

Valor prognóstico da hemoglobina, creatinina, proteína C-reativa ultra-sensível (PCR-us) e do peptídeo natriurético cerebral (BNP) na insuficiência cardíaca (IC) crônica

Prognostic value of hemoglobin, creatinin, PCR-US and BNP on chronic heart failure (CHF)

Lívia Firmino Gonçalves¹, Fernanda da Silva Santos², Roberto Alexandre Franken³

Resumo

Introdução: O BNP é um excelente marcador de disfunção do ventrículo esquerdo e insuficiência cardíaca (IC) e, quando elevado, está associado à má evolução da doença e a altos índices de mortalidade. As alterações da função renal observadas na IC são avaliadas pelos níveis de creatinina. Estudos recentes têm demonstrado que níveis reduzidos de hemoglobina em pacientes com IC estão associados a uma pior condição hemodinâmica e nutricional, classe funcional avançada, além de apresentar-se como fator preditor de mortalidade independente. A IC parece também apresentar um componente inflamatório já que se tem observado elevações da PCR-us. Esses resultados ainda não foram completamente esclarecidos. **Objetivo:** Determinar o valor da PCR-us, do BNP, da creatinina e da hemoglobina como marcadores prognósticos dos quadros de ICC classes III e IV. **Casística e Método:** Foram estudados pacientes internados no Hospital Central da Santa Casa de São Paulo com diagnóstico de IC, classes III ou IV, dos quais foram dosados os níveis de PCR-us, BNP, hemoglobina e creatinina e avaliada a evolução do quadro, desde a coleta das amostras até 30 dias após a internação. **Resultados:** 21 pacientes participaram do estudo, sendo 66,7% mulheres e idade média ao diagnóstico de 51,2 anos. A etiologia mais freqüente foi Doença de Chagas (28,6%). 76,2% receberam alta e cinco faleceram (23,8%). Houve diferença significativa entre os níveis de

BNP dos pacientes vivos e daqueles que faleceram. Dosa-gens >100pg/dL mostraram maior índice de mortalidade. Os níveis de PCR-us apresentaram-se significativamente diferentes entre os pacientes que obtiveram alta e aqueles que faleceram ($p=0,0044$). Isoladamente, nem a creatinina e hemoglobina mostraram-se bons marcadores prognósticos, porém níveis de creatinina >1mg/dL, associados a valores de BNP acima de 100pg/dL estiveram relacionados à maior mortalidade. **Discussão:** Os modelos fisiopatológicos de IC se baseiam, principalmente, nas alterações cardio-renais e circulatórias, neuro-humorais e imuno-inflamatórias. Utilizamos um representante de cada modelo para caracterizar o prognóstico da IC: creatinina para o cardio-renal, o BNP para o circulatório e neuro-humoral e PCR para imuno-inflamatório. **Conclusão:** O BNP, a creatinina e a PCR-us são bons marcadores prognósticos na ICC classes III e IV.

Descritores: Insuficiência cardíaca crônica, Doença crônica, Peptídeo natriurético encefálico, Proteína C-reativa, Marcadores biológicos, Prognóstico

Abstract

Background: BNP is an excellent marker of left ventricle dysfunction and CHF and its elevation is associated with worse prognosis and high mortality. Renal dysfunction is assessed by creatinin. Recent studies have demonstrated low hemoglobin levels are related to poor hemodynamic and nutritional conditions, severe functional loss and it's an independent mortality marker. Lately, it's been observed CHF has also an inflammatory component which is revealed by elevations in PCR-us. These results haven't been confirmed yet. **Objective:** Determine whether PCR-us, BNP, creatinin and hemoglobin have a prognostic value in CHF, NYHA classes III and IV. **Casuistic and Method:** We have studied patients with CHF, NYHA classes III and IV, admitted in the clinical ward of Santa Casa of Sao Paulo main hospital. We dosed their blood levels of BNP, PCR-us, creatinin and hemoglobin and followed their clinical status for 30 days after the dosage. **Results:** 21 patients have joined the study. 66,7% were female and the mean age

¹ Acadêmica do 5º. Ano de medicina da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo

² Acadêmica do 6º. Ano de medicina da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo

³ Professor titular da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Departamento de Clínica Médica

Trabalho realizado: Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Departamento de Clínica Médica
Trabalho de iniciação científica contemplado com a bolsa do PIBIC/CNPq no período de 2005/2006

Endereço para correspondência: Lívia Firmino Gonçalves. Rua Lydia Ferrari Magnoli, 24 aptº.191, São Paulo – SP CEP: 03227-085. Tel.: 5511 63474765/93756751. e-mail: doctrice@gmail.com

of the group on diagnosis was 51,2 yrs. The commonest etiology was Chagas' disease (28,6%). 76,2% had been dismissed e 5 died (23,8%). We found a significant difference of BNP levels between surviving and dead patients. BNP levels >100 pg/mL were related to a higher mortality and PCR-us levels were significantly higher among dead patients ($p=0,0044$). Neither creatinin nor hemoglobin proved to be good prognostic markers, although creatinin levels higher than 1mg/dL along with BNP levels over 100pg/dL were related with higher mortality. **Discussion:** The physiopathology of CHF is explained by several models, based on cardio-renal, neuro-humoral and inflammatory events. To define the importance of each alteration on prognosis, we studied the markers that best represent each one of them: BNP for the neuro-humoral theory and PCR-us for the inflammatory model. **Conclusion:** BNP, creatinin and PCR-us are good prognostic markers for CHF.

Key words: Heart failure, congestive; Chronic disease; Natriuretic peptide, brain; C-reactive protein; Biological markers; Prognosis

Introdução

A fisiopatologia da IC crônica (IC) culmina na diminuição da complacência ventricular, o que eleva a pressão diastólica e dificulta o enchimento da câmara. Segundo a lei de Frank-Starling, o volume de ejeção se eleva de acordo com o volume diastólico, portanto, se há menor volume diastólico, o volume de ejeção encontra-se também diminuído, o que reduziria a perfusão periférica, não fosse a ativação do sistema nervoso simpático, que eleva a frequência cardíaca, mantendo o débito cardíaco em níveis aceitáveis, sem comprometimento do metabolismo tecidual¹.

As alterações da função renal observadas na IC são avaliadas pelos níveis de creatinina. O Peptídeo Natriurético Cerebral B (BNP), é um excelente marcador bioquímico de disfunção miocárdica e IC e, por isso, é usado na prática clínica para orientar o diagnóstico e prognóstico. O BNP está aumentado tanto na fase aguda quanto na doença crônica². Seu papel prognóstico também está bem estabelecido. Estudos recentes concluem que níveis elevados de BNP estão associados à má evolução da doença, mostrando que, nos casos mais graves de IC, esse peptídeo perde sua função compensatória, associando-se a quadros cada vez mais críticos, e altos índices de mortalidade^{3,4}, inclusive por morte súbita⁵.

Estudos recentes têm demonstrado que níveis reduzidos de hemoglobina em pacientes com IC classes funcionais (CF) III e IV estão associados a uma pior condição hemodinâmica e nutricional, além de se apresentar como fator preditor de mortalidade independente⁶.

Sabe-se também do valor da Proteína C-Reativa ultra-sensível (PCR-us) na evolução do componente inflamatório da aterosclerose e dos quadros agudos que dela decorrem, como infarto agudo do miocárdio (IAM) e angina instável. Estudos mostram que a PCR-us é um marcador prognóstico e de mortalidade na IC aguda^{7,8}. A IC parece também apresentar um componente inflamatório já que, nesses casos, também se tem observado elevações da PCR-us^{9,10,11}. Esses resultados ainda não foram esclarecidos e têm sido objeto de estudos recentes na área da cardiologia.

Objetivo

O objetivo deste estudo é determinar o valor da hemoglobina, creatinina, PCR-us e do BNP como marcadores prognósticos dos quadros de IC crônica classes III e IV.

Casuística e Método

Este estudo contou com a participação de 21 pacientes maiores de 18 anos, internados no Hospital Central da Santa Casa de São Paulo com diagnóstico de IC, CF III ou IV, de qualquer etiologia. Foram excluídos do estudo pacientes que apresentaram IC aguda de etiologia isquêmica.

Os pacientes, uma vez selecionados, foram apresentados a um termo de consentimento que esclarecia a natureza e o objetivo do estudo e solicitava cooperação do paciente. Foram colhidas amostras de sangue do paciente para dosagem dos níveis de PCR-us, BNP, creatinina e hemoglobina. Neste momento, o paciente foi entrevistado buscando-se saber a etiologia da doença, a idade e a classe funcional ao diagnóstico. Foram registradas as comorbidades apresentadas pelo paciente: hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM), doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), infarto agudo do miocárdio (IAM) previamente, neoplasias, malformações congênicas, entre outras. Os pacientes também foram inquiridos sobre alcoolismo e tabagismo. Perguntamos aos participantes também quais medicações utilizavam e se o uso era correto e regular.

Os pacientes foram acompanhados do momento de coleta das amostras até 30 dias após a internação. Nessa avaliação, registramos se o paciente teve alta ou faleceu, quantos dias permaneceu internado e se esteve novamente hospitalizado, se houve piora, estabilidade ou melhora da classe funcional da IC e também das comorbidades por ele apresentadas.

As amostras de sangue foram colhidas em tubo seco com gel separador. Posteriormente, o soro foi isolado e congelado a -20°C. O BNP foi dosado por imunoenensaio enzimático por micro-partículas. A PCR-

us foi medida pelo método de nefelometria. A creatinina foi aferida pelo método cinético colorimétrico.

Quatro variáveis foram estudadas: BNP, PCR-us, creatinina e hemoglobina. Para cada variável foram definidas três classes de risco, intervalos cujos valores se associam a maior morbidade segundo a literatura. A análise estatística se ateve, inicialmente, a avaliar cada variável isoladamente, a fim de determinar a frequência de altas e óbitos entre as classes de risco. Em seguida, realizamos uma análise multivariada, com o intuito de encontrar associações dentre os fatores de risco estudados que pudessem apresentar um valor prognóstico estatisticamente significativo. Em um terceiro momento, no grupo dos pacientes vivos, analisamos cada variável isoladamente e as relacionamos com o tempo de internação. Os dados colhidos foram analisados no software EpiInfo, versão 6.0, do Centers for Disease Control and Prevention dos EUA.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

Resultados

Contamos com 21 pacientes no estudo, sendo 66,7% da amostra feminina. A idade média foi de 60,3 anos (extremos 26 e 83 anos). A naturalidade dos pacientes é diversa: aproximadamente metade é da região sudeste e o restante do nordeste do país. Para facilitar o acompanhamento dos pacientes, demos preferência a aqueles que moravam no estado de São Paulo.

A idade média dos pacientes ao diagnóstico da doença foi de 51,2 anos. A maioria (40%) já se apresentava com IC CF III ao diagnóstico. As etiologias relacionadas foram Doença de Chagas (28,6%), miocardiopatia isquêmica (14,3%), cor pulmonale (14,3%) e 28,6% tinham IC de origem desconhecida. No momento do estudo, 71,4% dos pacientes se apresentava com IC grau III. As comorbidades mais frequentemente relatadas foram: HAS (61,9%), seguida de DM tipo 2 (19%), história prévia de IAM (19%) e DPOC (14,3%). 94,7% negou ser tabagista atual e 89,5% negou uso de álcool. 73,7% dos pacientes referiu fazer uso correto e regular da medicação prescrita. Os fármacos mais utilizados foram os Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina II (IECA), em uso por 66,7% dos pacientes. Logo atrás ficaram os diuréticos (47,6%), o ácido acetil-salicílico (38,1%), os beta-bloqueadores e as estatinas (23,8% cada), os anti-arrítmicos, anti-depressivos e inotrópicos (14,3% cada) e, em último lugar, os diuréticos tiazídicos, em uso por 9,5% da população em estudo.

O tempo médio de internação foi de 11,4 dias.

76,2% dos participantes receberam alta e ocorreram 5 óbitos, representando 23,8% da população. O grupo que apresentou mais mortes foi o de pacientes CF IV, três de seis pacientes faleceram (tabela 1).

Tabela 1

Caracterização da amostra

Caracterização da amostra

n=21

Idade média: 60,3 anos (mín: 26, máx: 83)

Naturalidade: 50% Nordeste e do 50% Sudeste

Procedência: São Paulo (100%)

História clínica

Idade média ao diagnóstico: 51,2 anos

CF ao diagnóstico: 40% CFIII

Etiologias mais frequentes: Chagas (28,6%), miocardiopatia isquêmica (14,3%); 28,6% desconhecida ou s/ dx etiológico

CF atual: 71,4% CFIII

Comorbidades: HAS (61,9%), DM tipo 2 (19%) e história de IAM (14,3%)

Hábitos e vícios: 94,7% negou ser tabagista e 89,5% negou uso de álcool

Medicações em uso: IECA (66,7%), diuréticos (47,6%), ácido acetil-salicílico (38,1%), beta-bloqueadores (23,8%), estatinas (23,8%), anti-arrítmicos, anti-depressivos e inotrópicos (14,3% cada), diuréticos tiazídicos (9,5%)

Internação

Tempo médio: 11,4 dias

Mortalidade: 23,8% (5 óbitos)

CF = Classe funcional

CF III = Classe funcional III

Inicialmente, cada variável foi analisada isoladamente e, em seguida, realizamos uma análise multivariada, mas devido ao pequeno número de pacientes poucas associações se mostraram elucidativas.

A análise isolada do BNP mostrou uma diferença significativa entre os níveis de BNP dos pacientes vivos e daqueles que faleceram. Dosagens maiores que 100pg/dL mostraram maior índice de mortalidade. Entre aqueles com BNP>500pg/mL, a mortalidade chegou a 75% (Tabela 2).

Tabela 2

Níveis de BNP

BNP (pg/mL)	Vivos	Óbitos	
<100	5	0	
≥100 e ≤500	10	2	
>500	1	3	
Total	16	5	(p=0,0002)

O cruzamento dos valores de BNP com os níveis de creatinina mostrou diferença estatisticamente significativa entre os pacientes que apresentavam níveis de BNP acima de 500pg/mL e creatinina maiores ou iguais a 1mg/dL ($p=0,0062$). Pacientes com BNP entre 100 e 500pg/mL e creatinina maior ou igual a 1 mg/dL mostraram uma tendência semelhante, porém sem significância estatística. Não observamos esse tipo de relação entre BNP e PCR-us (Tabela 3).

Tabela 3				
BNP e creatinina				
BNP (pg/mL)	Creatinina			
	< 1		≥ 1	
	vivos	óbitos	vivos	óbitos
<100	0	0	1	0
≥100 e ≤500	1	0	9	2
>500	0	1	1	2
Total	1	1	11	4

A dosagem de hemoglobina média da amostra era de 12,6mg/dL, valor médio concordante com a média dos pacientes que faleceram. Não foi encontrada nenhuma relação entre níveis de hemoglobina e mortalidade, tanto isoladamente quanto associada a outra variável (Tabela 4).

Tabela 4						
Dosagens de Hemoglobina						
	Hemoglobina					
	<10		≥10 e ≤12		>12	
	vivos	óbitos	vivos	óbitos	vivos	óbitos
Total	2	0	4	2	10	3

Ao analisarmos os valores de creatinina isoladamente, não encontramos diferenças entre os pacientes que faleceram e aqueles que receberam alta, mas pudemos observar que os óbitos se concentraram na faixa acima de 1mg/dL de creatinina (Tabela 5).

Tabela 5			
Níveis de creatinina			
Creat (mg/dL)	Vivos	Mortos	
<1	1	1	
≥1 e ≤3	15	4	
Total	16	5	($p=0,94$)

Os níveis de PCR-us apresentaram-se significativamente diferentes entre os pacientes que obtiveram

alta e aqueles que faleceram ($p=0,0044$). Assim como com o BNP, não foi observada nenhuma outra diferença entre os grupos ao se associar essa variável com as demais (Tabela 6).

Tabela 6			
Níveis de PCR-us			
PCR-us (mg/dL)	Vivos	Mortos	
<1	11	1	
≥1 e ≤3	2	0	
>3	3	4	
Total	16	5	($p=0,0044$)

A última etapa da análise dos dados focalizou os pacientes vivos, procurando-se estabelecer relação entre os valores das variáveis em estudo e o tempo de internação. O pequeno número de pacientes comprometeu a análise e não se obteve nenhum dado conclusivo neste grupo.

Discussão

Os modelos fisiopatológicos de IC inicialmente se basearam nas alterações cardio-renais, que atribuíam a hipervolemia ao baixo débito cardíaco e à hipoperfusão renal. Posteriormente, o enfoque cardiocirculatório ganhou destaque, demonstrando que nesses quadros observa-se ativação simpática, levando a vasoconstrição periférica e edema. As alterações neuro-humorais se caracterizam pelos efeitos da hipervolemia sobre as câmaras cardíacas, estimulando células atriais a secretar BNP que agirá nos túbulos renais promovendo natriurese, além de ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Atualmente, os mecanismos imuno-inflamatórios têm sido objeto de estudo. É importante lembrar que esses modelos se complementam.

Neste trabalho, procuramos um representante de cada modelo para caracterizar o prognóstico da IC: creatinina para cardio-renal, BNP para o neuro-humoral e PCR para imuno-inflamatório.

Em relação ao BNP, observamos maior mortalidade na presença de níveis elevados de BNP isoladamente e associados a creatinina >1mg/dL, ilustrando a ativação hormonal e a disfunção do fluxo renal que compõem o distúrbio hemodinâmico da insuficiência cardíaca. O quadro inflamatório segue o mesmo padrão, explicando o envolvimento do componente inflamatório na patofisiologia da doença. Sobre a hemoglobina, não obtivemos resultados pois não havia pacientes anêmicos na amostra ($Hb < 10\text{mg/dL}$).

Nosso estudo foi limitado pelo pequeno número de pacientes. Mesmo assim foi possível observar que a creatinina, o BNP e a PCR-us mostraram ser bons

marcadores do prognóstico da IC, ao contrário da hemoglobina. Isso comprova a relação entre os modelos fisiopatológicos discutidos anteriormente.

Conclusão

Concluimos que o BNP, a PCR-us e a creatinina são importantes marcadores prognósticos dos pacientes com insuficiência cardíaca crônica classes funcionais III e IV.

Agradecimentos

Agradecemos à equipe do Laboratório Central do Hospital Central da Santa Casa de São Paulo, liderada pelo Dr. Álvaro Martins, que possibilitou a coleta e a análise das amostras, além de ter contribuído com conhecimento técnico-científico essenciais para a realização deste estudo.

Agradecemos a Dra. Sandra Sprovieri e ao Dr. Afonso Celso Pereira pelo apoio no Pronto Socorro Central.

Agradecemos o apoio do Laboratório Amesp, da Abbott Laboratórios do Brasil Ltda. e a Dade – Behringer Laboratórios.

Referências bibliográficas

1. Massie BM. Insuficiência cardíaca: fisiopatologia e diagnóstico. In: Goldman L, Ausiello D. *Cecil tratado de medicina interna*. Tradução da 22ª. edição. São Paulo: Elsevier; 2005. v.1; p.336-58.
2. Barretto ACP, Drumond Neto C, Mady C, Albuquerque DC, Brindeiro Filho DF, Braile DM, et al. Revisão das II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca. *Arq Bras Cardiol*. [periódico on line] 2002; [citado 2006 set 13]; 79(supl.4):1-30. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2002001800001&lng=pt&nrm=iso. doi: 10.1590/S0066-782X2002001800001
3. Maeda K, Tsutamato T, Wada A, Mabuchi N, Hayashi M, Tsutsui T, et al. High levels of plasma brain natriuretic peptide and interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36:1587-93.
4. Tsutamato T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Maeda Y, Fukai D, et al. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation*. 1997; 96:509-16.
5. Berger R, Huelsman M, Strecker K, Bojic A, Moser P, Stanek B, et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2002;105: 2392-7.
6. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Borenstein J. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39:1780-6.
7. Chirinos JA, Zambrano JP, Chakko S, Schob A, Veerani A, Perez GO, et al. Usefulness of C-reactive protein as an independent predictor of death in patients with ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2005; 95:88-90.
8. Suleiman M, Aronson D, Reisner SA, Kapeliovich MR, Markiewicz W, Levy Y, Hammerman H. Admission C-reactive protein levels and 30-day mortality in patients with acute myocardial infarction. *Am J Med*. 2003; 115:695-701.
9. Cesari M, Penninx BW, Newman AB, Kritchevsky SB, Nicklas BJ, Sutton-Tyrrell K, et al. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study. *Circulation*. 2003; 108:2317-22.
10. Vasan RS, Sullivan LM, Roubenoff R, Dinarello CA, Harris T, Benjamin EJ, et al. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003; 107:1486-91.
11. Alonso-Martínez JL, Llorente-Diez B, Echegaray-Agara M, Olaz-Preciado F, Urbieto-Echezarreta M, González-Arencibia C. C-reactive protein as a predictor of improvement and readmission in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2002; 4:331-6.

Trabalho recebido: 16/10/2007

Trabalho aprovado: 08/04/2008