

05

Capítulo 05

 10.71248/9786583818348-5

Biomarcadores e Exames Complementares no Diagnóstico da Insuficiência Cardíaca

Saul Marca Quito¹

Igor Louza Rodrigues de Sousa²

Adolfo Medeiros Pessoa³

Mauro de Deus Passos⁴

Graduado em Medicina, Universidad Mayor De San Simon - Revalidação INEP pela Universidade Federal de Viçosa (UMSS - UFV)¹

Graduando em Medicina, Centro Universitário Atenas Paracatu - Uniatenas, Paracatu - MG²

Graduando em Medicina, Centro Universitário Atenas Paracatu - Uniatenas, Paracatu - MG³

Cardiologia e Medicina de Emergência. Mestre em Ciências Médicas (PPG-UnB). Unidade de Medicina Interna / Hospital Regional de Sobradinho(Brasília-DF)⁴

4 Biomarcadores e Exames Complementares no Diagnóstico da Insuficiência Cardíaca

I. Introdução: O Desafio Clínico do Diagnóstico de Insuficiência Cardíaca

A insuficiência cardíaca (IC) continua sendo um importante problema de saúde global, afetando mais de 64 milhões de pessoas em todo o mundo e contribuindo significativamente para a morbidade, mortalidade e custos de utilização de serviços de saúde (Ansar *et al.*, 2026). A síndrome é caracterizada por comprometimento estrutural ou funcional do enchimento ou ejeção ventricular de sangue, manifestando-se em um espectro de apresentações clínicas e fenótipos de fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). A classificação contemporânea reconhece três categorias distintas: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER, FEVE $\leq 40\%$), insuficiência cardíaca com fração de ejeção levemente reduzida (ICFEr, FEVE 41-49%) e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp, FEVE $\geq 50\%$), cada uma impulsionada por mecanismos fisiopatológicos distintos (Freire; Da Silva, 2026).

Historicamente, a precisão diagnóstica da insuficiência cardíaca (IC) tem se baseado na avaliação clínica combinada com métodos de imagem, porém essas abordagens tradicionais frequentemente carecem de sensibilidade para a detecção precoce da doença. O surgimento de biomarcadores circulantes transformou fundamentalmente o diagnóstico da IC, permitindo a identificação precoce de pacientes em risco e facilitando uma fenotipagem mais precisa dessa síndrome heterogênea. O diagnóstico precoce é crucial, visto que o início oportuno de terapias modificadoras da doença demonstrou melhorar significativamente os desfechos a longo prazo e reduzir as hospitalizações (Docherty *et al.*, 2026). Esta revisão abrangente sintetiza as evidências contemporâneas sobre biomarcadores e exames diagnósticos complementares, destacando sua integração nos protocolos modernos de tratamento da insuficiência cardíaca.

II. Peptídeos Natriuréticos: Os Biomarcadores Fundamentais para o Diagnóstico de Insuficiência Cardíaca

A. Peptídeo Natriurético do Tipo B e Pró-BNP N-Terminal: Fisiologia e Utilidade Clínica

Os peptídeos natriuréticos representam os biomarcadores mais amplamente validados e clinicamente implementados para o diagnóstico e prognóstico da insuficiência cardíaca (IC). O peptídeo natriurético tipo B (BNP) e seu fragmento N-terminal (NT-proBNP) são marcadores neuro-hormonais liberados pelos miócitos ventriculares em resposta ao aumento do estresse da parede e da sobrecarga hemodinâmica (Ganie *et al.*, 2026). Esses peptídeos refletem processos fisiopatológicos fundamentais para o desenvolvimento da IC, incluindo remodelamento ventricular, ativação neuro-hormonal e aumento das pressões de enchimento. Sua mensuração tornou-se parte integrante dos algoritmos diagnósticos nas principais diretrizes internacionais de cardiologia, apoiando tanto estratégias de exclusão quanto de inclusão para o diagnóstico de IC.

O desempenho diagnóstico dos peptídeos natriuréticos varia significativamente dependendo do contexto clínico. Um estudo marcante com 10.369 pacientes em quatorze estudos demonstrou que os limiares de NT-proBNP recomendados pelas diretrizes apresentam desempenho variável entre as faixas etárias, com um limiar de exclusão de 300 pg/mL demonstrando menor valor preditivo negativo em pacientes idosos, enquanto limiares de inclusão estratificados por idade demonstraram menor valor preditivo positivo em pacientes mais jovens (Perez Vicencio *et al.*, 2026). Abordagens de aprendizado de máquina que incorporam NT-proBNP e idade como variáveis contínuas alcançaram desempenho diagnóstico superior em comparação com as abordagens tradicionais baseadas em limiares, com valores preditivos negativos variando de 96,4% a 99,5% e valores preditivos positivos de 81,1% a 84,2%. Esses achados ressaltam a importância de estratégias de interpretação ajustadas à idade para otimizar a precisão diagnóstica.

Em contextos clínicos agudos, tanto o BNP quanto o NT-proBNP fornecem informações complementares sobre a gravidade da doença. Um estudo prospectivo com 223 pacientes com insuficiência cardíaca aguda demonstrou que o BNP e o NT-proBNP apresentaram forte correlação entre si (Pearson $r = 0,750$, $p < 0,001$) e ambos variaram significativamente entre as classes funcionais da New York Heart Association (NYHA) (Ganie *et al.*, 2026). A integração

da dosagem de peptídeos natriuréticos com a avaliação das linhas B no ultrassom pulmonar proporcionou uma avaliação superior do estado de descongestão, sugerindo que a avaliação multimodal aumenta a precisão diagnóstica em comparação com o uso isolado de biomarcadores. O NT-proBNP pareceu superior na detecção de insuficiência cardíaca grave, embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa, o que corrobora o uso intercambiável de ambos na prática clínica de rotina, em que a escolha de um único biomarcador é ditada pelo custo e pela disponibilidade.

B. Limiares Clínicos e Algoritmos de Diagnóstico

As diretrizes internacionais atuais recomendam valores de corte específicos para peptídeos natriuréticos, estratificados pelo contexto clínico e pelas características do paciente. Para insuficiência cardíaca aguda, a Sociedade Europeia de Cardiologia endossa um limiar uniforme de exclusão de NT-proBNP de 300 pg/mL, combinado com limiares de inclusão estratificados por idade de 450, 900 e 1800 pg/mL para pacientes com menos de 50, 50-75 e mais de 75 anos, respectivamente. No entanto, a utilidade clínica desses limiares é substancialmente influenciada por comorbidades e fatores fisiológicos que alteram os níveis de peptídeos natriuréticos independentemente da função cardíaca.

A obesidade representa um fator de confusão particularmente significativo na interpretação dos peptídeos natriuréticos, uma vez que os níveis circulantes de BNP e NT-proBNP são consistentemente mais baixos em pacientes obesos, apesar da gravidade equivalente da insuficiência cardíaca ou mesmo de maior comprometimento hemodinâmico. Uma análise crítica do impacto da obesidade nos valores de corte dos peptídeos natriuréticos revelou que os limiares convencionais de exclusão carecem de sensibilidade em pacientes obesos, podendo deixar de detectar até um terço dos casos de ICpFE (Taha; Handoko, 2026). A redução dos limiares diagnósticos em populações obesas melhorou substancialmente a precisão diagnóstica, enquanto o ajuste dos limiares de inclusão aumentou a especificidade. Esses achados destacam a necessidade de uma interpretação individualizada que incorpore o peso corporal para evitar o subdiagnóstico nessa crescente população de pacientes.

As populações atendidas na atenção primária se beneficiam de abordagens padronizadas para a utilização de peptídeos natriuréticos. Um consenso multidisciplinar de especialistas de

Portugal recomendou o NT-proBNP como o biomarcador preferencial para o diagnóstico de IC na atenção primária, com a adoção de valores de corte específicos para estratégias de exclusão e inclusão alinhadas com as recomendações internacionais (Santos *et al.*, 2026) . O consenso enfatizou a implementação de diretrizes específicas para a emissão de laudos laboratoriais e a integração do NT-proBNP nos protocolos do sistema nacional de saúde para reduzir o subdiagnóstico de IC. Um consenso de especialistas da Arábia Saudita também endossou a triagem baseada em NT-proBNP para estratificação de risco de IC em adultos assintomáticos com diabetes mellitus tipo 2, propondo limiares adaptados à idade para melhorar a eficiência diagnóstica e reduzir encaminhamentos desnecessários (AlHabeeb *et al.*, 2025) .

C. Limitações e Populações Especiais

Apesar de sua utilidade diagnóstica, os peptídeos natriuréticos apresentam limitações significativas que devem ser reconhecidas na interpretação clínica. Em pacientes idosos, particularmente aqueles com ICpFE, a interpretação dos peptídeos natriuréticos é substancialmente influenciada pela função renal, idade e comorbidades (Pop-Busui *et al.*, 2025) . Pacientes com disfunção renal demonstram níveis basais elevados de peptídeos natriuréticos que podem refletir disfunção da depuração renal em vez da gravidade da IC. Da mesma forma, a fibrilação atrial eleva substancialmente os níveis de peptídeos natriuréticos por meio de mecanismos que incluem aumento do estiramento atrial e alteração da sinalização neuro-humoral, podendo confundir a interpretação diagnóstica em pacientes com FA e ICpFE concomitantes.

O diabetes mellitus representa outro contexto clínico importante que requer uma interpretação cuidadosa dos peptídeos natriuréticos. A triagem dos níveis de peptídeos natriuréticos demonstrou valor prognóstico significativo em indivíduos com diabetes tipo 1 e tipo 2 sem insuficiência cardíaca conhecida, com aproximadamente 40% dos indivíduos diabéticos apresentando níveis basais elevados de peptídeos natriuréticos . Em modelos de Cox ajustados, níveis elevados de NT-proBNP foram significativamente associados a um risco aumentado de insuficiência cardíaca incidente ou mortalidade tanto no diabetes tipo 1 (para NT-proBNP 125-300 pg/mL: HR 2,04; para NT-proBNP >300 pg/mL: HR 4,48) quanto no diabetes tipo 2 (para NT-proBNP 125-300 pg/mL: HR 1,85; para NT-proBNP >300 pg/mL: HR 3,58). Esses resultados apoiam a implementação da triagem de peptídeos natriuréticos para

avaliação do risco de insuficiência cardíaca em populações diabéticas, embora os valores de corte basais possam exigir ajustes para as características dessa população.

D. Mecanismos de ação e resposta dos biomarcadores à terapia

A compreensão da dinâmica dos peptídeos natriuréticos sob intervenção terapêutica é essencial para uma interpretação clínica adequada. Um estudo controlado que examinou a resposta de biomarcadores cardíacos sob terapia com inibidor do receptor de angiotensina-neprilisina (ARNI) em insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida demonstrou que o início do tratamento com sacubitril/valsartana foi associado a concentrações mais baixas tanto de BNP (-8%, $P = 0,009$) quanto de NT-proBNP (-35%, $P < 0,001$) (Bruno *et al.*, 2026). Durante protocolos de expansão volêmica aguda e administração de diuréticos, tanto o BNP quanto o NT-proBNP aumentaram significativamente ao longo do tempo, com trajetórias paralelas antes e depois do início do ARNI. Notavelmente, apesar da natriurese acentuada e da melhora clínica após a administração de diuréticos, os níveis de peptídeos natriuréticos continuaram a aumentar durante o período de observação, indicando que a dinâmica de curto prazo fica atrás da descongestão clínica. Esses achados sugerem que as medições seriadas de rotina de peptídeos natriuréticos em intervalos de tempo muito curtos fornecem valor clínico incremental limitado no manejo precoce da insuficiência cardíaca aguda, embora sua utilidade para prognóstico e estratificação de risco permaneça estabelecida.

III. Biomarcadores cardíacos emergentes e complementares

A. Troponinas cardíacas de alta sensibilidade e lesão miocárdica

As troponinas cardíacas de alta sensibilidade (hs-cTn) emergiram como importantes biomarcadores que refletem lesão miocárdica crônica e fornecem informações prognósticas independentes em populações com insuficiência cardíaca. Em pacientes idosos com ICpFE, as troponinas de alta sensibilidade indicam lesão miocárdica crônica e demonstraram ser preditores confiáveis de mortalidade e hospitalizações recorrentes (Abusedera *et al.*, 2026). Esses biomarcadores capturam o dano miocárdico contínuo por meio de múltiplas vias,

incluindo estresse oxidativo, inflamação e processos necróticos, complementando a percepção do estresse da parede miocárdica pelos peptídeos natriuréticos.

O significado prognóstico da elevação da troponina cardíaca em contextos de insuficiência cardíaca aguda vai além da avaliação de risco tradicional. Um estudo prospectivo que examinou o valor incremental do NT-proBNP em relação à troponina I cardíaca de alta sensibilidade (hs-cTnI) em cirurgia torácica eletiva demonstrou que pacientes com elevação pós-operatória simultânea de hs-cTnI e NT-proBNP apresentaram risco substancialmente elevado, com eventos cardiovasculares adversos maiores ocorrendo em 18,4% desse subgrupo (Alonso *et al.*, 2026). Essa elevação dupla de biomarcadores representou um aumento de duas a três vezes no risco em comparação com elevações isoladas ou ausência de biomarcadores, demonstrando a natureza complementar da lesão miocárdica e dos marcadores de estresse neuro-hormonal.

A detecção de lesão miocárdica subclínica fornece uma estratificação de risco valiosa que vai além da avaliação clínica isolada. Em uma coorte prospectiva do estudo SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial), a pré-diabetes combinada com lesão miocárdica subclínica ou estresse elevou substancialmente o risco de insuficiência cardíaca (Kaze *et al.*, 2026). Entre 8.234 participantes com hipertensão, aqueles com pré-diabetes e elevação de hs-cTnI apresentaram o maior risco de insuficiência cardíaca (HR 4,20, IC 95% 2,31-7,63), enquanto aqueles com pré-diabetes e elevação de NT-proBNP apresentaram risco elevado semelhante (HR 5,20, IC 95% 2,52-10,70). Esses achados apoiam a integração da avaliação de troponina cardíaca e peptídeo natriurético para uma melhor estratificação de risco de insuficiência cardíaca em populações de alto risco.

B. Marcadores de fibrose e remodelação: sST2, galectina-3 e GDF-15

Os biomarcadores circulantes que refletem a fibrose e a remodelação miocárdica fornecem informações mecânicas sobre a fisiopatologia da IC, distintas do sinal neuro-hormonal dos peptídeos natriuréticos. A supressão solúvel da tumorigenicidade 2 (sST2) reflete processos inflamatórios e de remodelação fibrótica e, embora demonstre especificidade diagnóstica limitada, mostra associação consistente com desfechos adversos em todos os fenótipos de IC (Abusedera *et al.*, 2026). A galectina-3, um marcador de fibrose miocárdica e

remodelação estrutural, demonstra informações prognósticas particularmente fortes na IC com FE preservada em comparação com a IC com FE reduzida, capturando processos biológicos centrais para a disfunção diastólica.

O fator de diferenciação de crescimento 15 (GDF-15) representa um biomarcador emergente de resposta ao estresse, implicado na inflamação e lesão miocárdica, com valor prognóstico estabelecido para o risco de mortalidade na insuficiência cardíaca aguda. Uma metanálise de dez estudos, incluindo 3.724 pacientes com insuficiência cardíaca aguda, demonstrou que níveis elevados de GDF-15 na admissão estavam significativamente associados a um risco aumentado de mortalidade durante o acompanhamento (RR 2,82, IC 95% 2,39-3,32; $p < 0,001$) (Jin *et al.*, 2026) . A associação permaneceu consistente em diversas coortes de estudo, incluindo populações asiáticas e ocidentais, delineamentos prospectivos e retrospectivos e diferentes metodologias de ensaio. Esses achados corroboram o potencial do GDF-15 na estratificação precoce de risco em pacientes com insuficiência cardíaca aguda, complementando a avaliação tradicional de peptídeos natriuréticos.

C. Novos Biomarcadores e Estratégias Multimarcadores

Abordagens proteômicas contemporâneas identificaram inúmeros novos biomarcadores que refletem diversos mecanismos fisiopatológicos na IC. Em pacientes com fibrilação atrial com risco de hospitalização por IC, uma triagem multiplex de 268 proteínas plasmáticas identificou NT-proBNP, BNP e troponina T cardíaca de alta sensibilidade como os mais fortemente associados ao aumento do risco de hospitalização por IC (Pol *et al.*, 2026) . Entre esses, nove biomarcadores, incluindo NT-proBNP, BNP, hs-cTnT, renina, enzima conversora de angiotensina 2, fator de diferenciação de crescimento 15 e interleucina-6, permaneceram significativos após correção para multiplicidade. Notavelmente, os padrões diferiram entre os fenótipos de IC: a IC com fração de ejeção reduzida foi mais fortemente associada à disfunção cardiorrenal e marcadores de inflamação, enquanto a IC com FE preservada foi associada ao metabolismo adiposo e proteínas de reparo tecidual.

Um estudo prospectivo de biomarcadores que examinou o valor diagnóstico combinado de NT-proBNP, DLK-1, PSP-D e PCSK-9 na ICpFE demonstrou que a detecção combinada aumentou substancialmente a especificidade e a sensibilidade diagnósticas em comparação com marcadores individuais (Xiaobin *et al.*, 2026) . O modelo de biomarcadores combinados

alcançou uma área sob a curva ROC (AUC) de 0,794, superando a combinação de PCSK-9 e NT-proBNP (AUC 0,788) e combinações de três marcadores (AUC 0,622), bem como marcadores individuais isoladamente (NT-proBNP AUC 0,778; DLK-1 AUC 0,578; PSP-D AUC 0,523; PCSK-9 AUC 0,628). Esses achados apoiam estratégias com múltiplos marcadores que integram marcadores de distintos processos fisiopatológicos para aumentar a precisão diagnóstica na ICpFE.

IV. Modalidades Abrangentes de Imagem Cardíaca

A. Ecocardiografia: A Base de Imagem Padrão

A ecocardiografia transtorácica continua sendo a principal modalidade de imagem para o diagnóstico de insuficiência cardíaca, avaliação das funções sistólica e diastólica e determinação do fenótipo da fração de ejeção. Parâmetros convencionais, incluindo a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, as dimensões do ventrículo esquerdo e medidas de disfunção diastólica, fornecem informações estruturais e funcionais essenciais que orientam a tomada de decisões clínicas. No entanto, as métricas tradicionais frequentemente subestimam a disfunção miocárdica subclínica, particularmente em estágios iniciais da doença ou em populações com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp), onde a fração de ejeção do ventrículo esquerdo permanece normal apesar do comprometimento hemodinâmico.

A ecocardiografia com rastreamento de speckle emergiu como um poderoso recurso complementar, permitindo a mensuração da deformação miocárdica por meio da análise de strain. O strain longitudinal global (GLS) fornece uma medida mais sensível e reprodutível da função sistólica do ventrículo esquerdo do que a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) isoladamente, possibilitando a detecção precoce de disfunção subclínica nos estágios A e B da insuficiência cardíaca (Lee; Park, 2025) . Na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER), o GLS do ventrículo esquerdo agrega valor prognóstico incremental além da FEVE e identifica pacientes com risco de desfechos adversos. Na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP), o GLS revela comprometimento sistólico sutil apesar da FEVE normal e estratifica o risco de eventos adversos. Além disso, as medidas de strain atrial esquerdo e ventricular direito são cada vez mais reconhecidas como importantes

indicadores de disfunção específica de cada câmara e preditores de mortalidade, hospitalização por insuficiência cardíaca e fibrilação atrial.

A avaliação da função do átrio esquerdo por meio de imagens de deformação demonstrou utilidade particular na fenotipagem da insuficiência cardíaca e na estratificação de risco. A deformação de reservatório atrial esquerdo (LASr) oferece uma avaliação sensível e dinâmica da mecânica atrial, integrando a complacência atrial com a interação diastólica do ventrículo esquerdo (Sonaglioni; Nicolosi, 2025) . A LASr comprometida reflete rigidez e fibrose atrial, correlaciona-se com pressões de enchimento elevadas e fornece utilidade abrangente como biomarcador em diversas condições cardiovasculares. Na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp), a LASr refina a avaliação da disfunção diastólica e prediz hospitalização e mortalidade. Na fibrilação atrial, a redução da deformação correlaciona-se com fibrose atrial e identifica pacientes com risco aumentado de recorrência de arritmia e tromboembolismo. A integração do índice de acoplamento atrioventricular esquerdo (LACI), definido como a razão entre o volume diastólico final do átrio esquerdo e o volume diastólico final do ventrículo esquerdo, representa uma mudança paradigmática em direção à avaliação hemodinâmica integrada (Tsiamis *et al.*, 2026) , fornecendo valor prognóstico independente robusto em diversas condições cardiovasculares.

A ultrassonografia pulmonar emergiu como uma importante técnica complementar para avaliar a congestão pulmonar em pacientes com insuficiência cardíaca. Um estudo comparativo entre ultrassonografia pulmonar e exame físico demonstrou que, embora a ausculta pulmonar tenha apresentado alta especificidade (95,9%), sua sensibilidade para detectar congestão pulmonar residual foi moderada (52,5%) em comparação com a ultrassonografia pulmonar (Sisakian, 2026) . Os valores preditivos positivo e negativo foram de 68,9% e 92,1%, respectivamente, sugerindo que a ultrassonografia pulmonar deve ser implementada como parte dos exames de alta para detectar congestão residual em pacientes com insuficiência cardíaca crônica.

B. Ressonância Magnética Cardíaca: Caracterização Avançada de Tecidos

A ressonância magnética cardíaca (RMC) tornou-se uma modalidade essencial para a avaliação abrangente da insuficiência cardíaca (IC), permitindo uma avaliação detalhada da estrutura, função e características teciduais do miocárdio. A RMC oferece resolução espacial

superior à ecocardiografia e permite a caracterização não invasiva dos tecidos por meio de sequências de mapeamento paramétrico, incluindo mapeamento T1/T2 e quantificação do volume extracelular (Kikuchi *et al.*, 2025) . Essas técnicas fazem da RMC uma ferramenta poderosa para avaliar doenças que mimetizam a IC com fração de ejeção preservada (ICFEp) e doenças específicas que causam síndromes clínicas de IC em pacientes com ICFEp.

Em populações com ICpFE, os índices de disfunção diastólica derivados da RM cardíaca e a caracterização do tecido miocárdico fornecem valor diagnóstico e prognóstico incremental. Os padrões de realce tardio de gadolínio, os valores de T1 nativo e as medidas da fração de volume extracelular (VEC) permitem a identificação de processos patológicos distintos, incluindo fibrose, inflamação, edema e infiltração. Um grande estudo prospectivo que caracterizou subtipos de ICpFE (HeartMagic) integrou RM cardíaca abrangente com extenso perfil genômico e metabolômico, demonstrando que a avaliação quantitativa por RM cardíaca combinada com dados de biomarcadores e genômicos permite a identificação de subtipos distintos de ICpFE (Meyer *et al.*, 2025) . Esses insights apoiam o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mecanicamente informadas, direcionadas a endofenótipos específicos da doença.

A ressonância magnética cardíaca (RMC) oferece valor particular no diagnóstico de etiologias específicas de insuficiência cardíaca, incluindo amiloidose cardíaca, miocardite e cardiomiopatias. Os critérios revisados de Lake Louise para o diagnóstico de miocardite aguda incorporam achados de RMC de edema miocárdico e realce tardio de gadolínio, permitindo o diagnóstico não invasivo em pacientes com apresentações clínicas sugestivas de miocardite (Elzoheiry; Abdow; Al Ahmar, 2026) . Na amiloidose cardíaca por transtirretina (ATTR-CM), achados característicos de RMC, incluindo preservação apical na imagem de deformação, realce tardio de gadolínio subendocárdico difuso e volume extracelular marcadamente elevado, permitem a diferenciação diagnóstica de outras causas de hipertrofia ventricular esquerda.

C. Imagens Avançadas e Tecnologias Emergentes

As técnicas de imagem miocárdica com radionuclídeos permitem a avaliação de múltiplos processos fisiopatológicos, incluindo perfusão miocárdica, metabolismo energético, atividade do sistema nervoso simpático, respostas inflamatórias e progressão fibrótica (Tian *et al.*, 2025) . Essas modalidades oferecem vantagens únicas na fenotipagem da ICpFE,

proporcionando abordagens transformadoras para o diagnóstico preciso, fenotipagem molecular, estratificação de risco e avaliação prognóstica. Novas sondas moleculares direcionadas a processos patológicos específicos continuam a surgir, com o desenvolvimento de estratégias de detecção direcionadas para a identificação precoce da doença.

A inteligência artificial e a aprendizagem automática aplicadas à imagem cardíaca demonstraram um potencial notável para a análise automatizada e o aumento da precisão diagnóstica. Modelos de eletrocardiografia aprimorados por IA demonstraram alta precisão diagnóstica para disfunção sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo, com valores de área sob a curva de até 0,92, superando os escores de risco tradicionais (Ansar *et al.*, 2026). Sistemas de aprendizagem profunda agora automatizam a quantificação da fração de ejeção e da função diastólica com precisão comparável à de especialistas, enquanto plataformas baseadas em IA permitem uma interpretação de imagem eficiente e consistente. Mais de 40 ferramentas cardiovasculares baseadas em IA receberam aprovação regulatória, o que comprova sua maturidade translacional e integração clínica.

V. Avaliação Clínica e Algoritmos de Diagnóstico

A. Classificação Funcional e Avaliação Clínica da Associação Cardíaca de Nova York

O sistema de classificação funcional da New York Heart Association (NYHA) fornece uma avaliação padronizada da carga de sintomas e da limitação funcional em populações com insuficiência cardíaca, com implicações críticas para as decisões de tratamento e a estimativa do prognóstico. O guia CLASS-HF (Avaliação Consistente de Sinais e Sintomas de Insuficiência Cardíaca) demonstrou confiabilidade interavaliadores moderada entre profissionais de saúde especializados em insuficiência cardíaca ($\kappa = 0,462$) e correlação significativa com medidas objetivas de capacidade funcional, incluindo o teste de caminhada de 6 minutos (Prasun *et al.*, 2026). Os peptídeos natriuréticos correlacionam-se significativamente com a classe funcional da NYHA, fornecendo confirmação biomarcadora da avaliação clínica.

A avaliação clínica também capta diferenças importantes relacionadas ao sexo e à idade na apresentação e nos desfechos da IC. Em pacientes idosos com IC com FE intermediária (ICFEi) ou IC com FE preservada (ICFEp), o sexo masculino emergiu como um preditor independente de piores desfechos em comparação com as mulheres (HR 1,40, IC 95% 1,13-1,73), enquanto pacientes com mais de 80 anos apresentaram quase o dobro do risco de eventos adversos em comparação com aqueles com idade entre 65 e 70 anos (D'Elia *et al.*, 2026). Esses achados enfatizam a necessidade de estratégias de tratamento personalizadas com base em fatores demográficos e características clínicas individuais.

B. Abordagens Diagnósticas Integradas e Caminhos Clínicos

O diagnóstico contemporâneo de insuficiência cardíaca (IC) depende cada vez mais de abordagens integradas que combinam avaliação clínica, biomarcadores e métodos de imagem. Uma revisão abrangente que consolidou o conhecimento existente sobre estratégias de aprimoramento do diagnóstico de IC identificou os biomarcadores, particularmente os peptídeos natriuréticos, como essenciais para a detecção precoce com alta sensibilidade (Aguilar *et al.*, 2026). As técnicas de imagem, incluindo ecocardiografia e ultrassonografia pulmonar, permaneceram como ferramentas primárias para avaliar a função cardíaca, enquanto as aplicações de inteligência artificial em imagem e registros eletrônicos de saúde representaram campos em rápida evolução. Protocolos de atendimento que enfatizam consultas de alta resolução e ferramentas diagnósticas integradas possibilitaram o diagnóstico rápido de IC, crucial para o início precoce de tratamentos.

O diagnóstico de ICpFE continua sendo particularmente desafiador devido à heterogeneidade da síndrome e às apresentações clínicas variáveis que frequentemente se sobrepõem às comorbidades. Uma abordagem de via clínica proposta para o diagnóstico de ICpFE, utilizando limiares ajustados de NT-proBNP, sistemas de pontuação clínica (escores HFA-PEFF e H2FPEF) e imagem multimodal, melhorou substancialmente o rendimento diagnóstico (Gupta; Kumar; Gupta, 2025). Ao implementar abordagens estruturadas passo a passo, incorporando limiares de biomarcadores ajustados que levam em consideração idade, obesidade e fibrilação atrial, os médicos podem melhorar a precisão diagnóstica, evitando diagnósticos falso-positivos e falso-negativos. Escalas baseadas em probabilidade demonstraram desempenho variável em fenótipos específicos, incluindo fibrilação atrial e

obesidade, com limitações decorrentes de níveis alterados de peptídeos natriuréticos e anormalidades nos parâmetros ecocardiográficos (Wilk *et al.*, 2026) .

C. Populações Especiais e Estratificação de Risco

A pneumonia adquirida na comunidade representa um contexto clínico importante em que o diagnóstico de insuficiência cardíaca é frequentemente negligenciado ou atrasado, apesar da alta prevalência e mortalidade da doença. Em uma coorte prospectiva de 172 idosos hospitalizados com pneumonia adquirida na comunidade, eventos cardiovasculares secundários, incluindo insuficiência cardíaca aguda, ocorreram em 27,9% dos pacientes, sendo que 68,8% ocorreram dentro de 72 horas (Sun *et al.*, 2026) . A avaliação de fragilidade (Escala Clínica de Fragilidade ≥ 5) e biomarcadores cardíacos, incluindo troponina cardíaca de alta sensibilidade anormal e NT-proBNP elevado, previram independentemente eventos cardiovasculares secundários. A adição de fragilidade e biomarcadores cardíacos ao Índice de Gravidade da Pneumonia melhorou a discriminação, elevando a área sob a curva de 0,68 para 0,79 (corrigida para otimismo de 0,77), com uma melhoria líquida na reclassificação de 0,18.

Em casos de dispneia aguda em contextos com recursos limitados, os desafios em relação à precisão diagnóstica são particularmente acentuados. Um estudo com 751 pacientes com dispneia no Malawi identificou alta prevalência e mortalidade de insuficiência cardíaca (prevalência de 35%; mortalidade de 69% em um ano) coexistindo com pneumonia, tuberculose e anemia (Spencer *et al.*, 2026) . A precisão diagnóstica para insuficiência cardíaca utilizando peptídeos natriuréticos demonstrou área sob a curva de 0,89 para o peptídeo natriurético cerebral e 0,88 para o pró-peptídeo natriurético tipo B NT-terminal. A maioria dos pacientes (63%) apresentou múltiplas comorbidades, o que destaca a limitação das respostas do sistema de saúde focadas em uma única doença e enfatiza a necessidade urgente de vias de cuidado integradas.

VI. Implementação Clínica e Perspectivas Futuras

A. Terapia guiada por biomarcadores e estratégias de gestão

A utilidade da terapia guiada por biomarcadores para melhorar os desfechos da insuficiência cardíaca (IC) permanece uma área de investigação contínua com evidências heterogêneas. Uma revisão sistemática e meta-análise de 17 ensaios clínicos randomizados, compreendendo 5.069 pacientes com IC, demonstrou que a terapia guiada por biomarcadores foi associada a uma redução significativa na mortalidade por todas as causas (RR 0,84, IC 95% 0,73-0,96; $I^2 = 12,2\%$) e nas hospitalizações relacionadas à IC (RR 0,79, IC 95% 0,65-0,96; $I^2 = 53,7\%$) (Zhou *et al.*, 2026) . No entanto, a robustez desses achados foi comprometida por análises subsequentes, com a análise de sensibilidade restrita a estudos com baixo risco de viés, tornando o benefício na mortalidade não significativo (RR 0,90, IC 95% 0,79-1,03). O teste de Egger indicou potencial viés de publicação, e a análise sequencial de ensaios sugeriu que as evidências cumulativas eram insuficientes para conclusões definitivas. Apesar dessas limitações, a avaliação de biomarcadores continua sendo prática clínica padrão para diagnóstico, estratificação de risco e monitoramento da resposta ao tratamento.

A iniciação precoce de terapia modificadora da doença em pacientes da comunidade com suspeita de insuficiência cardíaca e NT-proBNP elevado oferece potencial para reduzir desfechos adversos precoces. Um estudo de coorte do Clinical Practice Research Datalink demonstrou que, se tanto o inibidor de SGLT2 quanto o antagonista do receptor de mineralocorticoides fossem iniciados no momento da medição do NT-proBNP elevado em pacientes com indicações pré-existentes não relacionadas à insuficiência cardíaca para tratamento, estima-se que 84 em cada 1000 pacientes evitariam hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte em 12 meses (Docherty *et al.*, 2026) . Isso representa um número necessário para tratar de 12 (intervalo de confiança de 95% de 11 a 14), sugerindo um benefício substancial para a saúde pública de estratégias de intervenção precoce baseadas em biomarcadores.

B. Medicina de Precisão e Abordagens Guiadas por Fenótipo

O manejo contemporâneo da IC enfatiza cada vez mais abordagens de medicina de precisão, utilizando a caracterização multidimensional do paciente para orientar a seleção de terapias com base em princípios mecanísticos. O paradigma reconhece a IC como uma síndrome heterogênea com endofenótipos inflamatórios, fibróticos, cardiometabólicos e hemodinâmicos/vasculares sobrepostos, inseridos em interações complexas entre sistemas orgânicos (Kim *et al.*, 2026) . Abordagens multiômicas que integram dados genômicos,

transcriptômicos, proteômicos e metabolômicos permitem a identificação de programas moleculares subjacentes a distintos endofenótipos da doença, apoiando o desenvolvimento de estratégias terapêuticas direcionadas.

A fenotipagem miocárdica por meio de imagens avançadas e biomarcadores permite a identificação de processos patológicos específicos que impulsionam a IC em pacientes individuais. Novos biomarcadores distinguem a IC com FE preservada (ICFEp) da IC com FE reduzida (ICFER), sendo a proteína C de ligação à miosina (MYBPC3) e o fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF23) os que demonstraram melhor discriminação (AUC 85,8 e 80,0, respectivamente) (Hage *et al.*, 2026). Entre os novos biomarcadores, níveis mais elevados de MYBPC3 foram mais prognósticos na ICFEr, enquanto níveis mais elevados de angiopoietina 2 (ANGPT2) e proteína 7 de ligação ao fator de crescimento semelhante à insulina (IGFBP7) estiveram mais fortemente associados a desfechos adversos na ICFEp, corroborando insights que geram hipóteses sobre a lesão primária dos cardiomiócitos como um fator determinante da ICFEr e a inflamação sistêmica/estresse oxidativo como fatores determinantes da ICFEp.

C. Integração de Inteligência Artificial e Aprendizado de Máquina

Aplicações de aprendizado de máquina emergiram como ferramentas poderosas para o diagnóstico, estratificação de risco e fenotipagem da insuficiência cardíaca, demonstrando discriminação superior em comparação com os índices clínicos tradicionais. Um modelo de aprendizado de máquina que incorpora NT-proBNP e idade como variáveis contínuas (CoDE-HF) demonstrou desempenho diagnóstico mais preciso do que os limiares recomendados pelas diretrizes em todas as faixas etárias, com valor preditivo negativo e valor preditivo positivo variando de 96,4% a 99,5% e de 81,1% a 84,2%, respectivamente (Perez Vicencio *et al.*, 2026). Esses achados demonstram o potencial de abordagens baseadas em dados para aprimorar a precisão diagnóstica além dos algoritmos tradicionais baseados em limiares.

Estratégias de fenotipagem baseadas em aprendizado de máquina na ICpFE identificaram subgrupos de pacientes clinicamente relevantes com características e desfechos distintos (Rajab, 2026). Ao integrar dados clínicos, de imagem, de biomarcadores e moleculares multidimensionais, os algoritmos de aprendizado de máquina revelam heterogeneidade fenotípica não capturada pelos esquemas tradicionais de classificação da IC. As oportunidades futuras incluem sistemas de apoio à decisão clínica em tempo real que

integram esses algoritmos aos fluxos de trabalho de rotina, integração com plataformas de saúde digital que permitam monitoramento e intervenção remotos e abordagens de aprendizado de máquina intervencionistas que orientam a seleção de terapias personalizadas.

D. Desafios e Direções Futuras

Apesar dos notáveis avanços na descoberta e validação de biomarcadores, desafios significativos persistem na transposição dessas inovações para a prática clínica de rotina. A heterogeneidade dos dados, a variabilidade das populações estudadas, as metodologias inconsistentes e o viés de publicação comprometem a robustez de muitas descobertas relacionadas a biomarcadores. O desenvolvimento de protocolos padronizados para a mensuração de biomarcadores, a harmonização dos valores de referência entre diferentes populações e a validação de novos marcadores em grandes estudos prospectivos continuam sendo prioridades cruciais. Além disso, análises de custo-efetividade e avaliações econômicas em saúde são essenciais para justificar a implementação de biomarcadores em contextos com recursos limitados.

A integração de biomarcadores emergentes e modalidades de imagem em fluxos de trabalho clínicos exige padronização e capacitação dos profissionais de saúde. Embora mais de 40 ferramentas cardiovasculares baseadas em IA tenham recebido aprovação regulatória, a implementação clínica efetiva permanece limitada devido a desafios de integração ao fluxo de trabalho, ceticismo quanto à transparência dos algoritmos e necessidade de validação formal em diversas populações clínicas. Pesquisas futuras devem priorizar o desenvolvimento de abordagens de ciência da implementação que abordem essas lacunas translacionais, promovendo a colaboração interdisciplinar entre clínicos, especialistas de laboratório, bioengenheiros e cientistas de dados para maximizar o impacto clínico da inovação em biomarcadores.

Conclusão

O diagnóstico de insuficiência cardíaca foi fundamentalmente transformado pelo surgimento e validação de biomarcadores circulantes, particularmente os peptídeos natriuréticos, que fornecem uma avaliação sensível e não invasiva da fisiopatologia cardíaca.

As abordagens diagnósticas contemporâneas integram a medição de peptídeos natriuréticos com modalidades complementares de imagem cardíaca, incluindo ecocardiografia, ressonância magnética cardíaca e análise de deformação miocárdica avançada, para permitir a detecção precoce, a fenotipagem precisa e a estratificação de risco com base em princípios mecanísticos (Kenyon *et al.*, 2026) . Biomarcadores emergentes que refletem lesão miocárdica, fibrose, inflamação e remodelamento fornecem informações sobre processos fisiopatológicos distintos que impulsionam a heterogeneidade da insuficiência cardíaca, apoiando o desenvolvimento de estratégias diagnósticas e terapêuticas cada vez mais precisas.

O futuro do diagnóstico de insuficiência cardíaca reside em abordagens multimodais, baseadas em dados, que integrem avaliação clínica, biomarcadores, exames de imagem, genômica e inteligência artificial para viabilizar uma verdadeira medicina de precisão. A padronização de algoritmos diagnósticos, a validação de novos biomarcadores em diversas populações e a implementação de protocolos de tratamento baseados em evidências são essenciais para traduzir a ciência dos biomarcadores em melhores resultados para os pacientes em todo o mundo. O investimento contínuo em pesquisa de biomarcadores, inovação tecnológica e otimização do sistema de saúde, em última análise, reduzirá o subdiagnóstico de insuficiência cardíaca, possibilitará intervenções mais precoces e melhorará o prognóstico para os milhões de pessoas afetadas por esse desafio global de saúde.

REFERÊNCIAS

ABUSEDERA, Omar *et al.* Cardiac markers for risk stratification and prognosis in elderly patients with HFpEF. **Frontiers in Medicine**, v. 13, 18 fev. 2026.

AGUIAR, Diego *et al.* Improvement initiatives in the diagnostic process of heart failure: a scoping review. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v. 12, 22 jan. 2026.

ALHABEEB, Waleed *et al.* Saudi Heart Association Position Statement on NT-proBNP for Cardiovascular Risk Screening in Asymptomatic Adults with Type 2 Diabetes Mellitus. **Journal of the Saudi Heart Association**, v. 37, n. 4, 22 dez. 2025.

ALONSO, María *et al.* N-terminal proBNP adds prognostic value to high-sensitivity cardiac troponin I in elective thoracic surgery: an observational cohort study. **BMJ Open**, v. 16, n. 4, p. e108073, 17 abr. 2026.

ANSAR, Farrukh *et al.* Revolutionizing Heart Failure Management With Artificial Intelligence: A Narrative Review of Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Innovations. **Health Science Reports**, v. 9, n. 4, 30 abr. 2026.

BRUNO, Jolie *et al.* Cardiac biomarkers response under angiotensin receptor–neprilysin inhibitor: a sub-analysis of the NATRIUM-HF study. **ESC Heart Failure**, v. 13, n. 2, 3 mar. 2026.

D'ELIA, Emilia *et al.* Sex-related disparities in elderly patients with heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. **ESC Heart Failure**, v. 13, n. 1, 3 fev. 2026.

DOCHERTY, Kieran F. *et al.* Benefit of early initiation of disease-modifying therapy in community-based patients with suspected heart failure. **European Heart Journal**, v. 47, n. 8, p. 927–938, 23 fev. 2026.

ELZOHEIRY, Essam; ABDOW, Mohammad; AL AHMAR, Abdalgany. Acute Myocarditis Initially Presenting as Inflammatory Gastroenteritis With a Delayed Onset of Typical Chest Pain: A Diagnostic Challenge. **Cureus**, 8 mar. 2026.

FREIRE, Inês; DA SILVA, Manuel Vaz. Left Ventricular Ejection Fraction in Heart Failure—A Parameter to Be Discontinued? **Journal of Clinical Medicine**, v. 15, n. 10, p. 3646, 9 maio 2026.

GANIE, Javeed A. *et al.* Comparative Utility of B-type Natriuretic Peptide (BNP) and N-terminal Pro-BNP (NT-proBNP) in the Management of Acute Heart Failure: A Study From a Tertiary Care Hospital in Kashmir, India. **Cureus**, 7 maio 2026.

GUPTA, Mukulesh; KUMAR, Dinesh; GUPTA, Tuhina. Optimizing the Use of N-terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide (NT-proBNP) in the Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (HFpEF): A Clinical Pathway Approach to an Underdiagnosed Entity. **Cureus**, 13 dez. 2025.

HAGE, Camilla *et al.* Novel biomarkers distinguish heart failure with preserved vs reduced ejection fraction. **ESC Heart Failure**, v. 13, n. 3, 5 maio 2026.

JIN, Pingkui *et al.* Circulating Level of Growth-Differentiation Factor 15 and Mortality of Patients With Acute Heart Failure: A Meta-Analysis. **Clinical Cardiology**, v. 49, n. 5, 6 maio 2026.

KAZE, Arnaud D. *et al.* Prediabetes, Subclinical Myocardial Injury or Stress, and Heart Failure Risk for Adults With Hypertension. **JAMA Cardiology**, v. 11, n. 3, p. 281, 1 mar. 2026.

KENYON, Courtney R. *et al.* Advances in Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure: A Comprehensive Review. **Journal of Clinical Medicine**, v. 15, n. 2, p. 618, 12 jan. 2026.

KIKUCHI, Daniel S. *et al.* Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. **Circulation: Cardiovascular Imaging**, v. 18, n. 9, set. 2025.

KIM, Taemin *et al.* Addressing Unmet Needs in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Multi-Omics Approaches to Therapeutic Discovery. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 27, n. 2, p. 673, 9 jan. 2026.

LEE, Ju-Hee; PARK, Jae-Hyeong. Clinical Applications of Speckle-Tracking Echocardiography in Heart Failure: From Diagnosis to Prognostication. **International Journal of Heart Failure**, v. 7, n. 4, p. 201, 2025.

MEYER, Philippe *et al.* Study Protocol for HeartMagic: A Prospective Observational Cohort Characterizing Subtypes of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. **Journal of the American Heart Association**, v. 14, n. 24, 16 dez. 2025.

PEREZ VICENCIO, Daniel *et al.* Machine learning to optimize the diagnostic performance of natriuretic peptides for acute heart failure across age groups. **ESC Heart Failure**, v. 13, n. 1, 3 fev. 2026.

POL, Tymon *et al.* Plasma Biomarkers Associated With Heart Failure Hospitalization Among Patients With Atrial Fibrillation and Subtypes of Heart Failure. **Journal of the American Heart Association**, v. 15, n. 2, 20 jan. 2026.

POP-BUSUI, Rodica *et al.* Screening Natriuretic Peptide Levels Predicts Heart Failure and Death in Individuals With Type 1 and Type 2 Diabetes Without Known Heart Failure. **Diabetes Care**, v. 48, n. 12, p. 2145–2153, 1 dez. 2025.

PRASUN, Marilyn A. *et al.* The Reliability and Validity of Consistently Assess Signs and Symptoms of Heart Failure Guide. **Journal of Cardiovascular Nursing**, 16 fev. 2026.

RAJAB, Bodour S. Machine Learning Applications for Risk Stratification in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A New Era in Cardiology. **Diagnostics**, v. 16, n. 10, p. 1545, 19 maio 2026.

SANTOS, Mário *et al.* Utilização dos Peptídeos Natriuréticos no Diagnóstico de Insuficiência Cardíaca nos Cuidados de Saúde Primários em Portugal: Uma Proposta de Peritos Clínicos e Laboratoriais. **Acta Médica Portuguesa**, v. 39, n. 4, p. 305–311, 11 fev. 2026.

SISAKIAN, Hamayak. Lung ultrasound versus lung auscultation to detect pulmonary congestion in patients with advanced heart failure before discharge. **American Journal of Cardiovascular Disease**, v. 16, n. 1, p. 73–79, 2026.

SONAGLIONI, Andrea; NICOLOSI, Gian Luigi. Left Atrial Reservoir Strain in Cardiovascular and Systemic Disease: Advances and Clinical Applications From Physiology to Practice. **Reviews in Cardiovascular Medicine**, v. 26, n. 12, 25 dez. 2025.

SPENCER, Stephen A. *et al.* Acute breathlessness as a cause of hospitalisation in Malawi: a prospective, patient-centred study to evaluate causes and outcomes. **Thorax**, v. 81, n. 4, p. 357–369, abr. 2026.

SUN, Lianlian *et al.* Predictors of secondary cardiovascular events in older adults with community-acquired pneumonia: a prospective observational study. **Clinics**, v. 81, p. 100941, jan. 2026.

TAHA, Karim; HANDOKO, M. Louis. [The impact of obesity on natriuretic peptide cut-off values for the diagnosis of heart failure]. **Nederlands tijdschrift voor geneeskunde**, v. 170, 13 maio 2026.

TIAN, Yu *et al.* Application of Radionuclide Myocardial Imaging in the Diagnosis and Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. **Reviews in Cardiovascular Medicine**, v. 26, n. 10, 27 out. 2025.

TSIAMIS, Nikolaos *et al.* Left Atrioventricular Coupling Index: A Comprehensive Review of the Literature. **Life**, v. 16, n. 5, p. 722, 24 abr. 2026.

WILK, Michał *et al.* Strengths and limitations of HFpEF probability scores in the era of precision medicine. **Frontiers in Medicine**, v. 13, 7 abr. 2026.

XIAOBIN, Liu *et al.* Combined diagnostic value of NT-proBNP, DLK-1, PSP-D and PCSK-9 in heart failure with preserved ejection fraction: a prospective biomarker study. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v. 13, 14 abr. 2026.

ZHOU, Hao *et al.* Biomarker-Guided Versus Clinically Guided Management Strategies for Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Reviews in Cardiovascular Medicine**, v. 27, n. 3, 23 mar. 2026.