

# Determinação do Peptídeo Natriurético Cerebral Humano em Portadores da Doença de Chagas

*Measurement of Human Brain Natriuretic Peptide in Patients with Chagas' Disease*

Railton Bezerra de Melo, Giordano Bruno de Oliveira Parente, Edgar Guimarães Victor  
Recife, PE

## Objetivo

Determinar os níveis séricos do peptídeo natriurético cerebral (PNB) em pacientes com cardiopatia chagásica crônica e em indivíduos com sorologia positiva para doença de Chagas sem comprometimento cardíaco, e correlacionar os níveis de PNB com o grau de comprometimento cardíaco, dimensões cardíacas, presença de marcapasso e fração de ejeção.

## Métodos

Concentrações séricas de PNB foram determinadas através do Triage® - BNP Test, produzido pela BIOSITE®. Foi avaliado o PNB sérico de 25 indivíduos do ambulatório de doença de Chagas do Hospital Universitário Oswaldo Cruz, distribuídos em 2 grupos, um, G1; composto por 13 portadores de sorologia positiva para doença de Chagas, assintomáticos e sem cardiopatia detectável pelo eletrocardiograma, radiografia do tórax e ecocardiograma, o outro, G2; por 12 portadores da doença de Chagas com comprometimento cardíaco.

## Resultados

Níveis significativamente mais elevados de PNB foram detectados nos pacientes chagásicos com comprometimento cardíaco: (G1=4,4±4,4 pg/ml, G2=293,0±460,2 pg/ml) p<0,01. Nos 2 grupos não houve correlação dos níveis séricos de PNB com a idade e o sexo. Os níveis foram diretamente proporcionais à classe funcional e à área cardíaca no estudo radiológico do tórax. Apesar de demonstrar uma tendência de elevação no comprometimento da função sistólica, não houve correlação linear com a fração de ejeção ao ecocardiograma. Presença de marcapasso definitivo e alterações eletrocardiográficas não modificaram os níveis séricos de PNB.

## Conclusão

Os indivíduos com sorologia positiva para doença de Chagas, assintomáticos e sem evidência de disfunção ventricular, possuem níveis séricos de PNB semelhantes aos da população em geral.

## Palavras-chave

doença de Chagas, peptídeos natriuréticos, peptídeo natriurético cerebral, insuficiência cardíaca congestiva

## Objective

To measure the serum levels of brain natriuretic peptide (BNP) in patients with chronic chagasic heart disease and in individuals with positive serology for Chagas' disease and no heart impairment, and to correlate the serum BNP levels with the degree of cardiac impairment, cardiac dimensions, presence of a pacemaker, and ejection fraction.

## Methods

Serum BNP concentrations were determined by use of the Triage - BNP Test produced by BIOSITE. Serum BNP was assessed in 25 patients from the Chagas' disease outpatient clinic of the Hospital Universitário Oswaldo Cruz, who were divided into 2 groups as follows: 1) G1 - comprising 13 asymptomatic patients with positive serology for Chagas' disease and no heart disease detectable on electrocardiography, chest X-ray, and echocardiography; and 2) G2 - comprising 12 patients with Chagas' disease and heart impairment.

## Results

Significantly more elevated BNP levels were detected in the chagasic patients with cardiac impairment: (G1=4.4 ±4.4 pg/ml, G2=293.0±460.2 pg/ml); (P<0.01). In the 2 groups, the serum levels of BNP correlated neither with age nor with sex. The levels were directly proportional to functional class and cardiac area on chest X-ray. Although a trend towards an increment in systolic function impairment was observed, no linear correlation with the ejection fraction on echocardiography occurred. The presence of definitive pacemaker and electrocardiographic alterations did not change the serum BNP levels.

## Conclusion

Asymptomatic individuals with a positive serology for Chagas' disease and no evidence of ventricular dysfunction have serum BNP levels similar to those of the general population.

## Key words

Chagas' disease, natriuretic peptides, cerebral natriuretic peptide, congestive heart failure

Estima-se que 16 a 18 milhões de pessoas estão infectados na América Latina<sup>1</sup>, sendo a doença de Chagas a 4<sup>a</sup> causa de maior dano entre as doenças transmissíveis na América e, no Brasil, 6 a 8 milhões de infectados<sup>2</sup>. A cardiopatia chagásica pode se manifestar de diversas formas, podendo o indivíduo estar assintomático e sem evidências de envolvimento cardíaco, ser portador de miocardiopatia com insuficiência cardíaca e de arritmias cardíacas diversas.

Já foi bem demonstrado que pacientes com insuficiência cardíaca congestiva têm altas concentrações séricas de PNA e peptídeo natriurético cerebral (PNB) e que estes níveis se correlacionam com a extensão da disfunção ventricular, aumentando numa proporção de 30 vezes em pacientes com doença cardíaca avançada. As concentrações altas também são preditoras de curta sobrevida, correlacionando-se mais intimamente com o prognóstico<sup>3-5</sup>.

Em decorrência da importância do PNB como marcador de gravidade e de mortalidade em várias doenças, principalmente em cardiopatias, justifica-se a determinação dos níveis séricos deste peptídeo na doença de Chagas. Prováveis alterações dos níveis de PNB podem estar envolvidas de acordo com as fases clínicas da doença. Esta técnica poderá fornecer subsídios para formular estratégias terapêuticas mais adequadas segundo o perfil bioquímico do paciente.

## Métodos

Os participantes do estudo foram oriundos do ambulatório de doença de Chagas do Hospital Universitário Oswaldo Cruz da Universidade de Pernambuco, recrutados por carta a participarem do estudo.

A população do estudo foi composta de 25 indivíduos divididos em 2 grupos: o 1<sup>o</sup> grupo (G1) composto de 13 indivíduos encaminhados por instituição de hemoterapia por terem sorologia positiva para doença de Chagas. Indivíduos que não apresentavam comprometimento cardíaco, verificado através de ausência de sintomatologia clínica e nenhuma alteração sugestiva de cardiopatia ao eletrocardiograma, radiografia do tórax e ecodopplercardiograma. O 2<sup>o</sup> grupo (G2) constituído de 12 portadores da forma cardíaca crônica da doença de Chagas, que eram acompanhados naquele ambulatório; indivíduos sororeagentes para doença de Chagas e que apresentavam comprometimento cardíaco (presença de sintomatologia e alteração compatível com cardiopatia chagásica ao eletrocardiograma, à radiografia do tórax e/ou ao ecodopplercardiograma).

Foram utilizadas as técnicas de hemaglutinação indireta e imunofluorescência indireta nos dois grupos para confirmação sorológica da doença de Chagas.

Os critérios de exclusão foram: portadores de qualquer outra doença cardíaca ou sistêmica; uso de medicação não cardiológica que pudesse alterar significativamente os níveis de PNB; estados fisiológicos que pudessem modificar significativamente os níveis de PNB, tais como gravidez; idade inferior a 18 anos ou incapacidade mentalmente.

Após a coleta da amostra sanguínea, foram utilizadas micropipetas transferidoras disponíveis juntamente com o "KIT" do PNB, e o conteúdo destas adicionados ao *Triage® BNP Test Device* em temperatura ambiente.

Foram estudadas as variáveis: idade, sexo, classe funcional da

insuficiência cardíaca (NYHA), uso de medicamentos, presença de marcapasso, alterações eletrocardiográficas, radiográficas e ecocardiográficas

Os parâmetros ecocardiográficos analisados foram: as dimensões, espessura e volumes das cavidades cardíacas, as características da contratilidade regional e global do ventrículo esquerdo e, as ondas de fluxo por Doppler, derivando-se daí a função e diastólica do ventrículo esquerdo. Caso a função sistólica (avaliada pelo método de Simpson) estivesse diminuída, o comprometimento era classificado em leve, moderado e grave. Foram pesquisadas as alterações estruturais e a mobilidade das valvas cardíacas além da presença de trombo intracavitário.

Como as amostras estudadas apresentaram distribuição acen-tuadamente assimétrica os grupos foram comparados através do teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do HUOC-UPE, que segue as normas contidas na resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. Após serem informados mais detalhadamente sobre a pesquisa, todos os pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

## Resultados

A população total do estudo foi constituída por 25 pacientes divididos em dois grupos: o G1 com 13 indivíduos sendo 7 homens (69,2 %) e 6 mulheres (30,8 %) e o G2 com 12 participantes sendo a metade de mulheres e com uma média de idade maior que o G1 (62,7±7,7 anos vs 42,2±11,7 anos).

Os participantes do G1 não eram portadores de cardiopatia e tiveram ao ecocardiograma média de 49,6 mm de diâmetro diastólico final (DDF) e média de 30,8 mm de diâmetro sistólico final. A fração de ejeção dos participantes era normal e apresentou média de 67,2 %. Nenhum dos integrantes era portador de marcapasso, ou fazia uso de medicação.

Do G2 a classe funcional (classificação da NYHA), 8,3% eram da classe funcional I, 50% da classe funcional II, 8,3% da III e 33,3% da classe IV.

As medicações mais utilizadas pelos participantes do G2 eram IECA (91,7%), diuréticos em geral (66,7%), espironolactona (50,0%), caverdilol (50,0%), digoxina (33,3%) e amiodarona (33,3%). Os pacientes geralmente estavam usando mais de uma medicação.

Sete (58,3%) pacientes eram portadores de marcapasso definitivo. As principais alterações eletrocardiográficas encontradas nos 5 pacientes que não tinham marcapasso foram BRD (40%), HBAE (60%), ESV (40%), e BRE (40%).

Dos 12 pacientes do G2, apenas 2 tinham ecocardiograma normal. Na tabela I, são descritas a distribuição das alterações encontradas.

As alterações da contratilidade segmentar estiveram sempre correlacionadas aos defeitos de condução intraventricular observados. Não foi registrada a presença de trombos.

Observou-se uma média de níveis de PNB mais elevada no G2. (G2=293,0±460,2 pg/ml vs G1= 4,4±4,4 pg/ml). Esta diferença foi estatisticamente significativa (P < 0,001).

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os níveis de PNB em relação ao sexo e à idade, em ambos os grupos.

A tabela II correlaciona os níveis séricos de PNB e a classe



Tabela I - Distribuição das alterações ecocardiográficas encontradas nos ecocardiogramas do grupo 2	
Alteração ecocardiográficas	Variáveis ecocardiográficas (n = 12)
Aumento das dimensões do ventrículo esquerdo	10 (83,3 %)
Disfunção diastólica	8 (66,7 %)
Comprometimento da Função Sistólica	
Leve	2 (16,7 %)
Moderado	1 (8,3 %)
Importante	4 (33,3 %)
Função sistólica normal	5 (41,7 %)

Tabela II - Valores de PNB e Classe Funcional				
Classe Funcional	Número de pacientes	Valores de PNB		
		Mínimo	Máximo	Médio
I	1	3,6	3,6	3,6
II	6	4,9	217,0	70,6
III	1	49,8	49,8	49,8
IV	4	132,0	1.300,0	760,0
Kruskall-Wallis H3 = 7.763		P = 0,05		

funcional segundo a classificação da NYHA, demonstrando tendência de níveis crescentes de PNB com a piora da sintomatologia.

Não se observou diferença estatisticamente significativa nos níveis de PNB entre o subgrupo que portava marcapasso (MP) definitivo: (217 pg/ml) e o de não portadores de MP (49,8 pg/ml). ( $p=0,062$ ).

Mesmo não sendo estatisticamente significativo observou-se correlação entre os níveis de PNB e o tamanho do coração, observado ao estudo radiográfico do tórax.

Não houve diferenças significativas entre os portadores das diversas alterações eletrocardiográficas (BRD, HBAE, ESV e BRE) e os níveis séricos de PNB.

No G2, os pacientes com aumento de câmaras cardíacas ao ecocardiograma tiveram valores de PNB mínimo de 3,6 pg/ml, máximo de 1.300,0 pg/ml e médio de 344,9 pg/ml. Enquanto que nos 2 com corações de dimensões normais, variaram de 4,9 a 63,20 pg/ml, médio de 34,05 pg/ml, não sendo todavia, estatisticamente diferentes ( $p=0,41$ ).

A função ventricular sistólica também esteve diretamente relacionada aos níveis de PNB. Observou-se uma tendência ao aumento dos níveis de PNB, com o maior comprometimento da função ventricular, embora o achado tenha sido marginalmente significativo ( $p=0,06$ ).

Com relação a função diastólica não se observou, na amostra estudada, diferença nos níveis de PNB e seu respectivo comprometimento da função ( $p=0,43$ ). Os valores de PHB relacionados aos da função ventricular esquerda, sistólica e diastólica, estão resumidos na tabela III.

## Discussão

Os peptídeos natriuréticos têm sido utilizados cada vez mais como marcadores de morbimortalidade nas cardiopatias. Na doença de Chagas, prevalente em populações menos favorecidas economicamente, até hoje não há registro de observações com o *Triage*<sup>®</sup> BNP test, comercialmente disponível para determinação sanguínea

Tabela III - Valores de PNB e função ventricular do G2				
Função Ventricular	Número de pacientes	Valores de PNB		
		Mínimo	Máximo	Médio
Função sistólica normal	5	3,6	70,5	30,4
Comprometimento da função sistólica	7	49,8	1.300,0	480,7
Leve	2	49,8	58,0	53,9
Moderada	1	217,0	217,0	217,0
Grave	4	132,0	1.300,0	760,0
Função diastólica normal	4	10,1	418,0	137,1
Comprometimento da função diastólica	8	3,6	1.300,0	371,0

do PNB. Os estudos existentes utilizaram outras técnicas de determinação e contemplaram a forma congestiva, onde existe comprometimento cardíaco evidente. Na fase intermediária ou indeterminada, em que existe apenas sorologia positiva e nenhuma alteração clínica, eletrocardiográfica, radiológica ou ecocardiográfica, não há, ainda, investigação sobre a determinação do PNB por qualquer das técnicas.

O *Triage*<sup>®</sup> BNP Test, *Biosite*<sup>®</sup> é uma tecnologia já aprovada, pela sua eficácia e precisão em determinar os níveis séricos do PNB<sup>6</sup> e o seu uso foi licenciado pela FDA americano.

No presente estudo, os dois grupos investigados apresentaram diferenças estatisticamente significativas nos níveis de PNB ( $p<0,01$ ). Os chagásicos sem comprometimento cardíaco apresentaram níveis preconizados como normais pelo método, enquanto os chagásicos com comprometimento cardíaco apresentaram níveis séricos diferentes, que aumentavam de acordo com a classe funcional e com as dimensões do coração.

O grupo 2 foi constituído por 12 pacientes em graus diferentes de comprometimento cardíaco. Houve um número maior de portadores de classe funcional I e II, uma vez que 58,4% estavam situados na faixa dos pouco sintomáticos, supostamente com menores índices de dilatação das câmaras cardíacas e, provavelmente, menores níveis de PNB. Note-se que este peptídeo tem como estímulo à sua liberação a distensão das cavidades cardíacas. Caso o estudo tivesse envolvido apenas portadores de cardiopatia chagásica crônica na forma congestiva, seriam observadas, muito provavelmente, diferenças maiores entre os dois grupos. Por outro lado, o fato de serem estudados pacientes com comprometimentos cardíacos diversos e em variados estágios da doença, possibilitou inferir a importância do PNB, não apenas nos quadros de insuficiência cardíaca congestiva, como também nos indivíduos sem sinais e/ou sintomas de disfunção ventricular esquerda.

A classe funcional, segundo a classificação da NYHA, esteve diretamente relacionada aos níveis séricos do PNB, o que está de acordo, com a literatura, exceto em relação à classe funcional III que nesta amostra, não evidenciou valores maiores do que a II. Convém ressaltar que na classe III havia apenas um indivíduo, o que representa um viés da amostra. Todavia, se forem agrupadas as classes III e IV constata-se que os níveis de PNB são estatisticamente diferentes dos das classes I e II.

O implante de marcapasso, mesmo traduzindo uma maior gravidade da doença, independente da área cardíaca ou dos volumes ventriculares, não elevou significativamente os níveis de PNB.

Alterações da contratilidade segmentar, presença de aneurisma apical ou trombo intracavitário, são elementos frequentes nos eco-

cardiogramas dos chagásicos crônicos. O fato de não serem observados no presente estudo, pode ser atribuído ao tamanho pequeno da amostra: 12 pacientes com comprometimento cardíaco, sendo 7 portadores de marcapasso cardíaco, condição que dificulta a observação das alterações de contratilidade.

Os índices de fração de ejeção do grupo 2 apresentaram uma média de  $50,9\% \pm 14,2$ , traduzindo que este grupo, em sua maioria, era formado por indivíduos com leve comprometimento da função sistólica ventricular esquerda.

A fração de ejeção não esteve diretamente relacionada aos níveis de PNB. Todavia, embora não houvesse uma relação linear, os indivíduos com comprometimento da função sistólica apresentaram níveis aumentados de PNB. Na presente amostra também não foi possível estabelecer correlação entre os níveis de PNB e disfunção diastólica.

Considerando a relação custo/benefício não parece possível no momento, preconizar o uso dessa tecnologia para programas nacionais de saúde pública, uma vez que outras técnicas diagnósticas, de menor custo, permanecem úteis.

É interessante observar que, nos pacientes crônicos com comprometimento cardíaco, mesmo sem que houvesse dilatação de câmaras cardíacas, registrou-se diferença estatisticamente significativa dos níveis séricos de PNB, em relação aos pacientes que

possuíam somente sorologia positiva, o que faz crer que é possível que o PNB preste-se para avaliar a gravidade da doença de Chagas, não apenas nos indivíduos congestos mas também naqueles com as formas incipientes da doença.

É necessário que novas pesquisas, utilizando amostras populacionais maiores sejam realizadas, para que seja possível avaliar, com maior segurança, a utilidade do PNB na estratificação do risco dos portadores de cardiopatia chagásica crônica, uma vez que a doença apresenta graus variados de comprometimento<sup>7</sup>. A determinação sérica de PNB pode auxiliar no estabelecimento da estratégia terapêutica mais adequada, como ocorre na insuficiência cardíaca de outras causas. A mensuração deste peptídeo nos chagásicos crônicos poderá também servir para o diagnóstico diferencial da descompensação cardíaca, já que outras causas podem cursar com sintomatologia idêntica, sem que alterem significativamente os níveis de PNB, como é o caso da doença pulmonar obstrutiva crônica e outras síndromes respiratórias. Intercorrências ou doenças associadas como anemias, infecções, principalmente respiratórias, que podem atingir o chagásico crônico, poderão ter estratificada a sua participação na descompensação cardíaca pela determinação dos níveis de PNB. É possível que a maior compreensão da fisiopatologia destes peptídeos na doença de Chagas venha a propiciar a sua aplicação terapêutica.

## Referências

1. Rassi A Jr, Rassi A, Little W.C. Chagas' heart disease. *Clin Cardiol* 2000;23 (12):883-9.
2. Dias J.C. P. Aspectos cardiológicos da doença de Chagas no Brasil. Informativo do LIII Congresso da Sociedade Brasileira de Cardiologia – In Ferreira C e Póvoa R. *Cardiologia para o Clínico Geral*. – São Paulo: Atheneu, 1999.
3. Ogawa K, Oida A, Sugimara H, et al. Clinical significance of blood brain natriuretic peptide level measurement in the detection of heart disease in untreated outpatients: comparison of electrocardiography, chest radiography and echocardiography. *Circ Res* 2002, 66:122-6.
4. Koglin J, Pehlivanli S, Schwaiblmair M, et al. Role of brain natriuretic peptide in risk stratification of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2001, 38:1934-41.
5. Choy AM, Darbar D, Lang CC, et al. Detection of left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction: comparison of clinical, echocardiographic and neurohormonal methods. *Br Heart J*. 1994, 72:16-22.
6. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, et al. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J. Am Coll Cardiol* 2002;39:202-9.
7. Maranhão EA, Correia CB, Silva RCB. *Cardiopatia Chagásica*, cap 56, 845-865 In Castro, I. *Cardiologia Princípios e Prática*. E Artmed, Porto Alegre, 1999.