

Valor Prognóstico do Fator de Diferenciação de Crescimento 15 na Insuficiência Cardíaca: Uma Revisão Sistemática Com Metanálise

Prognostic Value of Growth Differentiation Factor-15 in Heart Failure: A Systematic Review with Meta-Analysis

Lorena dos Santos Marreto Rimolo¹  e **Humberto Villacorta¹** 

Programa de Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares, Universidade Federal Fluminense,¹ Niterói, RJ – Brasil

Resumo

Fundamento: O fator de diferenciação de crescimento 15 (GDF-15) emergiu como um biomarcador promissor na insuficiência cardíaca (IC), refletindo múltiplos mecanismos fisiopatológicos, incluindo inflamação, estresse oxidativo e remodelamento cardíaco. No entanto, as evidências sobre seu valor prognóstico permanecem inconsistentes.

Objetivo: Avaliar sistematicamente a associação entre os níveis circulantes de GDF-15 e desfechos clínicos adversos, incluindo mortalidade por todas as causas e hospitalização por IC.

Métodos: Foi realizada uma revisão sistemática em conformidade com as diretrizes *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses 2020*. As bases de dados PubMed, Embase, Cochrane Library e Web of Science foram pesquisadas até abril de 2025. Foram incluídos estudos que relataram níveis basais de GDF-15 e *hazard ratios* (HRs) ajustados para mortalidade e/ou hospitalização por IC. Os HRs agrupados foram calculados utilizando um modelo de efeitos aleatórios (método de DerSimonian e Laird). A heterogeneidade estatística foi avaliada pelo índice I^2 de Higgins, e o viés de publicação foi avaliado pelo teste de Egger.

Resultados: Sete estudos ($n = 10.578$ pacientes [idade média, 67 ± 11 anos; 58% do sexo masculino]) atenderam aos critérios de inclusão. Níveis elevados de GDF-15 estiveram significativamente associados ao aumento da mortalidade por todas as causas (HR agrupado, 2,72; IC95%, 1,55-4,17; $p < 0,001$; $I^2 = 49\%$) e da hospitalização por IC (HR, 2,43; IC95%, 1,79-3,30; $p < 0,001$). As análises de subgrupos demonstraram associações consistentes entre diferentes fenótipos de IC. A avaliação pelo gráfico de funil e o teste de Egger ($p = 0,12$) não demonstraram evidência de viés de publicação.

Conclusões: Níveis circulantes mais elevados de GDF-15 estão independentemente associados ao aumento dos riscos de mortalidade e hospitalização por IC. A incorporação do GDF-15 em modelos prognósticos multimarcadores pode melhorar a estratificação de risco e apoiar estratégias de manejo mais precoces e individualizadas na IC.

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca; Fator 15 de Diferenciação de Crescimento; Biomarcadores; Prognóstico.

Abstract

Background: Growth differentiation factor-15 (GDF-15) has emerged as a promising biomarker in heart failure (HF), reflecting multiple pathophysiological mechanisms, including inflammation, oxidative stress, and cardiac remodeling. However, evidence regarding its prognostic value remains inconsistent.

Objective: To systematically evaluate the association between circulating levels of GDF-15 and adverse clinical outcomes, including all-cause mortality and HF hospitalization.

Methods: A systematic review was conducted in accordance with Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses 2020 guidelines. PubMed, Embase, Cochrane Library, and Web of Science were searched through April 2025. Studies reporting baseline levels of GDF-15 and adjusted hazard ratios (HRs) for mortality and/or HF hospitalization were included. Pooled HRs were calculated using a random-effects model (DerSimonian and Laird method). Statistical heterogeneity was assessed using Higgins' I^2 statistic, and publication bias was evaluated using Egger's test.

Results: Seven studies ($n = 10,578$ patients [mean age, 67 ± 11 years; 58% male]) met the inclusion criteria. Increased levels of GDF-15 were significantly associated with increased all-cause mortality (pooled HR, 2.72; 95% CI, 1.55-4.17; $p < 0.001$; $I^2 = 49\%$) and HF hospitalization (HR, 2.43; 95% CI, 1.79-3.30; $p < 0.001$). Subgroup analyses demonstrated consistent associations across different HF phenotypes. Funnel plot assessment and Egger's test ($p = 0.12$) showed no evidence of publication bias.

Conclusions: Higher circulating levels of GDF-15 are independently associated with increased risks of mortality and HF hospitalization. Incorporating GDF-15 into multimarker prognostic models may improve risk stratification and support earlier, more individualized management strategies in HF.

Keywords: Heart Failure; Growth Differentiation Factor 15; Biomarkers; Prognosis.

Full texts in English – <https://www.abcmaging.org/>

Correspondência: Lorena dos Santos Marreto Rimolo •

Hospital Universitário Antonio Pedro – Rua Oliveira Botelho, 37. CEP 24033-900, Niterói, RJ – Brasil

E-mail: rimololorena@gmail.com

Artigo recebido em 04/11/2025, revisado em 27/03/2026, aceito em 19/04/2026

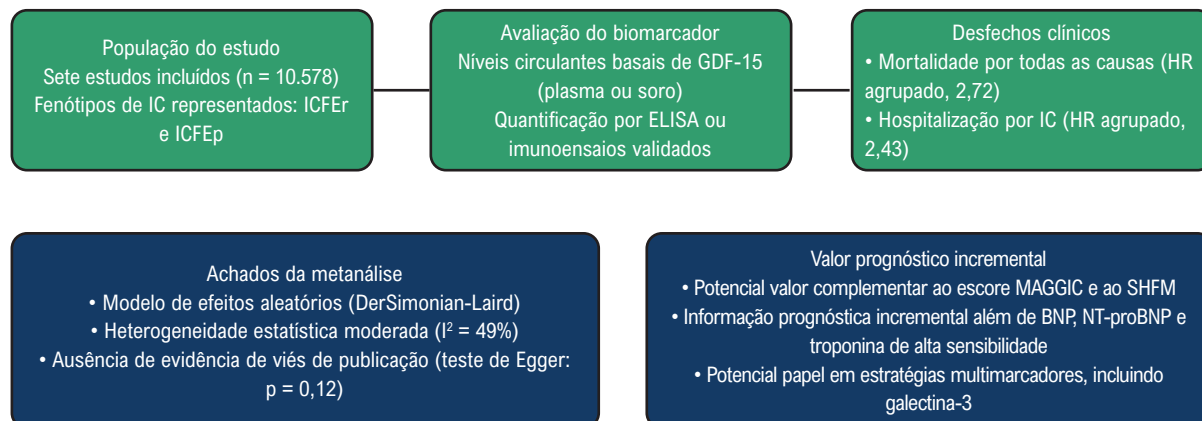
Editor responsável pela revisão: Germano Souza

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20260006>

Figura Central: Valor Prognóstico do Fator de Crescimento e Diferenciação-15 na Insuficiência Cardíaca: Uma Revisão Sistemática Com Metanálise



ABC Heart Failure & Cardiomyopathy



Estimativas agrupadas derivadas de análises ajustadas. As associações foram consistentes entre os diferentes fenótipos de IC.

ABC Heart Fail Cardiomyop. 2026; 6:e20260006

BNP: peptídeo natriurético tipo B; ELISA: ensaio de imunoabsorção enzimática; GDF-15: fator de crescimento e diferenciação-15; HR: hazard ratio; IC: insuficiência cardíaca; ICFeP: IC com fração de ejeção preservada; ICFeR: IC com fração de ejeção reduzida; MAGGIC: Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure; NT-proBNP: fragmento N-terminal do BNP; SHFM: Seattle Heart Failure Model.

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica complexa caracterizada pela incapacidade do coração de manter perfusão adequada para atender às demandas metabólicas do organismo. Apesar dos avanços terapêuticos substanciais, a IC continua sendo uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo, impondo uma carga considerável aos sistemas de saúde. A taxa de mortalidade em 5 anos entre pacientes com IC é comparável e, em alguns casos, superior à observada em diversas neoplasias malignas, destacando a necessidade urgente de aprimorar a avaliação prognóstica e otimizar estratégias de manejo individualizadas.

Os biomarcadores circulantes desempenham papel central no diagnóstico, na avaliação prognóstica e no monitoramento terapêutico da IC. Embora os peptídeos natriuréticos, como o peptídeo natriurético tipo B (BNP) e o fragmento N-terminal do BNP (NT-proBNP), estejam firmemente estabelecidos na prática clínica, seu desempenho diagnóstico e prognóstico pode ser reduzido em populações específicas, incluindo indivíduos com obesidade, idosos e pacientes com disfunção renal. Essas limitações têm impulsionado o interesse em novos biomarcadores capazes de fornecer informações prognósticas complementares ou incrementais.

O fator de crescimento e diferenciação-15 (GDF-15), uma citocina responsiva ao estresse pertencente à superfamília do fator de crescimento transformador- β (TGF- β), apresenta expressão aumentada em resposta à inflamação, ao estresse oxidativo e ao remodelamento miocárdico, mecanismos centrais na fisiopatologia da

IC. Evidências experimentais e clínicas têm demonstrado que níveis aumentados de GDF-15 estão associados a desfechos cardiovasculares adversos, incluindo aumento da mortalidade e hospitalização por IC.¹⁻⁴ No entanto, a magnitude e a consistência dessas associações variam entre os estudos, possivelmente em decorrência de diferenças nas populações estudadas, nas metodologias de dosagem e nas definições dos pontos de corte do biomarcador.

Diante da expansão do corpo de evidências, uma síntese quantitativa se faz necessária para definir de forma mais precisa o valor prognóstico do GDF-15 na IC e sua potencial contribuição para o aprimoramento dos modelos de estratificação de risco. Portanto, esta revisão sistemática teve como objetivo avaliar a associação entre os níveis circulantes de GDF-15 e desfechos clínicos maiores, especificamente mortalidade por todas as causas e hospitalização relacionada à IC, em pacientes adultos diagnosticados com IC.

Métodos

Delineamento e padrões de relato do estudo

Esta revisão sistemática e metanálise foi conduzida em conformidade com as diretrizes *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) 2020.⁵ O protocolo do estudo foi desenvolvido prospectivamente para avaliar a associação prognóstica entre os níveis circulantes de GDF-15 e desfechos clínicos adversos em pacientes com IC.

Estratégia de busca

Uma busca abrangente da literatura foi conduzida nas bases PubMed, Embase, Cochrane Library e Web of Science para identificar estudos publicados até abril de 2025, sem restrições de idioma. A estratégia de busca combinou vocabulário controlado e termos livres da seguinte forma: ("GDF-15" OR "Growth Differentiation Factor-15") AND ("heart failure") AND ("prognosis" OR "mortality" OR "hospitalization"). As listas de referências dos estudos elegíveis e de artigos de revisão relevantes também foram examinadas manualmente para identificar publicações adicionais potencialmente elegíveis.

Critérios de elegibilidade

Os estudos foram considerados elegíveis se atendessem a todos os critérios de inclusão predefinidos. Foram incluídos estudos de coorte prospectivos ou retrospectivos, bem como ensaios clínicos randomizados que relatassem a mensuração basal de GDF-15. A população do estudo foi composta por pacientes adultos (≥ 18 anos) com diagnóstico clínico ou ecocardiográfico de IC. Os estudos deveriam relatar níveis plasmáticos ou séricos de GDF-15 mensurados no momento basal por métodos analíticos validados e fornecer *hazard ratios* (HRs) com os respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%) para mortalidade por todas as causas e/ou hospitalização por IC. Além disso, os estudos deveriam apresentar duração mínima de seguimento de 6 meses e incluir análises ajustadas multivariáveis que considerassem covariáveis clínicas relevantes.

Os estudos foram excluídos caso: i) incluíssem populações pediátricas ou modelos experimentais em animais; ii) fossem revisões narrativas, editoriais, cartas ou relatos de caso; iii) não apresentassem informações suficientes para extração ou cálculo das estimativas de HR; ou iv) não relatassem análises ajustadas multivariáveis.

Seleção dos estudos

Dois autores independentes realizaram a triagem de títulos e resumos para elegibilidade. Posteriormente, os textos completos dos estudos potencialmente relevantes foram avaliados para inclusão final. As discordâncias foram resolvidas por consenso ou arbitragem de um terceiro autor. O processo de seleção dos artigos está resumido no fluxograma PRISMA (Figura 1).

Extração de dados

A extração dos dados foi realizada independentemente por dois revisores utilizando um formulário padronizado de coleta de dados. As variáveis extraídas incluíram autor e ano de publicação, delineamento do estudo, tamanho da amostra, características basais dos pacientes (incluindo idade, distribuição por sexo e fenótipo de IC), método de quantificação do GDF-15, duração do seguimento e desfechos clínicos, especificamente mortalidade por todas as causas e hospitalização por IC. Também foram coletados os HRs ajustados e seus respectivos IC 95%. Quando os estudos relataram múltiplos modelos ajustados multivariáveis, foram selecionadas para análise

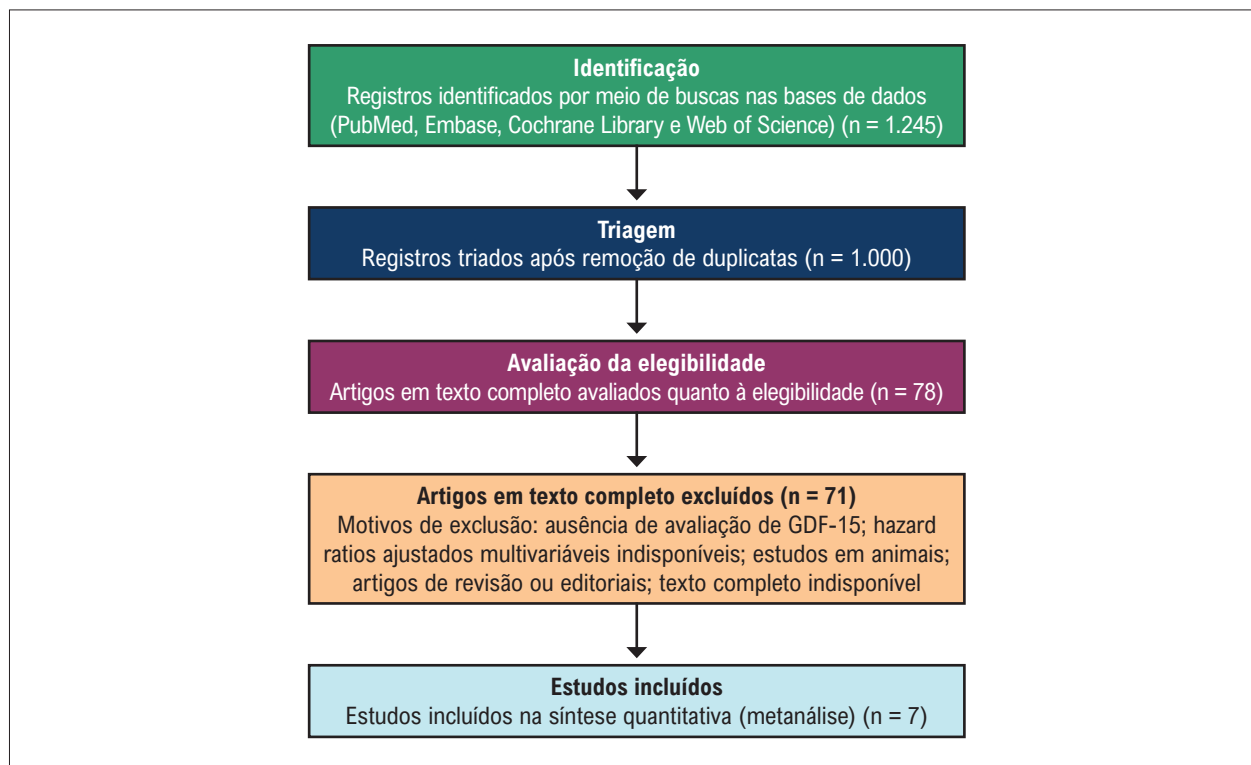


Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos estudos.

as estimativas derivadas do modelo com ajuste mais abrangente. Quaisquer discrepâncias entre os revisores foram resolvidas por consenso.

Avaliação da qualidade

A qualidade metodológica foi avaliada utilizando a *checklist STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology*. Os domínios avaliados incluíram transparência do delineamento do estudo, clareza dos critérios de elegibilidade, definição dos desfechos e adequação do ajuste para potenciais variáveis de confusão.

Análise estatística

As metanálises foram realizadas utilizando o RevMan versão 5.4 (Cochrane, Londres, Reino Unido). As estimativas ajustadas de HR foram agrupadas utilizando o modelo de efeitos aleatórios de DerSimonian e Laird, uma vez que heterogeneidade clínica e metodológica entre os estudos era esperada.

A heterogeneidade estatística foi quantificada utilizando o índice I^2 de Higgins, sendo valores $> 50\%$ considerados indicativos de heterogeneidade substancial. O viés de publicação foi avaliado por inspeção visual de gráficos de funil e pelo teste de regressão de Egger, sendo $p < 0,10$ considerado sugestivo de viés de publicação.

Análises de sensibilidade foram conduzidas para avaliar a robustez das estimativas agrupadas mediante exclusão de estudos com maior risco de viés ou estudos que utilizaram definições alternativas de pontos de corte para GDF-15. Todos os testes estatísticos foram bicaudais, e $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Considerações éticas

Esta metanálise foi baseada exclusivamente em estudos previamente publicados e não envolveu participação direta de pacientes nem coleta de dados em nível individual. Portanto, a aprovação pelo comitê de ética institucional não foi necessária.

Resultados

Seleção dos estudos

As buscas na literatura recuperaram um total de 1.245 registros. Após a remoção de duplicatas e a triagem de títulos e resumos, 78 artigos em texto completo foram avaliados quanto à elegibilidade. Após avaliação detalhada, sete estudos ($n = 10.578$ pacientes) que atenderam aos critérios de inclusão predefinidos foram incluídos na síntese quantitativa. O processo de seleção dos estudos é apresentado na Figura 1.

Características dos estudos

Os estudos incluídos foram publicados entre 2010 e 2025 e apresentaram duração média de seguimento de 3,2 anos. A idade média global dos participantes foi de 67 ± 11 anos, e 58% eram do sexo masculino. Todos os estudos mensuraram os níveis plasmáticos ou séricos basais de GDF-15 utilizando técnicas validadas de ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) ou imunoenaios comparáveis. Populações com IC

com fração de ejeção reduzida (ICFEr) e IC com fração de ejeção preservada (ICFEp) estiveram representadas entre os estudos incluídos.

Entre as coortes elegíveis, o estudo de Daniels et al.⁶ incluiu exclusivamente idosos provenientes de uma coorte comunitária, enquanto os estudos restantes incluíram populações adultas mais amplas, sem restrições de idade máxima. A Tabela 1 apresenta um resumo detalhado das características dos estudos, incluindo características populacionais, métodos utilizados para quantificação do GDF-15 e duração do seguimento.

Associação entre os níveis do fator de crescimento e diferenciação-15 e a mortalidade por todas as causas

A análise agrupada dos sete estudos incluídos demonstrou que níveis aumentados de GDF-15 estiveram significativamente associados ao aumento da mortalidade por todas as causas, com HR agrupado de 2,72 (IC 95%, 1,55-4,17; $p < 0,001$) (Figura 2). A heterogeneidade estatística foi moderada ($I^2 = 49\%$), indicando alguma variabilidade entre os estudos, embora a associação global tenha permanecido robusta. Esses achados sustentam o valor prognóstico independente do GDF-15 para predição de mortalidade em longo prazo em pacientes com IC.

Associação entre os níveis do fator de crescimento e diferenciação-15 e a hospitalização por insuficiência cardíaca

Quatro estudos relataram dados referentes à hospitalização relacionada à IC. A análise agrupada demonstrou que concentrações mais elevadas de GDF-15 estiveram significativamente associadas ao aumento do risco de hospitalização por IC (HR, 2,43; IC 95%, 1,79-3,30; $p < 0,001$) (Figura 3). A heterogeneidade estatística foi baixa, indicando forte consistência entre os estudos.

Análises de subgrupos

As análises de subgrupos demonstraram que a associação entre níveis aumentados de GDF-15 e desfechos clínicos adversos foi consistente entre diferentes fenótipos de IC, incluindo ICFEr (HR, 2,65; IC 95%, 2,10-3,34) e ICFEp (HR, 2,58; IC 95%, 2,01-3,30). Esses achados sugerem que o GDF-15 mantém relevância prognóstica independentemente da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e sustentam sua potencial utilidade como biomarcador amplamente aplicável em todo o espectro da IC.

Viés de publicação e análises de sensibilidade

A inspeção visual dos gráficos de funil não demonstrou evidência de assimetria substancial. O teste de regressão de Egger ($p = 0,12$) não indicou viés de publicação significativo, reforçando a confiabilidade das estimativas agrupadas. As análises de sensibilidade, com exclusão de estudos com maior risco de viés ou de estudos que utilizaram definições alternativas de pontos de corte para GDF-15, produziram resultados consistentes, fortalecendo ainda mais a robustez dos resultados da metanálise.

Tabela 1 – Principais características dos estudos incluídos na metanálise

ID do estudo	n	População do estudo	Método de quantificação do GDF-15	Duração média de seguimento	Desfechos avaliados
Bonaca et al. (2011)	3.501	SCA	ELISA	2 anos	Mortalidade por todas as causas; infarto do miocárdio recorrente
Anand et al. (2010)	1.734	IC crônica	ELISA	4 anos	Mortalidade por todas as causas; hospitalização por IC
Daniels et al. (2011)	1.391	Idosos com IC	ELISA	11 anos	Mortalidade por todas as causas
Lok et al. (2013)	209	IC avançada	ELISA	1 ano	Mortalidade por todas as causas; hospitalização por IC
Stahrenberg et al. (2010)	228	ICFEp	ELISA	2 anos	Mortalidade por todas as causas; hospitalização por IC
Wang et al. (2012)	3.428	Coorte comunitária	ELISA	7 anos	Mortalidade cardiovascular
de Ávila et al. (2024)	87	IC crônica (ICFEr, ICFEIr ou ICFEm)	ELISA	11 meses	Mortalidade cardiovascular; hospitalização por IC

ELISA: ensaio de imunoabsorção enzimática; GDF-15: fator de diferenciação de crescimento 15; IC: insuficiência cardíaca; ICFEm: IC com fração de ejeção melhorada; ICFEIr: IC com fração de ejeção levemente reduzida; ICFEp: IC com fração de ejeção preservada; ICFEr: IC com fração de ejeção reduzida; SCA: síndrome coronariana aguda.

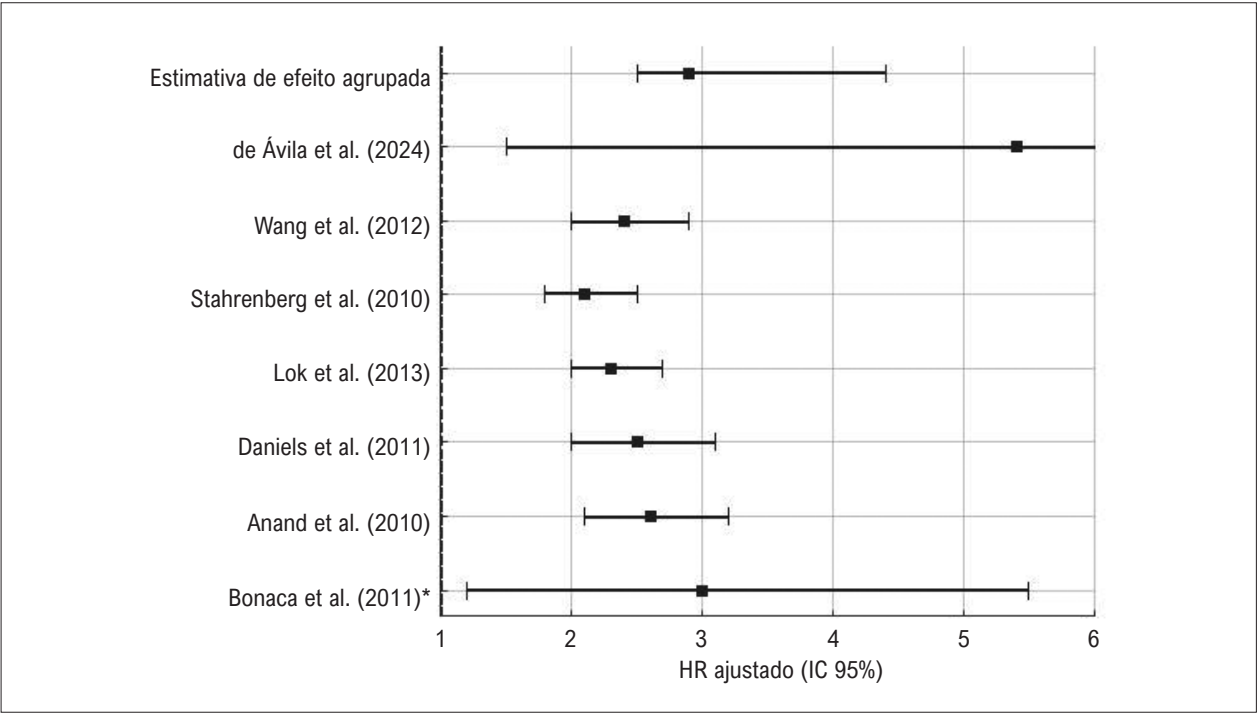


Figura 2 – Associação entre os níveis do fator de crescimento e diferenciação-15 e o risco de mortalidade por todas as causas em pacientes com insuficiência cardíaca. HR: hazard ratio; IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

Discussão

Esta metanálise, integrando dados de sete estudos envolvendo 10.578 pacientes com IC, demonstrou que níveis plasmáticos aumentados de GDF-15 estão

independentemente associados ao aumento dos riscos de mortalidade por todas as causas e hospitalização relacionada à IC. Esses achados fortalecem o papel do GDF-15 como biomarcador prognóstico capaz de aprimorar a estratificação

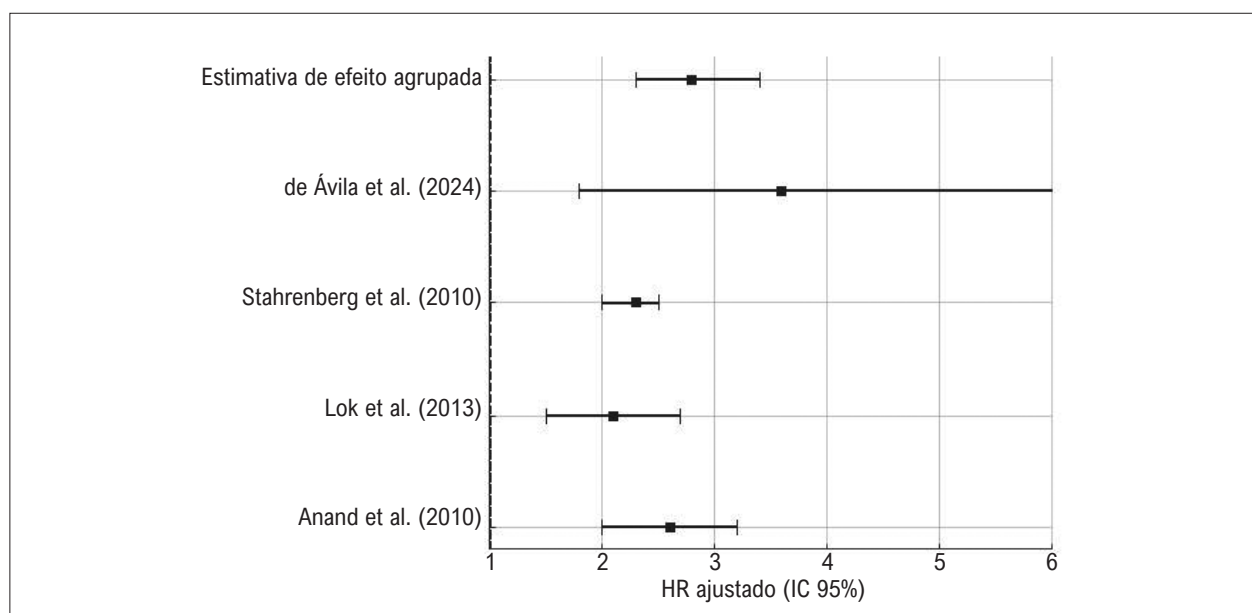


Figura 3 – Associação entre os níveis do fator de crescimento e diferenciação-15 e o risco de hospitalização por insuficiência cardíaca. HR: hazard ratio; IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

de risco para além dos marcadores convencionais, como os peptídeos natriuréticos. A Figura Central resume os principais achados desta metanálise, demonstrando a associação entre níveis aumentados de GDF-15 e maiores riscos de mortalidade e hospitalização por IC.

Interpretação fisiopatológica e clínica

O GDF-15 é uma citocina pleiotrópica pertencente à superfamília TGF- β , cuja expressão é induzida por estresse miocárdico, inflamação, dano oxidativo e ativação neuro-hormonal, mecanismos centrais envolvidos na progressão da IC.⁷ Diferentemente do BNP e do NT-proBNP, que refletem predominantemente estresse hemodinâmico, o GDF-15 integra vias relacionadas ao metabolismo, inflamação e remodelamento estrutural, potencialmente fornecendo uma representação mais ampla da gravidade da doença e da carga sistêmica.

Na presente análise, a magnitude da associação observada (HR 2,72 para mortalidade) destaca a relevância clínica do GDF-15 como preditor independente de desfechos adversos. É importante destacar que essa associação permaneceu consistente entre diferentes fenótipos de IC, incluindo ICFer e ICFep, sustentando a ampla aplicabilidade prognóstica desse biomarcador.

Comparação com evidências prévias

Os achados do presente estudo são consistentes com os relatados por Wollert et al.,² que demonstraram pela primeira vez que o GDF-15 era um forte preditor independente de mortalidade cardiovascular e hospitalização por IC, mesmo após ajuste para biomarcadores estabelecidos e variáveis clínicas. De maneira semelhante, Daniels et al.⁶ avaliaram uma coorte comunitária composta por idosos (idade média de

70 anos) e relataram que o GDF-15 apresentou a associação mais forte com mortalidade por todas as causas, superando NT-proBNP e troponina I. Esses achados sugerem que o GDF-15 pode captar processos biológicos relacionados ao envelhecimento não completamente refletidos pelos biomarcadores tradicionais, potencialmente explicando seu forte desempenho prognóstico em populações idosas.

Mais recentemente, Ávila et al.⁸ forneceram evidências prospectivas em pacientes com IC crônica estável, demonstrando que níveis aumentados de GDF-15 permaneceram independentemente associados à morte cardiovascular e hospitalização, mesmo após ajuste para NT-proBNP e o escore *Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure* (MAGGIC). Essas observações reforçam a capacidade do GDF-15 de complementar ferramentas prognósticas estabelecidas e melhorar a identificação de pacientes com maior risco de desfechos clínicos adversos.

Integração em modelos prognósticos

A incorporação do GDF-15 em ferramentas multivariáveis de predição de risco, como o escore MAGGIC⁹ e o *Seattle Heart Failure Model* (SHFM),¹⁰ pode melhorar a discriminação prognóstica e apoiar estratégias de manejo mais individualizadas. Esses modelos atualmente dependem principalmente de variáveis clínicas e laboratoriais, incluindo FEVE, função renal, classe funcional da *New York Heart Association* e peptídeos natriuréticos. Ao refletir vias biológicas que se estendem além do estresse hemodinâmico, particularmente inflamação e remodelamento tecidual, o GDF-15 pode fornecer informação prognóstica incremental e identificar risco residual mesmo em pacientes recebendo terapia otimizada.¹¹

Evidências emergentes sustentam ainda a integração do GDF-15 em abordagens multimarcadores em conjunto com

peptídeos natriuréticos, troponinas cardíacas de alta sensibilidade e galectina-3 para melhorar a granularidade da estratificação de risco e otimizar estratégias de seguimento e tomada de decisão terapêutica. Além disso, estudos recentes demonstraram que o GDF-15 mantém valor prognóstico independente em todo o espectro da FEVE e pode aprimorar o desempenho preditivo de modelos estabelecidos, como o escore MAGGIC.¹²⁻¹⁵

De forma relevante, essa importância prognóstica também parece aplicável a pacientes com ICfEp, nos quais níveis circulantes mais elevados de GDF-15 predisseram independentemente mortalidade e hospitalização por IC após ajuste para covariáveis clínicas, reforçando seu valor para além de biomarcadores convencionais relacionados à congestão e ao estresse hemodinâmico.¹⁶

Heterogeneidade e considerações metodológicas

A heterogeneidade moderada observada entre os estudos ($I^2 = 49\%$) provavelmente reflete diferenças nas metodologias analíticas, nas definições de pontos de corte e nas características basais das populações, incluindo a carga de comorbidades como disfunção renal e diabetes mellitus. Ainda assim, as análises de sensibilidade confirmaram a estabilidade das estimativas agrupadas, indicando que tais variações não influenciaram materialmente os achados globais.

Uma limitação adicional é a ausência de pontos de corte clínicos padronizados para interpretação do GDF-15. A maioria dos estudos incluídos utilizou abordagens de estratificação baseadas em mediana ou quartis, destacando a necessidade de valores de corte universalmente aceitos para facilitar a implementação clínica. Além disso, a disponibilidade limitada de medidas seriadas do biomarcador restringiu a avaliação das mudanças temporais nos níveis de GDF-15 e sua potencial utilidade no monitoramento da resposta terapêutica.

Implicações clínicas

Do ponto de vista clínico, esses achados sustentam o uso do GDF-15 como biomarcador complementar para avaliação prognóstica na IC. A incorporação do GDF-15 em estratégias multimarcadores pode melhorar a estratificação de risco, orientar a intensidade do seguimento e ajudar a identificar pacientes que podem se beneficiar de terapias avançadas ou vigilância clínica mais próxima. Além disso, ao refletir estresse biológico e remodelamento miocárdico, o GDF-15 pode representar um alvo terapêutico promissor para futuras pesquisas translacionais.

Conclusão

Esta revisão sistemática e metanálise fornecem evidências robustas que sustentam o GDF-15 como biomarcador prognóstico independente em pacientes com IC. Níveis circulantes aumentados de GDF-15 estiveram consistentemente associados ao aumento dos riscos de mortalidade por todas as causas e hospitalização por IC em diferentes fenótipos de fração de ejeção e contextos clínicos. Esses achados reforçam a relevância biológica e clínica do GDF-15 como biomarcador que integra inflamação, estresse oxidativo e remodelamento miocárdico, oferecendo uma

avaliação mais ampla da carga da doença para além dos indicadores hemodinâmicos convencionais.

A incorporação do GDF-15 em modelos prognósticos multimarcadores, como o escore MAGGIC e o SHFM, pode melhorar a precisão da estratificação de risco e apoiar uma abordagem mais personalizada para o manejo da IC. Essa integração pode facilitar a identificação de pacientes com risco residual apesar da terapia médica orientada por diretrizes, potencialmente contribuindo para intensificação terapêutica e vigilância clínica mais próxima.

Estudos futuros devem ter como objetivo: i) estabelecer pontos de corte clínicos padronizados para o GDF-15; ii) avaliar a relevância prognóstica das mudanças longitudinais nos níveis de GDF-15; iii) determinar seu valor preditivo incremental em conjunto com biomarcadores estabelecidos; e iv) explorar seu potencial papel como alvo terapêutico na progressão da IC.

De modo geral, o GDF-15 emerge como um biomarcador promissor para avaliação prognóstica abrangente na IC, conectando mecanismos fisiopatológicos moleculares e tomada de decisão clínica individualizada.

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados e Análise e interpretação dos dados: Rimolo LSM, Villacorta H; Análise estatística e Redação do manuscrito: Rimolo LSM; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Villacorta H.

Potencial Conflito de Interesse

O Dr. Humberto Villacorta declara receber honorários como palestrante e apoio para pesquisa da Roche Diagnostics. A Dra. Lorena dos Santos Marreto Rimolo declara não possuir conflitos de interesse relacionados a este artigo.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

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

Aprovação Ética e Consentimento Informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Disponibilidade de Dados

Todo o conjunto de dados que dá suporte aos resultados deste estudo está disponível mediante solicitação ao autor correspondente.

Uso de Inteligência Artificial

Os autores não utilizaram ferramentas de inteligência artificial no desenvolvimento deste trabalho.

Referências

1. Bonaca MP, Morrow DA, Braunwald E, Cannon CP, Jiang S, Breher S, et al. Growth Differentiation Factor-15 and Risk of Recurrent Events in Patients Stabilized after Acute Coronary Syndrome: Observations from PROVE IT-TIMI 22. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(1):203-10. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.213512.
2. Wollert KC, Kempf T, Wallentin L. Growth Differentiation Factor 15 as a Biomarker in Cardiovascular Disease. *Clin Chem*. 2017;63(1):140-51. doi: 10.1373/clinchem.2016.255174.
3. Anand IS, Kempf T, Rector TS, Tapken H, Allhoff T, Jantzen F, et al. Serial Measurement of Growth-Differentiation Factor-15 in Heart Failure: Relation to Disease Severity and Prognosis in the Valsartan Heart Failure Trial. *Circulation*. 2010;122(14):1387-95. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.928846.
4. Xu J, Kimball TR, Lorenz JN, Brown DA, Bauskin AR, Klevitsky R, et al. GDF15/MIC-1 Functions as a Protective and Antihypertrophic Factor Released from the Myocardium in Association with SMAD Protein Activation. *Circ Res*. 2006;98(3):342-50. doi: 10.1161/01.RES.0000202804.84885.d0.
5. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 Statement: An Updated Guideline for Reporting Systematic Reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
6. Daniels LB, Clopton P, Laughlin GA, Maisel AS, Barrett-Connor E. Growth-Differentiation Factor-15 is a Robust, Independent Predictor of 11-Year Mortality Risk in Community-Dwelling Older Adults: The Rancho Bernardo Study. *Circulation*. 2011;123(19):2101-10. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.979740.
7. Kempf T, Eden M, Strelau J, Naguib M, Willenbockel C, Tongers J, et al. The Transforming Growth Factor-Beta Superfamily Member Growth-Differentiation Factor-15 Protects the Heart from Ischemia/Reperfusion Injury. *Circ Res*. 2006;98(3):351-60. doi: 10.1161/01.RES.0000202805.73038.48.
8. Ávila DX, Candia AMD, Moreira GR, Scaramussa VD, Lopes RD, Villacorta H. Growth Differentiation Factor-15 and Clinical Outcomes in Patients with Chronic Heart Failure. *J Card Fail*. 2024;30(5):734-6. doi: 10.1016/j.cardfail.2024.02.026.
9. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, Maggioni A, Køber L, Squire IB, et al. Predicting Survival in Heart Failure: A Risk Score Based on 39 372 Patients from 30 Studies. *Eur Heart J*. 2013;34(19):1404-13. doi: 10.1093/eurheartj/ehs337.
10. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB, et al. The Seattle Heart Failure Model: Prediction of Survival in Heart Failure. *Circulation*. 2006;113(11):1424-33. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.584102.
11. Lok DJ, Klip IT, Lok SI, de la Porte PWBA, Badings E, van Wijngaarden J, et al. Incremental Prognostic Power of Novel Biomarkers (Growth-Differentiation Factor-15, High-Sensitivity C-Reactive Protein, Galectin-3, and High-Sensitivity Troponin-T) in Patients with Advanced Chronic Heart Failure. *Am J Cardiol*. 2013;112(6):831-7. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.05.013.
12. Wang TJ, Wollert KC, Larson MG, Coglianese E, McCabe EL, Cheng S, et al. Prognostic Utility of Novel Biomarkers of Cardiovascular Stress: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2012;126(13):1596-604. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.129437.
13. Imran TF, Shin HJ, Mathenge N, Wang F, Kim B, Joseph J, et al. Meta-Analysis of the Usefulness of Plasma Galectin-3 to Predict the Risk of Mortality in Patients with Heart Failure and in the General Population. *Am J Cardiol*. 2017;119(1):57-64. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.09.019.
14. Ferreira JP, Packer M, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Januzzi JL, et al. Growth Differentiation Factor-15 and the Effect of Empagliflozin in Heart Failure: Findings from the EMPEROR Program. *Eur J Heart Fail*. 2024;26(1):155-64. doi: 10.1002/ehf.3078.
15. Lyu L, Xu J, Xu C, Xiao H, Liu Z, He Y, et al. Prognostic Value of Growth Differentiation Factor-15 in Heart Failure among Whole Ejection Fraction Phenotypes. *ESC Heart Fail*. 2024;11(4):2295-304. doi: 10.1002/ehf2.14807.
16. Stahrenberg R, Edelmann F, Mende M, Kockskämper A, Dungen HD, Lüers C, et al. The Novel Biomarker Growth Differentiation Factor 15 in Heart Failure with Normal Ejection Fraction. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(12):1309-16. doi: 10.1093/eurjhf/hfq151.



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