



AFYA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA PARAÍBA
CURSO DE BACHARELADO EM MEDICINA

JÚLIA GONÇALVES GADELHA
IANNE DE AGUIAR VIANA

**INFLUÊNCIA DOS BIOMARCADORES E SEUS PROCESSOS
FISIOPATOLÓGICOS PARA O PROGNÓSTICO DE PACIENTES COM
CARDIOMIOPATIA CHAGÁSICA**

Cabedelo – PB
2024

JÚLIA GONÇALVES GADELHA

IANNE DE AGUIAR VIANA

**INFLUÊNCIA DOS BIOMARCADORES E SEUS PROCESSOS
FISIOPATOLÓGICOS PARA O PROGNÓSTICO DE PACIENTES COM
CARDIOMIOPATIA CHAGÁSICA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Afya Faculdade de
Ciências Médicas da Paraíba como
requisito parcial para a obtenção do grau
de Bacharel em Medicina.

Orientadora: Prof^a Dr^a. Maria Socorro
Vieira Pereira.

G124i Gadelha, Júlia Gonçalves.

Influências dos biomarcadores e seus processos fisiopatológicos para o prognóstico de pacientes com cardiomiopatia chagásica / Júlia Gonçalves Gadelha; Ianne de Aguiar Viana. – Cabedelo, 2024.
16 f.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Medicina) – Afya Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba, 2024.
Orientadora: Prof^a. Dr^a. Maria do Socorro Vieira Pereira.

1. Biomarcadores. 2. Cardiomiopatias. 3. Doença de Chagas. 4. Trypanosoma cruzi. I. Viana, Ianne de Aguiar. II. Pereira, Maria do Socorro Vieira (orientadora). III. Título.

CDU: 616

Influência dos biomarcadores e seus processos fisiopatológicos para o prognóstico de pacientes com cardiomiopatia chagásica

Influence of biomarkers and their pathophysiological processes on the prognosis of patients with Chagas cardiomyopathy

Influencia de los biomarcadores y sus procesos fisiopatológicos em el pronóstico de pacientes com cardiomiopatia chagásica

Júlia Gonçalves Gadelha¹, Ianne de Aguiar Viana¹, Maria do Socorro Vieira Pereira²

1 Graduação em medicina- Afya- Ciências Médicas da Paraíba

1 Graduação em medicina- Afya- Ciências Médicas da Paraíba

2 Doutora em Ciências Biológicas. Docente da Afya- Ciências Médicas da Paraíba

RESUMO

Objetivo: Discutir a literatura científica acerca do uso de biomarcadores e seus fatores prognósticos para o manejo de pacientes com cardiomiopatia chagásica. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa, utilizando-se as bases de dados: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), dentro da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Scientific Library Online* (SciELO), Literatura Internacional em Ciências da Saúde (PubMed) e Cochrane. Os seguintes descritores foram utilizados: biomarcadores, prognóstico, cardiomiopatia chagásica, doença de Chagas, *Trypanosoma cruzi* e seus correspondentes em inglês. A busca ocorreu no período de março a maio de 2024, sendo encontrados 360 artigos, dos quais, após aplicação de critérios de inclusão, exclusão e leitura na íntegra, resultou em 15 artigos completos. **Resultados:** Os estudos ressaltaram a importância do uso dos biomarcadores para o prognóstico da cardiomiopatia chagásica, mas ressaltam as limitações dos estudos realizados. Os principais biomarcadores foram o peptídeo natriurético cerebral, as interleucinas, a reação em cadeia da polimerase e a troponina T. **Conclusão:** Os biomarcadores são úteis para diagnóstico, prognóstico da cardiomiopatia chagásica e controle do seu tratamento. Contudo, mais estudos são necessários para esclarecer a sua eficácia, a fim de proporcionar qualidade de vida e um prognóstico favorável à diminuição da mortalidade por essa patologia.

Palavras-Chave: Biomarcadores, Cardiomiopatias, Doença de Chagas, *Trypanosoma cruzi*.

ABSTRACT

Objective: Discuss the scientific literature on the use of biomarkers and their prognostic factors for managing patients with Chagas cardiomyopathy. **Methods:** This is an integrative review, utilizing databases such as the Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) and the Latin American and the Caribbean Health Sciences Literature (LILACS), within the Virtual Health Library (BVS), besides the Scientific Library Online (SciELO), International Literature in Health Sciences (PubMed), and Cochrane. The following descriptors were used: biomarkers, prognosis, Chagas cardiomyopathy, Chagas disease, *Trypanosoma cruzi*, and their English equivalents. The search was conducted from March to May 2024, resulting in 360 articles. After applying inclusion and exclusion criteria and full-text reading, 15 complete articles were included. **Results:** The studies highlighted the importance of using biomarkers for the prognosis of Chagas cardiomyopathy, though they also emphasized the limitations of the conducted studies. The main biomarkers identified were brain natriuretic peptide, interleukins, polymerase chain reaction, and troponin T. **Conclusion:** Biomarkers are useful for the diagnosis and prognosis of Chagas cardiomyopathy and for monitoring its treatment. However, further studies are necessary to clarify their efficacy in order to improve quality of life and provide a favorable prognosis to reduce mortality from this condition.

Key words: Biomarkers, Cardiomyopathies, Chagas Disease, *Trypanosoma cruzi*.

RESUMEN

Objetivo: Discutir la literatura científica sobre el uso de biomarcadores y sus factores pronósticos para el manejo de pacientes con miocardiopatía chagásica. **Metodos:** Se trata de una revisión integrativa, utilizando las bases de datos el Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) y el Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS), dentro de la Biblioteca Virtual en Salud (BVS), además de Scientific Library Online (SciELO), Literatura Internacional en Ciencias de la Salud (PubMed) y Cochrane. Se utilizaron los siguientes descriptores: biomarcadores, pronóstico, miocardiopatía chagásica, enfermedad de Chagas, *Trypanosoma cruzi* y sus equivalentes en inglés. La búsqueda se llevó a cabo de marzo a mayo de 2024, encontrándose 360 artículos, de los cuales, tras aplicar criterios de inclusión, exclusión y lectura completa, resultaron en 15 artículos completos. **Resultados:** Los estudios resaltaron la importancia del uso de los biomarcadores para el pronóstico de la miocardiopatía chagásica, pero subrayan las limitaciones de los estudios realizados. Los principales biomarcadores fueron el péptido natriurético cerebral, las interleucinas, la reacción en cadena de la polimerasa y la troponina T. **Conclusión:** Los biomarcadores son útiles para el diagnóstico, pronóstico de la miocardiopatía chagásica y control de su tratamiento. Sin embargo, se necesitan más estudios para aclarar su eficacia, con el fin de proporcionar calidad de vida y un pronóstico favorable para reducir la mortalidad por esta patología.

Palabras clave: Biomarcadores, Cardiomiopatías, Enfermedad de Chagas, *Trypanosoma cruzi*.

INTRODUÇÃO

A Cardiomiopatia Chagásica Crônica (CCC) é caracterizada como uma inflamação miocárdica fibrosante de longa duração, resultante da infecção persistente pelo *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) através da doença de Chagas (DC), que causa reações imunoinflamatórias e leva à remodelação do miocárdio. A DC, enquanto uma antroponose transmitida por triatomíneos hematófagos (barbeiros) com mais de 140 espécies, é potencialmente fatal e um grave problema de saúde pública e social na América Latina (Correia et al., 2021; Guarner, 2019).

Desse modo, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (2019), a estimativa é de que há cerca de sete milhões de pessoas infectadas pelo *T. cruzi*, com predomínio em grupos vulneráveis carentes de acesso a serviços de saúde e a medidas preventivas (Lima et al., 2021; Moreira et al., 2022).

Após um período de incubação de duas semanas, a fase aguda da doença de Chagas pode ser assintomática ou apresentar sintomas como febre, prostração, hepatoesplenomegalia, anorexia, vômito e diarreia. Durante o período indeterminado, a sorologia para *T. cruzi* é positiva, mas não refere sintomas. No estágio crônico, há uma probabilidade de 20 a 30% de ocorrerem complicações digestivas e cardíacas. As principais manifestações gastrointestinais incluem acalasia, megaesôfago, fecalomas, vôlvulos, megacólon e isquemias regionais (Guarner, 2019; Santos; Falcão, 2020).

O impacto crônico da DC no sistema cardiovascular é ocasionado sobretudo pela destruição dos miócitos cardíacos e pelo acúmulo de colágenos intersticiais. Por isso, a CCC apresenta-se de modo segmentar, em conformidade com a área cardíaca afetada. As alterações mais prevalentes incluem cardiomiopatia dilatada, fenômenos tromboembólicos, arritmias e morte súbita (Moreira et al., 2022; Santos; Falcão, 2020).

As alterações cardíacas precoces, de acordo com Santos e Falcão (2020), incluem contrações prematuras e variadas dos ventrículos e bloqueio do ramo direito ou do fascículo anterior esquerdo. Além

disso, pela propensão a arritmias, há chances de modificações persistentes no sistema de condução, como bradicardia, fibrilação e flutter atrial.

Além disso, ressalta-se que há ocorrência de eventos tromboembólicos pulmonares e sistêmicos, junto à formação de aneurismas e ao desenvolvimento de uma cardiomiopatia biventricular dilatada, acompanhada de insuficiência cardíaca (IC) congestiva (Moreira *et al.*, 2022; Santos; Falcão, 2020).

Concernente ao diagnóstico da CCC, destacam-se técnicas de imunofluorescência indireta, ensaio imunoenzimático (ELISA), hemaglutinação indireta para detecção de anticorpos e eletrocardiograma (ECG). O uso da radiografia de tórax diagnostica a cardiomegalia e a ecocardiografia é essencial para o acompanhamento da progressão da CCC (Lima *et al.*, 2021; Santos; Falcão, 2020).

Outras ferramentas diagnósticas são a ventriculografia radioisotópica, fornecendo avaliação da função ventricular, e o teste de estresse, para a triagem e o prognóstico de arritmias induzidas. A cintilografia de perfusão miocárdica e a ressonância magnética são métodos bem estabelecidos e de alta qualidade para avaliar a anatomia e a função cardíaca. Por fim, o estudo eletrofisiológico (EPS) pode ser utilizado para avaliar a função do nó sinusal e a condução atrioventricular (Moreira *et al.*, 2022; Santos; Falcão, 2020).

O tratamento é realizado a partir da doença cardíaca apresentada, pelo padrão de tratamento convencional de cada cardiopatia. É válido destacar que não há um consenso sobre o uso da terapia tripanocida com benznidazol para DC, sendo pré-estabelecida apenas para mulheres em idade fértil, para evitar transmissão vertical e recidivas (Correia *et al.*, 2021; Guarnier, 2019; Santos; Falcão, 2020).

Ademais, os biomarcadores são identificados conforme o avanço das pesquisas científicas sobre a etiopatogenia da CCC. Nesse sentido, por sua função prognóstica, percebe-se que o estímulo estudos nessa área é importante, visando novas descobertas em torno de marcadores sensíveis e específicos para melhor estabelecimento do manejo desses pacientes (Cortes-Serra *et al.*, 2020).

No que tange a avaliação da CCC, o escore de Rassi é uma ferramenta para estratificação do risco de mortalidade desses pacientes. Os parâmetros avaliados, de acordo com Santos e Falcão (2020), são: sexo, baixa voltagem do QRS no ECG, taquicardia ventricular não sustentada, alterações globais ou segmentares da parede ventricular esquerda, cardiomegalia na radiografia de tórax e IC-classe III ou IV da classificação NYHA. Desse modo, cada paciente é classificado em baixo, médio e alto risco, de acordo com o risco de mortalidade em 10 anos.

Logo, mediante o reconhecimento das vulnerabilidades existentes no cuidado e no tratamento de pacientes com CCC, percebe-se que há uma lacuna significativa relativa ao entendimento da eficácia dos biomarcadores para avaliação do prognóstico dessa população. Diante do exposto, o objetivo desta revisão integrativa é discutir a literatura científica acerca do uso de biomarcadores e seus fatores prognósticos para o manejo de pacientes com cardiomiopatia chagásica.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa, cujo objetivo é, a partir da busca nas fontes de literatura científica disponíveis, promover a síntese do conhecimento sobre um determinado assunto com necessidade de mais estudos a fim de esclarecer possíveis lacunas existentes (Zimmermann; Siqueira; Bohomol, 2020). Foram adotadas as seis etapas recomendadas por De Lima *et al.* (2022): 1. Identificação do tema a partir da questão de pesquisa; 2. Estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos/amostragem ou busca na

literatura; 3. Definição das informações extraídas dos estudos selecionados/ categorização dos estudos; 4. Avaliação dos estudos incluídos; 5. Interpretação dos resultados; 6. Apresentação da revisão/síntese do conhecimento.

A partir disso, estabeleceu-se como questão norteadora “Os biomarcadores são eficazes como fator prognóstico para os pacientes com cardiomiopatia chagásica?”, de modo que a pesquisa foi realizada no período de março a maio de 2024. Em seguida, a busca foi feita nas seguintes bases de dados: dentro da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), pesquisou-se na *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) e na Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), além da Literatura Internacional em Ciências da Saúde (PubMed), da Scientific Eletronic Library Online (SciELO) e da Cochrane. A escolha dos termos “biomarcadores/ *biomarkers*”, “*biomarkers*”, “prognóstico/*prognosis*”, “Cardiomiopatia chagásica/ *Chagas Cardiomyopathy*”, “Doença de Chagas/ *Chagas disease*” e “*Trypanosoma cruzi*” está em consonância com *Medical Subject Heading Terms* (Mesh Terms) e os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS).

Os critérios de inclusão envolveram artigos originais, completos, gratuitos, dos últimos 5 anos, nos idiomas inglês, português e espanhol. Foram adotados como critérios de exclusão: monografias, dissertações, teses, artigos que não permitiram acesso gratuito ao texto completo *online*, artigos repetidos entre diferentes bases de dados, com idiomas diferentes de português, inglês e espanhol, estudos que não trataram de seres humanos e que não abordaram a temática estabelecida.

RESULTADOS

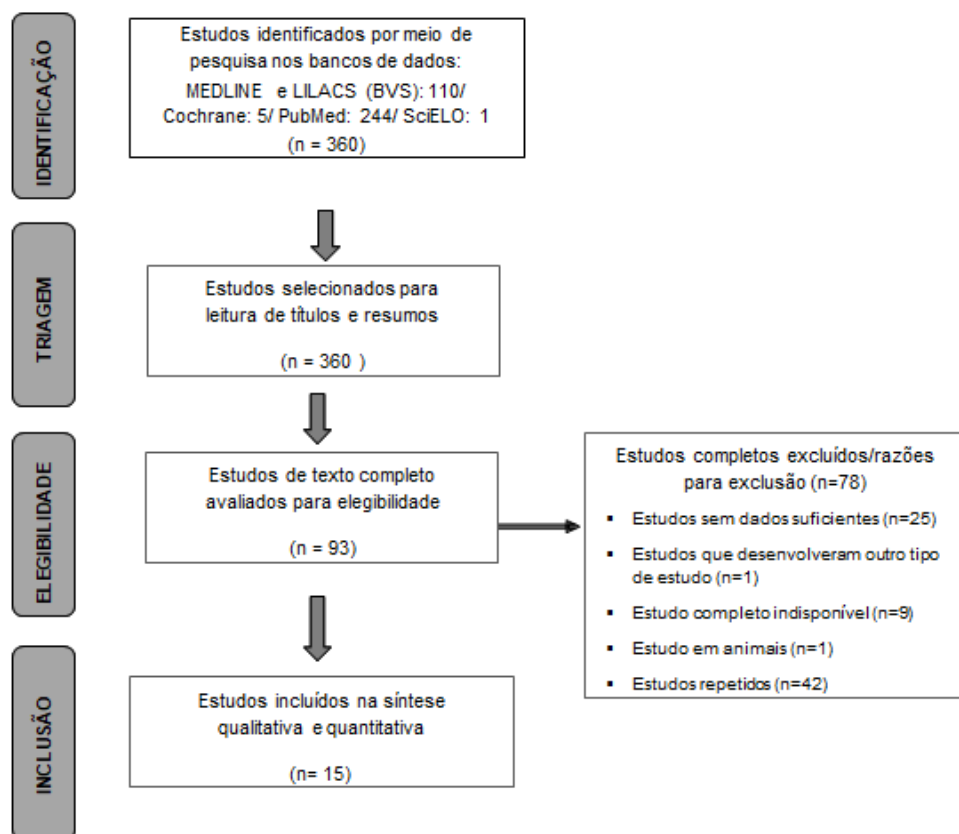
Na pesquisa, foram selecionados 15 artigos no total, sendo 8 (cerca de 53%) provenientes da MEDLINE na BVS e 7 da PubMed (cerca de 47%). Foram feitas três combinações de descritores, todas em português, exceto a busca realizada na PubMed e na Cochrane, feita em inglês de acordo com o *Mesh Term* respectivo. As combinações foram feitas com o operador booleano AND, sendo as seguintes: 1. na MEDLINE e na LILACS, por meio da BVS, e SciELO: “Biomarcadores AND Prognóstico AND Cardiomiopatia Chagásica”, PubMed e Cochrane: “*Biomarkers AND Prognosis AND Chagas Cardiomyopathy*”. Com essa combinação, após uso dos filtros a partir dos critérios de inclusão, foram encontrados 8 artigos, 7 da MEDLINE e 1 da LILACS, na plataforma BVS, dos quais 6 da MEDLINE foram selecionados. Na PubMed, obteve-se 18 resultados, sendo 5 selecionados para leitura completa. Na SciELO houve 0 resultados, enquanto a Cochrane apresentou 2 resultados, porém ambos eram artigos pagos.

A segunda combinação foi a seguinte: MEDLINE e LILACS na BVS e SciELO: “Doença de Chagas AND Biomarcadores AND Prognóstico”, PubMed e Cochrane: “*Chagas Disease AND Biomarkers AND Prognosis*”. Foram encontrados 11 resultados -na BVS- 10 da MEDLINE e 1 da LILACS e 28 na PubMed, os quais foram selecionados 2 da MEDLINE e 2 estudos da PUBMED, respectivamente. A busca na SciELO gerou 0 resultados, enquanto a Cochrane evidenciou dois ensaios clínicos randomizados em andamento, não concluídos, logo não foram selecionados.

A terceira combinação envolveu: BVS -com MEDLINE e LILACS- e SciELO: “*Trypanosoma cruzi* AND Biomarcadores AND Prognóstico”, PubMed e Cochrane: “*Trypanosoma cruzi AND Biomarkers AND Prognosis*”. Na BVS, dos 11 artigos resultantes, nenhum foi selecionado por estarem repetidos, assim como

na PubMed, dos 14 resultados, todos foram repetidos. A busca na SciELO gerou 0 resultados, enquanto o único resultado obtido na Cochrane era um artigo repetido. Segue abaixo a figura 1, contendo fluxograma com a sumarização de todo o processo de seleção dos artigos.

Figura 1: Fluxograma da seleção de artigos da revisão integrativa.



Fonte: Os autores, 2024.

Ademais, o quadro 1 evidencia o título original dos artigos obtidos, nome dos autores, base de dados encontrada, tipo de estudo e seus principais resultados.

Quadro 1: Títulos, autores, ano de publicação, tipo de estudo e resultados dos artigos selecionados, Cabedelo, PB, 2024.

N	TÍTULO (Autores/Ano)	BASE DE DADOS/ BIBLIOTECA	TIPO DE ESTUDO	RESULTADOS
1	Assessment of biomarkers and clinical parameters as predictors of survival in patients with chagasic heart failure (Bocchi <i>et al.</i> , 2023)	MEDLINE pela BVS	Coorte unicêntrico	Preditores de menor sobrevida foram identificados com níveis elevados de BNP, TnT, redução da FEVE e aumento da adiponectina. Não houve evidências indicando uma relação entre parasitemia e os parâmetros inflamatórios com menor sobrevida nesses pacientes, incluindo INF- γ , IL-6, IL-10, IL12-(p70) e IL17a.

Continuação do quadro 1

2	Circulating DHEA-S levels and major cardiovascular outcomes in chronic Chagas cardiomyopathy: A prospective cohort study (Rojas <i>et al.</i> , 2021)	MEDLINE pela BVS	Coorte prospectivo	Níveis elevados de DHEA-S foram correlacionados a melhor FEVE, menor volume do átrio esquerdo e do volume sistólico final do ventrículo esquerdo, além de menores níveis de NT-proBNP. Níveis aumentados de DHEA-S mostraram associação com menor risco de resultado composto, que inclui mortalidade por todas as causas, transplante cardíaco e implantação de um dispositivo de assistência ventricular esquerda. A inclusão de DHEA-S em um modelo multivariado não melhorou a capacidade de previsão do resultado composto, entretanto, a substituição do NT-proBNP por DHEA-S apresentou desempenho semelhante.
3	Cardiovascular biomarkers as predictors of adverse outcomes in chronic Chagas cardiomyopathy (Echeverría <i>et al.</i> , 2021)	MEDLINE pela BVS	Coorte prospectivo	Quatro biomarcadores (NT-proBNP, hs-cTnT, sST2 e Cys-C) foram associados ao desfecho composto (CO); a Gal-3 também foi avaliada. Concentrações de NT-proBNP e hs-cTnT foram associadas à área sob a curva característica de operação do receptor (AUC) mais elevada. A combinação desses dois biomarcadores acima dos valores de corte selecionados aumentou significativamente o risco de CO, sendo o uso de biomarcadores cardíacos relevantes para a avaliação prognóstica de pacientes com cardiomiopatia chagásica crônica.
4	Prognostic performance of peripheral blood biomarkers in identifying seropositive individuals at risk of developing clinically symptomatic chagas cardiomyopathy (Choudhuri <i>et al.</i> , 2021)	MEDLINE pela BVS	Coorte prospectiva	Dentre os sete biomarcadores analisados, a vimentina, 8-OHdG, copeptina e endostatina são de excelente valor prognóstico e de risco para o quadro sintomático de Doença de Chagas.
5	Circulating Trypanosoma cruzi load and major cardiovascular outcomes in patients with chronic Chagas cardiomyopathy: a prospective cohort study	MEDLINE pela BVS	Coorte Prospectiva	A baixa parasitemia está associada a desfechos de gravidade, como mortalidade, transplante cardíaco e implante de dispositivo de assistência ventricular esquerda. Ademais, apresentam elevados níveis de Troponina C de alta sensibilidade, da cistatina C e fração de ejeção inferior a 50%.

Continuação do quadro 1

	(Echeverría <i>et al.</i> , 2020)			
6	Risk Score for Predicting 2-Year Mortality in Patients with Chagas Cardiomyopathy from Endemic Areas: SaMi-Trop Cohort Study (Di Lorenzo Oliveira <i>et al.</i> , 2020)	MEDLINE pela BVS	Estudo de coorte	O risco de mortalidade em dois anos pela cardiomiopatia chagásica envolve idade avançada, NT-proBNP anormal, complexo QRS no ECG elevado e FC elevada.
7	State-of-the-art in host derived biomarkers of Chagas disease prognosis and early evaluation of anti-Trypanosoma cruzi treatment response (Cortes-Serra <i>et al.</i> , 2020)	MEDLINE pela BVS	Estudo prognóstico	É importante a longitudinalidade do acompanhamento dos pacientes com cardiomiopatia chagásica, o que corresponde às limitações dos estudos atuais. Dentre os biomarcadores citados com a progressão cardíaca pelo Trypanosoma cruzi, destacam-se o peptídeo natriurético cerebral, troponina T, interleucinas, TIMP-1, TIMP2, Gal-1 e PCR.
8	Biomarkers and Echocardiographic predictors of cardiovascular outcome in patients with chronic chagas disease (Mendes <i>et al.</i> , 2023)	MEDLINE pela BVS	Estudo observacional	qPCR, pro-NTBNP são importantes preditores de pior sobrevida dos pacientes com Trypanosoma cruzi positivo.
9	Cardiovascular Biomarkers and Diastolic Dysfunction in Patients with Chronic Chagas Cardiomyopathy (Echeverría <i>et al.</i> , 2021)	PubMed	Estudo transversal	Dos pacientes incluídos, a maioria era do sexo masculino, com idade mediana de 62 anos. Um percentual significativo apresentava FEVE preservada e a maioria recebeu o diagnóstico de disfunção diastólica, com um padrão restritivo sendo o mais comum. Os níveis medianos de todos os biomarcadores, exceto sST2, foram consideravelmente maiores no grupo de pacientes com DD. A elevação dos níveis de NTproBNP, Hs-cTnT, NGAL e Cys-C foi associada a uma maior probabilidade de ter

Continuação do quadro 1

				disfunção diastólica nas análises multivariadas. multivariadas. O NT-proBNP foi o biomarcador que apresentou o maior valor de AUC para discriminar a presença de DD.
10	Circulating MicroRNAs and miocardial involvement severity in chronic Chagas cardiomyopathy (Gómez-Ochoa <i>et al.</i> , 2022)	PubMed	Coorte exploratória prospectiva	Dentre os seis microRNAs circulantes, o miR-223-5p está associado ao estado clínico da cardiomiopatia chagásica crônica. Níveis elevados deste microRNA estão associados a melhor fração de ejeção de ventrículo esquerdo e menor NT-proBNP. Os genes associados têm relação com a sinalização dos receptores de tirosina quinase.
11	Unraveling the role of miRNAs as biomarkers in Chagas cardiomyopathy: insights into molecular pathophysiology (Ribeiro <i>et al.</i> , 2024)	PubMed	Revisão bibliográfica	O miR-21, miR-146, miR-146a, miR-155 e miR-145-5p são potenciais biomarcadores diagnósticos, tendo em vista sua relação com a fibrose e os processos imunes e inflamatórios cardíacos. Os estudos indicam a potencial adoção dos miRNAs para o manejo da Doença de Chagas.
12	Measurement of multiple cytokines for discrimination and risk stratification in patients with Chagas' disease and idiopathic dilated cardiomyopathy (Wang <i>et al.</i> , 2021)	PubMed	Coorte prospectiva	Este estudo investigou o papel de 21 citocinas inflamatórias diferentes como biomarcadores para discriminação e estratificação de risco de DC e CMD. As concentrações plasmáticas de várias citocinas aumentaram significativamente em pacientes com DC e CMD com IC avançada, contudo não foram capazes de mostrar potência preditiva ou prognóstica na DC. Usando várias citocinas juntas, as análises prognosticam desfecho fatal em uma grande proporção de pacientes com DC e CMD, mas não conseguiram discriminar DC de CMD idiopática.

Continuação do quadro 1

13	Heart rate variability as a biomarker in patients with Chronic Chagas Cardiomyopathy with or without concomitant digestive involvement and its relationship with the Rassi score (Silva <i>et al.</i> , 2022)	PubMed	Estudo observacional transversal	A CCC provoca disautonomia cardíaca e consequente alteração na variabilidade da frequência cardíaca (VFC). A VFC desempenha função prognóstica importante, sobretudo quando associada ao escore de Rassi. O estudo revela que a maior fragmentação da frequência cardíaca tem relação com pior prognóstico.
14	Chagas disease is related to structural changes of the gut microbiota in adults with chronic infection (TRIPOBIOME Study). (Pérez-Molina <i>et al.</i> , 2023)	PubMed	Estudo transversal prospectivo	Identificou-se que a presença ou ausência de DC explicou 5% da variabilidade observada da microbiota. Indivíduos com DC exibiram enriquecimento consistente de <i>Parabacteroides spp</i> , enquanto para <i>Enterococcus hirae</i> , <i>Lactobacillus buchneri</i> e <i>Megamonas spp</i> , o efeito foi menos claro. O sexo, o tipo de envolvimento visceral e o tratamento prévio com benznidazol não pareceram ter um efeito de confusão na estrutura da microbiota intestinal.
15	Predictors of Trypanosoma cruzi PCR positivity in patients with chronic chagas disease (De lima <i>et al.</i> , 2023)	PubMed	Estudo observacional	Em pacientes com doença de chagas crônica, PCR positivo para trypanosoma cruzi tem relação com pior prognóstico cardíaco.

Legenda: 8-OHdG: 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina; AUC: Área sob a curva; BNP: peptídeo natriurético tipo-B; CCC: cardiomiopatia chagásica crônica; CMD: cardiomiopatia dilatada; Cys-C: Cistatina; DC: Débito cardíaco; DD: Distensão diastólica; DHEA-S: Sulfato de dehidroepiandrosterona; ECG: eletrocardiograma; FC: Frequência Cardíaca; FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; Gal-1: galectina-1; Galectina-3; hs-cTnT: Troponina T cardíaca de alta sensibilidade; IC: Insuficiência cardíaca; IL: Interleucina; INF- γ : Interferon-gama; miR: Micro-RNA; NT-proBNP/ pro-NTBNP: Peptídeo natriurético tipo B N-terminal pró-hormonal; PCR: Reação em Cadeia Polimerase; qPCR: reação em cadeia da polimerase em tempo real; sST2: Troponina T solúvel; TIMP: Inibidor tecidual de metaloproteinase;

Fonte: Os autores, 2024.

A partir da leitura completa dos artigos, a maioria (53%) dos artigos ressaltaram o uso do peptídeo natriurético cerebral (BNP) e pró-BNP como biomarcadores de cardiomiopatia chagásica. Ademais, foi destacado por cinco dos 15 artigos (cerca de 33%) o uso de interleucinas e da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR). A troponina T foi destacada em cerca de 27% dos artigos, enquanto a galectina-3 apareceu em 3 artigos (20%). Dois artigos ressaltaram o poder prognóstico e de atividade da doença de chagas através do micro-RNA, assim como dois artigos salientaram o emprego da cistatina-C.

Os seguintes biomarcadores foram destacados de forma única dentre todos os artigos selecionados (aproximadamente 7%): variação da frequência cardíaca, copeptina, vimentina, adiponectina, cistina, adenosina desaminase, galectina-1, agentes da microbiota intestinal, citocinas inflamatórias, sulfato de

dehidroepiandrosterona (DHEA-S), 8-hidroxi-2-desoxiguanosina (8-OHdG), Lipocalina Associada à Gelatinase de Neutrófilos (NGAL), inibidores da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), transaminase glutâmico oxalacética (GOT), transaminase glutâmico-pirúvica (GPT), fosfatase alcalina (ALP), maltase ácida (AM), alfa-hidroxibutírica desidrogenase (alfaHBDH), metaloproteinase 2 e 9 (MMP-2 e MMP-9), inibidor tecidual da metaloproteinase 1 e 2 (TIMP-1 e TIMP-2).

DISCUSSÃO

A doença de Chagas (DC) tem impacto endêmico sobre o continente tropical americano, sobretudo com a constante migração populacional de áreas com maior risco de infecção pelo *Trypanosoma cruzi* (TC) para áreas não endêmicas. Além disso, o risco de transmissão via doação sanguínea, de órgãos ou via vertical -mãe e feto- torna a doença relevante para a saúde pública brasileira (Choudhuri *et al.*, 2021; Echeverría *et al.*, 2020; De Lima *et al.*, 2023; Mendes *et al.*, 2023).

O TC promove a destruição tecidual dos miócitos diretamente, afetando a via parassimpática, ou de forma indireta pela relação entre a resposta imune do hospedeiro e o parasita, de modo que podem ocorrer malformações microcirculatórias e isquemia subsequente (Echeverría *et al.*, 2020).

Nesse sentido, identificar o parasita é imprescindível para o manejo da DC. A detecção de anticorpos e de material genético do patógeno, como a sorologia e a Reação em Cadeia Polimerase (PCR) podem ser realizadas, assim como a hemocultura ou a observação dos parasitas por microscopia. A eficácia terapêutica e cura podem ser avaliadas pela soroconversão (Choudhuri *et al.*, 2021).

A fase crônica tem duração de décadas e depende da interação parasita-hospedeiro através de fatores imunológicos. A doença pode apresentar forma indeterminada, quando não apresenta sintomatologia cardíaca ou digestiva, com achados normais no eletrocardiograma (ECG) e na radiologia de esôfago, cólon e coração (Mendes *et al.*, 2023; Silva, *et al.*, 2022).

A forma crônica sintomática é do tipo determinada, pois há envolvimento cardíaco e/ou digestivo. A cardiomiopatia chagásica crônica (CCC) é uma das evoluções em 40% dos indivíduos com DC. A CCC é relevante, uma vez que está associada com a morte súbita e complicações por arritmias, aneurismas e eventos tromboembólicos (De Lima *et al.*, 2023; Gómez-Ochoa *et al.*, 2022; Mendes *et al.*, 2023; Ribeiro *et al.*, 2024; Silva *et al.*, 2022).

A CCC é definida por alterações eletrocardiográficas, como bradicardia, baixa voltagem do QRS, distúrbios de condução, alterações de repolarização ventricular, prolongamento do intervalo QT, bloqueio atrioventricular, extrassístoles e ritmos anormais, como fibrilação atrial (Gómez-Ochoa *et al.*, 2022; Silva *et al.*, 2022).

Diversos estudos avaliaram potenciais biomarcadores imunológicos, moleculares, bioquímicos e oriundos de ácidos nucleicos para manejo do quadro e controle terapêutico em pacientes com DC, contudo trata-se de uma área com conhecimento limitado (Choudhuri *et al.*, 2021; Mendes *et al.*, 2023; Ribeiro *et al.*, 2024).

Cortes-Serra *et al.* (2020) e Echeverría *et al.* (2021) afirmam que identificar biomarcadores confiáveis de progressão e tratamento da CCC seria o maior avanço na história da doença de Chagas desde sua descoberta por Carlos Chagas em 1909. Destaca-se, também, essa necessidade, mediante a carga significativa para a saúde pública devido às altas taxas de morbimortalidade.

É importante compreender a análise de prognóstico dos pacientes com DC utilizando biomarcadores de forma combinada, e não de forma isolada, como muitos estudos investigaram previamente. Dessa maneira, entende-se que a DC está relacionada com processos de disautonomia cardíaca, pela redução dos neurônios intramurais cardíacos, alterações intrínsecas das células de marca-passo do nó sinusal e pelo comprometimento da resposta autonômica a variações da frequência cardíaca (VFC) (Silva *et al.*, 2022).

A VFC funciona como um biomarcador de alta sensibilidade para estratificação de risco dos pacientes com DC. No estudo de Silva *et al.* (2022), foi observado que os pacientes com pior prognóstico tinham frequência cardíaca mais fragmentada -com maior oscilação- devido à disautonomia. Ademais, analisou-se que os pacientes com DC apresentaram menor resposta cronotrópica a testes como a manobra de Valsalva, prensão manual e infusão de drogas vasoativas, comprovando o comprometimento autonômico.

Uma das principais formas de avaliação do risco de morte por CCC é o escore de Rassi, cuja pontuação varia de 0 a 20, que avalia aspectos clínicos, demográficos, ecocardiográficos, eletrocardiográficos e radiológicos (Silva *et al.*, 2022; Oliveira *et al.*, 2020).

Somado a esses aspectos, estudou-se a eficácia e a acurácia desse escore, que avalia o prognóstico a longo prazo, combinado com a VFC, para predizer risco do paciente com CCC, o que demonstrou bom desempenho (Silva *et al.*, 2022).

Além disso, outro biomarcador envolvido com a patogênese da CCC são os microRNAs, envolvidos com a expressão gênica pós-transcricional, inibindo a tradução de proteínas ou a destruição do RNA mensageiro. Os microRNAs podem ser encontrados no sangue e são desregulados pelo TC em processos inflamatórios, fibróticos e de apoptose (Ribeiro *et al.*, 2024).

Foi investigado que os microRNAs inflamatórios miR-21, miR-146 e miR-155 podem ser biomarcadores precoces não invasivos para diagnóstico da DC. A gravidade da DC também tem relação com miR-19a-3p, miR-21-5p e miR-29b-3p, pois estão envolvidos com a lesão ao tecido cardíaco (Gómez-Ochoa *et al.*, 2022; Ribeiro *et al.*, 2024).

Ademais, os miR-208a têm associação com pacientes com DC indeterminada, o que indica sua utilização quando a doença se encontra na fase assintomática. Esse micro-RNA é ativado pelo fator de transformação do crescimento beta (TGF- β), o que induz o processo de hipertrofia, disfunção cardíaca e fibrose (Gómez-Ochoa *et al.*, 2022; Ribeiro *et al.*, 2024).

Ao comparar a expressão de microRNAs em indivíduos com DC e CCC, observou-se que os biomarcadores miR-1, miR-133a-2, miR-133b, miR-208a e miR-208b interagem com genes envolvidos com a condução elétrica cardíaca, como o interferon, serina quinase 1, ciclina D1, hormônio do crescimento, fator nuclear kappa beta e colágeno tipo 1 (Gómez-Ochoa *et al.*, 2022; Ribeiro *et al.*, 2024).

O gene SERCA2a (retículo sarcoplasmático Ca²⁺-ATPase) é regulado pelo miR-1, que realiza o transporte de cálcio do citosol para o retículo endoplasmático, o que está relacionado à fisiopatologia da cardiomiopatia dilatada (Ribeiro *et al.*, 2024).

Em pacientes com CCC com fração de ejeção reduzida, a IC torna eficaz o miR-34a-5p, miR-208a-5p, miR-185-5p, miR-223-5p, let-7d-5p e miR-454 para diagnóstico e prognóstico da DC. Desse modo, destaca-se o miR-223-5p, que se encontra reduzido em pacientes com valores elevados de peptídeo natriurético pró-cérebro N-terminal (NT-proBNP), biomarcador de IC (Gómez-Ochoa *et al.*, 2022).

Ademais, Cortes-Serra *et al.* (2020) também destaca o BNP, sendo ele relacionado, também, a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), a qual indica sinais de IC. Outros biomarcadores achados aumentados

em seu estudo foram os seguintes: transaminase glutâmico oxaloacética (GOT), transaminase glutâmico-pirúvica (GPT), fosfatase alcalina (ALP), maltase ácida (AM) e alfa-hidroxi- β -butírico desidrogenase (alfaHBDH). (Cortes-Serra *et al.*, 2020).

Recentemente, a copeptina e a endostatina são estudadas para avaliação de disfunção cardíaca. Níveis elevados de 8-hidroxi-2-desoxiguanosina (8-OHdG) e vimentina também estão associados a disfunção ventricular e consequente manifestação sintomatológica da DC, pois expressam a diminuição na fração de ejeção e aumento do diâmetro diastólico, prevendo o risco de efeitos adversos (Choudhuri *et al.*, 2021).

O estudo do teste de PCR indicando baixa parasitemia evidenciou que há relação com maior gravidade de lesão ao miocárdio se comparada com a parasitemia indetectável ou alta parasitemia, por ter maior resposta imune, menor carga de TC e consequente aumento de dano ao tecido cardíaco. Associado a isso, há maiores níveis de troponina T cardíaca de alta sensibilidade (Hs-cTnT), de cistatina C (Cys-C) e menor fração de ejeção do ventrículo esquerdo com a presença de DNA do TC (Echeverría *et al.*, 2020; De Lima *et al.*, 2023; Mendes *et al.*, 2023).

A enzima adenosina desaminase (ADA) aumenta quando há processos de hipóxia e inflamação, estando associado com o aumento da proteína C reativa e desfechos cardiovasculares. A galectina-1 (Gal-1), sobretudo os anticorpos IgG anti-Gal-1 têm relação com o dano cardíaco, assim como os níveis de inibidor tecidual da metaloproteinase 1 e 2 (TIMP-1 e TIMP-2). Ademais, foi estudado que a metaloproteinase 2 tem função protetora cardíaca, de maior associação com a forma indeterminada da doença, enquanto a metaloproteinase 9 é de caráter inflamatório, o que contribui para progressão da DC (Cortes-Serra *et al.*, 2020).

Em uma amostra populacional de pacientes com CCC, apresentando IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr) composta, em sua maioria, por jovens, classificados na classe funcional II e III pela escala da New York Heart Association (NYHA), foi constatado que não houve correlação significativa entre a mortalidade e os marcadores biológicos interferon- γ (INF- γ), as interleucinas IL-6, IL-10, IL-12p70, IL-17A e galectina. Embora a interleucina-1 (IL-1) não tenha sido diretamente associada a uma diminuição na sobrevida, estudos anteriores estabeleceram uma conexão entre a IL-1 e o comprometimento na função tanto sistólica quanto diastólica, por meio de várias vias (Bocchi *et al.*, 2023).

Além disso, as citocinas inflamatórias também estão presentes em pacientes com CCC, como a interleucina 6 (IL-6) e a proteína C reativa, além de polimorfismos genéticos relacionados com a expressão da interleucina 12B e a região C-terminal, que reduz a interleucina 10. Contudo, as interleucinas são dependentes do estado da doença (Choudhuri *et al.*, 2021; De Lima *et al.*, 2023).

Já Bocchi *et al.* (2023), relata que o aumento da IL-10 está associado a uma melhor função cardíaca, indicada pela fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e pelo diâmetro diastólico. Contudo, altos níveis de BNP, TNT e adiponectina, assim como uma FEVE mais baixa, são preditores independentes de mortalidade. Ademais, a inflamação sistêmica comum na insuficiência cardíaca (IC) aguda e crônica justifica o uso combinado de peptídeos natriuréticos, TNT e proteína C reativa de alta sensibilidade para prever o risco cardiovascular (Bocchi *et al.*, 2023).

Esse autor também expõe que, após o acometimento cardíaco pela DC, os danos imunológicos aos tecidos tornam-se mais evidentes, sem relação entre parasitemia positiva e menor sobrevida ou diminuição da FEVE. O tratamento com benznidazol não mostrou efeito prognóstico relevante em pacientes com cardiomiopatia chagásica crônica (CCC) comparados aos sem CCC. Assim, a integração de fatores de risco é crucial, recomendando-se a estratificação de risco para todos os pacientes com DC (Bocchi et al., 2023).

Já na pesquisa proposta por Rojas *et al* (2021), utilizou-se o sulfato de desidroepiandrosterona (DHEA-S) como biomarcador devido à sua ação anti-inflamatória. Foram examinados os níveis sanguíneos de DHEA-S em adultos em ambulatório com CCC, com FEVE reduzida ou em uso de dispositivos implantáveis ou com IC refratária. Assim, pôde-se correlacionar os níveis de NT-proBNP com o DHEA, expondo sua capacidade de prever o prognóstico em pacientes com IC. Nesse aspecto, constatou-se de que os níveis de DHEA-S têm uma relação inversa com a gravidade da CCC, apresentando níveis substancialmente mais baixos em pacientes com disfunção miocárdica grave em comparação com aqueles que possuem doença leve a moderada ou em estágio indeterminado (Rojas *et al.*, 2021).

No entanto, uma das limitações do estudo é o fato de os níveis de DHEA terem sido medidos apenas em uma única amostra, uma vez que seus valores séricos podem variar ao longo do tempo (Rojas *et al.*, 2021).

Em outro estudo, Echeverría *et al* (2021), propôs prever o risco de complicações nos pacientes com cardiomiopatia crônica da doença de Chagas (CCDC), considerando a idade e o FEVE como critérios de escolha. Nesse estudo, foi revelada um maior valor prognóstico demonstrado pelo NT-proBNP e pela troponina T de alta sensibilidade (hs-TnT), os quais predizem com maior acurácia os desfechos clínicos possíveis. Além disso, a combinação entre NT-proBNP e troponina T solúvel (sST2) ou hs-cTnT foi significativa para a precisão do rastreio prognóstico de pessoas com CCC (Echeverría *et al.*, 2021).

Embora o BNP e o peptídeo natriurético atrial (ANP) sejam os biomarcadores mais estudados na IC por DC, há poucos estudos constatando seus valores prognósticos. Somado a isso, destaca-se que a elevação sérica dos biomarcadores hs-cTnT, Gal-3, NGAL, sST2 e Cys-C indica um maior risco de eventos cardíacos futuros, independentemente da idade e da FEVE (Echeverría *et al.*, 2021).

Em outro estudo de Echeverría *et al* (2021), a ecocardiografia transtorácica foi um instrumento relevante para assegurar um prognóstico de maior confiabilidade. Assim, o autor avaliou em uma população com CCDC, na detecção de disfunção diastólica (DD), níveis elevados de hs-cTnT, Gal-3, NT-proBNP, NGAL, sST2 e Cys-C. Nesse sentido, encontrou-se que o NT-proBNP e a Cys-C foram os sinalizadores biológicos de melhor acurácia em relação às variáveis apresentadas pela ecocardiografia. De igual modo, destaca-se que os indicadores renais Cys-C e NGAL apontam uma relação positiva para a análise do fluxo mitral ecocardiográfico.

Diante disso, os biomarcadores são apontados como uma possível solução para superar as dificuldades de acompanhamento da progressão da CCC pela ecocardiografia. Isso se dá devido ao fato de que a maioria dos pacientes possui limitações de deslocamento, por residirem em áreas rurais e isoladas (Escheverría *et al.*, 2021).

De acordo com Wang *et al* (2021), em seu estudo foi observado um enfoque na avaliação sérica de 21 citocinas em pacientes com DC e CCDC. Destaca-se o aumento significativo na concentração sérica da citocina CXCL12 em pacientes com CCC com IC avançada, sem alterações em pacientes com DC apenas.

Adicionalmente, o HGF e o SCGF-beta estavam significativamente elevados em pacientes com DC e CCC com IC avançada (Wang *et al.*, 2021).

No que diz respeito à MIF e à CXCL12, as estatísticas revelaram valor preditivo significativo das concentrações plasmáticas dessas citocinas para risco de mortalidade e necessidade de transplante cardíaco em pacientes com CMD. Além disso, no grupo da CCC, as concentrações plasmáticas de SCGF beta e HGF aumentaram acentuadamente apenas em pacientes com IC avançada (NYHA III-IV). No entanto, a análise multivariada não conseguiu encontrar nenhuma combinação de duas ou mais citocinas que pudesse ajudar na discriminação entre DC e CMD idiopática (Wang *et al.*, 2021).

Embora não tenha sido possível comprovar o achado de um grupo de quimiocinas que discriminam a DC e a CCC, sugere-se que outras citocinas e quimiocinas sejam fatores regulatórios relevantes e que tem potencial para serem utilizadas, isoladamente ou em combinação, para avaliação prognóstica (Wang *et al.*, 2021).

O estudo de Pérez-Molina *et al* (2023) observou que a diversidade bacteriana da microbiota é elevada em indivíduos com DC. Nesse contexto, considerando que o intestino como reservatório do *T. cruzi* na fase crônica, sugere-se que a infecção local poderia se estender à patogênese da CCC. Nesse sentido, entre os elementos da microbiota, a presença de *Akkermansia* foi reduzida nos pacientes com CCC. É importante frisar que *Akkermansia* é uma bactéria produtora de butirato, associada à saúde intestinal por mecanismos anti-inflamatórios. Além disso, observaram-se alterações nas proporções relativas de bactérias como *Alistipes*, *Bilophila* e *Dialister* em pacientes com CCC (Pérez-Molina *et al.*, 2023)

Embora exista uma preocupação com a diminuição da mortalidade, constatou-se a escassez de estudos que abordam a correlação entre biomarcadores inflamatórios e o prognóstico em pacientes com CCC. Essa relação permanece insuficientemente compreendida, sendo necessária a realização de pesquisas adicionais para elucidar esse assunto (Bocchi *et al.*, 2023).

CONCLUSÃO

Os biomarcadores são úteis para a estratificação de risco dos pacientes com CCC, estabelecendo diagnósticos, prognósticos e controle do tratamento. Diversos biomarcadores têm sido estudados, de maneira que é relevante entender a interação entre os biomarcadores e suas repercussões inflamatórias e imunológicas no tecido cardíaco, bem como sua relação com a atividade do TC.

Observa-se que os estudos realizados apresentam limitações, são escassos e não envolvem o acompanhamento dos pacientes de forma longitudinal, o que torna limitado o conhecimento acerca dos biomarcadores de forma comparativa. Somado a isso, muitos aspectos fisiopatológicos da DC ainda não são bem esclarecidos pela ciência, o que torna essa doença desafiadora na Medicina.

É relevante o emprego dos biomarcadores de forma combinada, associados com a anamnese, exame físico, laboratorial e de imagem, com o intuito de entender a condição clínica do indivíduo e propor o manejo mais eficaz. Perspectivas futuras sobre o uso de biomarcadores oferecerá um meio para diagnóstico e prognóstico dos pacientes suspeitos, sobretudo em regiões com dificuldade de acesso e limitações a exames de imagem. As evidências mostram a complexidade e a necessidade de mais estudos sobre a temática, a fim de proporcionar qualidade de vida e melhor prognóstico aos pacientes com DC crônica, evitando precocemente manifestações cardiovasculares fatais.

REFERÊNCIAS

- BOCCHI, Edimar Alcides et al. Assessment of biomarkers and clinical parameters as predictors of survival in patients with chagasic heart failure. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 17, n. 12, p. e0011847, 2023.
- 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. 10.1128/spectrum. 00364-21, 2021.
- CORREIA, Jennifer Rodrigues et al. Doença de Chagas: aspectos clínicos, epidemiológicos e fisiopatológicos. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 3, p. e6502-e6502, 2021.
- CORTES-SERRA, Nuria et al. State-of-the-art in host-derived biomarkers of Chagas disease prognosis and early evaluation of anti-*Trypanosoma cruzi* treatment response. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease**, v. 1866, n. 7, p. 165758, 2020.
- DE LIMA DANTAS, Hallana Laisa et al. Como elaborar uma revisão integrativa: sistematização do método científico. **Revista Recien-Revista Científica de Enfermagem**, v. 12, n. 37, p. 334-345, 2022.
- DE LIMA, Ana Carolina Bastos et al. Predictors of *Trypanosoma cruzi* PCR positivity in patients with chronic Chagas disease. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 118, p. e230115, 2023.
- 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.
- ECHEVERRÍA, Luis E. et al. Cardiovascular biomarkers and diastolic dysfunction in patients with chronic chagas cardiomyopathy. **Frontiers in cardiovascular medicine**, v. 8, p. 751415, 2021.
- 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.
- 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.
- GÓMEZ-OCHOA, Sergio Alejandro et al. Circulating MicroRNAs and myocardial involvement severity in chronic Chagas cardiomyopathy. **Frontiers in cellular and infection microbiology**, v. 12, p. 922189, 2022.
- GUARNER, Jeannette. Chagas disease as example of a reemerging parasite. In: **Seminars in diagnostic pathology**. WB Saunders, 2019. p. 164-169.
- LIMA, Polyana Evangelista et al. Deformação miocárdica (strain) e fibrose miocárdica na forma cardíaca leve da Doença de Chagas. **ABC., imagem cardiovasc**, 2021.
- MENDES, Veronica G. et al. Biomarkers and echocardiographic predictors of cardiovascular outcome in patients with chronic Chagas disease. **Journal of the American Heart Association**, v. 12, n. 12, p. e028810, 2023.
- MOREIRA, Henrique Turin; VOLPE, Gustavo Jardim; SCHMIDT, André. Acometimento miocárdico na Doença de Chagas: uma perspectiva a partir da avaliação pela ressonância magnética cardiovascular. **Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc.**, v. 35, n. 1, p. -, 2022.
- PÉREZ-MOLINA, José A. et al. Chagas disease is related to structural changes of the gut microbiota in adults with chronic infection (TRIPOBIOME Study). **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 17, n. 7, p. e0011490, 2023.

RIBEIRO, Heriks Gomes et al. Unraveling the role of miRNAs as biomarkers in Chagas cardiomyopathy: Insights into molecular pathophysiology. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 18, n. 2, p. e0011865, 2024.

ROJAS, Lyda Z. et al. Circulating DHEA-S levels and major cardiovascular outcomes in chronic Chagas cardiomyopathy: A prospective cohort study. **International journal of cardiology**, v. 349, p. 90-95, 2022.

SANTOS, Érico; FALCÃO, Luiz Menezes. Chagas cardiomyopathy and heart failure: From epidemiology to treatment. **Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition)**, v. 39, n. 5, p. 279-289, 2020

SILVA, Luiz Eduardo Virgilio et al. Heart rate variability as a biomarker in patients with Chronic Chagas Cardiomyopathy with or without concomitant digestive involvement and its relationship with the Rassi score. **BioMedical Engineering OnLine**, v. 21, n. 1, p. 44, 2022

WANG, Yong et al. Measurement of multiple cytokines for discrimination and risk stratification in patients with Chagas' disease and idiopathic dilated cardiomyopathy. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 15, n. 3, p. e0008906, 2021.

ZIMMERMANN, Guilherme dos Santos; SIQUEIRA, Luciola Demery; BOHOMOL, Elena. Lean Six Sigma methodology application in health care settings: an integrative review. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 73, p. e20190861, 2020.