

Desafios e Perspectivas dos Biomarcadores de Fibrose Cardíaca: Do Diagnóstico à Aplicação Clínica

Challenges and Perspectives of Cardiac Fibrosis Biomarkers: From Diagnosis to Clinical Application

Priscila Portugal dos Santos¹ e Ricardo Luiz Damatto^{1,2}

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho Campus de Botucatu – Faculdade de Medicina de Botucatu,¹ Botucatu, SP – Brasil
Faculdade de Ciências Sociais e Agrárias de Itapeva,² Itapeva, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Biomarcadores Potenciais na Fibrose Miocárdica: Uma Análise Bioinformática

Conforme relatado por Cheng-Mei et al.,¹ a fibrose miocárdica está presente em diversas doenças cardíacas e pode ter impacto negativo no coração. Ela desempenha papel central na disfunção e falência cardíaca em várias patologias, além de ser forte indicador de desfechos clínicos desfavoráveis e de mortalidade.² No entanto, é essencial reconhecer que a fibrose é um processo complexo e heterogêneo, que em algumas condições cardíacas pode ter papel importante, como após infarto do miocárdio. Nessa situação, a fibrose atua como um mecanismo reparador, substituindo cardiomiócitos mortos por tecido cicatricial. Essa resposta fibrótica inicial é fundamental para evitar a ruptura cardíaca, complicação grave e fatal, que é uma das principais causas de morte em pacientes com infarto agudo do miocárdio.³

A fibrose cardíaca caracteriza-se pelo acúmulo excessivo de componentes da matriz extracelular (MEC), especialmente colágenos, no miocárdio.⁴ É importante compreender que esse processo envolve mais do que apenas a quantidade de colágeno; a caracterização da fibrose inclui também a qualidade do colágeno, a proporção entre os diferentes tipos de fibras e o grau de *cross-linking* do colágeno.⁵ O colágeno tipo I, predominante na MEC cardíaca e vascular, contribui para a resistência e rigidez do tecido devido à sua estrutura espessa e densa. Já o colágeno tipo III, por ser mais flexível, promove a complacência da MEC. A elasticidade do miocárdio é, determinada pela proporção entre as fibras de colágeno tipo I e tipo III.^{2,6} Além disso, o grau de ligações covalentes entre as microfibrilas, ou seja, o *cross-linking*, é fator crítico na rigidez das fibras de colágeno, tornando-as mais resistentes à degradação e contribuindo para o enrijecimento do tecido.^{2,7} Portanto, para melhor compreensão do processo de fibrose cardíaca, e desenvolvimento de novas terapias e métodos diagnósticos, é fundamental avaliar a quantidade, a qualidade e o grau de *cross-linking* do colágeno.

Palavras-chave

Fibrose Endomiocárdica; Colágeno; Matriz Extracelular; Biomarcadores

Correspondência: Priscila Portugal dos Santos •

Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP – Clínica Médica – Distrito de Rubião Junior, s/n. CEP 18618-970, Botucatu, SP – Brasil

E-mail: pripolmed@yahoo.com.br

Artigo recebido em 04/11/2024, revisado em 06/11/2024, aceito em 09/11/2024

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20240735>

Embora a fibrose miocárdica seja um elemento comum entre diversas doenças cardíacas, os métodos atuais para sua detecção e diagnóstico clínico ainda são limitados e carecem de melhorias quanto à sensibilidade e especificidade.² Para avaliação clínica, a biópsia endomiocárdica (BEM) é considerada o padrão-ouro, permitindo uma análise direta e específica da deposição de colágeno por meio de técnicas histológicas, como coloração com picrossírius red ou tricrômico de Masson em amostras de biópsia. Apesar de o procedimento ter baixo risco de complicações graves, é invasivo e envolve desafios para a triagem de fibrose em grandes populações, além de limitações de representatividade, devido ao pequeno volume de tecido examinado e possíveis erros de amostragem.^{2,8}

Parâmetros obtidos por técnicas de imagem apresentam certas vantagens em relação à BEM, sendo métodos não invasivos, capazes de avaliar o coração inteiro e adequados para monitoramento da progressão da doença e da resposta ao tratamento. Entretanto, os biomarcadores de imagem apresentam resolução relativamente baixa e uma capacidade limitada de discriminar características específicas do tecido.^{2,5}

Nesse cenário, a análise de biomarcadores circulantes tem se destacado como estratégia promissora, que apresenta boa reprodutibilidade, pode ser implementado para grandes populações mais facilmente, e é independente do operador. Isso a torna útil para triagem populacional, acompanhamento da progressão da doença e eficácia terapêutica ao longo do tempo. Apesar de muitos biomarcadores terem sido propostos nos últimos anos, poucos apresentam resultados consistentes e validação robusta que sustentem sua implementação em ensaios clínicos e na prática clínica. É provável que a complexidade e heterogeneidade da fibrose miocárdica exijam o uso de painéis de múltiplos biomarcadores para melhorar a precisão diagnóstica.² Nesse contexto, abordagens de bioinformática, como a utilizada no estudo,¹ desempenham um papel essencial na triagem inicial e identificação de potenciais biomarcadores de fibrose cardíaca, enquanto técnicas de proteômica e peptidômica são fundamentais para validar esses candidatos e investigar sua aplicabilidade clínica.^{2,9,10}

Outro aspecto relevante é analisar se a capacidade diagnóstica e preditiva desses biomarcadores, bem como a avaliação de custo-efetividade, em comparação com os biomarcadores convencionais,¹¹ é melhor. Após essa etapa, é essencial propor novas tecnologias em saúde para que os avanços sejam efetivamente transferidos para a prática clínica em benefício dos pacientes.

Referências

1. Cheng-Mei W, Luo G, Liu P, Ren W, Yang S. Biomarcadores Potenciais na Fibrose Miocárdica: Uma Análise Bioinformática. *Arq Bras Cardiol.* 2024; 121(12):e20230674. doi: <https://doi.org/10.36660/abc.20230674>.
2. Lunde IG, Rypdal KB, van Linthout S, Díez J, González A. Myocardial Fibrosis from the Perspective of the Extracellular Matrix: Mechanisms to Clinical Impact. *Matrix Biol.* 2024;134:1-22. doi: [10.1016/j.matbio.2024.08.008](https://doi.org/10.1016/j.matbio.2024.08.008).
3. Oualha D, Ben Abderrahim S, Ben Abdeljelil N, BelHadj M, Ben Jomâa S, Saadi S, et al. Cardiac Rupture During Acute Myocardial Infarction : Autopsy Study (2004-2020). *Ann Cardiol Angeiol.* 2023;72(3):101601. doi: [10.1016/j.ancard.2023.101601](https://doi.org/10.1016/j.ancard.2023.101601).
4. de Boer RA, de Keulenaer G, Bauersachs J, Brutsaert D, Cleland JG, Díez J, et al. Towards Better Definition, Quantification and Treatment of Fibrosis in Heart Failure. A Scientific Roadmap by the Committee of Translational Research of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(3):272-85. doi: [10.1002/ejhf.1406](https://doi.org/10.1002/ejhf.1406).
5. Ravassa S, López B, Treibel TA, San José G, Losada-Fuentenebro B, Tapia L, et al. Cardiac Fibrosis in Heart Failure: Focus on Non-Invasive Diagnosis and Emerging Therapeutic Strategies. *Mol Aspects Med.* 2023;93:101194. doi: [10.1016/j.mam.2023.101194](https://doi.org/10.1016/j.mam.2023.101194).
6. Del Monte-Nieto G, Fischer JW, Gorski DJ, Harvey RP, Kovacic JC. Basic Biology of Extracellular Matrix in the Cardiovascular System, Part 1/4: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(17):2169-88. doi: [10.1016/j.jacc.2020.03.024](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.024).
7. González A, López B, Ravassa S, San José G, Díez J. The Complex Dynamics of Myocardial Interstitial Fibrosis in Heart Failure. Focus on Collagen Cross-Linking. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2019;1866(9):1421-32. doi: [10.1016/j.bbamcr.2019.06.001](https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2019.06.001).
8. López B, Ravassa S, Moreno MU, José GS, Beaumont J, González A, et al. Diffuse Myocardial Fibrosis: Mechanisms, Diagnosis and Therapeutic Approaches. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18(7):479-98. doi: [10.1038/s41569-020-00504-1](https://doi.org/10.1038/s41569-020-00504-1).
9. Ferreira JP, Verdonschot J, Collier T, Wang P, Pizard A, Bär C, et al. Proteomic Bioprofiles and Mechanistic Pathways of Progression to Heart Failure. *Circ Heart Fail.* 2019;12(5):e005897. doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005897](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005897).
10. He T, Mischak M, Clark AL, Campbell RT, Delles C, Díez J, et al. Urinary Peptides in Heart Failure: A Link to Molecular Pathophysiology. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(11):1875-7. doi: [10.1002/ejhf.2195](https://doi.org/10.1002/ejhf.2195).
11. Berezin AE, Berezin AA. Adverse Cardiac Remodelling after Acute Myocardial Infarction: Old and New Biomarkers. *Dis Markers.* 2020;2020:1215802. doi: [10.1155/2020/1215802](https://doi.org/10.1155/2020/1215802).

