

A ASSOCIAÇÃO DE BIOMARCADORES SÉRICOS COM REMODELAMENTO CARDÍACO SUBCLÍNICO EM ESTÁGIOS INICIAIS DE DOENÇA RENAL CRÔNICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

THE ASSOCIATION OF SERUM BIOMARKERS WITH SUBCLINICAL CARDIAC REMODELING IN EARLY STAGES OF CHRONIC KIDNEY DISEASE: A SYSTEMATIC REVIEW

LA ASOCIACIÓN DE BIOMARCADORES SÉRICOS CON LA REMODELACIÓN CARDÍACA SUBCLÍNICA EN LAS PRIMERAS FASES DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Eduarda Baranselli Sestito¹

Morgana Neves²

Carolyne Assed Caires Duarte³

Mariana Possobon⁴

Rui Manuel de Sousa Sequeira Antunes de Almeida⁵

RESUMO: JUSTIFICATIVA: Pacientes com doença renal crônica (DRC) têm como principal causa de óbito a doença cardiovascular, principalmente a hipertrofia do ventrículo esquerdo, que pode causar insuficiência cardíaca e doença cardíaca isquêmica. O remodelamento cardíaco ocorre desde fases iniciais e subclínicas da doença, mas o diagnóstico precoce por métodos convencionais de imagem é limitado pelo custo e acessibilidade. Nesse contexto, os biomarcadores séricos de lesão cardíaca, como a troponina e o NT-proBNP, surgem como ferramentas para o rastreamento de lesão e hipertrofia ventricular em estágios iniciais de DRC. OBJETIVO: Avaliar o uso de biomarcadores cardíacos no screening de pacientes com DRC em estágios iniciais. MÉTODOS: Revisão sistemática de literatura, realizada segundo as normas técnicas do PRISMA. Artigos foram buscados nas seguintes bases de dados: PubMed (via MEDLINE) e Cochrane. Foram excluídos estudos que tratavam de estágios avançados de DRC ou pacientes em hemodiálise. Também foram excluídas pesquisas em pacientes pediátricos ou revisões. RESULTADOS: Dos 635 artigos encontrados, apenas 6 se enquadravam nos critérios pré-estabelecidos. Totalizando 9.648 pacientes, todos apresentando DRC nos estágios 1-3a. Os biomarcadores avaliados foram: Peptídeo Natriurético tipo BN-terminal (NT-proBNP) e as troponinas. Em fases iniciais da DRC, o NT-proBNP apresentou, de forma consistente, maior capacidade de identificar remodelamento cardíaco. Estando mais associado à fibrose intersticial e disfunção diastólica. Enquanto as troponinas se relacionam à lesão cardíaca direta, edema e ao aumento do índice de massa do ventrículo esquerdo, ao volume diastólico final, mas não à fração de ejeção ou ao diâmetro do átrio esquerdo.

Palavras-chave Remodelamento cardíaco. Doença Renal Crônica. Troponina. NT-Pro BNP.

¹ Autora, Acadêmica de medicina, Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz.

² Acadêmica de medicina, formada em fisioterapia, mestra em biociências e saúde.

³ Acadêmica de medicina, Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz.

⁴ Acadêmica de medicina, Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz.

⁵ Mestre e Doutor em clínica cirúrgica, Orientador.

ABSTRACT: BACKGROUND: Patients with chronic kidney disease (CKD) have cardiovascular disease as the main cause of death, especially left ventricular hypertrophy, which can cause heart failure and ischemic heart disease. Cardiac remodeling occurs from the early and subclinical stages of the disease, but early diagnosis by conventional imaging methods is limited by cost and accessibility. In this context, serum biomarkers of cardiac injury, such as troponin and NT-proBNP, have emerged as tools for screening ventricular injury and hypertrophy in the early stages of CKD. OBJECTIVE: To evaluate the use of cardiac biomarkers in the screening of patients with CKD in the early stages. METHODS: A systematic review of the literature was carried out according to the technical standards of PRISMA. Articles were searched in the following databases: PubMed (via MEDLINE) and Cochrane. Studies dealing with advanced stages of CKD or patients on hemodialysis were excluded. Pediatric patient research or reviews were also excluded. RESULTS: Of the 635 articles found, only 6 met the pre-established criteria. A total of 9,648 patients, all of whom had CKD stages 1-3a. The biomarkers evaluated were: BN-terminal Natriuretic Peptide (NT-proBNP) and troponins. In the early stages of CKD, NT-proBNP consistently showed a greater ability to identify cardiac remodeling. It is more associated with interstitial fibrosis and diastolic dysfunction. While troponins are related to direct heart injury, edema, and increased left ventricular mass index, end-diastolic volume, but not ejection fraction or left atrial diameter.

Keywords: Cardiac remodeling. Chronic Kidney Disease. Troponin. NT-Pro BNP.

RESUMEN: ANTECEDENTES: Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) tienen como principal causa de muerte la enfermedad cardiovascular, especialmente la hipertrofia del ventrículo izquierdo, que puede causar insuficiencia cardíaca y enfermedad isquémica cardíaca. La remodelación cardíaca ocurre desde las etapas tempranas y subclínicas de la enfermedad, pero el diagnóstico precoz mediante métodos convencionales de imagen está limitado por el coste y la accesibilidad. En este contexto, los biomarcadores séricos de la lesión cardíaca, como la troponina y el NT-proBNP, han surgido como herramientas para el cribado de la lesión ventricular y la hipertrofia en las primeras fases de la ERC. OBJETIVO: Evaluar el uso de biomarcadores cardíacos en el cribado de pacientes con ERC en las primeras fases. MÉTODOS: Se realizó una revisión sistemática de la literatura según los estándares técnicos de PRISMA. Los artículos fueron buscados en las siguientes bases de datos: PubMed (a través de MEDLINE) y Cochrane. Se excluyeron los estudios que trataban en etapas avanzadas de la ERC o pacientes en hemodiálisis. También se excluyeron las investigaciones o revisiones pediátricas de pacientes. RESULTADOS: De los 635 artículos encontrados, solo 6 cumplían los criterios preestablecidos. Un total de 9.648 pacientes, todos ellos con ERC en las etapas 1-3a. Los biomarcadores evaluados fueron: Péptido Natriurético BN-terminal (NT-proBNP) y troponinas. En las primeras etapas de la ERC, NT-proBNP mostró de forma constante una mayor capacidad para identificar la remodelación cardíaca. Está más asociado a fibrosis intersticial y disfunción diastólica. Mientras que las troponinas están relacionadas con lesión cardíaca directa, edema y aumento del índice de masa ventricular izquierdo, volumen al final de la diastolia, pero no con fracción de eyección ni diámetro del auricular izquierdo.

Palabras clave: Remodelación cardíaca. Enfermedad renal crónica. Troponina. NT-Pro BNP.

INTRODUÇÃO

A Doença Renal Crônica (DRC) é definida como a presença de alterações estruturais ou funcionais renais persistentes e irreversíveis por período superior a 3 meses, incluindo taxa de filtração glomerular (TFG) inferior a $60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{ m}^2$ e/ou marcadores de lesão renal. Os estágios da DRC são classificados de acordo com a TGF e o grau de albuminúria. (KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES, 2024)

A DRC constitui um importante problema de saúde pública mundial. Em 2022, estudos epidemiológicos demonstraram que a doença afeta mais de 10 % da população mundial, mais de 850 milhões (KOVESDY, 2022) de pessoas sofrem de uma condição grave e silenciosa que pode causar mortalidade prematura, redução na qualidade de vida, fadiga, prurido e dor. Estima-se que o número de pessoas com falha renal aumente em 3,2 milhões até 2030. E a mortalidade por todas as classificações de DRC foi avaliada entre 5 a 11 milhões por ano.

Além da mortalidade, é uma condição de elevada morbidade, principalmente nos estágios mais avançados que necessitam de hemodiálise. Segundo dados de uma meta-análise de 200.000 pacientes realizada em 2022, que avaliou a qualidade de vida dos pacientes com DRC, foi observada uma queda de, em média, 10 pontos no Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, uma escala que avalia a qualidade de vida (CHESNAYE et al., 2019), quando comparada com pacientes em tratamento clínico e em estágios mais brandos da condição. Foram avaliadas também as dificuldades impostas aos pacientes e como a dependência de terapia renal substitutiva afetava a sua vida (DWECK et al., 2022).

Embora a progressão da insuficiência renal represente uma preocupação clínica relevante, as doenças cardiovasculares representam a principal causa de morte nessa população (SCHUNK; ZIMMERMANN, 2025). A interação coração-rim em casos patológicos, frequentemente denominada síndrome cardiorrenal, resulta em um complexo conjunto de alterações hemodinâmicas, neuro-hormonais, inflamatórias e metabólicas que promovem lesões progressivas em ambos os órgãos (MARX-SCHÜTT et al., 2025).

Com a redução da taxa de filtração glomerular, o metabolismo mineral torna-se desregulado resultando no aumento de fosfato, de hormônio paratireoidiano e de fator de crescimento de fibroblastos α , promovendo calcificação valvar e vascular (PATEL; YAQOOB; AKSENTIJEVIC, 2022), tornando o ventrículo progressivamente mais rígido e incapaz de relaxar na diástole, podendo evoluir para insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.

A sobrecarga pressórica causada pelo aumento da pré-carga influenciada pela retenção hídrica favorece a hipertrofia ventricular. (RONCO et al., 2010) Outro mecanismo que pode desencadear o mesmo desfecho é a anemia, associada à DRC, já que os rins passam a reduzir sua produção de eritropoetina (TENEKECIOGLU et al., 2014). A diminuição da capacidade de transporte de oxigênio leva ao aumento compensatório do débito cardíaco, contribuindo para a hipertrofia e remodelamento ventricular. Paralelamente, nos átrios, a sobrecarga de pressão induz alterações fisiopatológicas que causam remodelação estrutural e funcional, alterando as características eletrofisiológicas, causando o aumento da atividade atrial ectópica, o que resulta na fibrilação atrial. (KAESLER et al., 2020)

Com esse novo gradiente pressórico e maior cronotropismo, os miócitos cardíacos sofrem hipertrofia, liberando NT-proBNP e BNP, peptídeos que se ligam a receptores no endotélio e atuam inibindo o sistema renina-angiotensina-aldosterona e o sistema nervoso simpático. O BNP causa diurese e natriurese e causa vasodilatação, com isso reduzindo a pressão na parede do ventrículo que passa a trabalhar com menos volume. (SILVA; PINHEIRO; SANTOS, 2008) (IWANAGA; MIYAZAKI, 2010).

As troponinas cardíacas são componentes específicos da musculatura cardíaca do complexo troponina-miosina, elas atuam controlando a interação actina-miosina nos miócitos. Caso haja lesão nos miócitos, as troponinas são liberadas. Os valores séricos das troponinas estão cronicamente elevados em pacientes com DRC, ocasionados pela lesão constante dos miócitos. (MURPHY; BANERJEE, 2025)

Os valores séricos das troponinas, o NTproBNP e o BNP podem ser medidos e utilizados para rastreio de dano cardíaco em pacientes com DRC; são atualmente os biomarcadores mais utilizados. Porém, novos biomarcadores têm sido testados e considerados, como a Galectina-3, que é uma proteína ligadora de carboidratos. É secretada pela ativação dos macrófagos e indica fibrose e remodelamento cardíaco (ZABORSKA et al., 2023). O fator de crescimento e diferenciação celular-15 (GDF-15) uma citocinas induzida por estresse e inflamação, membro da família do TGF, produzida em resposta à injúria isquêmica e sobrecarga cardíaca. (MAY et al., 2021) E o FGF23, cuja elevação tem sido associada a hipertrofia ventricular esquerda e aumento do risco cardiovascular em pacientes com DRC.

Atualmente, o exame de maior sensibilidade diagnóstica para diagnóstico de hipertrofia cardíaca é a ressonância magnética (RICKERS et al., 2005), porém, apesar de ser um método altamente eficaz, superando até mesmo o ecocardiograma, é um exame pouco acessível.

De modo que os biomarcadores emergem como uma opção mais viável, de alta sensibilidade. Sendo amplamente usados atualmente para avaliar dano cardíaco.

Dessa forma, esta revisão sistemática teve como objetivo avaliar a capacidade preditiva de remodelamento cardíaco dos biomarcadores em estágios mais brandos de DRC. Com isso, promovem-se o diagnóstico e tratamento precoces, estratificação de risco cardiovascular e implementação de intervenções capazes de reduzir as complicações cardiovasculares associadas à DRC.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de avaliar a associação entre biomarcadores cardíacos e remodelamento em pacientes com doença renal crônica. Foram incluídos estudos observacionais e prospectivos envolvendo pacientes com DRC nos estágios 1-3a, segundo a classificação Kidney Disease : Improving Global Outcomes

A condução e o relato dessa revisão seguiram as recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA, 2024) ara revisões sistemáticas . O protocolo foi registrado previamente à extração dos dados na plataforma Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH RESEARCH, 2025) sob o número CRD420251144773

5

Foram incluídos estudos em adultos com doença renal crônica nos estágios 1-3a publicados até agosto de 2025.

Foi realizada uma busca nas bases de dados Cochrane e PubMed, por meio da MEDLINE. A estratégia de busca foi elaborada levando em consideração os Medical subject Headings (MeSH) (NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE, [s. d.]) encontrados via National Institute of Health: " Chronic Kidney Disease", "CKD", "Cardiac Remodeling", "Myocardial Remodeling", "cardiac Injury", "Left Ventricular Hypertrophy", "biomarkers", "troponin", "NT-proBNP", "BNP", "galectin-3", "SST₂", "GDF-15".Foram usados também operadores booleanos (AND e OR) para maior precisão. A estratégia de busca foi adaptada de acordo com cada base de dados para maximizar a sensibilidade. A busca limitou-se a artigos em português ou inglês.

Foram incluídos apenas os artigos que especificamente investigassem o uso de biomarcadores de remodelamento cardíaco avaliados em pacientes com DRC em estágios iniciais, 1,2,3a com taxa de filtração glomerular (≥ 45 mL/min/1,73 m²). Estudos que não

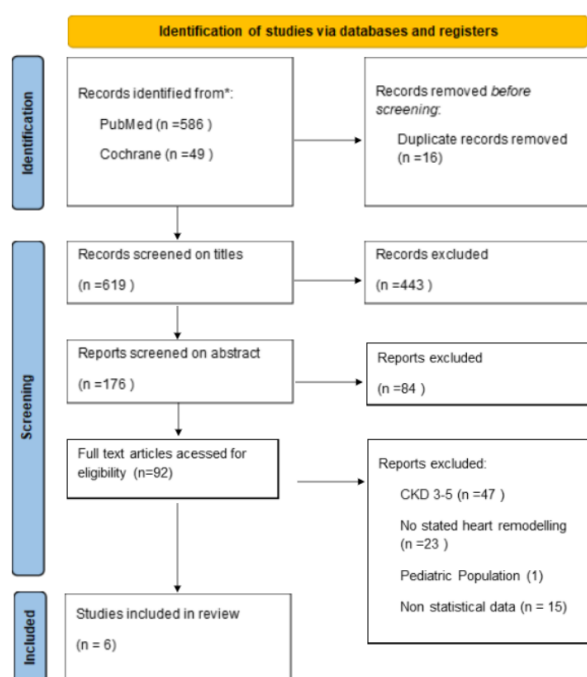
especificaram o estágio de DRC ou o grau de comprometimento renal foram excluídos. Artigos sem análise estatística ou de associação foram excluídos. Estudos em pacientes em diálise, transplantados, população pediátrica, testes em animais, em modelos celulares, revisões, relatos de caso, cartas ao editor ou aqueles em que não foi possível obter acesso ao artigo completo foram excluídos.

A seleção dos artigos foi realizada em duas etapas: na primeira, pela avaliação de títulos, seguida pela leitura do resumo e, por fim, pela leitura do texto completo. Posteriormente, os artigos potencialmente elegíveis foram submetidos à leitura do texto completo para confirmação dos critérios de exclusão e inclusão.

O processo de triagem foi conduzido com o auxílio da plataforma Rayyan (OUZZANI et al., 2016). O processo de leitura completa dos artigos foi revisado por duas revisoras independentes (M.P) e (C.A.C.D)

Para cada estudo foram extraídos: características da população, critérios de diagnóstico, exame de imagem utilizado, grau de lesão renal com base na classificação KDIGO e as principais descobertas. A qualidade dos estudos incluídos foi avaliada utilizando a ferramenta Joanna Briggs Institute (MOOLA et al., 2020), adequada ao modelo do estudo. Apenas os estudos avaliados como de baixo ou médio risco de viés foram incluídos.

Figura 1: Fluxograma PRISMA



Fonte: Sestito et.al, 2026, com base nas recomendações PRISMA, 2024

RESULTADOS

Em agosto de 2025, uma busca foi realizada em duas bases de dados, tendo como resultado 586 artigos no PubMed e 49 na Cochrane; destes, 16 eram duplicatas, resultando em 619 artigos para o screening inicial. Após a exclusão de 527 estudos inelegíveis, 92 artigos foram lidos integralmente. Com a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, apenas 6 artigos foram incluídos na revisão. O processo de seleção dos estudos encontra-se apresentado no fluxograma PRISMA (figura 1).

A elevada taxa de exclusão decorreu principalmente da ausência de estratificação dos pacientes por estágios da DR. Grande parte dos artigos não relatou especificamente os estágios iniciais de DRC, da inclusão de indivíduos com doença renal crônica grave ou em terapia dialítica e falta da avaliação específica de remodelamento cardíaco. Além disso, foram excluídos estudos indisponíveis para leitura integral, publicados em idiomas diferentes dos previamente definidos ou classificados como revisões, meta-análises, relatos de caso ou cartas ao editor.

Portanto, seis artigos foram incluídos, compreendendo coortes prospectivas e estudos observacionais transversais. Totalizando 9.648 pacientes, em sua maioria homens, com idades médias variando de 49 a 57 anos, entre os estudos incluídos. Todos os estudos avaliaram pacientes em estágios iniciais de DRC.

Inicialmente, a busca incluía os biomarcadores Galectina-3 e SST₂ e GDF-15, porém, o número de estudos elegíveis envolvendo esses marcadores foi insuficiente para a análise comparativa. Dessa forma, os biomarcadores mais frequentemente avaliados foram a troponina (T ou Hs-cTnT) e o NT-proBNP. O remodelamento cardíaco foi avaliado principalmente por ecocardiografia, enquanto dois estudos utilizaram ressonância magnética cardíaca para caracterização estrutural e tecidual do miocárdio. As principais características dos estudos selecionados podem ser encontrados na tabela 1.

A relação entre as troponinas foi avaliada em 5 estudos, sendo a troponina T de alta sensibilidade (hs-cTnT) avaliada em dois, a troponina T em um e a troponina T cardíaca em dois artigos. As troponinas de alta sensibilidade demonstraram maior capacidade de indicar alterações estruturais, sendo que no estudo de Lai et al., que utilizou troponinas padrão, não foram encontradas diferenças significativas entre os níveis de troponina nos estágios iniciais de DRC e o grupo controle ($p = 0,414$). Em contrapartida, os estudos que empregaram hs-cTnT demonstraram associações significativas com alterações estruturais cardíacas identificadas por ecocardiografia.

Tabela 1: Características dos estudos selecionados

Primeiro Autor	Desenho do estudo	Amostra (n)	Idade média (anos)	Sexo masculino n (%)	Biomarcadores avaliados	Método de avaliação cardíaca	Principais achados
Wu et al.	Coorte Transversal	4.942	49 ± 11	3.254	NT-proBNP	Ecocardiograma	Observou-se efeito sinérgico independente entre proteinúria e disfunção diastólica do ventrículo esquerdo. A velocidade e' apresentou maior sensibilidade para avaliação das alterações estruturais e funcionais do ventrículo esquerdo.
Lai et al.	Caso-controle	50	53 ± 15	26	NT-proBNP e cTnT	Ecocardiograma	A hipertrofia ventricular esquerda apresentou relação direta com a redução da filtração glomerular e com a elevação do BNP nos estágios iniciais da DRC. A cTnT apresentou menor sensibilidade.
Stein et al.	Coorte	2.101	57.7	1.097	NT-proBNP e hs-cTnT	Ecocardiograma	Níveis elevados de NT-proBNP e hs-cTnT apresentaram forte associação com as medidas ecocardiográficas no modelo não ajustado.
Arcari et al.	Prospectivo longitudinal	242	56 ± 19	145	NT-proBNP e hs-cTnT	Ressonância magnética	T1 e T2 apresentaram associação independente com a piora da DRC. O NT-proBNP

							apresentou associação independente com o T ₁ nativo em pacientes com eGFR <59 mL/min/1,73 m ² .
Hayer et al.	Transversal	75	52 ± 13	43	NT-proBNP e troponina T	Ressonância magnética	O T ₁ e os marcadores de fibrose associaram-se a parâmetros de pressão diastólica e rigidez ventricular esquerda. A elevação do T ₂ aumentou progressivamente com a evolução da DRC.
Kim et al.	coorte	2.238	53 ± 12	1.969	Troponina T	Ecocardiograma e tomografia	Na análise de subgrupo, pacientes com diabetes neuropático apresentaram os piores perfis de risco cardiovascular.

Fonte: Sestito, et al, 2026, dados extraídos de PubMed e Cochrane.

Abreviações: cTnT: Troponina T Cardíaca; DRC: Doença Renal Crônica; eTFG: Taxa de Filtração Glomerular Estimada; hs-cTnT / hsTnT: Troponina T Cardíaca de Alta Sensibilidade; NT-proBNP: Fração N-terminal do Pró-peptídeo Natriurético Tipo B; TC: Tomografia Computadorizada; VE: Ventrículo Esquerdo. *Variáveis contínuas apresentadas como média ± desvio padrão ou médias conforme relatado nos estudos originais.

Em modelos de regressão multivariada ajustados para comorbidades e outros biomarcadores, níveis elevados de hs-cTnT permaneceram independentemente associados ao aumento de massa ventricular esquerda e a maiores volumes sistólicos e diastólicos finais.

Nos estudos que avaliaram a ressonância magnética (ARCARI et al., 2021) (HAYER et al., 2020) houve uma associação independente e significativa entre hs-cTnT e mapeamento de T₂ nativo ($\beta = 0,417$) (ARCARI et al., 2021), um indicador de edema, diretamente ligado à sobrecarga cardíaca, sendo especificamente sensível ao conteúdo hídrico miocárdico e ao edema tecidual. Por outro lado, não foi identificada associação consistente entre níveis de troponina e

a presença de realce tardio de gadolínio subendocárdico, classicamente um indicador de fibrose, cicatriz ou inflamação. Ressaltando que a elevação das troponinas na DRC pode não estar ligada à isquemia, e sim ao remodelamento cardíaco.

Em cinco estudos, o NT-proBNP foi avaliado. O biomarcador apresentou capacidade de detecção precoce de alterações cardiovasculares, quando comparado as troponinas. Demonstrou números estatisticamente significativos já nos estágios 2 e 3 da DRC ($p < 0,001$) em comparação com o grupo controle.

A análise da correlação estrutural cardíaca no decorrer da progressão do quadro com a elevação do NTproBNP, demonstrou uma associação positiva entre os níveis do biomarcador e o índice de massa ventricular esquerda ($r = 0,491$; $p = 0,017$). Além da hipertrofia ventricular, foi associado ao aumento do diâmetro do átrio.

Em estudos que avaliaram o ecocardiograma como exame de imagem, o Nt pro BNP demonstrou ser um indicador sensível do comprometimento do relaxamento do miocárdio e do aumento das pressões de enchimento. De modo que indivíduos com pior função renal e menor função diastólica, apresentaram elevações mais acentuadas do biomarcador ($p < 0,05$).

Já em estudos que utilizaram a ressonância magnética, o NTpro-BNP apresentou associação independente e consistente com o tempo de T₁ nativo, um marcador de fibrose, demonstrando também aumento da rigidez ventricular e comprometimento diastólico. Essa associação foi particularmente forte em pacientes com $eGFR < 59 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, sugerindo associação entre estresse da parede ventricular, remodelamento fibrótico e a progressão da DRC, refletida pelo NT-proBNP.

10

6- DISCUSSÃO

Por meio da análise sistemática, foi possível perceber que os valores dos biomarcadores de lesão cardíaca aumentam significativamente com a progressão da doença renal crônica e de forma proporcional ao remodelamento cardíaco. Os achados sugerem que alterações cardiovasculares subclínicas podem ser identificadas antes do surgimento de manifestações clínicas evidentes, reforçando o papel dos biomarcadores séricos como ferramentas de rastreio e estratificação de risco cardiovascular na população.

Embora a doença cardiovascular seja reconhecida como a principal causa de mortalidade em pacientes com DRC, grande parte das alterações cardíacas se desenvolve de forma silenciosa durante estágios iniciais da doença. Nesse contexto, métodos de imagem como ressonância

magnética e ecocardiografia possibilitam a identificação do remodelamento cardíaco, porém apresentam limitações relacionadas à disponibilidade, custo e aplicabilidade em larga escala. Dessa forma, a utilização de biomarcadores séricos surge como uma alternativa potencialmente mais acessível para identificação precoce de indivíduos com maior risco cardiovascular.

Os biomarcadores mais prevalentes na amostra foram a troponina e o NT-proBNP. O pequeno tamanho da amostra, a heterogeneidade dos exames de imagem e a forma como os dados foram avaliados estatisticamente tornaram impossível a realização de uma meta-análise robusta e confiável.

6.1.O dano cardíaco sobre a lente dos biomarcadores

As troponinas são proteínas presentes nos cardiomiócitos e são liberadas em casos de lesão coronariana, normalmente utilizadas no diagnóstico de síndrome coronariana aguda. No entanto, pacientes com doença renal crônica apresentam seus valores permanentemente elevados, mesmo sem terem sofrido infarto agudo do miocárdio (MICHOS et al., 2014).

Isso ocorre principalmente pela toxicidade do ambiente urêmico que causa aumento da disfunção microvascular. Portanto, as troponinas estão mais associadas à lesão subclínica persistente. O emprego dos peptídeos natriuréticos como biomarcadores baseia-se na sua elevada sensibilidade ao estresse celular do miocárdio. Apesar de historicamente utilizado para evidenciar lesões isquêmicas agudas, a elevação progressiva e crônica deste biomarcador assume um papel distinto, passando a refletir a sobrecarga hemodinâmica contínua, o estresse e o remodelamento estrutural das câmaras cardíacas. (SABATINE et al., 2004)

O NT-proBNP é mais sensível ao remodelamento cardíaco já em fases iniciais, por estar mais associado ao estresse da parede ventricular e à pressão de enchimento; sua síntese e liberação ocorrem pela distensão dos miócitos em resposta à sobrecarga de volume e pressão (OKAMOTO et al., 2019). Diferente da troponina, eleva-se em fases mais precoces da DRC. Outro aspecto relevante foi a observação de aumento progressivo de níveis de NT-proBNP à medida que ocorria redução na taxa de filtração glomerular. Embora parte dessa elevação possa ser explicada pela menor depuração renal do biomarcador, os estudos analisados sugerem uma associação persistente mesmo após ajustes para função renal, reforçando seu papel como marcador de remodelamento.

Além dos biomarcadores tradicionais, alguns estudos avaliaram marcadores emergentes. O GDF-15 foi correlacionado a um maior índice de massa ventricular esquerda e

volumes ventriculares, podendo estar envolvido na patogênese da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. No entanto, em modelos multivariados, quando incluídos outros biomarcadores como as troponinas e o NT-proBNP, perdeu sua significância estatística, sugerindo uma possível sobreposição nas vias biológicas capturadas por esses biomarcadores. A GAL-3 e sST-2 tiveram seu desempenho limitado em pacientes com DRC, não obtiveram associações independentes significativas após o ajuste para fatores de confusão. Já o FGF-23 teve elevação proporcional com o avanço dos estágios de DRC; foi observada correlação entre FGF-23 e o tempo de T₁ nativo, reforçando sua ligação com o desenvolvimento de hipertrofia ventricular e fibrose. Porém, a limitada quantidade de estudos disponíveis impede conclusões definitivas sobre sua utilidade clínica, novos estudos são necessários para poder elucidar essa questão.

6.2 Análise por exames de imagem

Dois estudos^{22;23} avaliaram a relação entre a ressonância magnética e biomarcadores séricos. Foi demonstrada uma associação independente entre T₁ nativo e o NT-pro-BNP, em pacientes com função renal >59 mL/min/1,73 m², quando analisada junto com outros fatores como hipertensão, medida de proteína C reativa e medida do ventrículo esquerdo. Como o T₁ nativo é um marcador de fibrose intersticial difusa, essa relação mostra que pacientes com ambos os marcadores elevados se encontram em maior risco, em que a estrutura (T₁) e o estresse da parede (NT-proBNP) estão sendo diretamente afetados. O estudo conduzido por Hayer et al. Demonstrou correlação significativa entre NT-proBNP e T₁ ($r=0,404$; $p<0,001$). Foi possível analisar um aumento gradual e proporcional do biomarcador ao declínio da taxa de filtração glomerular.

Em contraste, as troponinas apresentaram associação mais forte com valores de T₂ nativo, marcador relacionado ao edema miocárdico. Essa diferença sugere que o NT-proBNP e troponinas podem refletir fases distintas de remodelamento cardíaco, com o primeiro associado predominantemente à fibrose e ao aumento da tensão da parede enquanto o segundo parece representar lesão celular ativa e inflamação miocárdica.

Outro exame utilizado foi o ecocardiograma, analisado em 5 estudos (HAYER et al., 2020); (WU et al., 2023); (KIM et al., 2020); (KIM et al., 2017); (BANSAL et al., 2024) que demonstraram aumento proporcional do ventrículo esquerdo ao aumento do estágio de DRC. A dilatação do átrio esquerdo também foi identificada nos estudos estruturais, demonstrando

uma associação estatisticamente significativa com os níveis de NT-proBNP, mas não com os de troponina, o que reforça o papel do peptídeo natriurético como marcador de remodelamento atrial precoce nessa população. Contudo, o achado mais sensível foi a disfunção diastólica, medida por velocidade de onda e' reduzida.

Em análises multifatoriais, foi possível perceber maior dano cardíaco em pacientes com DRC e diabetes, principalmente na geometria do coração, causando hipertrofia concêntrica e excêntrica, maior calcificação arterial e níveis elevados de troponina (FANG et al., 2023). A hipertensão, fator analisado na grande maioria dos pacientes, contribui diretamente para a hipertrofia cardíaca e o comprometimento da diástole.

Alguns outros fatores levados em consideração, porém com menor peso, como a uricemia e homocisteína correlacionam-se positivamente com o aumento da espessura íntima-média da carótida (cIMT) e do LVMI.

6.3 Limitações

Esta revisão apresenta algumas limitações importantes. O número reduzido de estudos elegíveis e a heterogeneidade metodológica observada entre eles limitaram a comparação direta dos resultados. Houve diferenças relevantes nos biomarcadores analisados, nos métodos de

13

imagem utilizados e nos modelos estatísticos empregados. Além disso, a maioria dos estudos apresentou delineamento observacional, impossibilitando o estabelecimento de relações causais. Outra limitação foi a escassez de estudos envolvendo biomarcadores emergentes, como galectina-3, sST2 e GDF-15, o que restringe conclusões mais robustas sobre seu papel clínico. Por fim, a impossibilidade de realização de meta-análise impede estimativas quantitativas consolidadas dos efeitos observados.

6.4 Implicações clínicas

Os resultados desta revisão sugerem que biomarcadores cardíacos, especialmente o NT-proBNP, podem auxiliar na identificação precoce de pacientes com DRC. Sua utilização como método complementar pode auxiliar no diagnóstico precoce, otimizar o acompanhamento clínico e permitir intervenções mais precoces voltadas à prevenção de insuficiência cardíaca ou complicações cardiovasculares.

Entretanto, não foi possível delimitar um marcador isolado como substituto dos métodos de imagem. Estudos prospectivos de maior escala são necessários para definir melhores

estratégias de rastreio, valores de corte definidos para essa população em específico e o impacto clínico de sua incorporação rotineira.

CONCLUSÃO

Esta revisão sistemática demonstrou que os biomarcadores possuem associação real e significativa com alterações estruturais e funcionais do miocárdio em pacientes com DRC. De modo que, agregados a uma clínica eficiente, os biomarcadores podem ser uma ferramenta essencial para o diagnóstico precoce e prevenção de hipertrofia cardíaca em pacientes com DRC. Entre os biomarcadores avaliados, o NT-proBNP trouxe maior associação a alterações estruturais cardíacas, incluindo hipertrofia ventricular esquerda, disfunção diastólica e fibrose miocárdica, sugerindo maior potencial para identificação precoce de alterações cardiovasculares subclínicas quando comparado a outros biomarcadores, podendo ser uma ferramenta auxiliar para identificação precoce de remodelamento cardíaco. Já as troponinas demonstraram capacidade de detectar lesão e edema cardíaco, refletindo dano estrutural já estabelecido, sendo úteis para fases mais tardias.

Os achados reforçam o potencial dos biomarcadores cardíacos séricos como ferramentas complementares para rastreamento e estratificação de risco cardiovascular em pacientes com DRC inicial, especialmente em cenários nos quais métodos avançados de imagem não estejam disponíveis. Contudo, a heterogeneidade metodológica dos estudos incluídos e o número reduzido de evidências disponíveis impedem recomendações definitivas para sua incorporação rotineira na prática.

Futuros estudos prospectivos e padronizados são necessários para validar o uso desses marcadores como ferramentas de rastreamento precoce e estratificação de risco cardiovascular em pacientes com DRC inicial.

REFERÊNCIAS

1. ARCARI, L. et al. Cardiac biomarkers in chronic kidney disease are independently associated with myocardial edema and diffuse fibrosis by cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, v. 23, n. 1, art. 71, 7 jun. 2021.
2. BANSAL, N. et al. Cardiac biomarkers and subclinical cardiac remodeling in chronic kidney disease. *Journal of the American Heart Association*, v. 13, e032254, 2024.

3. CHESNAYE, N. C. et al. Association Between Renal Function and Troponin T Over Time in Stable Chronic Kidney Disease Patients. *Journal of the American Heart Association*, v. 8, n. 21, e013091, 5 nov. 2019.
4. DWECK, M. R. et al. Inflammation, Cardiac Remodeling, and Heart Failure. *Circulation Research*, v. 131, n. 3, p. 250-268, 2022.
5. FANG, M. et al. Subclinical Cardiovascular Disease in US Adults With and Without Diabetes. *Journal of the American Heart Association*, v. 12, n. 11, e029083, 6 jun. 2023.
6. HAYER, M. K. et al. Defining Myocardial Abnormalities Across the Stages of Chronic Kidney Disease: A Cardiac Magnetic Resonance Imaging Study. *JACC: Cardiovascular Imaging*, v. 13, n. 11, p. 2357-2367, nov. 2020.
7. IWANAGAY.;MIYAZAKI,S. Heart Failure, Chronic Kidney Disease, and Biomarkers: An Integrated Viewpoint. *Circulation Journal*, v. 74, n. 7, p. 1274-1282, 2010.
8. KAESLER, N. et al. Cardiac Remodeling in Chronic Kidney Disease. *Toxins*, v. 12, n. 3, art. 161, 5 mar. 2020.
9. KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) CKD WORK GROUP. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International*, v. 105, n. 4S, p. S117-S314, abr. 2024.
10. KIM,H.etal. Baseline Cardiovascular Characteristics of Adult Patients with Chronic Kidney Disease from the KoreaN Cohort Study for Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease (KNOW-CKD). *Journal of Korean Medical Science*, v. 32, n. 2, p. 231-239, 2017.
11. KIM, J. Y. et al. Associations Between Cardiac Biomarkers and Cardiac Structure and Function in CKD. *Kidney International Reports*, v. 5, n. 7, p. 1033-1042, 2020.
12. KOVESDY, C. P. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney International Supplements*, v. 12, n. 1, p. 7-11, abr. 2022.
13. MARX-SCHÜTT,K. et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. *European Heart Journal*, v. 46, n. 23, p. 2148-2160, 16 jun. 2025.
14. MAY, B. M. et al. GDF-15 como Biomarcador na Doença Cardiovascular. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 116, n. 3, p. 494-500, mar. 2021.
15. MICHOS,E.D.etal. Prognostic value of cardiac troponin in patients with chronic kidney disease without suspected acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, v. 161, n. 7, p. 491-501, 7 out. 2014.
16. MOOLA, S. et al. Systematic reviews of etiology and risk. In: AROMATARIS, E.; MUNN, Z. (ed.). *JB1 Manual for Evidence Synthesis*. Adelaide: JBI, 2020. cap. 7. Disponível em: <https://synthesismanual.jbi.global>. Acesso em: 1 out. 2025.

17. MURPHY, D.; BANERJEE, D. Cardiac Troponins in Kidney Disease. *European Cardiology*, v. 20, e22, 13 ago. 2025.
18. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH RESEARCH. PROSPERO: International Prospective Register of Systematic Reviews. Registration number CRD420251144773. York: Centre for Reviews and Dissemination, University of York, 2025. Disponível em: <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/view/CRD420251144773>. Acesso em: 1 out. 2025.
19. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (US). Medical Subject Headings (MeSH). Bethesda: National Library of Medicine, [s. d.]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>. Acesso em: 1 out. 2025.
20. OKAMOTO, R. et al. BNP as a Major Player in the Heart-Kidney Connection. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 20, n. 14, art. 3581, 22 jul. 2019.
21. OUZZANI, M. et al. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*, v. 5, n. 1, art. 210, 2016.
22. PATELN.YAQOOB,M.M.;AKSENTIJEVIC, D. Cardiac metabolic remodelling in chronic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*, v. 18, n. 8, p. 524-537, ago. 2022.
23. PRISMA. Fluxograma PRISMA. 2024. Disponível em: <https://www.prisma-statement.org>. Acesso em: 1 out. 2025.
24. RICKERS,C.etal. Utility of cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, v. 112, n. 8, p. 855-861, 23 ago. 2005.
25. RONCO, C. et al. Cardiorenal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. *Circulation*, v. 121, n. 19, p. 2592-2600, 2010.
26. SABATINE, M.S.etal. Acute changes in circulating natriuretic peptide levels in relation to myocardial ischemia. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 44, n. 10, p. 1988-1995, 16 nov. 2004.
27. SCHUNK,S.J.;ZIMMERMANN,P.Cardiovascular Risk and Its Presentation in Chronic Kidney Disease. *Journal of Clinical Medicine*, v. 14, n. 13, art. 4567, 2025.
28. SILVA, A. C. S. e; PINHEIRO, S. V. B.; SANTOS, R. A. S. dos. Peptídeos e interação coração-rim. *Revista Brasileira de Hipertensão*, v. 15, n. 3, p. 134-143, 2008.
29. TENEKECIOGLU, E. et al. Função Atrial Esquerda Prejudicada Associada com a Fibrilação Atrial Paroxística na Hipertensão. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 102, n. 3, p. 253-262, mar. 2014.
30. WU, P. C. et al. Relation of early-stage renal insufficiency and cardiac structure and function in a large population of asymptomatic Asians: a cross-sectional cohort analysis. *Frontiers in Nephrology*, v. 3, art. 1071900, 12 maio 2023.

31. ZABORSKA, B. et al. The Role of Galectin-3 in Heart Failure-The Diagnostic, Prognostic and Therapeutic Potential-Where Do We Stand? International Journal of Molecular Sciences, v. 24, n. 17, art. 13111, 23 ago. 2023.