

## O Nível Sérico de NT-proBNP é um Preditor Prognóstico em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Avançada

*Serum NT-proBNP Levels are a Prognostic Predictor in Patients with Advanced Heart Failure*

Antonio Carlos Pereira-Barretto, Mucio Tavares de Oliveira Junior, Célia Cassaro Strunz, Carlos Henrique Del Carlo, Airton Roberto Scipioni, José Antonio Franchini Ramires  
Instituto do Coração do Hospital das Clínicas – FMUSP - São Paulo, SP

### OBJETIVO

Verificar se a dosagem de NT-proBNP seria de auxílio na predição do prognóstico de pacientes com insuficiência cardíaca (IC) avançada.

### MÉTODOS

Foram estudados 105 pacientes: 33 (32,0%) do ambulatório e 70 (67,9%) em classe funcional III/IV, hospitalizados para compensação cardíaca, com média de idade de 52,4 anos, dos quais, 66,6% homens. Todos tinham disfunção sistólica do ventrículo esquerdo sendo a fração de ejeção média de 0,29. Em todos dosou-se o NT-proBNP e foram acompanhados por um período de 2 a 91 dias (média 77 dias). Construiu-se a curva ROC para determinação do melhor nível de corte e curvas de sobrevida Kaplan-Meier de acordo com esse nível.

### RESULTADOS

Durante o período de seguimento, 22 pacientes (20,9%) morreram. O NT-proBNP médio dos pacientes vivos foi de  $6.443,67 \pm 6.071,62$  pg/ml e dos que morreram foi de  $14.609,66 \pm 12.165,15$  pg/ml ( $p=0,001$ ). A curva ROC identificou nível de corte de 6.000 pg/ml com sensibilidade de 77,3% (área da curva de 0,74). A curva de sobrevida para valores abaixo e acima de 6.000 pg/ml diferiu significativamente ( $p=0,002$ ) com os pacientes com valores abaixo de 6.000 pg/ml apresentando sobrevida de 90,2% em 90 dias e os pacientes com valores superiores, sobrevida de 66,6%.

### CONCLUSÃO

Os pacientes com IC avançada, especialmente os internados para compensação, apresentam valores muito aumentados de NT-proBNP, sendo estes duas vezes mais elevados entre os que morreram no seguimento. Valor acima de 6.000 pg/ml identifica grupo de pacientes com alta probabilidade de morrer em 90 dias após a alta hospitalar.

### PALAVRAS-CHAVE

Insuficiência cardíaca avançada, BNP, prognóstico, insuficiência cardíaca descompensada.

### OBJECTIVE

To verify if the determination of NT-proBNP values would help predict the prognosis in advanced heart failure (HF) patients.

### METHODS

One hundred and five subjects with average age of 52.4 years were evaluated, 66.6% of them males. Thirty-three (32.0%) subjects were outpatients and 70 (67.9%) were inpatients (functional class III/IV) admitted to the hospital for cardiac compensation. All patients had left ventricular systolic dysfunction and a mean ejection fraction of 0.29. The NT-proBNP levels were measured in all patients and they were followed-up over a period from 2 to 90 days (average 77 days). A ROC curve was drawn to determine the best cut-off point, as well as the corresponding Kaplan-Meier survival curves.

### RESULTS

During the follow-up period, 22 patients died. The average NT-proBNP value of the patients who remained alive was  $6,443.67 \pm 6,071.62$  pg/ml, whereas that of those who died was  $14,609.66 \pm 12,165.15$  pg/ml ( $p=0.001$ ). The ROC curve identified a cut-off point at 6,000 pg/ml with 77.3% sensitivity (area under the curve: 0.74). The survival curve for values below and above 6,000 pg/ml was significantly different ( $p=0.002$ ): patients with values below 6,000 pg/ml had a 90.2% 90-day survival, and those patients with values above, a 66% survival.

### CONCLUSION

Patients with advanced HF, especially those admitted to the hospital for cardiac compensation, had much higher NT-proBNP values, with a two-fold increase among those who died during the follow-up period. Values above 6,000 pg/ml identify the patients most likely to die within 90 days after hospital discharge.

### KEY WORDS

Advanced heart failure, BNP, prognosis, decompensated heart failure.

**Correspondência:** Antonio Carlos Pereira Barretto • Rua Piave, 103 - 05620-010 - São Paulo, SP  
E-mail: pereira.barretto@incor.usp.br Recebido em 05/08/05 • Aceito em 17/03/06

A insuficiência cardíaca é reconhecida como doença limitante e de mau prognóstico, especialmente na sua fase avançada quando seus portadores evoluem com sobrevida reduzida e mortalidade superior a 50% no primeiro ano de seguimento<sup>1-4</sup>. A identificação precoce dos pacientes que poderão evoluir pior ou morrer precocemente é fundamental, pois permitiria intervir na tentativa de modificar sua história natural.

Na avaliação de uma população com insuficiência cardíaca, a magnitude das manifestações clínicas tem mostrado ser de valor na estratificação prognóstica<sup>5-9</sup>. Vários trabalhos documentaram a melhor evolução dos pacientes pouco sintomáticos (Classe Funcional I e II – NYHA) e a pior evolução dos mais sintomáticos (CF III e IV)<sup>4-10</sup>. Embora os sintomas auxiliem na estratificação prognóstica, perdem essa capacidade quando se passa a estudar grupos mais homogêneos de pacientes, como, por exemplo, a evolução de pacientes em CF IV, hospitalizados para compensação, momento em que todos se apresentam clinicamente muito parecidos<sup>5,6,8</sup>. De acordo com os sintomas, por terem necessidade de ser hospitalizados, constituem população de mau prognóstico, mas por meio de exames é possível identificar quais terão pior evolução. Inúmeras variáveis mostraram essa capacidade de seleção<sup>4-10</sup>. Citamos entre outras o grau de remodelação cardíaca, a intensidade da estimulação neuro-hormonal pelos níveis de noradrenalina plasmática e do nível de sódio plasmático e o grau de disfunção renal.

Recentemente, a dosagem do peptídeo natriurético do tipo B foi agregada a essas variáveis, com os estudos comparativos, identificando-o como a melhor variável laboratorial nesta estratificação prognóstica<sup>11-14</sup>.

Neste artigo apresentamos nossa experiência com a dosagem do NT-proBNP em população em que predominam os pacientes com IC avançada, procurando verificar seu papel na estratificação desses pacientes quanto à capacidade de identificar quais morreriam mais precocemente.

## MÉTODOS

Foram estudados 105 pacientes com IC congestiva e fração de ejeção inferior a 40%. Um terço dos pacientes era proveniente do ambulatório cardiológico do hospital e dois terços foram incluídos durante internação para compensação. A maioria dos pacientes (68,6%) estava em classe funcional III/IV. Os pacientes do ambulatório estavam compensados. Os pacientes hospitalizados apresentavam forma avançada da doença, uma vez que para a hospitalização são selecionados aqueles com hipotensão e indicação para terapia com inotrópicos, aqueles em franca anasarca e aqueles que não compensaram após medicação endovenosa administrada no Pronto Socorro.

Todos os pacientes tiveram, na admissão do hospital ou na consulta do ambulatório, sangue coletado para

a dosagem do NT-proBNP, utilizando-se imunoen-saios disponíveis comercialmente (*Roche Diagnostics*, Mannheim, Germany). Os pacientes foram tratados pelos seus médicos e acompanhados quanto à mortalidade por período médio de 77 dias (2 a 91 dias).

*Análise estatística* - As variáveis contínuas foram apresentadas pela média  $\pm$  desvio-padrão e as variáveis categóricas por freqüências e percentagens. Na comparação das variáveis contínuas foi utilizado o teste *t*-Student ou o teste *U* de Mann-Whitney. A curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) foi utilizada na estimativa do ponto de corte do valor do peptídeo natriurético (NT-proBNP) para predição da mortalidade. A probabilidade de óbito foi estimada pelo cálculo do risco relativo e intervalo de confiança de 95% para as variáveis estudadas. Todos os testes utilizados são bicaudais e o valor de  $p < 0,05$  foi considerado como estatisticamente significante.

## RESULTADOS

As principais características clínicas da população estão na tabela 1.

**Tabela 1 - Principais características clínicas da população estudada**

Variável	
Idade (anos)	52,44 $\pm$ 11,98
Sexo (homens)	70 (66,6%)
Cardiomiopatia isquêmica	34 (32,3%)
Cardiomiopatia idiopática	27 (25,7%)
Cardiomiopatia chagásica	24 (22,8%)
Cardiomiopatia hipertensiva	15 (14,2%)
Classe funcional I/II	33 (31,4%)
Classe funcional III/IV	72 (68,6%)
Fração de ejeção	0,29 $\pm$ 0,09
Diâmetro diastólico do VE (cm)	6,33 $\pm$ 1,96

VE- ventrículo esquerdo.

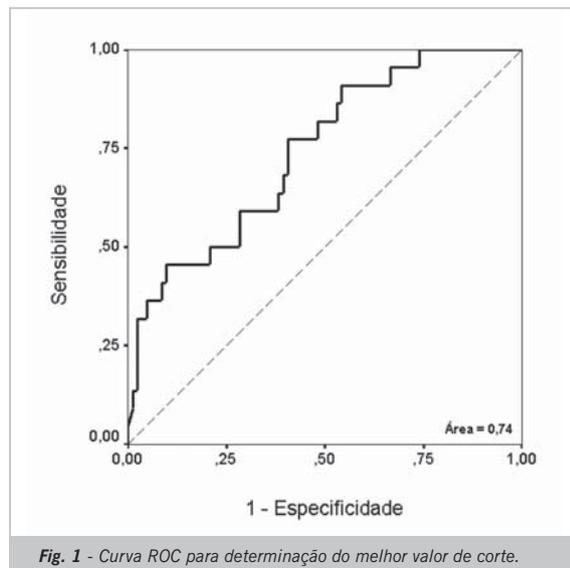
A cardiomiopatia isquêmica foi a etiologia mais freqüente, seguida pela Doença de Chagas e a idiopática.

A idade dos pacientes variou entre 18 e 89 (média 52,44 $\pm$ 11,98) anos, 70 (66,6%) eram do sexo masculino e 35 (33,3%) do sexo feminino. A fração de ejeção média foi de 0,29 e o diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo, de 6,33 cm.

O nível de NT-proBNP variou de 70,19 pg/ml a 48.001,93 pg/ml (8.187,86  $\pm$  8.407,90 pg/ml).

Durante o seguimento, os 22 (20,9%) pacientes que morreram apresentaram nível médio de NT-proBNP de 14.609,66 $\pm$ 12.165,15 pg/ml enquanto que aqueles que permaneceram vivos apresentaram um valor médio de 6.443,67 $\pm$ 6.071,62 pg/ml ( $p = 0,001$ ).

A curva ROC identificou o valor de 6.000 pg/ml como o melhor nível de corte para estratificar a população quanto à mortalidade; a área abaixo da curva foi de 0,74 (fig. 1).



Os pacientes com valores de NT-proBNP acima de 6.000 pg/ml apresentaram mortalidade 3,6 vezes maior (IC 95%: 1,4 – 9,0;  $p=0,003$ ) do que os com níveis inferiores a este nível (fig. 2).

Nenhum paciente com valores de NT-proBNP abaixo de 2.000 pg/ml (21 pacientes) morreu nos 90 dias de seguimento.

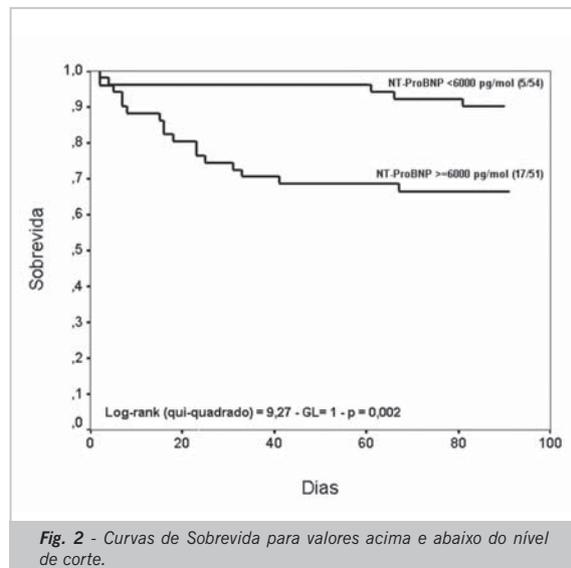
## DISCUSSÃO

A insuficiência cardíaca vem sendo considerada uma epidemia moderna, com sua prevalência crescendo, apesar dos novos medicamentos e procedimentos<sup>1-3</sup>. Com todo o avanço observado através dos anos, os portadores de IC continuam apresentando alta mortalidade, maior do que a descrita para alguns tipos de câncer<sup>1</sup>.

Na análise dos portadores dessa síndrome, a intensa sintomatologia dos pacientes em classe funcional III ou IV, a presença de choque cardiogênico e a necessidade de hospitalização para compensação, identificam-se os pacientes que terão pior evolução e apresentarão alta mortalidade<sup>4</sup>. Mesmo numa população grave não são todos os pacientes que morrem, de forma que a identificação precoce daqueles com pior evolução permitiria selecioná-los para tratamento especial ou transplante e quem sabe modificar esta história natural tão nebulosa<sup>9</sup>.

A busca dos marcadores de pior prognóstico é universal, especialmente pelos Serviços que se dedicam ao tratamento da insuficiência cardíaca. O grau do comprometimento cardíaco identificado pela fração de ejeção inferior a 25% (ventriculografia radioisotópica) e consumo de oxigênio inferior a 12 ml/kg/min são, ao lado de manter-se sintomático, os critérios utilizados pelas Unidades de IC para indicação de transplante cardíaco<sup>15</sup>.

A dosagem do BNP deve ser brevemente incluída entre essas variáveis, uma vez que inúmeros trabalhos



vêm documentando seu valor nessa estratificação prognóstica<sup>11-14</sup>. Os níveis elevados em primeiro sinalizam que os pacientes não estão compensados e a permanência dos níveis elevados identifica quais pacientes têm realmente prognóstico muito ruim<sup>11</sup>.

A introdução do BNP entre as variáveis indicadoras do prognóstico é baseada em estudos comparativos com outras variáveis que têm mostrado que essa dosagem é superior à avaliação dos sintomas, da fração de ejeção e mesmo do consumo de oxigênio<sup>12</sup>.

Os valores preditores de pior evolução variam conforme a gravidade da população estudada e conforme a metodologia de dosagem empregada. Podemos avaliar os níveis do peptídeo natriurético do tipo B com a dosagem do BNP ou do NT-proBNP. Os estudos que compararam as duas técnicas mostraram haver boa equivalência entre os métodos, ainda que os valores do NT-proBNP em pg/ml sejam cerca de 8 vezes mais elevados do que os do BNP<sup>16</sup>.

Para pacientes em CF III ou IV, os valores identificados como preditores de mortalidade são sempre superiores a 1.000 pg/ml; Bittencourt encontrou 4.137 pg/ml, Logeart 1.015 pg/ml, Hartman 1.767 pg/ml e Gardner 1.490 pg/ml (valores médios)<sup>11-14</sup>.

Analisamos uma população com IC avançada e encontramos valores médios de 7.433,70 pg/ml, o que caracteriza uma população realmente muito grave.

Quando analisamos os valores dos pacientes que morreram, encontramos resultados de 14.609,66 pg/ml, valores cerca de duas vezes maiores do que aqueles observados nos que permaneceram vivos ao término do seguimento. Este resultado foi semelhante ao de Gardner que também encontrou valores duas vezes mais elevados nos pacientes com pior evolução, mas com níveis menores do que os nossos, uma vez que estudou população não tão grave, 3.052 pg/ml para os que morreram e 1.222 pg/ml para os sobreviventes<sup>12</sup>.

Por meio da curva ROC procuramos identificar o melhor nível de corte para estratificar a população quanto ao risco de morte e encontramos o valor de 6.000 pg/ml, com 90,3% dos pacientes com valores abaixo desse nível vivos ao final de um ano de seguimento contra 72,1% para aqueles com valores acima.

Pudemos também observar que nenhum paciente com NT-proBNP com valores abaixo de 2.000 pg/ml morreu no seguimento de 90 dias.

O conjunto de dados da literatura documenta o valor da dosagem do BNP na estratificação prognóstica. O nível de corte varia conforme a gravidade da população estudada. O nível de corte que encontramos foi bastante elevado, pois estudamos uma população realmente grave,

constituída por pacientes de difícil compensação, o que caracteriza uma população que merece atenção, muitos deles candidatos potenciais ao transplante cardíaco. Consideramos que o encontro de valores acima de 6.000 pg/ml é um forte indicador de necessidade de avaliação para essa possibilidade.

O conhecimento dos níveis de NT-proBNP permitiu prever quais pacientes teriam pior evolução. A dosagem de NT-proBNP é de fácil obtenção e mostrou ser um excelente marcador prognóstico para os pacientes com IC avançada.

#### Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

#### REFERÊNCIAS

- McMurray JJV, Stewart S. The burden of heart failure. *Eur Heart J*. 2002; 4 (suppl D): 50-8.
- Fonarow GC, Adams KF, Abraham WT, et al. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure. Classification and regression tree analysis. *JAMA*. 2005; 293: 572-80.
- Shahar E, Lee S, Kim J, et al. Hospitalized heart failure: rates and long-term mortality. *J Cardiac Fail*. 2004; 10: 374-8.
- Wong PS, Davidsson GK, Timeyin J, et al. Heart failure in patients admitted to hospital: mortality is still high. *Eur J Intern Med*. 2002; 13: 304-10.
- Kearney MT, Foxx KAA, Lee AJ, et al. Predicting death due to progressive heart failure in patients with mild to moderate chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40: 1801-8.
- Brophy JM, Dagenais GR, McSherry F, et al. A multivariate model for predicting mortality in patients with heart failure and systolic dysfunction. *Am J Med*. 2004; 116: 300-304.
- Felker GM, Leibinger JD, Califf RM, et al. Risk stratification after hospitalization for decompensated heart failure. *J Cardiac Fail*. 2004; 10: 460-6.
- VillaCorta H, Mesquita ET, Cardoso R, et al. Preditores de sobrevivência obtidos na unidade de emergência em pacientes atendidos por insuficiência cardíaca descompensada. *Rev Port Cardiol*. 2003; 22: 495-507.
- Oliveira Jr MT, Canesin MF, Munhoz RT, et al. Principais características clínicas de pacientes que sobrevivem 24 meses ou mais após uma hospitalização devido a descompensação cardíaca. *Arq Bras Cardiol*. 2005; 84 (2): 161-6
- Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, et al. N-Terminal-ProBrain Natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation*. 2004; 110: 2168-74.
- Gardner RS, Ozalp F, Murday AJ, et al. N-Terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *Eur Heart J*. 2003; 24: 1735-43.
- Hartmann F, Packer M, Coats AJS, et al. Prognostic impact of plasma N-Terminal pro-brain natriuretic peptide in severe chronic congestive heart failure. A sub study of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) trial. *Circulation*. 2004; 110: 1780-6.
- Logeart D, Thabut G, Jourdain P, et al. Predischarge B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 635-41.
- II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol*. 1999; 72: 1-30.