



Biomarcadores na cardiomiopatia chagásica como preditores diagnóstico, risco e prognóstico: atualizações e associações

Biomarkers in Chagas cardiomyopathy as diagnostic, risk and prognostic predictors: updates and associations

Guilherme Moreira Pimenta¹
Ludmilla Louise Cerqueira Maia Prates²
Diego Patrick Soares Lopes³
Hector Gustavo Arango⁴
Sérgio Avelino Mota Nobre⁵
Mariléia Chaves Andrade⁶

RESUMO

Objetivo: relatar os diversos biomarcadores descritos para a cardiomiopatia chagásica, descrevendo o significado clínico e fisiopatológico em diferentes contextos, isolados ou combinados, diagnóstico, prognóstico, risco e desfecho. **Método:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura com busca de artigos na base de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), consultada por meio das bases Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e *PubMed*, utilizando os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e *Medical*

¹ Mestre em Biotecnologia. Universidade Estadual de Montes Claros (UNIMONTES). Doutorando em Ciências da Saúde. Universidade Estadual de Montes Claros (UNIMONTES). Montes Claros - MG - Brasil. guilherme.mn.bio@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0003-1555-8130>.

² Mestre em Ciências da Saúde. Universidade Estadual de Montes Claros (UNIMONTES). Doutoranda em Ciências da Saúde. Universidade Estadual de Montes Claros (UNIMONTES). Montes Claros - MG - Brasil. lud.c.m.prates@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-4397-2403>.

³ Mestre em Fisiologia Humana. Universidade Federal da Bahia (UFBA). Doutorando em Ciências da Saúde. Universidade Estadual de Montes Claros (UNIMONTES). Montes Claros - MG - Brasil. diegopatrick@ymail.com. <https://orcid.org/0000-0002-9211-5758>.

⁴ Doutor em Ciências da Engenharia. Universidade Federal de Itajubá (UNIFEI). Itajubá – MG – Brasil. Professor da Faculdade de Ciências Sociais Aplicadas do Sul de Minas (FACESM). Itajubá – MG – Brasil. quantahpda@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0001-6136-7760>.

⁵ Doutor em Fitopatologia. Universidade Federal de Viçosa (UFV). Viçosa – MG – Brasil. Professor do Departamento Geral de Biologia, Universidade Estadual de Montes Claros (UNIMONTES). Montes Claros - MG - Brasil. sergio.nobre@unimontes.br. <https://orcid.org/0000-0002-5507-0677>.

⁶ Doutora em Imunologia. Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Belo Horizonte – MG – Brasil. Professora do Departamento de Fisiopatologia da Universidade Estadual de Montes Claros (UNIMONTES). Montes Claros - MG - Brasil. andrade.marileia@gmail.com <https://orcid.org/0000-0002-4496-7331>.

Recebido em

07-02-2022

Aceito em

07-07-2022

Publicado em

31-01-2023

Subject Headings (MeSH), Chagas cardiomyopathy, Biomarkers, Risk, com recorte temporal de janeiro de 2012 a dezembro de 2021. Foi elaborado um fluxograma com as etapas de identificação, seleção e inclusão dos estudos, e construídos dois quadros para permitir a visualização da estrutura e organização do conteúdo. **Resultados:** 46 estudos localizados na base MEDLINE, observando-se os critérios do método PRISMA, resultou em 11 artigos incluídos na revisão, em sua maioria estudos de coorte. **Considerações finais:** Os biomarcadores BNP, NT-proBNP, Troponina, CKMB, com evidências relacionadas à gravidade e risco na cardiomiopatia chagásica, já conhecidos, apresentaram associações consistentes. MMP-2, MMP-9, TIMP-1 e TIMP-2, TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10, mostraram associações significativas. Galectina-3, vimentina, 8-OHdG, coceptina, endostatina, hnRNPA1, DHEA-S, cistatina C, igualmente, com associações significativas e com perspectivas para novos estudos.

Palavras-chave: Cardiomiopatia chagásica; Biomarcadores; Risco.

ABSTRACT

Objective: to report the various biomarkers described for Chagas cardiomyopathy, describing the clinical and pathophysiological significance in different contexts, isolated or combined, diagnosis, prognosis, risk and outcome. **Method:** This is an integrative literature review with a search for articles in the Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) database, consulted through the Virtual Health Library (BVS) and PubMed databases, using the Health Sciences Descriptors (DeCS) and Medical Subject Headings (MeSH), Chagas cardiomyopathy, Biomarkers, Risk, with a time frame from January 2012 to December 2021. A flowchart was prepared with the stages of identification, selection and inclusion of studies, and two tables were constructed to allow visualization of the structure and organization of the content. **Results:** 46 studies located in the MEDLINE database, observing the criteria of the PRISMA method, resulted in 11 articles included in the review, mostly cohort studies. **Final considerations:** The biomarkers BNP, NT-proBNP, Troponin, CKMB, with evidence related to severity and risk in Chagas cardiomyopathy, already known, showed consistent associations. MMP-2, MMP-9, TIMP-1 and TIMP-2, TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10,

showed significant associations. Galectin-3, vimentin, 8-OHdG, copeptin, endostatin, hnRNPA1, DHEA-S, cystatin C, also with significant associations and with prospects for further studies.

Keywords: Chagas cardiomyopathy; Biomarkers; Risk.

INTRODUÇÃO

A doença de Chagas ou tripanossomíase americana é causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*¹. Considerada uma doença tropical negligenciada é endêmica na América Latina, e em decorrência do aumento do fluxo migratório, passou a ser considerada uma ameaça à saúde pública mundial². Entre 6 e 8 milhões de pessoas estão infectadas pelo *Trypanosoma cruzi* e outros 70 milhões em risco iminente de infecção³. A doença de chagas apresenta duas fases: aguda e crônica; a fase crônica está mais comumente associada ao acometimento miocárdico, conhecido como cardiomiopatia chagásica crônica, que resulta no aumento da incapacidade, onerando o sistema de saúde^{4,5}

A fase aguda compreende as primeiras semanas ou meses após a infecção, a doença é por muitas vezes subclínica e não sendo diagnosticada, com pacientes assintomáticos ou apresentando sintomas inespecíficos como febre, mal-estar, hepatoesplenomegalia, edema cutâneo (chagoma, nódulo inflamatório no local da picada do triatomíneo) e edema unilateral ou bilateral da pálpebra (denominado sinal de Romana, uma resposta de sensibilização à picada do triatomíneo). Com tudo, o envolvimento cardíaco também pode ocorrer o que geralmente é indicativo de pior prognóstico⁶. A fase crônica apresenta duas formas: indeterminada e determinada. A forma indeterminada acontece após a fase aguda podendo perdurar por décadas ou por toda a vida, sem sintomas. A forma indeterminada pode progredir para a forma determinada, com o desenvolvimento de cardiomiopatia, doença digestiva ou doença cardiodigestiva⁷. Apesar da maioria dos indivíduos infectados permanecerem assintomáticos, há estimativa de que um terço dos infectados pelo *Trypanosoma cruzi* evoluirá para cardiomiopatia chagásica décadas após a infecção inicial⁸.

A cardiomiopatia chagásica possui um vasto espectro de manifestações clínicas, inclui anormalidades no eletrocardiograma no curso inicial da doença, com potencial de progressão

ao longo do tempo para a cardiomiopatia dilatada com insuficiência cardíaca, arritmias ventriculares, defeitos na condução, tromboembolismo e morte súbita cardíaca⁹. A cardiomiopatia chagásica é relacionada como uma das principais causas de mortes decorrentes de doenças cardiovasculares nas áreas endêmicas,^{10,11} estima-se que aproximadamente 12.000 mortes ocorram por ano em todo o mundo¹². É também apontada como causa substancial de incapacidade, contribuindo proporcionalmente para a perda de anos de vida em relação ao total de anos de vida ajustados pela incapacidade¹³.

Na fase indeterminada, a infestação é somente diagnosticada através de testes parasitológicos ou sorológicos, por não existir evidência de dano orgânico. O envolvimento cardíaco subclínico pode ser verificado em alguns pacientes por meio de exames complementares¹⁴. A indefinição da fisiopatologia é um dificultador para o diagnóstico e, conseqüentemente, a adoção de tratamento precoce para os pacientes com cardiomiopatia chagásica¹⁵. Além desses fatores, e a mortalidade por cardiomiopatia chagásica está fortemente relacionada ao grande envolvimento do órgão¹⁶, torna-se necessário e importante a identificação de marcadores prognósticos relacionados à pior evolução¹⁷. A predição dos fatores relacionados à progressão da doença constitui um desafio. Existe a necessidade de biomarcadores que agreguem valores adicionais aos métodos convencionais, auxiliando no diagnóstico e prognóstico de pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia chagásica¹⁸.

Na literatura existem diversas definições para os biomarcadores, contudo, existem sobreposições consideráveis entre as mesmas. Um biomarcador pode ser definido como sendo “uma característica que é objetivamente medida e avaliada como um indicador de processos biológicos normais, processos patogênicos ou respostas farmacológicas a uma intervenção terapêutica”¹⁹. É também compreendido como uma substância, enzima, hormônio, estrutura ou processo que possibilita a mensuração e avaliação de processos biológicos, informando valor clínico dentro dos parâmetros estabelecidos como normais ou patológicos²⁰.

Os biomarcadores são classificados em quatro tipos: biomarcadores diagnósticos são usados na detecção precoce da doença; biomarcadores prognósticos utilizados na estimativa do provável curso da doença; biomarcadores preditivos são usados para prever a resposta do paciente a uma determinada intervenção; biomarcadores terapêuticos auxiliam na identificação de novos alvos terapêuticos²¹.

Como características um biomarcador deve apresentar e obedecer a um conjunto de critérios para justificar sua utilidade clínica: (1) ser preciso, reprodutível, de fácil obtenção e baixo custo; (2) agregar valor em relação às medidas existentes; (3) deve auxiliar na tomada de decisões clínicas²².

Diante do exposto, levantou-se o seguinte problema de pesquisa: “Quais os biomarcadores relacionados à cardiomiopatia chagásica descritos na literatura, sua dinâmica e significados?” O objetivo da presente revisão foi relatar os diversos biomarcadores descritos para a cardiomiopatia chagásica, descrevendo o significado clínico e fisiopatológico em diferentes contextos: isolados ou combinados, diagnóstico, prognóstico, risco, desfecho, validação e limitações, sintetizando e integrando as principais evidências científicas disponíveis na literatura.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, observando-se os seguintes passos da revisão integrativa: 1) Identificação da questão de pesquisa; 2) Busca na literatura científica (estabelecidos critérios de inclusão e exclusão para os estudos encontrados, busca nas bases de dados e seleção dos estudos); 3) Categorização dos resultados encontrados; 4) Avaliação dos estudos selecionados; 5) Análise, interpretação e discussão dos resultados; 6) Sintetização das informações e produção de conhecimento²³. Para o desenvolvimento e a construção do trabalho de revisão, foram adotados os critérios da metodologia PRISMA.

A busca foi realizada na base de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), consultada por meio das bases: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e *PubMed* (*National Library of Medicine* - NLM). Os descritores foram selecionados a partir dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Headings* (MeSH) em inglês, “Chagas cardiomyopathy”, “Biomarkers”, “Risk”. Os descritores foram pareados utilizando-se o operador booleano “AND” para definir relações entre os termos na pesquisa.

Foram observados para inclusão e a seleção dos estudos, os seguintes critérios: trabalhos publicados em todo o mundo, entre janeiro de 2012 e dezembro de 2021, no idioma inglês e que estivessem disponíveis na íntegra.

Para exclusão dos estudos foram adotados os seguintes critérios: capítulos de livros, editoriais e demais formatos de textos por não serem submetidos à avaliação por pares, como são os artigos científicos. Foram excluídos também, artigos não disponíveis integralmente, estudos em animais, duplicados, revisões de literatura, monografias, dissertações e teses.

O levantamento dos dados bibliográficos, inclusão, exclusão e seleção dos estudos foram realizados em três etapas por dois autores/pesquisadores, de forma independente e seguindo os critérios estabelecidos. Foi utilizado como suporte da revisão o *software* RAYYAN²⁴ para importação, integralização e seleção dos estudos. A primeira etapa de seleção dos estudos compreendeu a leitura e a análise dos títulos e resumos de todos os artigos identificados. Na sequência da triagem inicial, a segunda etapa, consistiu em leitura na íntegra dos artigos selecionados, permitindo a identificação e exclusão de estudos que não atendessem ao escopo da revisão. Na terceira etapa, foram sintetizadas as principais informações dos artigos selecionados e criado um arquivo pelo *software* RAYYAN para orientar nas análises descritivas e críticas dos artigos selecionados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Através do levantamento bibliográfico foram localizados 46 estudos na base de dados MEDLINE, que depois de submetidos à filtragem pelos critérios de inclusão e exclusão, resultou em 11 artigos que foram incluídos na revisão, em sua maioria estudos de coorte: coorte 2; coorte prospectivo 4; coorte longitudinal/estudo transversal 1; e estudo transversal 4.

Dos 46 estudos identificados pelo levantamento bibliográfico, 22 foram excluídos após leitura dos títulos e dos resumos, (dezoito duplicados, três estudos de revisão e um estudo em animais), e 24 estudos foram incluídos para leitura do texto na íntegra, dos quais, 13 foram excluídos após leitura, seguindo os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos (seis por conteúdo com informações repetidas e sete com informações diferentes do escopo). Os 11 artigos resultantes das etapas de seleção e de elegibilidade foram incluídos e compuseram o corpus de análise da revisão.

Todos os 11 artigos encontravam-se acessíveis em revistas indexadas na base de dados MEDLINE, demonstrando sua relevância internacional em publicações na área da saúde. Foi elaborado um fluxograma com as etapas de identificação, triagem, elegibilidade, seleção e

inclusão dos estudos, e também foram construídos dois quadros com a caracterização dos estudos permitindo a visualização da estrutura e organização do conteúdo.

A Figura 1 apresenta o fluxograma com as etapas de identificação, triagem, elegibilidade, seleção e inclusão dos estudos. Os Quadros 1 e 2 apresentam informações relativas aos 11 artigos que compõem a amostra final selecionada para a presente revisão.

FIGURA 1 – Fluxograma com as etapas de identificação, triagem, elegibilidade, seleção e inclusão dos estudos.

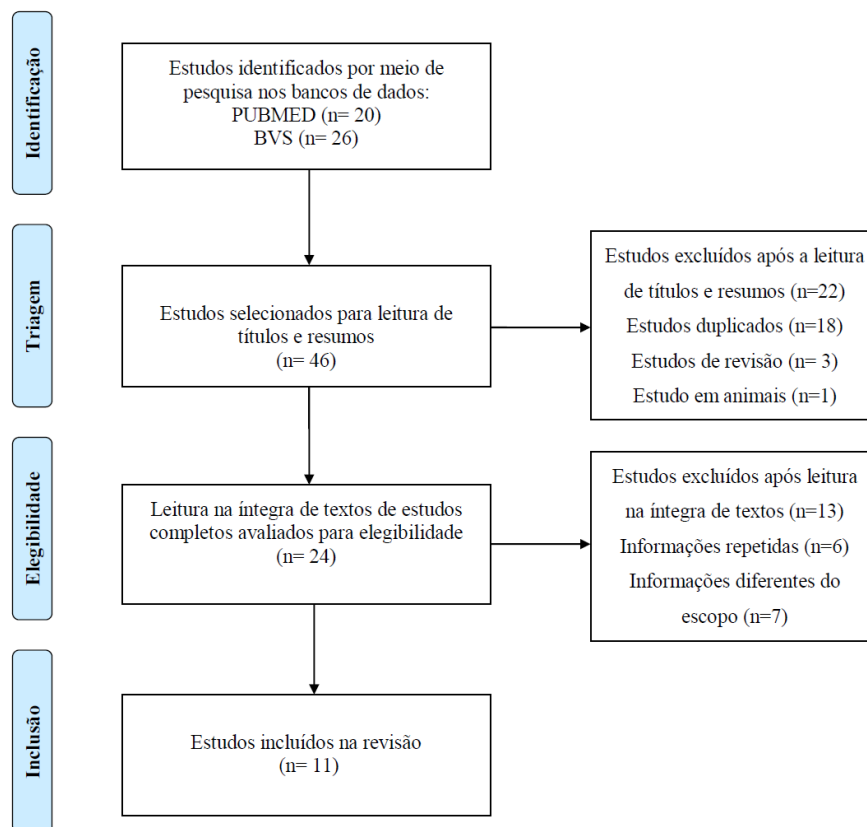


FIGURA 1 – Fluxograma elaborado com base no método PRISMA.

Quadro 1- Caracterização dos estudos a partir dos seguintes tópicos: número, autores, título, revista, base de dados/ ano de publicação e procedência

Nº	Autores	Título	Revista	Base/ano de publicação	País de afiliação
I	Pereira-Barretto, Antônio Carlos <i>et al.</i>	Role of BNP levels on the prognosis of decompensated advanced heart failure	Arquivos brasileiros de cardiologia	MEDLINE/2013	Brasil
II	Okamoto, Emi E. <i>et al</i>	Biomarkers in <i>Trypanosoma cruzi</i> -infected and uninfected individuals with varying severity of cardiomyopathy in Santa Cruz, Bolivia	PLoS neglected tropical diseases	MEDLINE/2014	Bolívia
III	Sherbuk, Jacqueline E. <i>et al</i>	Biomarkers and mortality in severe Chagas cardiomyopathy	Global heart	MEDLINE/2015	Bolívia
IV	Echeverría, Luis. E. <i>et al</i>	Profiles of cardiovascular biomarkers according to severity stages of Chagas cardiomyopathy	International Journal of Cardiology	MEDLINE/2016	Colômbia
V	Di Lorenzo Oliveira, Claudia <i>et al</i>	Risk Score for Predicting 2-Year Mortality in Patients With Chagas Cardiomyopathy From Endemic Areas: SaMi-Trop Cohort Study	Journal of the American Heart Association	MEDLINE/2020	Brasil
VI	Echeverría, Luis. E. <i>et al</i>	Circulating <i>Trypanosoma cruzi</i> load and major cardiovascular outcomes in patients with chronic Chagas cardiomyopathy: a prospective cohort study	Tropical Medicine & International Health	MEDLINE/2020	Colômbia

VII	Fernandes, Fábio <i>et al</i>	Galectin-3 Associated with Severe Forms and Long-term Mortality in Patients with Chagas Disease	Arquivos brasileiros de cardiologia	MEDLINE/2021	Brasil
VIII	Choudhuri, Subhadip <i>et al</i>	Prognostic Performance of Peripheral Blood Biomarkers in Identifying Seropositive Individuals at Risk of Developing Clinically Symptomatic Chagas Cardiomyopathy	Microbiology spectrum	MEDLINE/2021	Argentina
IX	Echeverría, Luis. E. <i>et al</i>	Cardiovascular biomarkers as predictors of adverse outcomes in chronic Chagas cardiomyopathy	PloS one	MEDLINE/2021	Colômbia
X	Rojas, Lyda Z. <i>et al</i>	Circulating DHEA-S levels and major cardiovascular outcomes in chronic Chagas cardiomyopathy: A prospective cohort study	International Journal of Cardiology	MEDLINE/2021	Colômbia
XI	Echeverría, Luis. E. <i>et al</i>	Cardiovascular Biomarkers and Diastolic Dysfunction in Patients With Chronic Chagas Cardiomyopathy	Frontiers in cardiovascular medicine	MEDLINE/2021	Colômbia

Quadro 2- Caracterização dos estudos a partir dos seguintes tópicos: número, título, objetivos, número de pacientes e métodos

Nº	Título	Objetivos	Número de pacientes	Métodos
I	Role of BNP levels on the prognosis of decompensated advanced heart failure	Verificar se os níveis de BNP (peptídeo natriurético cerebral) identificam quais pacientes evoluiriam pior e se o BNP seria fator independente de mortalidade considerando-se idade, sexo, funções cardíaca e renal e etiologia da cardiopatia.	189	Estudo de coorte prospectivo
II	Biomarkers in <i>Trypanosoma cruzi</i> -infected and uninfected individuals with varying severity of cardiomyopathy in Santa Cruz, Bolivia	Avaliar biomarcadores candidatos em todo o espectro de gravidade clínica em indivíduos infectados (<i>T. cruzi</i> +) e comparar (<i>T. cruzi</i> +) a indivíduos não infectados (<i>T. cruzi</i> -) com e sem insuficiência cardíaca para avaliar a especificidade dos marcadores para cardiomiopatia chagásica.	265	Estudo transversal
III	Biomarkers and mortality in severe Chagas cardiomyopathy	Identificar biomarcadores associados à mortalidade em indivíduos com cardiomiopatia chagásica grave em um hospital urbano boliviano.	254	Estudo transversal
IV	Profiles of cardiovascular biomarkers according to severity stages of Chagas cardiomyopathy	Testar o valor diagnóstico de seis biomarcadores plasmáticos para diferenciar a gravidade da cardiomiopatia chagásica.	100	Estudo transversal
V	Risk Score for Predicting 2-Year Mortality in Patients With Chagas Cardiomyopathy From Endemic Areas: SaMi-Trop Cohort Study	Desenvolver um escore de risco simples baseado em pontos para prever a mortalidade em 2 anos em pacientes com cardiomiopatia chagásica de áreas endêmicas remotas.	1551	Estudo de coorte
VI	Circulating <i>Trypanosoma cruzi</i> load and major cardiovascular outcomes	Analisar o efeito da carga parasitária avaliada por PCR quantitativo de transcrição reversa (RT-qPCR) no soro sobre o	100	Estudo de coorte

	in patients with chronic Chagas cardiomyopathy: a prospective cohort study	prognóstico de pacientes com cardiomiopatia chagásica crônica após 2 anos de seguimento.		prospectivo
VII	Galectin-3 Associated with Severe Forms and Long-term Mortality in Patients with Chagas Disease	Avaliar se níveis elevados de Galectina-3 (Gal-3) estão associados a formas graves de cardiomiopatia Chagásica e são preditivos de mortalidade.	570	Estudo transversal/coorte longitudinal
VII I	Prognostic Performance of Peripheral Blood Biomarkers in Identifying Seropositive Individuals at Risk of Developing Clinically Symptomatic Chagas Cardiomyopathy	Avaliar sete potenciais biomarcadores no soro, plasma e células mononucleares de sangue periférico (PBMCs) de pacientes infectados por <i>T. cruzi</i> apresentando um espectro de sintomas da doença de chagas e avaliar a relevância clínica e o valor prognóstico desses marcadores na identificação do risco de desenvolvimento de cardiomiopatia chagásica.	84	Estudo de coorte
IX	Cardiovascular biomarkers as predictors of adverse outcomes in chronic Chagas cardiomyopathy	Avaliar a capacidade discriminativa de uma gama de biomarcadores cardíacos e renais para avaliar o risco de mortalidade e outros desfechos clínicos relevantes em pacientes com cardiomiopatia chagásica	100	Estudo de coorte prospectivo
X	Circulating DHEA-S levels and major cardiovascular outcomes in chronic Chagas cardiomyopathy: A prospective cohort study	Avaliar a associação dos níveis circulantes de sulfato de desidroepiandrosterona (DHEA-S) e desfechos cardiovasculares em pacientes com diagnóstico de cardiomiopatia chagásica	100	Estudo de coorte prospectivo
XI	Cardiovascular Biomarkers and Diastolic Dysfunction in Patients With Chronic Chagas Cardiomyopathy	Analisar a correlação de seis marcadores bioquímicos com marcadores ecocardiográficos de função diastólica e diagnóstico de disfunção diastólica em pacientes com cardiomiopatia chagásica.	100	Estudo transversal

Os estudos identificados e selecionados para a presente revisão integrativa de literatura apresentaram boa qualidade metodológica, conferindo e justificando a confiabilidade nos resultados expostos.

A diversidade de manifestações representa um desafio em vários aspectos: diagnóstico, prognóstico, evolução, risco e desfecho, para os pacientes com cardiomiopatia chagásica. Nessa perspectiva, biomarcadores de estratificação precisos são importantes para a previsão de risco clínico e auxiliar na abordagem terapêutica, especialmente para indivíduos em grupos de maior risco.

Biomarcadores isolados: diagnóstico, prognóstico, risco e desfecho

No estudo de Pereira-Barretto *et al.*(2013)²⁵, para verificar se os níveis de BNP (peptídeo natriurético cerebral) identificam pacientes com pior evolução e se o BNP seria fator independente de mortalidade em relação à idade, sexo, funções cardíaca e renal, e etiologia da cardiopatia. Foram estudados prospectivamente 189 pacientes internados em hospital terciário de São Paulo, todos com insuficiência cardíaca avançada, disfunção sistólica com fração de ejeção < 40%, em classe funcional III/IV New York Heart Association (NYHA). Os pacientes foram classificados em três grupos conforme a etiologia da cardiopatia: chagásica, isquêmica e não isquêmica. Todos os pacientes foram submetidos à avaliação clínica e laboratorial, incluindo hemograma, dosagem de ureia, creatinina, BNP, sódio e potássio. Houve o acompanhamento após a admissão, observando a mortalidade durante a internação e no primeiro ano de seguimento. Como resultados: idade média de 58,8 anos, a maioria homens (57,7%), com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) média de (0,26), nível médio de BNP (1.591,6 pg/mL), sendo que (26,5%) dos pacientes eram chagásicos, (25,9%) portadores de cardiopatia isquêmica e (47,6%) portadores de cardiopatia não isquêmica. Durante o acompanhamento, 30 (15,9%) pacientes morreram no período de internação e 98 (51,9%) no primeiro ano de seguimento.

Para os pacientes que morreram durante a internação foram administradas com maior frequência drogas vasoativas (80,0% vs 57,2%; $p = 0,026$), atribuindo *status* de grupo mais grave. Os pacientes que morreram ao primeiro ano eram mais idosos, com os níveis mais elevados de BNP (1.861,9 vs 1.408,1 pg/dL; $p = 0,044$) e de ureia (94,4 vs 74,0 mg/dL; $p =$

0,001). A mortalidade foi maior entre chagásicos e menor entre os não isquêmicos. Na comparação dos dados entre pacientes chagásicos e não chagásicos, um percentual maior de pacientes chagásicos necessitou de drogas vasoativas para compensação e que entre esses pacientes a fração de ejeção era menor (26,6% vs 27,3%, $p = 0,019$), com os níveis de BNP mais elevados (1.985,0 vs 1.452,9 pg / mL; $p = 0,001$). Esses pacientes apresentaram pior evolução no primeiro ano de seguimento (mortalidade 56% versus 35,3%; $p = 0,010$). O sexo e a idade não exerceram influência nos níveis de BNP. Os níveis mais elevados de BNP identificaram os pacientes com potencial de evolução desfavorável na insuficiência cardíaca avançada. Os pacientes chagásicos apresentam pior evolução e níveis mais elevados de BNP em relação às outras etiologias²⁵.

Fernandes *et al.* (2021)²⁶ avaliaram se níveis elevados de Galectina-3 (Gal-3) estão associados a formas graves de cardiomiopatia Chagásica e são preditores de mortalidade, As amostras foram coletadas conforme descrito em detalhes no estudo retrospectivo *Retrovirus Epidemiology Donor Study-II (REDS-II)*⁸. Doadores de sangue (DS) soropositivos para *T. cruzi* foram identificados por triagem em bancos de sangue em 1996-2002 (233 da cidade de São Paulo), além de 153 doadores-controle soronegativo (pareados por ano de doação, idade e sexo). A amostra foi composta por 97 casos com diagnóstico prévio de Cardiopatia chagásica do Instituto do Coração (INCOR). Foram recrutados, pacientes doadores (DS) e com cardiopatia chagásica (CC) que responderam a questionários de saúde e foram submetidos às avaliações médicas, com ECG, ECO e flebotomia com criopreservação das amostras para análises cegas em lote de marcadores cardíacos, reação em cadeia da polimerase (PCR) para detecção de *T. cruzi* e outros biomarcadores. Foi realizado primeiramente um estudo transversal onde os pacientes (*T. cruzi*+) preencheram um questionário e foram submetidos à avaliação médica (parâmetros laboratoriais, ECG e ECO), com estratificação dos grupos pelo *status* da CC. Na sequência, em um estudo de coorte longitudinal, 97 pacientes (*T. cruzi*), portadores de formas crônicas e mais graves de CC, foram acompanhados em um serviço ambulatorial do INCOR. Houve a estratificação em quatro grupos: um grupo controle (*T. cruzi*-) e três grupos (*T. cruzi*+) : DS sem cardiomiopatia, apresentando ECG normal e fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) (Não-CC-DS); DS com CC e apresentando anormalidades no ECG, mas função sistólica normal (CC-Não-Dis-DS); e participantes com CC e disfunção ventricular

esquerda (CC-Dis). Foram medidos os níveis dos marcadores: NT-proBNP e troponina, TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10 e Gal-3.

Os resultados apontam que os níveis de Gal-3 apresentavam maior elevação nos pacientes do grupo CC-Dis, em comparação com outros grupos. Também foram observados níveis mais elevados de Gal-3 nos controles quando comparados aos não-CC-DS. Não foram observadas diferenças significativas nos níveis de Gal-3 entre Não-CC-DS e CC-não-Dis-DS, ou entre CC-não-Dis-DS e controles. Em relação aos marcadores inflamatórios TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10, e biomarcadores associados à disfunção ou dano cardíaco NT-proBNP e troponina apresentaram elevações nos pacientes com CC-Dis em comparação com os outros grupos. No modelo de regressão linear ajustado, foi encontrada associação entre os níveis de Gal-3 e os parâmetros do ecocardiograma em indivíduos *T. cruzi*+. Nos pacientes CC-Dis, houve associação significativa de níveis mais elevados de Gal-3 ($\geq 15,3$ ng/mL) e morte ou transplante cardíaco em acompanhamento de cinco anos (HR) 3,11; IC95% 1,21– 8,04; $p=0,019$). Nos pacientes com cardiopatia chagásica os níveis mais elevados de Gal-3 apresentaram associação significativa com as formas graves da doença e maior taxa de mortalidade em longo prazo, sugerindo que este pode ser um meio efetivo na identificação de pacientes com alto risco²⁶. Contudo, no estudo de Echeverría *et al.* (2016)³³ o teste do valor diagnóstico de um painel de biomarcadores para distinguir a gravidade da cardiomiopatia chagásica não encontrou associações entre os níveis de sST2 e Gal-3³³.

Rojas *et al.* (2021)²⁷ em estudo de coorte prospectivo avaliaram a associação dos níveis circulantes de sulfato de desidroepiandrosterona (DHEA-S) e desfechos cardiovasculares em pacientes com diagnóstico de cardiomiopatia chagásica, foi realizado em Clínica Colombiana. Pacientes ambulatoriais adultos (> 18 anos) com diagnóstico de *T. cruzi*+ (IgG positivo) e anormalidades ecocardiográficas ou eletrocardiográficas consistentes com cardiomiopatia chagásica crônica foram incluídos. Foram inscritos somente pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) reduzida definida como FEVE $\leq 40\%$, também foram incluídos indivíduos com dispositivos implantáveis e insuficiência cardíaca refratária. Foram excluídos indivíduos com diabetes mellitus, histórico de doença coronariana, estenose mitral ou hipertensão não controlada. Estavam elegíveis para as análises 272 pacientes com diagnóstico de DC e amostras de soro armazenadas: 198 foram excluídos (i) por estarem no estágio indeterminado da doença na ocasião da coleta das amostras de soro ($n = 96$), (ii) com

fração de ejeção do ventrículo esquerdo preservada ou média definida como FEVE >40% ($n = 71$), (iii) avaliação ecocardiográfica incompleta ($n = 5$) e (iv) seguimento incompleto ($n = 26$). Sendo incluídos 74 pacientes com diagnóstico de CCM na análise final. Foi analisada a associação dos níveis de DHEA-S com os níveis de NT-proBNP e variáveis ecocardiográficas usando modelos de regressão linear. Na sequência, usando modelos de risco proporcional de Cox, investigando se os níveis de DHEA-S poderiam prever um resultado composto (CO), incluindo mortalidade por todas as causas, transplante cardíaco e implantação de um dispositivo de assistência ventricular esquerda (LVAD).

Dos 74 pacientes incluídos, 59% eram do sexo masculino, idade média de 64 anos. Após ajuste para fatores de confusão, níveis elevados de DHEA-S foram associados a melhor FEVE, menor volume do átrio esquerdo, volume sistólico final do ventrículo esquerdo e menores níveis de NT-proBNP. 43% dos pacientes experimentaram o CO durante um seguimento médio de 40 meses. Níveis elevados de DHEA-S foram associados a um menor risco de desenvolver o CO (HR 0,43; IC 95% 0,21-0,86). Contudo, a adição de DHEA-S ao modelo multivariado não melhorou a predição do CO, mas a substituição de NT-proBNP no modelo por DHEA-S apresentou desempenho semelhante. Nos pacientes com cardiomiopatia chagásica crônica, níveis mais elevados de DHEA-S foram associados a menor mortalidade, transplante cardíaco e implante de LVAD. A associação entre os níveis de DHEA-S e os desfechos clínicos na insuficiência cardíaca de etiologia chagásica corrobora a hipótese de condições alternativas, além do estiramento miocárdico e do estado hemodinâmico, que podem contribuir significativamente para o risco de complicações nesses pacientes²⁷.

Em estudos recentes, novos biomarcadores de diferentes vias fisiopatológicas foram associados ao risco cardiovascular, com potencial para fornecer informações prognósticas importantes^{28, 29}. A investigação usando a combinação de múltiplos biomarcadores também provou ser útil na estratificação de risco de doença cardiovascular³⁰.

Biomarcadores combinados: diagnóstico, prognóstico, risco e desfecho

Em estudo transversal, Okamoto *et al.* (2014)³¹ avaliaram biomarcadores candidatos em todo o espectro de gravidade clínica em indivíduos infectados (*T. cruzi*+), comparando-se (*T. cruzi*+) a indivíduos não infectados (*T. cruzi*-) com e sem insuficiência cardíaca para avaliar a

especificidade dos marcadores para cardiomiopatia chagásica. Foram recrutados 265 indivíduos em um hospital de Santa Cruz, Bolívia e atribuídos estágios de gravidade cardíaca por eletrocardiograma e ecocardiograma: Estágio A (*T. cruzi*-) com ECG normal (sem anormalidades sugestivas de cardiopatia chagásica) e ecocardiograma normal; Estágio B (*T. cruzi*+) com anormalidades no ECG e ecocardiograma normal; Estágio C (*T. cruzi*+) com disfunção sistólica leve a moderada (FE 40-54%); Estágio D (*T. cruzi*+) com disfunção sistólica grave por fração de ejeção (FE) < 40% e/ou dilatação diastólica final do ventrículo esquerdo (DDVE) ≥ 57 mm. Foram medidos os níveis dos biomarcadores: peptídeo natriurético cerebral (BNP), peptídeo natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP), creatina quinase-MB (CKMB), troponina I, metaloproteinase de matriz (MMP)-2, MMP-9, inibidor tecidual de metaloproteinase (TIMP)-1, TIMP-2 e fator de transformação de crescimento beta (TGFb)1 e TGFb2, comparando-se os níveis entre os grupos *T. cruzi*+ e *T. cruzi*- e os estágios cardíacos.

O resultado mostrou elevações significativas de BNP, NT-proBNP, Troponina I, MMP-2, TIMP-1 e TIMP-2 entre indivíduos *T. cruzi*+ com cardiomiopatia em comparação com aqueles sem doença cardíaca. Embora nenhum marcador individualmente tenha distinguido entre os pacientes infectados no estágio A versus o estágio B, a razão MMP-2/MMP-9 mostrou uma associação significativa com o estágio de gravidade. A transição do estágio A (ECG normal) para o estágio B (somente alterações no ECG) configura-se, como um ponto importante para a detecção precoce de pacientes que provavelmente evoluirão para cardiomiopatia, permitindo maximizar o impacto do tratamento antitripanossomal. Os níveis de BNP, NTproBNP, troponina I, MMP-2, TIMP-1 e TIMP-2 aumentaram conforme o estágio de gravidade, mas sem especificidade de distinção entre cardiomiopatia chagásica e outras cardiomiopatias. Entre os pacientes (*T. cruzi*+) sem insuficiência cardíaca, apenas a relação MMP-2/MMP-9 diferiu entre aqueles com e sem alterações no ECG³¹.

No estudo de Sherbuk *et al.* (2015)³² para identificar biomarcadores associados à mortalidade em pacientes com cardiomiopatia chagásica grave em um hospital boliviano, 254 participantes foram selecionados a partir de um estudo transversal de biomarcadores séricos na cardiomiopatia chagásica: dados demográficos, eletrocardiográficos, ecocardiográficos e laboratoriais basais foram coletados conforme descrito por Okamoto *et al.* (2014)³¹. Quanto à classificação clínica observaram-se os seguintes estágios: Estágio A (*T. cruzi*+) com ECG normal (sem anormalidades sugestivas de cardiopatia chagásica) e ecocardiograma normal;

Estágio B (*T. cruzi*+) com anormalidades no ECG e ecocardiograma normal; Estágio C (*T. cruzi*+) com disfunção sistólica leve a moderada (FE 40-54%); Estágio D (*T. cruzi*+) com disfunção sistólica grave por fração de ejeção (FE) < 40% e/ou dilatação diastólica final do ventrículo esquerdo (DDVE) \geq 57 mm. Indivíduos (*T. cruzi*-) foram distribuídos em categorias para fornecer controles saudáveis (*T. cruzi*-, ECG normal) e indivíduos (*T. cruzi*-) com insuficiência cardíaca (disfunção sistólica, DDVE grave) para comparação.

Como resultado, dos 10 biomarcadores séricos examinados, quatro (BNP, NT-pro BNP, CKMB e MMP2) foram significativamente associados à mortalidade em pacientes com cardiomiopatia chagásica grave. O tempo médio de seguimento foi de 14,1 meses. Dos 254 indivíduos com dados cardíacos completos, 220 (87%) tiveram dados para o seguimento. Dos 50 pacientes com cardiomiopatia chagásica grave, 20 (40%) morreram. Níveis basais mais altos de BNP (HR [95% CI]: 3,1 [1,2, 8,4]), NT-proBNP (4,4[1,8,11,0]), CKMB (3,3[1,3, 8,0]) e MMP-2 (4,2[1,5, 11,8]) foram significativamente associados à mortalidade subsequente. A alta mortalidade em curto prazo está associada à cardiomiopatia chagásica, os biomarcadores BNP, NTproBNP, CKMB e MMP2 agregaram valor preditivo de mortalidade, mesmo na presença de fração de ejeção diminuída e outros sinais clínicos de insuficiência cardíaca congestiva³².

Echeverría *et al.* (2016)³³ em um estudo transversal para testar o valor diagnóstico de seis biomarcadores plasmáticos e diferenciar a gravidade da cardiomiopatia chagásica, realizado na Colômbia, 100 pacientes foram incluídos. Com base no eletrocardiograma e ecocardiograma, os pacientes com cardiomiopatia chagásica (CCM) foram classificados em três estágios conforme a gravidade da doença: estágio B (anormalidades de ECG consistentes com CCM e FEVE >55%), estágio C (anormalidades de ECG consistentes com CCM e FEVE 40-55%) e estágio D (anormalidades de ECG consistentes com CCM e FEVE <40%). Níveis de troponina T cardíaca de alta sensibilidade (Hs- cTnT), peptídeo natriurético tipo B do terminal N (NT - proBNP), galectina-3 (Gal-3), neutrófilos Lipocalina associada à gelatinase (NGAL), ST2 solúvel (sST2) e cistatina -c (Cys - c) foram medidos.

O resultado apresentou variação de 29 a 79 anos na idade dos participantes. Dos 100 pacientes, 26 foram classificados no estágio B de CCM, 29 no estágio C e 45 no estágio D. Não foram encontradas diferenças significativas por sexo ou classe funcional nos estágios de CCM, contudo, houve tendência de aumento da idade nos estágios de gravidade da CCM. Entre os seis biomarcadores examinados, NT - proBNP e Hs- cTnT foram associados com

estadiamento de gravidade da CCM e apresentando também maior valor diagnóstico na diferenciação de gravidade da CCM. O NT- proBNP , marcador diagnóstico de gravidade da insuficiência cardíaca, foi relacionado com a gravidade da CCM apresentando alta acurácia na diferenciação dos estágios B de C e/ou D. Conjuntamente, NT- proBNP e Hs- cTnT apresentaram mesmo valor diagnóstico na distinção da gravidade da cardiomiopatia chagásica. Entre os níveis de Gal-3, NGAL, sST2 e Cys -C e gravidade da CCM não foi encontrada associação³³.

Di Lorenzo Oliveira *et al.* (2020)³⁴ em um estudo de coorte para desenvolver um escore de risco simples baseado em pontos para prever a mortalidade em 2 anos em pacientes com cardiomiopatia chagásica de áreas endêmicas remotas, foram incluídos 1.551 pacientes com cardiomiopatia chagásica do Estado de Minas Gerais, Brasil, da coorte SaMi-Trop (Centro de Pesquisa em Medicina Tropical São Paulo-Minas Gerais) coorte de derivação, sendo realizada avaliação clínica e exame ECG e TN-proBNP (peptídeo natriurético do tipo N-terminal pró-B). As características da linha de base da coorte foram descritas anteriormente em detalhes³⁵. Foi adotado um modelo de riscos proporcionais de Cox para desenvolvimento de um modelo de previsão baseado nos principais preditores. O ponto final definido foi a mortalidade por todas as causas. Os pacientes foram classificados em 3 categorias de risco: (baixo, <2%; intermediário, $\geq 2\%$ a 10%; alto, $\geq 10\%$). A validação externa foi realizada aplicando-se o escore a uma população independente com doença de Chagas³⁶.

Como resultado de 2 anos de seguimento, 110 pacientes morreram, expressando uma taxa de mortalidade global de 3.505 mortes por 100 pessoas-ano. Foram atribuídos pontos aos preditores independentes de mortalidade: idade (10 pontos por década), classe funcional da NYHA superior a I (15 pontos), frequência cardíaca ≥ 80 batimentos/min (20 pontos), duração do QRS ≥ 150 ms (15 pontos) e NT-proBNP anormal ajustado por idade (55 pontos). O NT-proBNP anormal ajustado pela idade foi o mais forte preditor de morte. Uma pontuação de baixo risco foi definida como uma probabilidade prevista de morrer em 2 anos <2% (<50 pontos); o risco intermediário foi $\geq 2\%$ a 10% (50-100 pontos), e a categoria de alto risco previu risco >10% (>100 pontos). Os grupos de baixo, intermediário e alto risco apresentaram taxas de mortalidade de 0%, 3,6% e 32,7%, respectivamente, na coorte de derivação e taxas de 3,2%, 8,7% e 19,1%, respectivamente, na coorte de validação. A discriminação do escore foi boa na coorte de derivação (estatística C: 0,82) e na coorte de validação (estatística C: 0,71). A

dinâmica de obtenção das variáveis se deu em âmbito de unidades básicas de saúde pública por equipe previamente treinada, com aplicação de questionário padronizado, exame laboratorial e avaliação eletrocardiográfica padrão. Como consequência, a aplicação da pontuação proposta em áreas endêmicas, pode fornecer *insights* para a otimização dos recursos de saúde e atendimento ao paciente. A estratificação de risco apropriada dos pacientes neste cenário de recursos limitados reduziria os encaminhamentos desnecessários para centros distantes. Também, a identificação de pacientes de alto risco é útil na condução de intervenções, incluindo dispositivos ou transplante cardíaco, e para potencializar o tratamento médico³⁴.

No estudo de Echeverría *et al.* (2020)³⁷, para analisar o efeito da carga parasitária avaliada por PCR quantitativo de transcrição reversa (RT-qPCR) no soro, sobre o prognóstico de pacientes com cardiomiopatia chagásica crônica (MCC), foi realizado estudo de coorte prospectivo em clínica colombiana. Pacientes adultos (>18 anos) com diagnóstico sorológico *T. cruzi*+ (anticorpos IgG) e anormalidades ecocardiográficas ou eletrocardiográficas consistentes com CCM (bloqueio fascicular anterior esquerdo, bloqueio de ramo direito, bloqueios atrioventriculares, extrassístoles ventriculares, fibrilação ou flutter atrial, bradicardia ≤ 50 h/min) ou achados ecocardiográficos sugestivos de alterações miocárdicas supostamente associadas à CCM foram incluídos, com 100 indivíduos preenchendo os critérios de inclusão. Excluindo-se pacientes com diabetes mellitus, histórico de doença arterial coronariana, estenose mitral ou hipertensão não controlada. Foram coletadas e registradas informações sobre variáveis sociodemográficas e uso de medicamentos. Também foram medidos: índice de massa corporal, classificação funcional NYHA, fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), deformação longitudinal global (GLS) e taxa de filtração glomerular estimada (eGFR). Na sequência, coletadas amostras de soro dos pacientes para a avaliação dos seis biomarcadores: troponina T cardíaca de alta sensibilidade (Hs-cTnT), galectina-3 (Gal-3), fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP), lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (NGAL), ST2 solúvel (sST2), cistatina c (Cys-c). Para detectar e quantificar o DNA do *T. cruzi* no sangue dos pacientes utilizou-se PCR quantitativo em tempo real (qPCR). Para a análise o desfecho composto primário (CO) foi mortalidade por todas as causas, transplante cardíaco e implante de dispositivo de assistência ventricular esquerda (LVAD). Os desfechos secundários foram os níveis basais de biomarcadores séricos e variáveis ecocardiográficas.

Como resultado, pacientes principalmente do sexo masculino (55%) com idade média de 62 anos no momento da inscrição. Um quarto apresentava FEVE preservada, e apenas 10% tinham um valor normal de deformação longitudinal global (GLS), com uma mediana de 12,6. A maioria dos pacientes apresentou níveis detectáveis de DNA parasitário (59%). Após 2 anos de acompanhamento, a taxa primária de CO foi de 16%. Um qPCR positivo não foi associado a um maior risco de CO. No entanto, quando a parasitemia foi avaliada comparando tercís (tercil 1: parasitemia indetectável, tercil 2: baixa parasitemia e tercil 3: alta parasitemia), um maior risco de CO (HR 3,66; IC 95% 1,11–12,21) foi evidenciado no tercil 2. Além disso, os pacientes no tercil 2 apresentaram níveis significativamente mais elevados de Hs-cTnT e cistatina C e mais frequentemente exibiram uma fração de ejeção <50%.

A baixa parasitemia foi associada a marcadores de gravidade de lesão miocárdica e maior risco do desfecho composto quando comparado com parasitemia indetectável. Uma explicação hipotética para esse achado seria uma resposta imune mais vigorosa em pacientes com baixa parasitemia que poderia diminuir a carga de *T. cruzi* de forma mais eficiente, contudo, associada a maior dano miocárdico. Sugerindo novas abordagens com número maior de pacientes e dosagem de citocinas para verificação da hipótese³⁷. É importante ressaltar que se trata do primeiro estudo de análise da associação entre os níveis séricos de DNA do *T. cruzi* e desfechos clínicos na cardiomiopatia chagásica, reportando uma associação significativamente baixa de parasitemia e níveis mais elevados de marcadores de lesão miocárdica e maior risco de desfecho composto primário.

Choudhuri *et al.* (2021)³⁸ em um estudo de coorte para a avaliação de desempenho prognóstico, foram medidos sete potenciais biomarcadores no soro, plasma e células mononucleares de sangue periférico (PBMCs) de pacientes infectados por *T. cruzi*, apresentando um espectro de sintomas de doença cardíaca. Avaliou-se o valor prognóstico e a relevância clínica desses biomarcadores na identificação do risco de desenvolvimento de cardiomiopatia chagásica. Os resultados sugerem que os níveis plasmáticos/séricos de quatro biomarcadores (vimentina, 8-hidroxi-2-desoxiguanosina (8-OHdG), copeptina e endostatina) serão úteis na distinção de cardiomiopatia chagásica sintomática da assintomática, e no monitoramento do risco de gravidade em indivíduos infectados. Conjuntamente, o declínio desses quatro biomarcadores e o aumento nos níveis de ribonucleoproteína nuclear heterogênea A1 (hnRNPA1), também pode ser usado para

monitorar a eficácia das terapias no controle da cardiomiopatia chagásica sintomática. Ressalta-se que esses biomarcadores podem ser facilmente rastreados nas amostras de plasma/soro por meio de ensaio imunoenzimático (ELISA), disponibilizando baixo custo, rapidez, possibilitando a análise de amostras em larga escala e potencializando a eficiência de pessoal e custo. Contudo, os biomarcadores selecionados foram analisados em pacientes chagásicos do norte da Argentina, onde isolados de *T. cruzi* da linhagem II (TcII) circulam principalmente no vetor e nos hospedeiros mamíferos, sugerindo estudos de coortes maiores em diferentes áreas de endemicidade³⁸.

Em um estudo de coorte prospectivo Echeverría *et al.* (2021)³⁹ avaliaram a capacidade discriminativa de uma gama de biomarcadores cardíacos e renais na avaliação do risco de mortalidade e outros desfechos clínicos relevantes em pacientes com cardiomiopatia chagásica, entre julho de 2015 e janeiro de 2020 foi realizado em clínica Colombiana. Pacientes ambulatoriais adultos (>18 anos) com diagnóstico sorológico *T. cruzi*+ (anticorpos IgG) e anormalidades ecocardiográficas ou eletrocardiográficas consistentes com CCM (bloqueio fascicular anterior esquerdo, bloqueio de ramo direito, bloqueios atrioventriculares, extrassístoles ventriculares, fibrilação ou flutter atrial, bradicardia ≤ 50 h/min) ou achados ecocardiográficos sugestivos de alterações miocárdicas. Foram inscritos pacientes em todos os estágios de gravidade, incluindo também indivíduos com dispositivos implantáveis e insuficiência cardíaca refratária. Sendo inscritos 100 indivíduos que preencheram os critérios de inclusão. Excluindo-se pacientes com diabetes mellitus, histórico de doença arterial coronariana, estenose mitral ou hipertensão não controlada. Para a análise o desfecho composto primário (CO) foi mortalidade cardiovascular, transplante cardíaco e implante de dispositivo de assistência ventricular esquerda (LVAD), enquanto o desfecho secundário foi mortalidade cardiovascular.

Como resultado, houve seguimento mediano de 52 meses, com taxa de mortalidade de 20%, enquanto o DC foi observado em 25% dos pacientes. Quatro biomarcadores (NT-proBNP, hs-cTnT, sST2 e Cys-C) foram associados ao CO; as concentrações de NT-proBNP e hs-cTnT foram associadas à maior AUC (85,1 e 85,8, respectivamente). A combinação desses dois biomarcadores acima de seus valores de corte selecionados aumentou significativamente o risco de CO (HR 3,18; IC 95% 1,31–7,79). Não havendo relato de eventos nos pacientes em que os dois biomarcadores estavam abaixo dos valores de corte, e quando ambos os níveis estavam

acima dos valores de corte, o DC foi observado em 60,71%. A combinação de NT-proBNP e hs-TnT acima dos respectivos valores de corte está associada a um aumento de 3 vezes no risco de CO entre pacientes com cardiomiopatia chagásica crônica. A utilização de biomarcadores cardíacos pode melhorar a avaliação prognóstica desses³⁹.

Echeverría *et al.* (2021)⁴⁰ analisaram a correlação de seis biomarcadores, com marcadores ecocardiográficos da função diastólica e diagnóstico da disfunção diastólica em pacientes com cardiomiopatia chagásica, realizou-se um estudo transversal com 100 pacientes em diferentes estágios da CCM. Foram medidas as concentrações séricas de peptídeo natriurético tipo pró-B amino-terminal (NT-proBNP), galectina-3 (Gal-3), lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (NGAL), troponina T de alta sensibilidade (hs-cTnT), ST2 solúvel (sST2) e cistatina-C (Cys-c). Como resultados: 55% dos pacientes do sexo masculino com idade média de 62 anos ao início da avaliação. Aproximadamente 38% dos pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) preservada, e somente 14% dos pacientes apresentavam valor normal de deformação longitudinal global (GLS). Com tudo, 64 pacientes (64%) receberam diagnóstico de disfunção diastólica (DD), em sua maioria apresentando padrão restritivo ($n = 28$). Diferenças significativas nos níveis dos biomarcadores foram observadas ao comparar pacientes com e sem DD e entre os grupos DD. Os níveis médios de NT-proBNP (1.695 vs. 132 pg/ml), Hs-cTnT (15,9 vs. 5,1 ng/L), Cys-C (1,3 vs. 0,9 mg/L), NGAL (110 vs. 73,5 ng/ml) e Galectina-3 (15,3 vs. 12,9 ng/ml) foram significativamente maiores no grupo de pacientes com DD em comparação com aqueles sem esse diagnóstico. Igualmente, os níveis dos biomarcadores aumentaram nos pacientes que apresentavam as formas mais graves de disfunção diastólica, sendo significativamente diferente entre os grupos DD. A maioria dos biomarcadores avaliados se correlacionou significativamente com as variáveis ecocardiográficas de função diastólica, sendo o NT-proBNP e o Cys-C os biomarcadores com os maiores valores de correlação entre as variáveis avaliadas⁴⁰. É importante ressaltar que este é o primeiro estudo a avaliar biomarcadores anteriormente investigados, diversificando metodologicamente e adicionando novos potenciais biomarcadores.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos aqui revisados apresentaram evidências importantes quanto à utilização de biomarcadores como instrumentos auxiliares na busca da compreensão e elucidação dos aspectos clínicos e fisiopatológicos da cardiomiopatia chagásica, agregando ao conhecimento científico. Os critérios revisionais adicionados ao corte temporal permitiram acompanhar grande parte dos estudos envolvendo biomarcadores na cardiomiopatia chagásica nos últimos dez anos.

Os biomarcadores BNP, NT-proBNP, Troponina, CKMB, com evidências relacionadas à gravidade e risco na cardiomiopatia chagásica, já conhecidos, apresentaram associações consistentes nas análises aplicadas aos estudos. Também, MMP-2, MMP-9, TIMP-1 e TIMP-2, TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10, com associações significativas. Os biomarcadores Galectina-3, vimentina, 8-OHdG, copeptina, endostatina, hnRNPA1, DHEA-S, cistatina C, igualmente com associações significativas e com perspectivas para novas abordagens.

Contudo, há limitações para o recrutamento de pacientes, a definição dos estudos e os respectivos delineamentos. As regiões endêmicas para doença de chagas são tradicionalmente críticas em aspectos sociais e econômicos, impondo aos pesquisadores a elaboração de estratégias específicas para a realização dos estudos.

Foi possível observar que os estudos de coorte em sua minoria contam com número expressivo de pacientes permitindo análises e associações mais robustas, ao contrário em sua maioria, baixo número de pacientes com análises e associações menos robustas. Os estudos transversais apresentam baixo número de pacientes, com o limitador da relação causa e efeito, com análises e associações limítrofes. Portanto, novos estudos com número consistente de pacientes se fazem necessários.

Agradecimentos

Os autores agradecem a Universidade Estadual de Montes Claros, ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde e a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES.

REFERÊNCIAS

1. BERN, Caryn *et al.* Evaluation and treatment of Chagas disease in the United States: a systematic review. *Jama*, v. 298, n. 18, p. 2171-2181, 2007. <https://doi.org/10.1001/jama.298.18.2171> Acesso em: 21 mar. 2022.
2. LIDANI, Kárita Cláudia Freitas *et al.* Chagas disease: from discovery to a worldwide health problem. *Frontiers in public health*, v. 7, p. 166, 2019. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2019.00166> Acesso em: 21 mar. 2022.
3. WORLD HEALTH ORGANIZATION *et al.* Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. *Weekly Epidemiological Record=Relevé épidémiologique hebdomadaire*, v. 90, n. 06, p. 33-44, 2015. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/242316?locale-attribute=ar&>. Acesso em: 21 mar. 2022.
4. ECHEVERRÍA, Luis Eduardo *et al.* WHF IASC roadmap on Chagas disease. *Global heart*, v. 15, n. 1, 2020. <http://doi.org/10.5334/gh.484> Acesso em: 21 mar. 2022.
5. PINHEIRO, Eloan *et al.* Chagas disease: review of needs, neglect, and obstacles to treatment access in Latin America. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 50, p. 296-300, 2017. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0433-2016> Acesso em: 21 mar.
6. PINTO, Ana Yecê das Neves; VALENTE, Sebastião Aldo da Silva; VALENTE, Vera da Costa. Emerging acute Chagas disease in Amazonian Brazil: case reports with serious cardiac involvement. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 8, n. 6, p. 454-460, 2004. <https://doi.org/10.1590/S1413-86702004000600010> Acesso em: 21 mar. 2022
7. RASSI JR, Anis; RASSI, Anis; MARIN-NETO, José Antonio. Chagas disease. *The Lancet*, v. 375, n. 9723, p. 1388-1402, 2010. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60061-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60061-X) Acesso em: 21 mar. 2022.
8. SABINO, E. C. *et al.* National Heart, Lung, and Blood Institute Retrovirus Epidemiology Donor Study-II (REDS-II), International Component. Ten-year incidence of Chagas cardiomyopathy among asymptomatic Trypanosoma cruzi-seropositive former blood donors. *Circulation*, v. 127, n. 10, p. 1105-15, 2013. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.123612> Acesso em: 21 mar. 2022.
9. NUNES, Maria Carmo Pereira *et al.* Chagas cardiomyopathy: an update of current clinical knowledge and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, v. 138, n. 12, p. e169-e209, 2018. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000599> Acesso em: 21 mar. 2022.
10. CAPUANI, Ligia *et al.* Mortality among blood donors seropositive and seronegative for Chagas disease (1996–2000) in São Paulo, Brazil: A death certificate linkage study. *PLoS neglected tropical diseases*, v. 11, n. 5, p. e0005542, 2017. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005542> Acesso em: 21 mar. 2022.
11. CUCUNUBÁ, Zulma M. *et al.* Increased mortality attributed to Chagas disease: a systematic review and meta-analysis. *Parasites & vectors*, v. 9, n. 1, p. 1-13, 2016. <https://doi.org/10.1186/s13071-016-1315-x> Acesso em: 21 mar. 2022.
12. LEE, Bruce Y. *et al.* Global economic burden of Chagas disease: a computational simulation model. *The Lancet infectious diseases*, v. 13, n. 4, p. 342-348, 2013. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70002-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70002-1) Acesso em: 21 mar. 2022.

13. HOTEZ, Peter J. *et al.* The global burden of disease study 2010: interpretation and implications for the neglected tropical diseases. *PLoS neglected tropical diseases*, v. 8, n. 7, p. e2865, 2014. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002865> Acesso em: 21 mar. 2022.
14. BILOLO, Andréia; RIBEIRO, Antonio L.; CLAUSELL, Nadine. Chagas cardiomyopathy—where do we stand after a hundred years?. *Progress in cardiovascular diseases*, v. 52, n. 4, p. 300-316, 2010. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2009.11.008> Acesso em: 21 mar. 2022.
15. ABUHAB, Abrão *et al.* Chagas' cardiomyopathy: the economic burden of an expensive and neglected disease. *International journal of cardiology*, v. 168, n. 3, p. 2375-2380, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.01.262> Acesso em: 21 mar. 2022.
16. MARIN-NETO, José Antonio; SIMÕES, Marcus Vinícius; SARABANDA, Alvaro V. Lima. Cardiopatia chagásica. *Arq Bras Cardiol*, v. 72, n. 3, p. 247-63, 1999. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X1999000300001> Acesso em: 21 mar. 2022.
17. NUNES, Maria do Carmo Pereira; DE MELO BARBOSA, Márcia; DA COSTA ROCHA, Manoel Otávio. Valor prognóstico da disfunção diastólica em pacientes com miocardiopatia dilatada chagásica. *Rev Bras Ecocardiogr.* 2004;17(4):15-22. Acesso em: 21 mar. 2022.
18. WANG, Yong *et al.* Plasma ACE2 activity is an independent prognostic marker in Chagas' disease and equally potent as BNP. *Journal of cardiac failure*, v. 16, n. 2, p. 157-163, 2010. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2009.09.005> Acesso em: 21 mar. 2022.
19. DEVELOPED IN COLLABORATION WITH THE AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS AND THE INTERNATIONAL SOCIETY FOR HEART AND LUNG TRANSPLANTATION *et al.* ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *Journal of the American College of Cardiology*, v. 46, n. 6, p. 1116-1143, 2005. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.08.023> Acesso em: 21 mar. 2022.
20. STRIMBU, Kyle; TAVEL, Jorge A. What are biomarkers?. *Current Opinion in HIV and AIDS*, v. 5, n. 6, p. 463, 2010. <https://doi.org/10.1097/COH.0b013e32833ed177> Acesso em: 21 mar. 2022.
21. ACQUATELLA, Harry. Echocardiography in Chagas heart disease. *Circulation*, v. 115, n. 9, p. 1124-1131, 2007. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.627323> Acesso em: 21 mar. 2022.
22. RASSI JR, Anis *et al.* Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *New England Journal of Medicine*, v. 355, n. 8, p. 799-808, 2006. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa053241> Acesso em: 21 mar. 2022.
23. MENDES, Karina Dal Sasso; SILVEIRA, Renata Cristina de Campos Pereira; GALVÃO, Cristina Maria. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & contexto-enfermagem*, v. 17, p. 758-764, 2008. <https://doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018> Acesso em: 21 mar. 2022.

24. OUZZANI, Mourad *et al.* Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic reviews*, v. 5, n. 1, p. 1-10, 2016. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>. Acesso em: 21 mar. 2022.
25. PEREIRA-BARRETTO, Antônio Carlos *et al.* Role of BNP levels on the prognosis of decompensated advanced heart failure. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, v. 100, p. 281-287, 2013. <https://doi.org/10.5935/abc.20130066> Acesso em: 21 mar. 2022.
26. FERNANDES, Fábio *et al.* Galectin-3 Associated with Severe Forms and Long-term Mortality in Patients with Chagas Disease. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, v. 116, p. 248-256, 2021. <https://doi.org/10.36660/abc.20190403> Acesso em: 21 mar. 2022.
27. ROJAS, L. Z. *et al.* Circulating DHEA-S levels and major cardiovascular outcomes in chronic Chagas cardiomyopathy: A prospective cohort study. *International Journal of Cardiology*, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.11.054> Acesso em: 21 mar. 2022.
28. LINDHOLM, Daniel *et al.* Biomarker-based risk model to predict cardiovascular mortality in patients with stable coronary disease. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 70, n. 7, p. 813-826, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.06.030> Acesso em: 21 mar. 2022.
29. RUSNAK, Jonas *et al.* Biomarkers in stable coronary artery disease. *Current pharmaceutical biotechnology*, v. 18, n. 6, p. 456-471, 2017. <https://doi.org/10.2174/1389201018666170630120805> Acesso em: 21 mar. 2022.
30. ONDA, Toshihito *et al.* Reevaluation of cardiac risk scores and multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death in the drug-eluting stent era. *International Journal of Cardiology*, v. 219, p. 180-185, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.014> Acesso em: 21 mar. 2022.
31. OKAMOTO, Emi E. *et al.* Biomarkers in Trypanosoma cruzi-infected and uninfected individuals with varying severity of cardiomyopathy in Santa Cruz, Bolivia. *PLoS neglected tropical diseases*, v. 8, n. 10, p. e3227, 2014. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003227> Acesso em: 21 mar. 2022.
32. SHERBUK, Jacqueline E. *et al.* Biomarkers and mortality in severe Chagas cardiomyopathy. *Global heart*, v. 10, n. 3, p. 173-180, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.gheart.2015.07.003> Acesso em: 21 mar. 2022.
33. ECHEVERRÍA, L. E. *et al.* Profiles of cardiovascular biomarkers according to severity stages of Chagas cardiomyopathy. *International Journal of Cardiology*, v. 227, p. 577-582, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.10.098> Acesso em: 21 mar. 2022.
34. DI LORENZO OLIVEIRA, Claudia *et al.* Risk Score for Predicting 2-Year Mortality in Patients With Chagas Cardiomyopathy From Endemic Areas: SaMi-Trop Cohort Study. *Journal of the American Heart Association*, v. 9, n. 6, p. e014176, 2020. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014176> Acesso em: 21 mar. 2022.
35. CARDOSO, Clareci Silva *et al.* Longitudinal study of patients with chronic Chagas cardiomyopathy in Brazil (SaMi-Trop project): a cohort profile. *BMJ open*, v. 6, n. 5, p. e011181, 2016. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011181> Acesso em: 21 mar. 2022.
36. LIMA-COSTA, Maria Fernanda; FIRMO, Josélia OA; UCHOA, Elizabeth. Cohort profile: the Bambui (Brazil) cohort study of ageing. *International journal of epidemiology*, v. 40, n. 4, p. 862-867, 2011. <https://doi.org/10.1093/ije/dyq143> Acesso em: 21 mar. 2022.

37. ECHEVERRÍA, Luis E. *et al.* Circulating Trypanosoma cruzi load and major cardiovascular outcomes in patients with chronic Chagas cardiomyopathy: a prospective cohort study. *Tropical Medicine & International Health*, v. 25, n. 12, p. 1534-1541, 2020. <https://doi.org/10.1111/tmi.13487> Acesso em: 21 mar. 2022.
38. CHOUDHURI, Subhadip *et al.* Prognostic Performance of Peripheral Blood Biomarkers in Identifying Seropositive Individuals at Risk of Developing Clinically Symptomatic Chagas Cardiomyopathy. *Microbiology spectrum*, v. 9, n. 1, p. e00364-21, 2021. <https://doi.org/10.1128/Spectrum.00364-21> Acesso em: 21 mar. 2022.
39. ECHEVERRÍA, Luis E. *et al.* Cardiovascular biomarkers as predictors of adverse outcomes in chronic Chagas cardiomyopathy. *PloS one*, v. 16, n. 10, p. e0258622, 2021. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0258622> Acesso em: 21 mar. 2022.
40. ECHEVERRÍA, Luis E. *et al.* Cardiovascular Biomarkers and Diastolic Dysfunction in Patients With Chronic Chagas Cardiomyopathy. *Frontiers in cardiovascular medicine*, v. 8, 2021. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.751415> Acesso em: 21 mar. 2022.