

A Inflamação Local Pode ser um Mecanismo Subjacente da Lesão Cardíaca no Período Pós-COVID-19

Local Inflammation May Underlie Cardiac Damage in Post-COVID-19 Period

Marcio Roberto Moraes de Carvalho,¹ Natalia Fonseca Rosário,^{2,3} Alice Ramos,⁴ Carla Rodrigues do Amaral Azevedo,³ Mario Luiz Ribeiro,¹ Guilherme Schittine Bezerra Lomba,⁵ Evelyn Maciel de Oliveira,^{2,3} Rachel V. O'Neill de Souza,⁶ Mauro Jorge Cabral Castro,^{2,8,9} Jocemir Ronaldo Lugon^{3,7}

Divisão de Cardiologia, Departamento de Medicina, Faculdade de Medicina, Universidade Federal Fluminense,¹ Niterói, RJ – Brasil
Laboratório Multiusuário de Apoio à Pesquisa em Nefrologia e Ciências Médicas (LAMAP), Hospital Universitário Antônio Pedro, Universidade Federal Fluminense,² Niterói, RJ – Brasil

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal Fluminense,³ Niterói, RJ – Brasil

Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro,⁴ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Faculdade de Medicina, Universidade Federal Fluminense,⁵ Niterói, RJ – Brasil

Programa de Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares, Faculdade de Medicina, Universidade Federal Fluminense,⁶ Niterói, RJ – Brasil

Divisão de Nefrologia, Departamento de Medicina, Faculdade de Medicina, Universidade Federal Fluminense,⁷ Niterói, RJ – Brasil

Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal Fluminense,⁸ Niterói, RJ – Brasil

Programa de Pós-Graduação em Patologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal Fluminense,⁹ Niterói, RJ – Brasil

Resumo

Fundamento: Alguns pacientes apresentam disfunção cardiovascular subclínica após a COVID-19, possivelmente impulsionada por mecanismos inflamatórios persistentes que ainda não são totalmente compreendidos. Peptídeo Natriurético tipo B N-terminal (NT-proBNP) e Fator de Diferenciação de Crescimento 15 (GDF-15) têm sido propostos como biomarcadores de estresse miocárdico e inflamação nesse contexto.

Objetivos: Investigar associações entre NT-proBNP, GDF-15, citocinas inflamatórias e parâmetros ecocardiográficos em pacientes com Condição Pós-COVID-19 (CPC).

Métodos: Estudo transversal incluindo 78 adultos acompanhados em uma coorte de hospital universitário. Os participantes foram estratificados em grupos com NT-proBNP elevado (n=39) e NT-proBNP normal (n=39). Variáveis clínicas, laboratoriais e ecocardiográficas foram avaliadas, incluindo deformação atrial esquerda (PALS, do inglês Peak Left Atrial Strain) e deformação longitudinal global do ventrículo direito (RV-GLS, do inglês Right Ventricular Global Longitudinal Strain). GDF-15 sérico e citocinas foram quantificados por ensaio multiplex com microesferas. A análise da curva ROC avaliou o valor preditivo do GDF-15 para NT-proBNP elevado.

Resultados: Participantes com NT-proBNP elevado apresentaram redução de PALS (28,5% vs. 36,7%; $p < 0,05$), níveis mais altos de GDF-15 (mediana 368 vs. 219 pg/mL) e IL-1 β (2,47 vs. 0,94 pg/mL; $p < 0,05$). GDF-15 ≥ 519 pg/mL previu NT-proBNP elevado (AUC=0,65). Indivíduos com GDF-15 elevado também apresentaram pior RV GLS (20,2% vs. 26,9%; $p < 0,05$) e níveis mais altos de IL-8 ($p < 0,05$).

Conclusões: NT-proBNP, GDF-15 e IL-1 β identificam disfunção miocárdica subclínica na CPC, sustentando um modelo fisiopatológico centrado em inflamação persistente e remodelamento miocárdico precoce, distinto das vias isquêmicas clássicas.

Palavras-chave: COVID-19; Fator 15 de Diferenciação de Crescimento; Inflamação; Ecocardiografia.

Abstract

Background: Some patients experience subclinical cardiovascular dysfunction after COVID-19, possibly driven by persistent inflammatory mechanisms that remain incompletely understood. NT-proBNP and GDF-15 have been proposed as biomarkers of myocardial stress and inflammation in this context.

Correspondência: Marcio Roberto Moraes de Carvalho •

Universidade Federal Fluminense Hospital Universitário Antonio Pedro – Medicina Clínica – Av. Marquês do Paraná, 303. CEP 24033-900, Niterói, RJ – Brasil
E-mail: marcioc@id.uff.br

Artigo recebido em 11/11/2025, revisado em 29/12/2025, aceito em 23/02/2026

Editor responsável pela revisão: Germano Souza

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20250037>

Objectives: To investigate associations between NT-proBNP, GDF-15, inflammatory cytokines, and echocardiographic parameters in patients with Post-COVID-19 Condition (PCC).

Methods: This cross-sectional study included 78 adults followed in a university hospital cohort. Participants were stratified into elevated NT-proBNP ($n = 39$) and normal NT-proBNP ($n = 39$) groups. Clinical, laboratory, and echocardiographic variables were assessed, including PALS and RV-GLS. Serum GDF-15 and cytokines were quantified using a multiplex bead assay. ROC curve analysis evaluated the predictive value of GDF-15 for elevated NT-proBNP.

Results: Participants with elevated NT-proBNP had reduced PALS (28.5% vs. 36.7%; $p < 0.05$), and higher GDF-15 (median 368 vs. 219 pg/mL) and IL-1 β levels (2.47 vs. 0.94 pg/mL; $p < 0.05$). GDF-15 ≥ 519 pg/mL predicted elevated NT-proBNP (AUC = 0.65). Individuals with elevated GDF-15 also showed worse RV-GLS (20.2% vs. 26.9%; $p < 0.05$) and higher IL-8 levels ($p < 0.05$).

Conclusions: NT-proBNP, GDF-15, and IL-1 β identify subclinical myocardial dysfunction in PCC, supporting a pathophysiological model centered on persistent inflammation and early myocardial remodeling, distinct from classic ischemic pathways.

Keywords: COVID-19; Growth Differentiation Factor 15; Inflammation; Echocardiography.

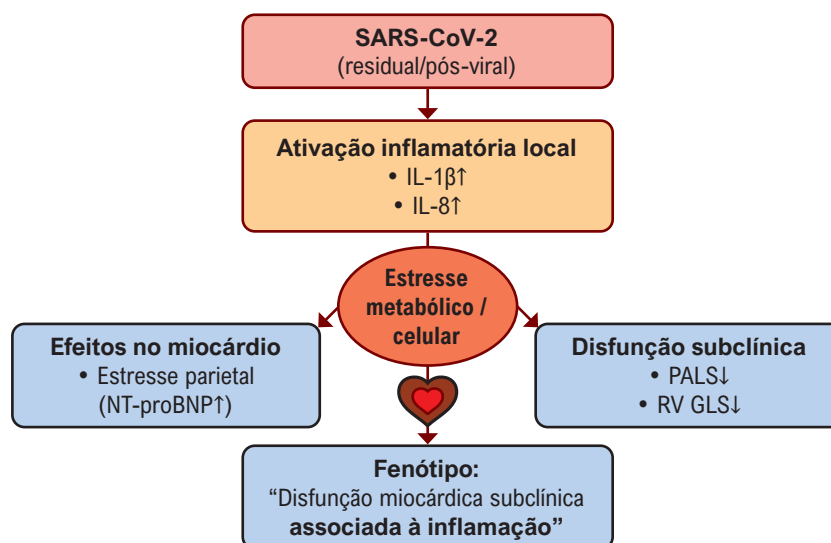
Full texts in English - <https://www.abcheartfailure.org/>

Figura Central: A Inflamação Local Pode ser um Mecanismo Subjacente da Lesão Cardíaca no Período Pós-COVID-19



ABC Heart Failure & Cardiomyopathy

Modelo Fisiopatológico Proposto



ABC Heart Fail Cardiomyop. 2025; 5(3):e20250037

Modelo fisiopatológico proposto de disfunção miocárdica subclínica associada à inflamação no período pós-COVID-19; Representação esquemática do mecanismo proposto que relaciona os efeitos residuais ou pós-virais do SARS-CoV-2 à ativação inflamatória local (IL-1 β e IL-8), ao estresse celular e metabólico, ao estresse da parede miocárdica com elevação de NT-proBNP e à disfunção cardíaca precoce, refletida pela redução da deformação atrial esquerda (PALS) e da deformação longitudinal global do ventrículo direito (RV GLS).

Introdução

Após um episódio de infecção por SARS-CoV-2, os pacientes podem apresentar sintomas cardiovasculares¹ e níveis elevados de biomarcadores de lesão miocárdica.² No entanto, os mecanismos fisiopatológicos subjacentes permanecem incompletamente compreendidos.

A inflamação sistêmica já foi correlacionada com elevações de Peptídeo Natriurético tipo B N-terminal (NT-proBNP) e aumento da mortalidade nesse contexto.³ Sugere-se que a

disfunção cardíaca persistente após a COVID-19 possa estar associada à ativação local de vias imunes e inflamatórias, culminando em lesão miocárdica.²

O Fator de Diferenciação de Crescimento 15 (GDF-15, *growth differentiation factor 15*) uma citocina relacionada à família do TGF- β , é um importante biomarcador prognóstico em inflamação e doenças cardiovasculares. Níveis elevados têm sido associados à hipóxia, viremia por SARS-CoV-2 e desfechos adversos. Como marcador de estresse miocárdico

e remodelamento, o GDF-15 pode também contribuir para disfunção autonômica e insuficiência cardíaca subclínica na COVID-19, reforçando sua relevância entre os biomarcadores emergentes.⁴

Estudos anteriores indicam que até 36% dos pacientes hospitalizados com COVID-19 apresentam níveis elevados de NT-proBNP, um marcador bem estabelecido de estresse cardíaco. Citocinas inflamatórias como IL-6, TNF- α e IL-1 β também têm sido associadas à progressão da condição pós-COVID-19 (CPC).⁵ No entanto, os papéis do NT-proBNP e do GDF-15 nesse contexto ainda não foram totalmente explorados. Assim, a relação entre inflamação, marcadores de estresse cardíaco e comprometimento miocárdico subclínico na CPC permanece pouco clara.

Neste estudo, analisamos os níveis séricos de GDF-15, NT-proBNP, citocinas inflamatórias e parâmetros ecocardiográficos em uma coorte de pacientes que sobreviveram à fase aguda da COVID-19. O objetivo foi investigar a relação entre inflamação sistêmica e alterações persistentes na estrutura ou função cardíaca, fornecendo, assim, insights sobre os mecanismos subjacentes ao envolvimento cardíaco no período pós-COVID-19.

Métodos

Aprovação ética

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa de um hospital universitário terciário local (CAAE: 59213722.5.0000.5243). Em conformidade com os padrões éticos, todos os participantes forneceram consentimento informado por escrito.

Desenho do estudo e seleção dos participantes

Este estudo representa uma análise transversal de dados coletados de 144 pacientes adultos recrutados entre julho de 2022 e julho de 2023, todos com pelo menos um teste positivo de reação em cadeia da polimerase (PCR) para SARS-CoV-2 durante a pandemia de COVID-19.

Os participantes foram incluídos no período pós-COVID-19 para investigação da CPC em um hospital universitário terciário no Brasil. No momento da inclusão, seguiram um protocolo padronizado que compreendia avaliações cardiológicas na linha de base e a cada seis meses, além de exames laboratoriais na linha de base e um ano após a coleta inicial de sangue.

Para a presente análise, identificamos inicialmente um subgrupo de participantes ($n = 39$) que apresentaram níveis elevados de NT-proBNP na avaliação laboratorial basal, de acordo com o ponto de corte recomendado pela *Heart Failure Association* da *European Society of Cardiology*. Em seguida, foi selecionado um grupo controle de 39 indivíduos da mesma coorte com níveis normais de NT-proBNP, utilizando uma razão de pareamento 1:1. O pareamento foi realizado com base em sexo, idade e presença de comorbidades relevantes (diabetes e hipertensão), a fim de minimizar potenciais fatores de confusão na comparação entre os grupos.

Variáveis clínicas

Informações sociais e demográficas, histórico médico e medicamentos em uso foram obtidos por meio de entrevistas com os pacientes e revisão dos prontuários. O Índice de Massa Corporal (IMC) foi medido na entrada do estudo. A Doença Renal Crônica (DRC) foi definida como taxa de Filtração Glomerular Estimada (TFGe) inferior a 60 mL/min/1,73 m², calculada pela equação CKD-EPI creatinina (2021). A insuficiência cardíaca aguda foi diagnosticada de acordo com os critérios de Framingham, aplicados em cada consulta cardiológica.⁶⁻⁸

Variáveis ecocardiográficas

A ecocardiografia transtorácica foi realizada utilizando um sistema comercialmente disponível (EPIQ CVx®, Philips, Amsterdã, Países Baixos), seguindo o protocolo da *American Society of Echocardiography* para quantificação de câmaras,⁹ análise Doppler e avaliação da deformação atrial esquerda (PALS, do inglês *Peak Left Atrial Strain*) e da deformação biventricular. Todos os exames foram revisados por um cardiologista especializado em análise ecocardiográfica, que estava cego para os dados clínicos e laboratoriais dos participantes.

Os seguintes parâmetros ecocardiográficos foram avaliados: Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE): medida pelo método biplano de Simpson a partir das projeções apicais de quatro e duas câmaras; PALS: obtida por meio da ecocardiografia com *speckle-tracking* a partir da projeção apical de quatro câmaras, representando a função de reservatório do átrio esquerdo; deformação longitudinal global do ventrículo direito (RV-GLS, do inglês *Right Ventricular Global Longitudinal Strain*): calculada a partir da projeção apical de quatro câmaras focada no ventrículo direito, utilizando análise por *speckle-tracking*, refletindo a função sistólica do ventrículo direito. As variáveis ecocardiográficas foram reportadas como medidas contínuas e comparadas entre os grupos.

Variáveis laboratoriais

Amostras de sangue periférico foram coletadas pela manhã, e os soros foram armazenados congelados para análise subsequente. As concentrações de NT-proBNP foram medidas por imunoensaio quimioluminescente automatizado utilizando o sistema Alinity C (Abbott®, Brasil), no Setor de Análises Clínicas e Patologia do hospital universitário. Foram aplicados valores de corte ajustados por idade (<50 anos: 125 pg/mL; 50–75 anos: 250 pg/mL; >75 anos: 500 pg/mL).

Ajustes adicionais foram realizados de acordo com a função renal e o IMC, conforme previamente descrito: o valor de corte do NT-proBNP foi aumentado em 15%, 25% e 35% para taxas de filtração glomerular estimadas de 45-60, 30-45 e <30 mL/min/1,73 m², respectivamente. O valor de corte do NT-proBNP foi reduzido em 25%, 30% e 40% para valores de IMC de 30–35, 35–40 e >40 kg/m², respectivamente.⁶ Os níveis séricos de Fator de Diferenciação do Crescimento 15 (GDF-15) foram medidos utilizando ensaios imunoenzimáticos comercialmente disponíveis (R&D Systems, EUA). Os valores de absorbância foram lidos com o espectrofotômetro

Spectramax M3 Multi-Mode Microplate Reader (Molecular Devices, EUA).

Foi realizado um ensaio de multiplex com microesferas para quantificar os níveis séricos de quimiocinas e citocinas (Bio-Plex Magpix®, Biorad Laboratories, EUA), conforme previamente descrito. Foram analisados os níveis séricos de 27 biomarcadores: proteína quimioatraente de monócitos-1 (MCP-1/CCL-2), proteína inflamatória de macrófagos 1 α (MIP-1 α /CCL-3), proteína inflamatória de macrófagos 1 β (MIP-1 β /CCL-4), quimiocina ligante C-C 5 (RANTES/CCL-5), quimiocina ligante C-C 11 (eotaxina-1/CCL-11), proteína induzida por interferon gama 10 (IP-10/CXCL-10), fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF/CSF-2), fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF/CSF-3), fator básico de crescimento de fibroblastos (FGFb), interferon γ (IFN- γ), antagonista do receptor da interleucina 1 (IL-1ra), Interleucina 1 β (IL-1 β), Interleucinas: IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8 (CXCL-8), IL-9, IL-10, IL-12p70, IL-13, IL-15 e IL-17, fator de crescimento derivado de plaquetas BB (PDGF-BB), fator de necrose tumoral (TNF), e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF).

Análise estatística

A normalidade dos dados contínuos foi avaliada pelo teste de Shapiro–Wilk. As variáveis contínuas foram expressas como mediana e Intervalo Interquartil (IIQ) ou média e Desvio Padrão (DP), dependendo da distribuição dos dados. As comparações entre grupos foram realizadas utilizando o teste t de Student ou, alternativamente, o teste de Mann–Whitney U. As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste do Qui-quadrado ou pelo teste exato de Fisher, conforme apropriado. Dada a avaliação de 19 citocinas, os valores de p das comparações entre grupos foram ajustados para múltiplos testes utilizando o procedimento de taxa de descoberta falsa de Benjamini–Hochberg (FDR). Um valor de p ajustado por FDR < 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

As variáveis com $p < 0,20$ nas análises univariadas, ou aquelas consideradas biologicamente relevantes (idade, sexo, IMC, hipertensão, diabetes), foram incluídas como preditores candidatos nos modelos de regressão logística multivariada. Idade e sexo foram forçados em todos os modelos, independentemente da significância univariada. Modelos parcimoniosos foram aplicados para manter proporções adequadas de eventos por variável. A análise da curva ROC (*receiver operating characteristic*) foi utilizada para avaliar se os níveis de citocinas poderiam prever níveis elevados de NT-proBNP. Os níveis categorizados de citocinas foram empregados para melhorar o desempenho dos modelos de regressão.

O tamanho da amostra foi determinado pela viabilidade durante o período de recrutamento da coorte prospectiva; portanto, não foi realizado cálculo formal de tamanho amostral *a priori*. Dado o tamanho fixo da amostra e a natureza exploratória do estudo, a ênfase foi colocada nos tamanhos de efeito e nos intervalos de confiança de 95% para interpretação dos resultados. Além disso, foi conduzida uma análise de poder post-hoc para a comparação primária dos níveis de GDF-15 entre pacientes com NT-proBNP elevado versus

normal, utilizando o tamanho de efeito observado e um α bicaudal de 0,05. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o software R (RStudio, versão 2024.03.1 + 402).

Resultados

A Figura 1 apresenta o fluxograma da seleção dos participantes para os 78 indivíduos incluídos na análise. As características basais estão resumidas na Tabela 1. A população do estudo foi predominantemente feminina, com idade mediana de 60 anos, e apresentou alta prevalência de hipertensão, dislipidemia e diabetes.

Ao comparar os grupos estratificados pelos níveis de NT-proBNP, observou-se um padrão consistente de maior estresse miocárdico e inflamação entre os indivíduos com valores elevados do biomarcador. Esses participantes apresentaram disfunção atrial (redução do PALS) e disfunção ventricular direita (redução do RV-GLS), além de concentrações mais altas de GDF-15 e IL-1 β . Eles também tiveram maior frequência de hospitalização durante a fase aguda da COVID-19. Parâmetros clínicos e laboratoriais adicionais estão detalhados na Tabela 1.

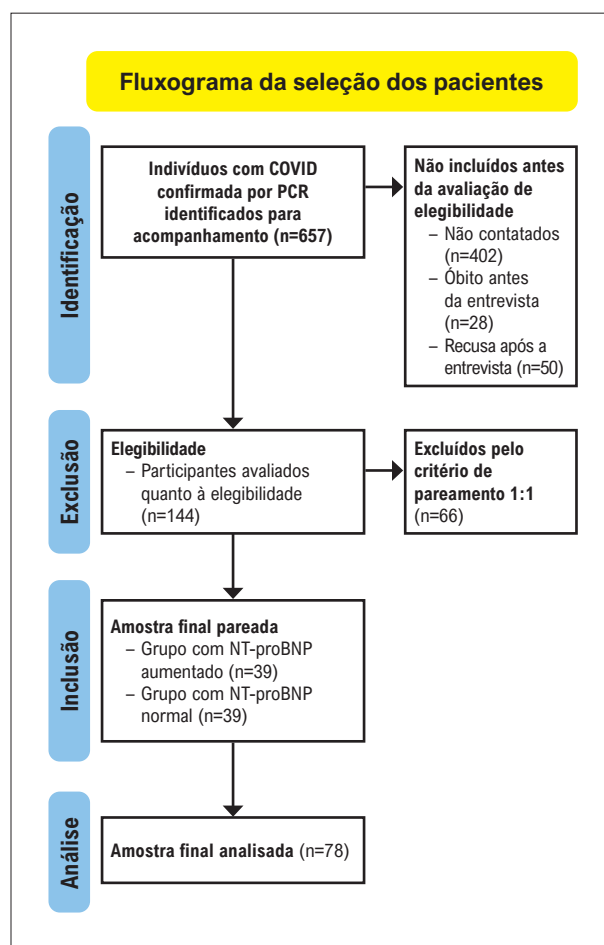


Figura 1 – Fluxograma da Seleção de Participantes e Critérios de Inclusão com Base nos Níveis de NT-proBNP em Pacientes Pós-COVID-19.

Tabela 1 – Características basais da população estudada

	Total (N = 78)	NT-proBNP elevada (N = 39)	NT-proBNP normal (N = 39)
Idade (anos)^a	61 [52; 71]	64 [54; 71]	57 [49; 68]
Sexo masculino	26 (33,3)	14 (35,9)	12 (30,8)
Índice de massa corporal (Kg/m²)^a	28 [25; 32]	28 [24; 32]	29 [26; 32]
Hipertensão	55 (70,5)	26 (66,7)	29 (74,4)
Diabetes	28 (35,9)	15 (38,5)	13 (33,3)
Dislipidemia	42 (53,8)	22 (56,4)	20 (51,3)
Doença renal crônica	26 (33,3)	16 (41,0)	10 (25,6)
Insuficiência cardíaca crônica	17 (23,9)	12 (30,7)	5 (12,8)
Insuficiência cardíaca	12 (15,4)	7 (17,9)	5 (12,8)
Ecocardiograma			
FEVE ^a	60,0 [57,3; 64,6]	59,0 [52,9; 63,5]	61,8 [60,0; 65,5]
PALS ^a	32,0 [25,4; 38,5]	28,50 [23,0; 33,5]	36,7 [30,1; 40,3] *
RV GLS ^a	23,7 [21,5; 28,7]	22,7 [19,5; 27,3]	27,6 [21,8; 29,8]
Citocinas (pg/mL)			
GDF-15 ^a	291 [161; 578]	368 [14; 855]	219 [129; 437] *
IL-1β ^a	2,47 [0,94; 4,14]	2,47 [0,94; 4,14]	0,94 [0,75; 2,47] *
> 1 episódio de COVID-19	19 (24,4)	5 (12,8)	14 (35,9)*
Internação hospitalar (n=64)	37 (57,8)	21 (56,7)	7 (25,9)*
Vacinas ^b			
Nenhuma dose	4 (6,3)	4 (100,0)	0 (0,0)
1 dose	3 (4,7)	3 (100,0)	0 (0,0)
2 doses	12 (18,2)	6 (50,0)	6 (50,0)
3 doses	11 (16,7)	6 (54,5)	5 (45,5)
4 doses	30 (45,4)	17 (56,7)	13 (43,3)

Dados apresentados como n (%), salvo se indicado o contrário; ^amediana [IIQ]; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; PALS: deformação longitudinal máxima do átrio esquerdo; RV GLS: deformação longitudinal global do ventrículo direito; GDF: fator de diferenciação do crescimento; IL-1β, interleucina 1 beta; ^bantes da inclusão; valor de $p < 0,05$.

Nas análises preditivas, o GDF-15 demonstrou desempenho moderado na distinção de participantes com NT-proBNP elevado (AUC = 0,65). O valor de corte ótimo identificado foi de 519 pg/mL. Com base nesse limiar, os participantes foram categorizados em grupos com GDF-15 elevado e normal, conforme mostrado na Tabela 2. Indivíduos com níveis elevados de GDF-15 eram mais velhos, apresentavam maior carga de comorbidades e exibiam pior deformação ventricular direita, além de concentrações mais altas de IL-8. Esses achados sugerem uma interação entre inflamação local, estresse celular e disfunção subclínica. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos para a maioria dos outros biomarcadores inflamatórios avaliados.

Como 19 citocinas foram analisadas, os valores de p foram ajustados para múltiplos testes utilizando o procedimento de taxa de descoberta falsa de Benjamini-Hochberg. Embora GDF-15 e IL-1β tenham mostrado significância nominal nas análises não ajustadas ($p = 0,030$ e $p = 0,029$, respectivamente), nenhuma das citocinas permaneceu estatisticamente significativa após a correção por FDR (todos os p ajustados $\geq 0,28$). Portanto, as análises de citocinas devem ser interpretadas como exploratórias (Tabela Suplementar 1).

Uma análise de poder post-hoc para a comparação dos níveis de GDF-15 entre os grupos com NT-proBNP elevado versus normal demonstrou poder de 77,1% (Cohen's $d = 0,42$; $\alpha = 0,05$). Por outro lado, a análise baseada no ponto de corte derivado da curva ROC para GDF-15 apresentou apenas 43,7% de poder, indicando capacidade limitada para detectar diferenças nessa comparação secundária, dicotomizada.

Nos modelos de regressão logística multivariada, níveis elevados de GDF-15 estiveram independentemente associados a NT-proBNP elevado (OR ajustado 6,95; IC 95% 1,79–33,32; $p = 0,008$). De forma semelhante, níveis elevados de IL-1β mostraram forte associação independente com NT-proBNP elevado (OR ajustado 7,04; IC 95% 2,11–28,46; $p = 0,007$) (Tabela 3).

Discussão

Evidências indicam que a lesão cardíaca em pacientes com COVID-19 pode ocorrer mesmo na ausência de tropismo viral direto para o tecido cardíaco, sugerindo um mecanismo mediado pelo sistema imune.^{10,11} Em consonância com isso, nosso grupo previamente levantou a hipótese de que um eixo inflamatório sustentado – impulsionado por disfunção de macrófagos e respostas de citocinas – pode desempenhar papel central na perpetuação do dano miocárdico no período pós-COVID-19. Além disso, Sabanoglu et al.¹² sugeriram que NT-proBNP e troponina de alta sensibilidade poderiam prever desfechos em longo prazo na COVID-19, ressaltando a relevância prognóstica dos biomarcadores cardíacos nesse contexto.

No presente estudo, nossos achados apoiam a hipótese de que uma resposta inflamatória local, em vez de uma reação sistêmica difusa, pode estar subjacente ao envolvimento miocárdico subclínico no período pós-COVID-19. Pacientes com níveis elevados de NT-proBNP apresentaram concentrações significativamente maiores de IL-1β (mediana 5,2 pg/mL) em comparação com aqueles

Tabela 2 – Comparação das características clínicas, ecocardiográficas e inflamatórias entre os grupos com GDF-15 elevado e normal

	GDF-15 elevada (N = 21)	GDF-15 normal (N = 57)
Idade (anos) ^a	65 [58; 77]	59 [49; 66] *
Sexo masculino	11 (52,4)	15 (26,3)
IMC (Kg/m ²) ^a	27 [23; 31]	29 [27; 33] *
Hipertensão	18 (85,7)	37 (64,9)
Diabetes	14 (66,7)	14 (24,6) *
Dislipidemia	9 (42,9)	33 (57,9)
Doença renal crônica	14 (66,6)	12 (21,0) *
Insuficiência cardíaca crônica	6 (30,0)	11 (21,6)
Insuficiência cardíaca aguda	4 (14,0)	8 (17,0)
Ecocardiograma		
FEVEa	60,0 [52,4; 60,0]	62,2 [58,0; 65,1]
PALSa	30,0 [28,0; 31,1]	33,6 [25,4; 40,1]
RV GLSa	20,2 [17,7; 22,4]	26,9 [22,1; 29,8] *
Citocinas (pg/mL)		
IL-1βa	2,47 [0,94; 4,14]	1,17 [0,94; 2,51]
IL-6a	11,18 [9,00; 15,30]	2,67 [0,96; 5,13]
IFNγa	18,3 [15,4; 22,3]	14,4 [10,8; 20,3]
FGFba	42,8 [35,0; 44,3]	35,1 [26,9; 42,8]
PDGFbba	1,522 [766; 3.613]	2,783 [1.787; 4.390]
IL-8a	14,6 [10,2; 27,2]	9,6 [6,0; 14,6]*
GCSFa	119 [100; 174]	90 [60; 124]
> 1 episódio de COVID-19	3 (14,3)	16 (28,1)
COVID-19 sintomática	16 (76,2)	48 (84,2)

^aMediana [IQR]; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; PALS: deformação longitudinal máxima do átrio esquerdo; RV GLS: deformação longitudinal global do ventrículo direito; IL: interleucina; IFNγ: interferon gama; FGFb: fator básico de crescimento de fibroblastos; PDGFbb: fator de crescimento derivado de plaquetas-BB; GCSF: fator estimulador de colônias de granulócitos. * valor $p < 0,05$.

com NT-proBNP normal (mediana 3,1 pg/mL; $p = 0,029$), sugerindo persistência da inflamação local. Outras citocinas pró-inflamatórias clássicas, incluindo IL-6 e TNF- α , não diferiram significativamente entre os grupos ($p = 0,12$ e $p = 0,695$, respectivamente), reforçando o conceito de ativação seletiva do eixo inflamassoma-IL-1 β .

Tabela 3 – Modelos de regressão logística multivariada para NT-proBNP elevado

Variável	OR ajustado	IC95% (limite inferior – limite superior)
Modelo 1 – Preditor: GDF-15 elevado		
GDF-15 elevado (vs. baixo)	*6,95	1,79 – 33,32
Idade (anos)	1,03	1,00 – 1,08
Sexo masculino	0,98	0,30 – 3,14
IMC (Kg/m ²)	1,08	0,98 – 1,19
Hipertensão	*0,25	0,06 – 0,94
Diabetes	0,90	0,25 – 3,02
Doença renal crônica	1,28	0,36 – 4,50
Modelo 2 – Preditor: IL-1β elevado		
IL-1β elevado (vs. baixo)	*7,04	2,11 – 28,46
Idade (anos)	1,04	1,00 – 1,08
Sexo masculino	0,85	0,24 – 2,85
IMC (Kg/m ²)	1,07	0,97 – 1,18
Hipertensão	*0,18	0,04 – 0,71
Diabetes	1,78	0,54 – 6,17
Doença renal crônica	2,04	0,60 – 7,33
Modelo 1 – Preditor: GDF-15 elevado		
Elevado GDF-15 (vs. baixo)	*6,95	1,79 – 33,32
Idade (anos)	1,03	1,00 – 1,08
Sexo masculino	0,98	0,30 – 3,14
IMC (Kg/m ²)	1,08	0,98 – 1,19
Hipertensão	0,25	0,06 – 0,94

Modelos de regressão logística multivariada avaliando preditores independentes de NT-proBNP elevado; o modelo 1 avalia GDF-15 elevado; o modelo 2 avalia IL-1 β elevado. Ambos os modelos foram ajustados para fatores de confusão demográficos e clínicos (idade, sexo, IMC, hipertensão, diabetes e doença renal crônica). Os dados são expressos como razões de chances ajustadas com intervalos de confiança de 95%; valor de $p < 0,05$. IMC: índice de massa corporal.

Além disso, os níveis de GDF-15, um biomarcador reconhecido de estresse celular, disfunção mitocondrial e inflamação de baixo grau,¹³⁻¹⁵ foram significativamente mais altos no grupo com NT-proBNP elevado (mediana 367,8 pg/mL) em comparação com o grupo com NT-proBNP normal (mediana 219,1 pg/mL; $p = 0,030$). Notavelmente, 41% dos indivíduos com NT-proBNP elevado também apresentaram níveis altos de GDF-15, em comparação com 12,8% no grupo controle ($p = 0,011$). Esse achado reforça o papel do GDF-15 como marcador de estresse cardiovascular e potencial integrador de vias inflamatórias e metabólicas na fisiopatologia pós-COVID-19, em consonância com relatos anteriores.¹⁴

A Figura Central resume o mecanismo fisiopatológico proposto, integrando a ativação persistente do inflamassoma, a sinalização de estresse miocárdico e a disfunção precoce atrial e ventricular direita no período pós-COVID-19.

Além disso, os participantes com níveis elevados de GDF-15 apresentaram concentrações mais altas de IL-8 (14,63 vs. 9,61 pg/mL; $p < 0,05$), uma quimiocina envolvida no recrutamento de neutrófilos e na sinalização endotelial. A IL-8 é estimulada por mediadores inflamatórios como TNF- α e IL-6,^{15,16} bem como por estressores extracelulares, incluindo hipóxia e estresse oxidativo,¹⁷ sugerindo uma possível relação entre GDF-15 e IL-8 no contexto de inflamação e remodelamento da matriz extracelular após lesão. Embora seu papel preciso nesse cenário ainda necessite de maior esclarecimento, esse achado pode indicar uma resposta inflamatória mais ampla.

Pacientes com GDF-15 elevado também demonstraram redução significativa da deformação longitudinal global do ventrículo direito, indicativa de disfunção subclínica incipiente. Essa alteração pode refletir sobrecarga hemodinâmica persistente, remodelamento vascular pulmonar ou inflamação endotelial, particularmente entre indivíduos com comorbidades cardiometabólicas. Tais achados reforçam a hipótese de que o envolvimento cardíaco no período pós-COVID-19 pode abranger padrões miocárdicos distintos, incluindo comprometimento isolado do ventrículo direito.

Em paralelo, o PALS/LASr foi significativamente reduzido nos participantes com NT-proBNP elevado (mediana 25,10%) em comparação com os controles (mediana 31,90%; $p = 0,027$), indicando disfunção atrial subclínica. Estudos anteriores identificaram a deformação do reservatório atrial esquerdo como um marcador sensível de comprometimento atrial precoce, inversamente correlacionado com os níveis de peptídeos natriuréticos, mesmo na ausência de doença cardíaca.¹⁸ Esses achados sugerem remodelamento miocárdico inicial, provavelmente mediado por inflamação sustentada, disfunção endotelial e estresse hemodinâmico crônico. Importante destacar que nossos resultados são consistentes com evidências prévias:¹⁹ em indivíduos sem comorbidades avaliados entre quatro e doze semanas após a infecção por SARS-CoV-2, pacientes sintomáticos – particularmente aqueles com dispneia e intolerância ao exercício – apresentaram reduções significativas na deformação atrial esquerda em comparação com indivíduos assintomáticos.¹⁹

O aumento dos biomarcadores cardíacos observado no período pós-COVID-19 pode indicar que mecanismos inflamatórios, em vez de isquemia miocárdica clássica, contribuem

para o dano cardíaco nesse contexto. O GDF-15 surge como um marcador de inflamação, estresse celular e disfunção mitocondrial, podendo ser útil para a estratificação de risco cardiovascular. Curiosamente, indivíduos com NT-proBNP elevado relataram menos episódios recorrentes de COVID-19, mas apresentaram maiores taxas de hospitalização. Essa observação sugere que a gravidade do episódio agudo, mais do que sua frequência, pode desempenhar papel decisivo na determinação do envolvimento cardíaco em longo prazo.

Vale destacar que participantes não vacinados e vacinados com apenas uma dose foram encontrados exclusivamente no grupo com NT-proBNP elevado, sugerindo que a vacinação incompleta pode estar associada a maior estresse cardíaco pós-COVID-19.²⁰ No entanto, estudos adicionais são necessários para investigar essa hipótese de forma mais aprofundada.

Este estudo é original ao demonstrar que a avaliação combinada de NT-proBNP, GDF-15 e IL-1 β pode caracterizar disfunção miocárdica subclínica, reforçando um modelo fisiopatológico baseado em inflamação crônica. Esse modelo difere do paradigma isquêmico clássico e se alinha aos mecanismos descritos na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. Nesse contexto, uma avaliação integrada do envolvimento cardíaco no período pós-COVID-19 se beneficiaria do monitoramento desses biomarcadores.

O estudo apresenta algumas limitações, incluindo o tamanho relativamente pequeno da amostra e a ausência de ressonância magnética cardíaca para avaliar fibrose miocárdica. Ainda assim, contribui para a avaliação e monitoramento do estresse cardíaco e propõe um modelo integrativo de lesão miocárdica no período pós-COVID-19, com aplicabilidade clínica e potencial relevância científica. O tamanho relativamente pequeno dos subgrupos pareados (39 vs. 39) limita o poder estatístico, particularmente para análises multivariadas e biomarcadores dicotomizados, aumentando o risco de erro tipo II. O tamanho da amostra foi determinado pela viabilidade durante a pandemia, sem cálculo formal *a priori*; portanto, nossas estimativas de poder post-hoc ($\approx 77\%$ para a comparação contínua de GDF-15 e $\approx 44\%$ para o ponto de corte derivado da curva ROC) devem ser interpretadas como descritivas. Além disso, o desenho de centro único e o pareamento 1:1 podem ter introduzido viés de seleção e reduzido a generalização dos resultados. Por fim, a natureza transversal da análise impede inferências causais sobre a relação entre inflamação, estresse celular e disfunção miocárdica subclínica.

Apesar dessas limitações, o estudo fornece evidências relevantes para a avaliação do estresse cardíaco no contexto pós-COVID-19 e propõe um modelo integrativo de lesão miocárdica com potencial relevância clínica e científica. Esses achados reforçam a necessidade de estudos longitudinais e maior disponibilidade de exames de imagem para esclarecer mecanismos e implicações prognósticas.

Agradecimentos

Agradecemos à equipe do Hospital Universitário Antônio Pedro e ao Laboratório Multiusuário de Apoio à Pesquisa em Nefrologia e Ciências Médicas por suas contribuições fundamentais e apoio a este estudo.

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Carvalho MRM, Rosário NF, Lugon JR; Obtenção de dados: Carvalho MRM, Azevedo CRA, Ribeiro ML, Oliveira EM, Souza RVO, Castro MJC; Análise e interpretação dos dados: Carvalho MRM, Rosário NF, Ramos A, Lomba GSB, Lugon JR; Análise estatística: Ramos A, Lomba GSB; Obtenção de financiamento: Rosário NF, Lugon JR; Redação do manuscrito: Carvalho MRM, Rosário NF, Lomba GSB, Lugon JR.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado pela Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio

de Janeiro (FAPERJ) (Processos nº E-26/210.828/2021, nº E-26/203.612/2022, nº E-26/203.624/2022, nº E-26/202.523/2024) e pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES – Código de Financiamento 001).

Vinculação Acadêmica

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

Aprovação Ética e Consentimento Informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal Fluminense sob o número de protocolo CAAE: 59213722.5.0000.5243. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

1. World Health Organization. Post COVID-19 Condition (Long COVID) [Internet]. Geneva: WHO; 2022 [cited 2026 Mar 17]. Available from: <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/post-covid-19-condition>.
2. Carvalho M, Lagoeiro A. Biomarkers and Mononuclear Inflammatory Activity in COVID-19 Survivors. *Int J Cardiovasc Sci*. 2024;37:e20240016. doi: 10.36660/ijcs.20240016.
3. Lionte C, Sorodoc V, Haliga RE, Bologa C, Ceasovschih A, Petris OR, et al. Inflammatory and Cardiac Biomarkers in Relation with Post-Acute COVID-19 and Mortality: What We Know after Successive Pandemic Waves. *Diagnostics*. 2022;12(6):1373. doi: 10.3390/diagnostics12061373.
4. Nyárády BB, Kiss LZ, Bagyura Z, Merkely B, Dósa E, Láng O, et al. Growth and Differentiation Factor-15: A Link between Inflammation and Cardiovascular Disease. *Biomed Pharmacother*. 2024;174:116475. doi: 10.1016/j.biopha.2024.116475.
5. Alonso-Domínguez J, Gallego-Rodríguez M, Martínez-Barros I, Calderón-Cruz B, Leiro-Fernández V, Pérez-González A, et al. High Levels of IL-1 β , TNF- α and MIP-1 α One Month after the Onset of the Acute SARS-CoV-2 Infection, Predictors of Post COVID-19 in Hospitalized Patients. *Microorganisms*. 2023;11(10):2396. doi: 10.3390/microorganisms11102396.
6. Bayes-Genis A, Docherty KF, Petrie MC, Januzzi JL, Mueller C, Anderson L, et al. Practical Algorithms for Early Diagnosis of Heart Failure and Heart Stress Using NT-proBNP: A Clinical Consensus Statement from the Heart Failure Association of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2023;25(11):1891-8. doi: 10.1002/ehfj.3036.
7. Lu S, Robyak K, Zhu Y. The CKD-EPI 2021 Equation and Other Creatinine-Based Race-Independent eGFR Equations in Chronic Kidney Disease Diagnosis and Staging. *J Appl Lab Med*. 2023;8(5):952-61. doi: 10.1093/jalm/jfad047.
8. MDCalc. Framingham Heart Failure Diagnostic Criteria [Internet]. New York: MDCalc; 2025 [cited 2026 Mar 17]. Available from: <https://www.mdcalc.com/calc/3800/framingham-heart-failure-diagnostic-criteria>.
9. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzal J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39.e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
10. Saraiva GN, Rosário NF, Medeiros T, Leite PEC, Lacerda GS, Andrade TG, et al. Restoring Inflammatory Mediator Balance after Sofosbuvir-Induced Viral Clearance in Patients with Chronic Hepatitis C. *Mediators Inflamm*. 2018;2018:8578051. doi: 10.1155/2018/8578051.
11. Mezache L, Nuovo GJ, Suster D, Tili E, Awad H, Radwański PB, et al. Histologic, Viral, and Molecular Correlates of Heart Disease in fatal COVID-19. *Ann Diagn Pathol*. 2022;60:151983. doi: 10.1016/j.annpath.2022.151983.
12. Sabanoglu C, Inanc IH, Polat E, Peker SA. Long-Term Predictive Value of Cardiac Biomarkers in Patients with COVID-19 Infection. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022;26(17):6396-403. doi: 10.26355/eurrev_202209_29667.
13. di Candia AM, de Avila DX, Moreira GR, Villacorta H, Maisel AS. Growth Differentiation Factor-15, a Novel Systemic Biomarker of Oxidative Stress, Inflammation, and Cellular Aging: Potential Role in Cardiovascular Diseases. *Am Heart J Plus*. 2021;9:100046. doi: 10.1016/j.ahjo.2021.100046.
14. May BM, Pimentel M, Zimmerman LI, Rohde LE. GDF-15 as a Biomarker in Cardiovascular Disease. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(3):494-500. doi: 10.36660/abc.20200426.
15. Strieter RM, Kunkel SL, Showell HJ, Remick DG, Phan SH, Ward PA, et al. Endothelial Cell Gene Expression of a Neutrophil Chemotactic Factor by TNF- α , LPS, and IL-1 β . *Science*. 1989;243(4897):1467-9. doi: 10.1126/science.2648570.
16. Matsushima K, Oppenheim JJ. Interleukin 8 and MCAF: Novel Inflammatory Cytokines Inducible by IL 1 and TNF. *Cytokine*. 1989;1(1):2-13. doi: 10.1016/1043-4666(89)91043-0.
17. Shi Q, Le X, Wang B, Xiong Q, Abbruzzese JL, Xie K. Regulation of Interleukin-8 Expression by Cellular pH in Human Pancreatic Adenocarcinoma Cells. *J Interferon Cytokine Res*. 2000;20(11):1023-8. doi: 10.1089/10799900050198471.
18. Varadarajan V, Ambale-Venkatesh B, Hong SY, Habibi M, Ashikaga H, Wu CO, et al. Association of Longitudinal Changes in NT-proBNP with

- Changes in Left Atrial Volume and Function: MESA. *Am J Hypertens*. 2021;34(6):626-35. doi: 10.1093/ajh/hpab018.
19. ZeinElabdeen SC, Sherif A, Kandil NT, Altabib AMO, Abdelrashid MA. Left Atrial Longitudinal Strain Analysis in Long Covid-19 Syndrome. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2023;39(5):939-44. doi: 10.1007/s10554-023-02801-5.
20. Parodi JB, Indavere A, Jacob PB, Toledo GC, Micali RG, Waisman G, et al. Impact of COVID-19 Vaccination in Post-COVID Cardiac Complications. *Vaccine*. 2023;41(8):1524-8. doi: 10.1016/j.vaccine.2023.01.052.

*Material suplementar

Para informação adicional, por favor, clique aqui.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons