manteve significativo após ajuste para outros fatores de risco como VO₂, idade e taxa de filtração glomerular.³³

O ensaio clínico Val-HeFT, que avaliou a valsartana no tratamento da ICFEr, realizou uma subanálise com a dosagem do GDF-15 em 1734 participantes e corresponde à maior experiência com o marcador neste cenário, identificando seu valor prognóstico. Os níveis do fator aumentaram com o tempo em ambos os grupos randomizados, sugerindo que ele faça parte de um processo ainda não contemplado pelas terapias atuais, e se correlacionaram com eventos cardíacos adversos e mortalidade de forma independente a outros fatores como classe funcional e fração de ejeção.⁷

Mais recentemente, se demonstrou ainda que os seus níveis séricos também não são afetados pelo uso de sacubitril/valsartana. Um subestudo com 1935 participantes do ensaio clínico PARADIGM-HF demonstrou que o GDF-15 foi preditor de mortalidade em pacientes ambulatoriais com ICFEr com HR de 1.13 (95% IC = 1.08–1.18, p<0.001), independentemente da terapia utilizada.³⁴

O papel do marcador foi estudado ainda em pacientes submetidos a implante de ressincronizador cardíaco. Durante o seguimento de 158 pacientes, 72% apresentaram boa resposta à ressincronização, mas aqueles em que o nível sérico basal do GDF-15 era superior a 2720 ng/L tiveram risco significativamente maior de morte cardiovascular e reinternações por insuficiência cardíaca em 2,5 anos. Apesar de se demonstrar o valor prognóstico do biomarcador nesta população, o nível basal e a variação em um ano pós-implante não foram capazes de prever resposta ao dispositivo.³⁵

No cenário de doença avançada, foram dosados 5 biomarcadores (PCR, NT-proBNP, GDF-15, galectina-3 e troponina) em pacientes com classe funcional NYHA III. Entre eles, o GDF-15 foi o melhor preditor de mortalidade a longo prazo, inclusive com maior valor preditivo que NT-proBNP (AUC 0.78 versus 0.63).³⁶

Em pacientes com miocardiopatia não-isquêmica grave, foram analisadas biópsias realizadas durante o implante de dispositivos de assistência ventricular ou no transoperatório de transplante cardíaco, sendo o nível sérico de GDF-15 fortemente correlacionado ao grau de fibrose miocárdica nestas amostras. Nesta coorte, observou-se que um mês após o implante do suporte circulatório os níveis do marcador reduziram-se significativamente comparado ao pré-implante, sugerindo mais uma vez a sua associação com o grau de disfunção miocárdica.³⁷

Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp)

Atualmente, os critérios diagnósticos para ICFEp são baseados principalmente em sintomas de insuficiência cardíaca e alterações ecocardiográficas sugerindo elevação nas pressões de enchimento cardíacas. Ainda assim, há bastante heterogeneidade nos conceitos e critérios conforme as sociedades e no diagnóstico de consultório na prática clínica. Foram detectados níveis elevados de GDF-15 em pacientes com ICFEp, encontrando uma associação direta com o E/e' no ecocardiograma. A combinação de NT-proBNP e GDF-15 elevados aumentou a acurácia diagnóstica (atingindo uma AUC de 0.93) para a identificação de pacientes portadores desta entidade.³⁸

Ainda, estudos de coorte prospectivos com esta população demonstraram que quanto maior o nível sérico do GDF-15, maior o grau de disfunção diastólica e pior a classe funcional NYHA.^{39,40}

Um desafio diagnóstico é a definição de ICFEp em obesos mórbidos, devido a limitações ecocardiográficas como janela desfavorável, dispneia multifatorial e níveis intrinsecamente reduzidos de BNP. No estudo de Baessler e cols, em pacientes com IMC acima de 30, o GDF-15 se correlacionou com elevação nas pressões de enchimento ao ecocardiograma. A adição do GDF-15 aos critérios ecocardiográficos de disfunção diastólica obteve melhor performance diagnóstica nessa população, comparada à associação do BNP aos mesmos critérios (AUC 0.76 x AUC 0.56, respectivamente).⁴¹

Insuficiência cardíaca agudamente descompensada

A dosagem sérica do GDF-15 na admissão de pacientes agudamente descompensados é elevada (a maioria dos estudos encontrou valores acima de 1200 ng/L). Quanto mais alta a medida ou se os níveis aumentam durante a internação, maior o risco de reinternações por IC e mortalidade após a alta hospitalar.^{42,43}

Um estudo com 55 pacientes portadores de ICFe realizou dosagens seriadas de diversos biomarcadores durante a internação por descompensação cardíaca e 30 dias após a alta, demonstrando que a curva do GDF-15 se assemelha à de dois outros marcadores: ST2 e BNP. Neste estudo, um rápido decréscimo no nível do marcador é evidenciado com a melhora clínica dos pacientes, diferente do que ocorreu com outras proteínas inflamatórias como PCR, TNF-alfa, IL-6, galectinas e mieloperoxidase.⁴⁴

Modelos construídos adicionando o GDF-15 à marcadores clássicos como troponina e BNP demonstram que a sua dosagem na IC aguda acrescenta valor prognóstico, o que sugere a presença de várias vias fisiopatológicas independentes em pacientes hospitalizados por IC e novamente denota relevância clínica para o marcador nesse cenário.^{45,46}

Um resumo do papel do GDF-15 na insuficiência cardíaca pode ser encontrado na **Figura 1**.

Morte súbita

O biomarcador foi também estudado no contexto de estratificação de risco de morte súbita em pacientes com doenças cardiovasculares.

No cenário de doença coronariana estável, demonstrou-se que pacientes com GDF-15 elevado apresentam maior risco de morte súbita com HR de 3.0 (95% CI, 1.94-4.84; $p < 0,001$).²⁵

Uma coorte recente realizou a dosagem de ST2 e GDF-15 em portadores de insuficiência cardíaca de etiologia não isquêmica, sendo acompanhados por um tempo médio de 7 anos. O GDF-15 se correlacionou com um aumento em duas vezes no risco de arritmia ventricular e morte súbita reanimada ($p < 0.03$) e foi superior ao ST2 em prever mortalidade por qualquer causa (HR ajustado = 2.4; 95% CI = 1.4-4.2; $p = 0.003$ *versus* HR = 1.6; 95% CI = 1.05-2.7; $p = 0.03$).⁴⁷

Fibrilação atrial (FA)

Em pacientes com fibrilação atrial, em tratamento adequado e anticoagulados, aqueles com níveis mais elevados do marcador apresentaram taxas 4 a 5 vezes mais altas de mortalidade, independentemente da idade, sexo e escore CHA₂DS₂VASc.⁴⁸

Resultado semelhante foi encontrado por Sharma e cols, sendo o GDF-15 fortemente associado à morte por progressão da IC e sangramento.⁴⁹

Pacientes portadores de FA não valvar, não anticoagulados, cujos níveis de GDF-15 sérico são acima de 809 ng/dL tem mais risco de ter trombo no átrio esquerdo, independente de idade, volume do átrio e CHA₂DS₂VASc.⁵⁰

Em um estudo com 14.798 pacientes anticoagulados, foi encontrado um risco 3,5 vezes mais elevado de sangramento maior nos participantes com GDF-15 elevado, independente da terapia antitrombótica utilizada e demais comorbidades.⁴⁸ Após esse achado, foi desenvolvido nesta população e validado em outra amostra semelhante o escore de risco ABC (baseado em idade, biomarcadores - GDF-15, hemoglobina e troponina - e história clínica de sangramento), sendo o GDF-15 o integrante de maior contribuição para o risco. Esse escore obteve melhor acurácia que o escore mais utilizado na prática clínica (HAS-BLED).⁵¹

Doença renal crônica

Remodelamento cardíaco, fibrose e inflamação são possíveis fatores envolvidos no aumento da incidência de eventos cardiovasculares em pacientes com doença renal crônica (DRC).

Avaliando-se biomarcadores possivelmente representativos dessas condições, demonstrou-se que as proteínas ST2, galectina-3 e GDF-15 associaram-se significativamente à mortalidade nestes pacientes, mas não a eventos ateroscleróticos. Entre elas, apenas o GDF-15 foi correlacionado ao risco de desenvolver insuficiência cardíaca.⁵²

Resultado semelhante foi encontrado por Bansal e cols., em que o GDF-15 foi preditor de IC em pacientes com disfunção renal, assim como o NT-proBNP. Entretanto, ao contrário do peptídeo natriurético, o GDF-15 teve uma correlação mais forte com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.⁵³

Pacientes com taxa de filtração glomerular abaixo de 60 mL/min/1.73m² apresentam níveis significativamente maiores de GDF-15 e NT-proBNP, quando comparados a pacientes com função renal normal. Em uma coorte com 358 pacientes com DRC e disfunção sistólica, o GDF-15 refinou a estratificação prognóstica de pacientes com NT-proBNP baixo e foi fortemente associado a eventos adversos, de maneira mais significativa que o próprio peptídeo.⁵⁴

Conclusão

Após mais de 20 anos da descoberta do GDF-15, ainda estão surgindo novos estudos sobre o seu papel diagnóstico e prognóstico, a fim de investigar de que forma pode complementar a avaliação não-invasiva do risco cardiovascular de pacientes com ou sem doença cardíaca. A expressão do marcador é afetada por estresse, injúria tecidual e inflamação, tornando-se um marcador de gravidade de doença e morbimortalidade.

O GDF-15 melhorou a performance diagnóstica de critérios para ICFEp e foi marcador de eventos adversos, com maior acurácia que o tradicional NT-proBNP, especialmente em obesos mórbidos e pacientes com doença renal crônica.

A sua dosagem sérica aumentou a acurácia de escores de risco cardiovascular como o GRACE na síndrome coronariana aguda e permitiu o desenvolvimento de novos escores de risco de sangramento como o ABC na fibrilação atrial. Configurou-se preditor independente de mortalidade e eventos cardiovasculares na ICFEr e na doença coronariana estável.

Foi, ainda, correlacionado ao risco de morte súbita em cardiopatas isquêmicos e em portadores de miocardiopatia dilatada, sugerindo que possa auxiliar também na seleção de pacientes com recomendação de cardiodesfibrilador implantável.

Apesar de promissor, novos e maiores estudos são necessários para incorporação do biomarcador no manejo clínico de pacientes com cardiopatia, complementando a estratificação de risco para determinar a necessidade de terapias adicionais.



Figura 1. GDF-15 em diferentes aspectos clínicos na insuficiência cardíaca.

IC: insuficiência cardíaca; ICFEp: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; NYHA: New York Heart Association; CV: cardiovasculares; ICFEr: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; DAC: doença arterial coronariana.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Emmerson PJ, Duffin KL, Chintharlapalli S, Wu X. GDF15 and Growth Control. *Front Physiol.* 2018;9:1–7.
2. Xu J, Kimball TR, Lorenz JN, Brown DA, Bauskin AR, Klevitsky R, et al. GDF15/MIC-1 functions as a protective and antihypertrophic factor released from the myocardium in association with SMAD protein activation. *Circ Res.* 2006;98(3):342–50.
3. Kempf T, Eden M, Strelau J, Naguib M, Willenbockel C, Tongers J, et al. The transforming growth factor- β superfamily member growth-differentiation factor-15 protects the heart from ischemia/reperfusion injury. *Circ Res.* 2006;98(3):351–60.
4. Wang T, Liu J, McDonald C, Lupino K, Zhai X, Wilkins BJ, et al. GDF 15 is a heart-derived hormone that regulates body growth . *EMBO Mol Med.* 2017;9(8):1150–64.
5. Wollert KC, Kempf T, Wallentin L. Growth differentiation factor 15 as a biomarker in cardiovascular disease. *Clin Chem.* 2017;63:140–51.
6. Khan SQ, Ng K, Dhillon O, Kelly D, Quinn P, Squire IB, et al. Growth differentiation factor-15 as a prognostic marker in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2009;30(9):1057–65.
7. Anand IS, Kempf T, Rector TS, Tapken H, Allhoff T, Jantzen F, et al. Serial measurement of growth-differentiation factor-15 in heart failure: Relation to disease severity and prognosis in the valsartan heart failure trial. *Circulation.* 2010;122(14):1387–95.
8. Ho JE, Lyass A, Courchesne P, Chen G, Liu C, Yin X, et al. Protein biomarkers of cardiovascular disease and mortality in the community. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(14).
9. Xie S, Lu L, Liu L. Growth differentiation factor-15 and the risk of cardiovascular diseases and all-cause mortality : A meta-analysis of prospective studies. 2019;(October 2018):513–23.
10. Chaikijurajai T, Tang WHW. Reappraisal of Inflammatory Biomarkers in Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2020 Feb;17(1):9-19.
11. Brown DA, Breit SN, Buring J, Fairlie WD, Bauskin AR, Liu T, et al. Concentration in plasma of macrophage inhibitory cytokine-1 and risk of

- cardiovascular events in women: a nested case-control study. *Lancet* (London, England). 2002 Jun;359(9324):2159–63.
12. Daniels LB, Clopton P, Laughlin GA, Maisel AS, Barrett-Connor E. Growth-differentiation factor-15 is a robust, independent predictor of 11-year mortality risk in community-dwelling older adults: The rancho bernardo study. *Circulation*. 2011;123(19):2101–10.
 13. Hagström E, James SK, Bertilsson M, Becker RC, Himmelmann A, Husted S, et al. Growth differentiation factor-15 level predicts major bleeding and cardiovascular events in patients with acute coronary syndromes: Results from the PLATO study. *Eur Heart J*. 2016;37(16):1325–33.
 14. Peiró ÓM, García-Osuna Á, Ordóñez-Llanos J, Cediél G, Bonet G, Rojas S, et al. Long-term prognostic value of growth differentiation factor-15 in acute coronary syndromes. *Clin Biochem*. 2019;73(April):62–9.
 15. Wollert KC, Kempf T, Lagerqvist B, Lindahl B, Olofsson S, Allhoff T, et al. Growth differentiation factor 15 for risk stratification and selection of an invasive treatment strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation*. 2007;116(14):1540–8.
 16. Widera C, Pencina MJ, Meisner A, Kempf T, Bethmann K, Marquardt I, et al. Adjustment of the GRACE score by growth differentiation factor 15 enables a more accurate appreciation of risk in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Eur Heart J*. 2012;33(9):1095–104.
 17. Tzikas S, Palapies L, Bakogiannis C, Zeller T, Sinning C, Baldus S, et al. GDF-15 predicts cardiovascular events in acute chest pain patients. *PLoS One*. 2017;12(8):1–13.
 18. Bodde MC, Hermans MPJ, van der Laarse A, Mertens B, Romijn FPHTM, Schalijs MJ, et al. Growth Differentiation Factor-15 Levels at Admission Provide Incremental Prognostic Information on All-Cause Long-term Mortality in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients Treated with Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Cardiol Ther*. 2019;8(1):29–41.
 19. Rueda F, Lupón J, García-garcía C, Cediél G, Nevado MCA, Gregori JS, et al. Acute-phase dynamics and prognostic value of growth differentiation factor-15 in ST-elevation myocardial infarction. *Clin Chem Lab Med*. 2019 Jun;57(7):1093-1101.
 20. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Avanzas P. Relation of growth-

- differentiation factor 15 to left ventricular remodeling in ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2011 Oct;108(7):955–8.
21. Skau E, Henriksen E, Wagner P, Hedberg P, Siegbahn A, Leppert J. GDF-15 and TRAIL-R2 are powerful predictors of long-term mortality in patients with acute myocardial infarction. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24(15):1576–83.
 22. Zhang S, Dai D, Wang X, Zhu H, Jin H, Zhao R, et al. Growth differentiation factor-15 predicts the prognoses of patients with acute coronary syndrome: A meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;16(1):1–7.
 23. Wang Y, Zhen C, Wang R, Wang G. Growth-differentiation factor-15 predicts adverse cardiac events in patients with acute coronary syndrome: A meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2019;37(7):1346–52.
 24. Lindholm D, Hagström E, James SK, Becker RC, Cannon CP, Himmelmann A, et al. Growth Differentiation Factor 15 at 1 Month After an Acute Coronary Syndrome Is Associated With Increased Risk of Major Bleeding. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(4).
 25. Hagström E, Held C, Stewart RAH, Aylward PE, Budaj A, Cannon CP, et al. Growth differentiation factor 15 predicts all-cause morbidity and mortality in stable coronary heart disease. *Clin Chem.* 2017;63(1):325–33.
 26. Van Kimmenade RRJ, Januzzi JL. Emerging biomarkers in heart failure. *Clin Chem.* 2012;58(1):127–38.
 27. Sinning C, Zengin E, Zeller T, Schnabel RB, Blankenberg S, Westermann D. Candidate biomarkers in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Biomarkers.* 2015;20(4):258–65.
 28. Sinning C, Kempf T, Schwarzl M, Lanfermann S, Ojeda F, Schnabel RB, et al. Biomarkers for characterization of heart failure – Distinction of heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *Int J Cardiol.* 2017;227:272–7.
 29. Chan MMY, Santhanakrishnan R, Chong JPC, Chen Z, Tai BC, Liew OW, et al. Growth differentiation factor 15 in heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(1):81–8.
 30. Santhanakrishnan R, Chong JPC, Ng TP, Ling LH, Sim D, Toh G, Leong K, et al. Growth differentiation factor 15, ST2, high-sensitivity troponin T, and N-terminal pro brain natriuretic peptide in heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(12):1338–47.
 31. Sharma A, Stevens SR, Lucas J, Fiuzat 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 Hear Fail.* 2017;5(10):724–34.
32. Li J, Cui Y, Huang A, Li Q, Jia W, Liu K, et al. Additional Diagnostic Value of Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15) to N-Terminal B-Type Natriuretic Peptide (NT-proBNP) in Patients with Different Stages of Heart Failure. *Med Sci Monit.* 2018 Jul;24:4992–9.
 33. Rullman E, Melin M, Mandić M, Gonon A, Fernandez-Gonzalo R, Gustafsson T. Circulatory factors associated with function and prognosis in patients with severe heart failure. *Clin Res Cardiol.* 2019;(0123456789).
 34. Bouabdallaoui N, Claggett B, Zile MR, McMurray JJV, O’Meara E, Packer M, et al. Growth differentiation factor-15 is not modified by sacubitril/valsartan and is an independent marker of risk in patients with heart failure and reduced ejection fraction: the PARADIGM-HF trial. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(12):1701–9.
 35. Foley PWX, Stegemann B, Ng K, Ramachandran S, Proudler A, Frenneaux MP, et al. Growth differentiation factor-15 predicts mortality and morbidity after cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J.* 2009;30(22):2749–57.
 36. Lok DJ, Klip IT, Lok SI, Porte PWB De, Badings E, Wijngaarden J Van, et al. Incremental Prognostic Power of Novel Biomarkers Protein , Galectin-3 , and High-Sensitivity Troponin-T) in Patients With Advanced Chronic Heart Failure. *Am J Cardiol.* 2013;112(6):831–7.
 37. Lok SI, Winkens B, Goldschmeding R, Van Geffen AJP, Nous FMA, Van Kuik J, et al. Circulating growth differentiation factor-15 correlates with myocardial fibrosis in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy and decreases rapidly after left ventricular assist device support. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(11):1249–56.
 38. Stahrenberg R, Edelmann F, Mende M, Kockskämper A, Düngen HD, Lüers C, et al. The novel biomarker growth differentiation factor 15 in heart failure with normal ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(12):1309–16.
 39. Dinh W, Füh R, Lankisch M, Hess G, Zdunek D, Scheffold T, et al. Growth-differentiation factor-15: A novel biomarker in patients with diastolic dysfunction? *Arq Bras Cardiol.* 2011;97(1).
 40. Izumiya Y, Hanatani S, Kimura Y. Growth Differentiation Factor-15 Is a Useful Prognostic Marker in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection

- Fraction. *Can J Cardiol.* 2014;30(3):338–44.
41. Baessler A, Strack C, Rousseva E, Wagner F, Bruxmeier J, Schmiedel M, et al. Growth-differentiation factor-15 improves reclassification for the diagnosis of heart failure with normal ejection fraction in morbid obesity. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(11):1240–8.
 42. 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.
 43. Jankovic-Tomasevic R, Pavlovic SU, Jevtovic-Stoimenov T, Apostolovic S, Stanojevic D, Jovanovic I, et al. Prognostic utility of biomarker growth differentiation factor- 15 in patients with acute decompensated heart failure. *Acta Cardiol.* 2016;71(5):587–95.
 44. Boulogne M, Sadoune M, Launay JM, Baudet M, Cohen-Solal A, Logeart D. Inflammation versus mechanical stretch biomarkers over time in acutely decompensated heart failure with reduced ejection fraction. *Int J Cardiol.* 2017;226:53–9.
 45. Demissei BG, Cotter G, Prescott MF, Felker GM, Filippatos G, Greenberg BH, et al. A multimarker multi-time point-based risk stratification strategy in acute heart failure: results from the RELAX-AHF trial. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(8):1001–10.
 46. Bettencourt P, Ferreira-Coimbra J, Rodrigues P, Marques P, Moreira H, Pinto MJ, et al. Towards a multi-marker prognostic strategy in acute heart failure: a role for GDF-15. *ESC Hear Fail.* 2018;5(6):1017–22.
 47. Stojkovic S, Kaider A, Koller L, Brekalo M, Wojta J, Diedrich A, et al. GDF-15 is a better complimentary marker for risk stratification of arrhythmic death in non-ischaemic, dilated cardiomyopathy than soluble ST2. *J Cell Mol Med.* 2018;22(4):2422–9.
 48. Wallentin L, Hijazi Z, Andersson U, Alexander JH, De Caterina R, Hanna M, et al. Growth differentiation factor 15, a marker of oxidative stress and inflammation, for risk assessment in patients with atrial fibrillation: Insights from the Apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE). *Circulation.* 2014;130(21):1847–58.
 49. Sharma A, Hijazi Z, Andersson U, Al-Khatib SM, Lopes RD, Alexander JH, et

- al. Use of biomarkers to predict specific causes of death in patients with Atrial fibrillation: Insights from the Aristotle Trial. *Circulation*. 2018;138(16):1666–76.
50. Hu XF, Zhan R, Xu S, Wang J, Wu J, Liu X, et al. Growth differentiation factor 15 is associated with left atrial/left atrial appendage thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Clin Cardiol*. 2018;41(1):34–8.
51. Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, Alexander JH, Connolly SJ, Eikelboom JW, et al. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet*. 2016;387(10035):2302–11.
52. Tuegel C, Katz R, Alam M, Bhat Z, Bellovich K, de Boer I, et al. GDF-15, Galectin 3, Soluble ST2, and Risk of Mortality and Cardiovascular Events in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2018 Oct;72(4):519–28.
53. Bansal N, Zelnick L, Go A, Anderson A, Christenson R, Deo R, et al. Cardiac Biomarkers and Risk of Incident Heart Failure in Chronic Kidney Disease: The CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(21).
54. 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.

JUSTIFICATIVA DA PESQUISA

As diretrizes clínicas recomendam implante de cardiodesfibrilador em pacientes com insuficiência cardíaca não isquêmica baseando-se apenas em fração de ejeção e classe funcional, apesar do benefício do dispositivo ser evidentemente menor comparando-se aos pacientes isquêmicos sob mesma condição. Em países em desenvolvimento o custo do implante não permite aplicar as recomendações a todos, indicando uma necessidade de estratificação desta população a fim de recomendar apenas aos que possuem maior risco de arritmia ventricular e morte súbita. Algumas estratégias têm sido estudadas e amplamente utilizadas ao longo dos anos, como Ressonância magnética cardíaca, Holter de 24 horas, Teste cardiopulmonar e Estudo eletrofisiológico. O papel dos marcadores séricos ainda não está bem definido, mas surge como uma abordagem promissora visto depender apenas de coleta de sangue para a sua realização e interpretação. O fator de crescimento e diferenciação celular (GDF)-15 mostrou em vários trabalhos a capacidade de predizer eventos adversos e mortalidade em diversos cenários, principalmente na ICFEr. Um estudo correlacionou o seu nível sérico ao grau de fibrose miocárdica em pacientes com insuficiência cardíaca não isquêmica, sendo também recentemente associado à morte súbita nesta mesma população.

Nosso objetivo é avaliar o papel prognóstico do GDF-15 como preditor de risco de eventos arrítmicos graves e mortalidade em pacientes não-isquêmicos.

HIPÓTESE CONCEITUAL

Níveis séricos elevados de GDF-15 se relacionam com eventos arrítmicos graves e mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca não-isquêmica, identificando indivíduos de maior risco.

OBJETIVOS

Objetivo Principal

Determinar o papel da dosagem sérica de GDF-15 na predição de eventos arrítmicos graves em uma amostra de pacientes com insuficiência cardíaca não-isquêmica.

Objetivos Secundários

- ❖ Determinar o papel da dosagem de GDF-15 na predição de morte cardiovascular.
- ❖ Determinar o papel do GDF-15 na predição de morte por qualquer causa.

ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS

Growth/differentiation factor-15 (GDF-15) as a predictor of serious arrhythmic events and mortality in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy

Bruna Miers May MD, Adriano Nunes Kochi MD, Ana Paula Arbo Magalhães MD, Fernando Scolari MD, André Zimmerman MD, Michael Andrades PhD, Leandro I. Zimmerman MD ScD, Luis E. Rohde MD ScD, Mauricio Pimentel MD ScD.

Cardiovascular Division, Hospital de Clinicas de Porto Alegre and the Post-Graduate Program in Cardiovascular Science and Cardiology, Medical School, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

Address for correspondence:

Mauricio Pimentel

Cardiovascular Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos 2350, 2nd floor, room 2060

mpimentelrs@gmail.com

ABSTRACT

Background: New strategies are being proposed to select patients with non-ischemic heart failure (HF) for cardioverter-defibrillator (ICD) implantation in order to increase cost-effectiveness, including risk stratification aided by biomarkers. Growth differentiation factor (GDF)-15, a stress-induced cytokine, has been correlated to adverse outcomes, myocardial fibrosis and sudden death in heart failure patients.

Objective: We aimed at evaluating the prognostic value of GDF-15 regarding the risk of serious arrhythmic events and mortality in patients with non-ischemic cardiomyopathy.

Methods: A prospective observational study which included 148 non-ischemic HF patients who underwent clinical and laboratory evaluation, including measurement of serum GDF-15. The study's primary endpoint was serious arrhythmic events that include either syncope, appropriate therapy by ICD, or sudden cardiac death. Secondary endpoints were all-cause mortality and cardiovascular mortality.

Results: Mean age of the study cohort was 54.8 ± 12.7 years and mean left ventricular ejection fraction (LVEF) was 27.4 ± 7.5 . During follow-up, the primary endpoint occurred in 34 patients (23%) and 40 patients (26%) died. Serum GDF-15 was not able to predict serious arrhythmic events in this cohort (HR: 1.10, $p=0.79$). Elevated GDF-15 was associated with a higher risk of cardiovascular mortality (HR: 2.59, $p=0.01$) and all-cause mortality (HR: 1.91, $p=0.04$). Multivariable analysis showed that GDF-15 remained an independent predictor of mortality after adjusting for potential clinical risk factors. The optimal cutoff point for GDF-15 predicting cardiovascular death was 936 ng/L (sensitivity, 69%; specificity, 60%), determined by ROC curve.

Conclusion: In this cohort of non-ischemic HF patients on optimized medical treatment, GDF-15 serum levels did not predict major arrhythmic events. Elevated levels, however, were associated to cardiovascular and total mortality.

REFERENCES

1. Mann DL. Heart failure: a companion to Braunwald's heart disease. Philadelphia: Saunders; 2011. pp. 363–389.
2. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Bloma N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*. 2015;17(11):1601–87.
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-2200.
4. Bänsch D, Antz M, Boczor S, Volkmer M, Tebbenjohanns J, Seidl K, et al. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: The Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation*. 2002;105(12):1453–8.
5. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NAM, Anderson KP, et al. Prophylactic Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2004;350(21):2151–8.
6. Msandiwa R, Hausler H, Ph D, Ram M, Ph D, Mcintyre JA, et al. new england journal. SCD-Heft. *Heart Fail*. 2005;225–37.
7. Al-Khatib SM, Fonarow GC, Joglar JA, Inoue LYT, Mark DB, Lee KL, et al. Primary prevention implantable cardioverter defibrillators in patients with nonischemic cardiomyopathy: A meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2017;2(6):685–8.
8. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbo J, Videbk L, Korup E, et al. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2016;375(13):1221–30.
9. Ribeiro RA, Stella SF, Zimmerman LI, Pimentel M, Rohde LE, Polanczyk CA. Custo-efetividade de cardiodesfibriladores implantáveis no Brasil nos setores público e privado TT - Cost-effectiveness of implantable cardioverter defibrillators in Brazil in the public and private sectors. *Arq bras cardiol [Internet]*. 2010;95(5):577–86.
10. Disertori M, Quintarelli S, Mazzola S, Favalli V, Narula N, Arbustini E. The

- need to modify patient selection to improve the benefits of implantable cardioverter-defibrillator for primary prevention of sudden death in non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Europace*. 2013;15(12):1693–701.
11. Pimentel M, Zimmerman LI, Rohde LE. Stratification of the risk of sudden death in nonischemic heart failure. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(4):348–57.
 12. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med*. 2008 May;358(20):2148–59.
 13. Kuruvilla S, Adenaw N, Katwal AB, Lipinski MJ, Kramer CM, Salerno M. Late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance predicts adverse cardiovascular outcomes in nonischemic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014 Mar;7(2):250–8.
 14. Emmerson PJ, Duffin KL, Chintharlapalli S, Wu X. GDF15 and Growth Control. *Front Physiol*. 2018;9(November):1–7.
 15. Lok SI, Winkens B, Goldschmeding R, Van Geffen AJP, Nous FMA, Van Kuik J, et al. Circulating growth differentiation factor-15 correlates with myocardial fibrosis in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy and decreases rapidly after left ventricular assist device support. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(11):1249–56.
 16. Stojkovic S, Kaider A, Koller L, Brekalo M, Wojta J, Diedrich A, et al. GDF-15 is a better complimentary marker for risk stratification of arrhythmic death in non-ischaemic, dilated cardiomyopathy than soluble ST2. *J Cell Mol Med*. 2018;22(4):2422–9.
 17. Pimentel M, Zimmerman A, Chemello D, Giaretta V, Andrades M, Silvello D, et al. Predictors of serious arrhythmic events in patients with nonischemic heart failure. *J Interv Card Electrophysiol*. 2017 Mar;48(2):131–9.
 18. Li J, Cui Y, Huang A, Li Q, Jia W, Liu K, et al. Additional Diagnostic Value of Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15) to N-Terminal B-Type Natriuretic Peptide (NT-proBNP) in Patients with Different Stages of Heart Failure. *Med Sci Monit*. 2018 Jul;24:4992–9.
 19. Sharma A, Stevens SR, Lucas J, Fiuzat 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 Hear Fail*. 2017;5(10):724–34.
 20. Rullman E, Melin M, Mandić M, Gonon A, Fernandez-Gonzalo R, Gustafsson T.

Circulatory factors associated with function and prognosis in patients with severe heart failure. *Clin Res Cardiol* [Internet]. 2019;(0123456789).

21. Anand IS, Kempf T, Rector TS, Tapken H, Allhoff T, Jantzen F, et al. Serial measurement of growth-differentiation factor-15 in heart failure: Relation to disease severity and prognosis in the valsartan heart failure trial. *Circulation*. 2010;122(14):1387–95.
22. Bouabdallaoui N, Claggett B, Zile MR, McMurray JJV, O’Meara E, Packer M, et al. Growth differentiation factor-15 is not modified by sacubitril/valsartan and is an independent marker of risk in patients with heart failure and reduced ejection fraction: the PARADIGM-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(12):1701–9.
23. Foley PWX, Stegemann B, Ng K, Ramachandran S, Proudler A, Frenneaux MP, et al. Growth differentiation factor-15 predicts mortality and morbidity after cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2009;30(22):2749–57.
24. Elming MB, Hammer-hansen S, Ph D, Voges I, Nyktari E. Myocardial fibrosis and the effect of primary prophylactic defibrillator implantation in patients with non-ischemic systolic heart failure — DANISH-MRI. *Am Heart J*. 2020 Mar;221:165-176.

Table 1. Clinical characteristics of the population according to the primary and secondary outcome

	<i>All patients</i> <i>n = 148</i>	<i>With primary outcome</i> <i>n = 34</i>	<i>Without primary outcome</i> <i>n = 114</i>	<i>P value</i>	<i>With outcome (Cardiovascular mortality)</i> <i>n = 29</i>	<i>Without outcome (Cardiovascular mortality)</i> <i>n = 119</i>	<i>P value</i>
Age (years)	54.8±12.7	54.5±14	54.9±12.4	0.94	57.3±12.8	54.1±12.6	0.15
Male gender (%)	88 (59.5)	20 (58.8)	68 (59.6)	0.54	20 (69)	68 (57)	0.29
NYHA Class (%)							
I	63 (42.6)	18 (53)	12 (35)	0.12	11 (38)	52 (43)	0.52
II	59 (40)	15 (41.7)	44 (40)		12 (41)	47 (39)	
III	26 (17.6)	4 (11)	22 (19)		6 (20)	20 (16)	
IV	0	0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	
Laboratory Exam							
Hemoglobin (g/dL)	13.4±1.6	13.6±1.6	13.4±1.6	0.78	13.1±1.8	13.4±1.5	0.44
Creatinine (mg/dL)	1.1±0.73	1.17±0.5	1.14±0.8	0.20	1.29±0.5	1.12±0.76	0.01

Sodium (mEq/L)	140±2.8	140±2.1	139±2.9	0.86	139±2.3	140±2.9	0.50
GDF-15 (ng/L)	883 (524-1388)	883 (543-1459)	890 (506-1372)	0.75	1427 (824-3585)	774 (493-1181)	<0.001
Echocardiography							
LV EF (%)	27.4±7.5	26.4±6.8	27.8±8.1	0.97	23.6±7.1	28.3±7.3	0.002
LV diastolic diameter (mm)	67.5±10.2	71.9±10	66.1±10	0.005	72±10	66.4±10	0.008
LV systolic diameter (mm)	58.7±10.1	60.3±13.7	58.2±8.8	0.15	64±10	57.3±9.5	0.001
EKG							
Atrial fibrillation	22 (14.9)	6 (17.6)	16 (14)	0.16	4 (13.8)	18 (15)	0.56
LBBB	60 (40.8)	17 (50)	44 (38.6)	0.02	13 (44)	45 (37)	0.09
24 hour Holter Monitoring							
Non-sustained VT (%)	54 (36.5)	18 (52.9)	36 (31.6)	0.02	13 (44)	41 (34)	0.39
Non-sustained VT > 10 beats	11 (7.4)	3 (8.8)	7 (6.1)	0.56	4 (13.8)	6 (5)	0.23
Cardiopulmonar Test							
Peak VO ₂ (mL/kg.min)	18±5.1	17±5.8	18.2±4.9	0.25	15.8±5.2	18.4±5	0.02

VE/VCO ₂ slope	41.5±11.7	46±14.5	40.3±10.3	0.07	47.4±14.8	40.2±10	0.02
Periodic ventilation (%)	26 (17.5)	8 (23.5)	15 (13.2)	0.08	7 (24)	16 (13)	0.13
Medication							
Beta-blocker (%)	144 (97.3)	34 (100)	110 (96.5)	0.57	29 (100)	115 (96.6)	0.41
ACEi or ARB (%)	144 (97.3)	32 (94.1)	112 (98.2)	0.45	28 (96.6)	115 (96.6)	0.80
Espironolactone (%)	103 (69.6)	22 (64.7)	81 (71)	0.07	18 (62)	85 (71)	0.37
Digoxin (%)	121 (81.8)	29 (85.3)	92 (80.7)	0.49	26 (89)	95 (89)	0.28
Antiarrhythmic (%)	8 (5.4)	1 (2.9)	7 (6.1)	0.41	1 (3.4)	7 (6)	0.51

Data expressed as mean ± standard deviation, median (interquartile range) or absolute number (percentage)

NYHA: New York Heart Association; GDF-15: Growth differentiation factor 15; LV: left ventricular; EF: ejection fraction; LBBB: left ventricular bundle branch block; VT: ventricular tachycardia; VO₂: oxygen consumption; ACEi: angiotensin converting enzyme; ARB: angiotensinogen receptor blocker.

Table 2. Clinical characteristics of the population according to GDF-15 levels

	<i>All patients (n=148)</i>	<i>GDF-15 > 936 ng/L (n=74)</i>	<i>GDF-15 < 936 ng/L (n=74)</i>	<i>P value</i>
Age (years)	54.8±12.7	58.9±11	50±12	<0.001
Male gender (%)	88 (59.5)	47 (63.5)	41 (55.4)	0.20
NYHA Class (%)				
I	63 (42.6)	26 (35)	37 (50)	0.09
II	59 (39.9)	33 (44)	26 (35)	
III	26 (17.6)	15 (20)	11 (14)	
IV	0	0 (0)	0 (0)	
Laboratory Exam				
Hemoglobin (g/dL)	13.4±1.6	13.1±1.7	13.6±1.4	0.07
Sodium (mEq/L)	140±2.8	139.7±3.1	140±2.5	0.20
Creatinine (mg/dL)	1.1±0.73	1.42±0.9	0.88±0.2	<0.001
Echocardiography				
LVEF (%)	27.4±7.5	27.1±7.4	27.7±7.6	0.78
LV diastolic diameter (mm)	67.5±10.2	58.8±9	58.5±11	0.73
LV Systolic diameter (mm)	58.7±10.1	66.7±10.9	68.3±9.5	0.86
EKG				
Atrial fibrillation	22 (14.9)	11 (14.9)	11 (14.9)	0.60
LBBB	60 (40.8)	33 (44.6)	28 (37.8)	0.93
24 hour Holter				
Monitoring				
Non-sustained VT (%)	54 (36.5)	25 (33.8)	29 (39)	0.26
Non-sustained VT > 10 beats	11 (7.4)	5 (6.8)	5 (6.8)	0.53
Cardiopulmonar Test				
Peak VO ₂ (mL/kg.min)	18±5.1	16.4±5.0	19.5±4.8	<0.001
VE/VCO ₂ slope	41.5±11.7	44±12.2	38.8±10.6	0.009
Periodic Ventilation (%)	26 (17.5)	11 (14.9)	12 (16.2)	0.53

Medication

Beta-blocker (%)	144 (97.3)	73 (98.1)	71 (95.9)	0.31
ACEi or ARB (%)	144 (97.3)	72 (99)	74 (100)	0.42
Espironolactone (%)	103 (69.6)	46 (62)	57 (77)	0.03
Digoxin (%)	121 (81.8)	60 (81)	61 (82)	0.50
Antiarrhythmic (%)	8 (5.4)	3 (4.1)	5 (6.8)	0.40

Data expressed as mean \pm standard deviation or absolute number (percentage)

LVEF: left ventricular ejection fraction; VT: ventricular tachycardia; VO₂: oxygen consumption; ACEi: angiotensin converting enzyme; ARB: angiotensinogen receptor blocker; LBBB: left ventricular bundle branch block.

Table 3. Univariate analysis and Cox proportional hazard model for cardiovascular mortality

	Univariate analysis			Multivariate Analysis*			Multivariate Analysis**		
	HR	95% CI	<i>p</i>	HR	95% CI	<i>p</i>	HR	95% CI	<i>p</i>
GDF-15 > 936 ng/L	2.59	1.17-5.74	0.01	1.67	0.67-4.20	0.26	2.39	1.04-5.45	0.03
LVEDD (for each 1mm)	1.06	1.02-1.11	0.003	1.06	1.01-1.11	0.01	1.06	1.02-1.11	0.002
Peak VO ₂ (<14 ml/kg/min)	2.09	0.91-4.04	0.08	2.00	0.79-5.42	0.16			
LBBB	2.01	0.96-4.06	0.06	1.29	0.53-3.13	0.56			
NYHA Class (\geq II)	1.12	0.68-1.83	0.65						
Male sex	1.96	0.95-4.0	0.06	1.34	0.49-3.63	0.55	1.17	0.50-2.74	0.71
Age (for each 10 years)	1.26	0.92-1.74	0.14				1.24	0.88-1.74	0.21
Creatinine	1.12	0.77-1.61	0.53						

LVEDD - left ventricular end-diastolic diameter; Peak VO₂ - peak oxygen consumption;

LBBB - Left bundle branch block; NYHA - New York Heart Association.

* adjusted by LVEDD, VO₂, LBBB and sex

** adjusted by LVEDD, sex and age

Table 4. Univariate analysis and Cox proportional hazard model for all-cause mortality

	Univariate analysis			Multivariate Analysis*		
	HR	95% CI	<i>p</i>	HR	95% CI	<i>p</i>
GDF-15 > 1388 ng/L	1.91	1.01-3.65	0.04	2.13	1.08-4.20	0.02
LVEDD (for each 1mm)	1.05	1.01-1.09	0.003	1.05	1.02-1.09	0.003
Peak VO ₂ (<14 ml/kg/min)	1.46	0.69-3.06	0.31			
NYHA Class (≥ II)	1.01	0.44-2.34	0.96	1.15	0.72-1.82	0.54
LBBB	1.68	1.18-2.40	0.004	1.80	0.95-3.40	0.07

LVEDD - left ventricular end-diastolic diameter; Peak VO₂ - peak oxygen consumption; LBBB - Left bundle branch block; NYHA - New York Heart Association.

* adjusted by LVEDD, NYHA class and LBBB

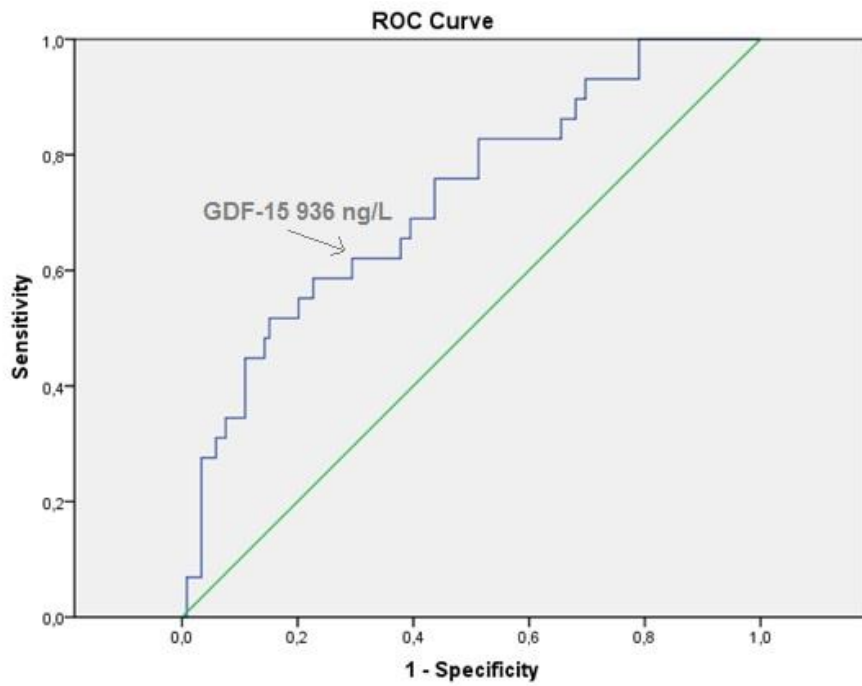


Figure 1. The ROC curve for GDF-15 in predicting cardiovascular mortality.

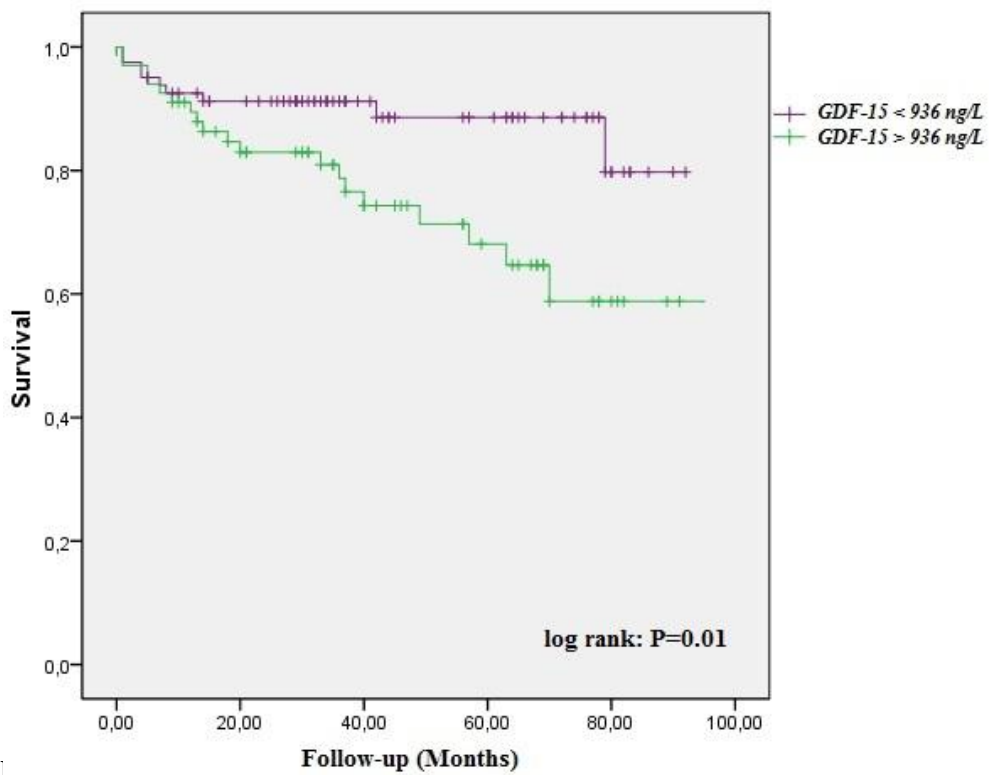


Figure 2: Kaplan-Meier survival curves for the secondary endpoint of cardiovascular death according to GDF-15 levels dichotomized using an optimized cut-off of 936 ng/L.

CONCLUSÃO

Nesta coorte de pacientes ambulatoriais com insuficiência cardíaca de etiologia não isquêmica e fração de ejeção abaixo de 40%, o GDF-15 não se correlacionou com eventos arrítmicos graves, mas foi preditor independente de morte cardiovascular e mortalidade total. Estudos adicionais são necessários para definir o seu papel no manejo e estratificação de risco nesta população.