

# Comparação entre BNP e NT-proBNP quanto à concordância e quanto à influência das variáveis clínicas e laboratoriais

Agreement of BNP and NT-proBNP and the influence of clinical and laboratory variables

Milena Novaes Cardoso Curiati<sup>1</sup>, Odilson Marcos Silvestre<sup>2</sup>, Lucas José Tachotti Pires<sup>1</sup>, Sandrigo Mangini<sup>1</sup>, Philippe Vieira Pires<sup>1</sup>, Fabio Antonio Gaiotto<sup>1</sup>, André Micheletto Laurino<sup>1</sup>, Paulo Manuel Pêgo-Fernandes<sup>1</sup>, Carlos Eduardo dos Santos Ferreira<sup>1</sup>, Fernando Bacal<sup>1</sup>

## RESUMO

**Objetivo:** Correlacionar os níveis séricos do peptídeo natriurético tipo B e da fração N-terminal do pró-peptídeo natriurético tipo B, além de analisar a influência de idade, obesidade, insuficiência renal, fração da ejeção do ventrículo esquerdo, disfunção diastólica e anemia nos níveis séricos de ambos os marcadores. **Métodos:** Estudo observacional, no qual se comparou a concordância entre esses marcadores em amostras consecutivas de 138 pacientes. Para a correlação, utilizou-se o teste de Pearson e foi considerado estatisticamente significativo  $p < 0,05$ . **Resultados:** Observou-se associação linear entre peptídeo natriurético tipo B e fração N-terminal do pró-peptídeo natriurético tipo B ( $r = 0,907$ ;  $p < 0,001$ ). Ao se avaliarem as medidas categorizadas como normais e alteradas, encontrou-se boa concordância, com 90,6% de classificações concordantes ( $p < 0,001$ ), sendo que valores alterados da fração N-terminal do pró-peptídeo natriurético tipo B e normais de peptídeo natriurético tipo B representaram 8,7% do total, e o contrário representou 1% do total. A avaliação da influência dos fatores clínicos e laboratoriais nos níveis dos peptídeos natriuréticos mostrou que eles se elevam de acordo com a idade, mas que diminuem conforme aumenta a fração de ejeção. Pacientes com anemia ( $p < 0,001$ ) ou com insuficiência renal ( $p = 0,007$ ) apresentaram valores maiores de ambos os marcadores. Não houve associação entre obesidade e peptídeo natriurético tipo B. **Conclusão:** Houve concordância satisfatória entre peptídeo natriurético tipo B e a fração N-terminal do pró-peptídeo natriurético tipo B. Idade, níveis de creatinina e hemoglobina, assim como função ventricular, influenciam os níveis séricos de ambos os peptídeos natriuréticos.

**Descritores:** Peptídeo natriurético; Insuficiência cardíaca

## ABSTRACT

**Objective:** To correlate the serum levels of B type natriuretic peptide and the N-terminal fraction of the pro-B type natriuretic peptide, as well as to analyze the influence of age, obesity, renal failure, left ventricle ejection fraction, diastolic dysfunction, and anemia on serum levels of both markers. **Methods:** An observational study in which the agreement was compared between these markers in consecutive samples of 138 patients. For the correlation, Pearson's test was used, and  $p < 0.05$  was considered statistically significant. **Results:** A linear association was observed between the B type natriuretic peptide and N-terminal fraction of the pro-B type natriuretic peptide ( $r = 0.907$ ;  $p < 0.001$ ). When evaluating the categorized measurements as normal and altered, there was good agreement, with 90.6% of agreement classifications ( $p < 0.001$ ) in which altered values of the N-terminal fraction of the pro-B type natriuretic peptide and normal values of the B type natriuretic peptide represented 8.7% of the total; the opposite situation represented 1% of the total. Assessment of the influence of the clinical and laboratorial factors on the levels of natriuretic peptides showed that they rise according to age, but that they fall as the ejection fraction increases. Patients with anemia ( $p < 0.001$ ) or with renal failure ( $p = 0.007$ ) had higher values of both markers. There was no association between obesity and the B type natriuretic peptide. **Conclusion:** There was satisfactory agreement between the B type natriuretic peptide and the N-terminal fraction of the pro-B type natriuretic peptide. Age, creatinine levels, and hemoglobin, as well as ventricular function, influence the serum levels of both natriuretic peptides.

**Keywords:** Natriuretic peptide; Heart failure

Trabalho realizado no Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>1</sup> Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>2</sup> Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Autor correspondente: Milena Novaes Cardoso Curiati – Rua Barata Ribeiro, 237, conjunto 66 – Bela Vista – CEP: 01308-000 – São Paulo, SP, Brasil – Tel.: (11) 2365-6637 – E-mail: mnovaes@yahoo.com.br

Data de submissão: 3/4/2013 – Data de aceite: 24/8/2013

Conflitos de interesse: não há.

## INTRODUÇÃO

Os peptídeos natriuréticos são biomarcadores que atualmente apresentam ampla utilização em diferentes cenários da prática médica. Tanto o peptídeo natriurético tipo B (BNP) quanto a cadeia N-terminal inativa do pró-BNP (NT-proBNP) têm boa acurácia no diagnóstico diferencial da dispneia nas salas de emergência<sup>(1,2)</sup>, assim como na suspeita diagnóstica de insuficiência cardíaca (IC) no atendimento primário<sup>(3)</sup>, como numa avaliação prognóstica dos pacientes com IC aguda<sup>(4)</sup>. Além do incremento em acurácia diagnóstica ao exame clínico e à radiografia de tórax, análises de custo mostram que ambos os peptídeos natriuréticos são custo-efetivos na investigação da IC<sup>(5,6)</sup>.

BNP e NT-proBNP são resultantes da clivagem do pró-BNP e são secretados pelos miócitos ventriculares em resposta às sobrecargas de volume ou de pressão, sendo o BNP o peptídeo biologicamente ativo, com efeito vasodilatador e natriurético, antagonizando o efeito vasoconstritor do sistema renina-angiotensina-aldosterona<sup>(7)</sup>.

A influência dos fatores clínicos e laboratoriais no nível sérico dos peptídeos natriuréticos tem sido discutida na literatura. Assim, tanto BNP quanto NT-proBNP têm níveis séricos elevados na presença de idade avançada, gênero feminino, anemia e disfunção renal<sup>(8,9)</sup>. No sentido inverso, a obesidade determina níveis mais baixos desses marcadores<sup>(10)</sup>. Estudos prévios mostraram diferentes impactos desses fatores na dosagem de um ou de outro peptídeo natriurético. Entretanto, na maior parte desses estudos, não houve avaliação simultânea de ambos os marcadores, não sendo possível concluir, por meio de seus resultados, se haveria ou não impacto semelhante dessas variáveis clínicas tanto nos níveis de BNP quanto nos níveis de NT-proBNP em uma mesma população. Como exemplo, alguns autores sugerem que a NT-proBNP sofreria maior influência da alteração da função renal do que o BNP<sup>(11)</sup>. Além disso, como há disponibilidade comercial para a dosagem de ambos os biomarcadores, a questão sobre a equivalência e a comparação entre os dois são clinicamente relevantes. Na população brasileira, não há estudos atuais comparando diretamente o desempenho dos kits diagnósticos mais recentes de ambos os peptídeos natriuréticos nem a interferência de fatores clínicos nessas dosagens.

## OBJETIVO

O presente estudo teve como objetivo correlacionar os níveis séricos do peptídeo natriurético tipo B e da fração N-terminal do pró-peptídeo natriurético tipo B, além de analisar o impacto das variáveis idade, obesidade, insufi-

ciência renal, fração de ejeção do ventrículo esquerdo e anemia nos níveis séricos de ambos os marcadores.

## MÉTODOS

Estudo observacional retrospectivo, no qual foram comparados os níveis de BNP e NT-proBNP nas amostras consecutivas de 138 pacientes do Hospital Israelita Albert Einstein, em São Paulo, coletadas no período de 20 a 31 de janeiro de 2012 e analisadas no laboratório do mesmo hospital. Foram analisados os prontuários informatizados para coleta dos seguintes dados: idade, gênero, peso, altura, fração de ejeção de ventrículo esquerdo pela ecocardiografia, dosagem de hemoglobina, creatinina e ureia. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética local, sob número 353.939.

As dosagens de BNP foram realizadas usando o kit Alere Triage® BNP (Alere, San Diego, Califórnia, EUA), um dispositivo de imunoensaio de fluorescência. Na análise, as concentrações de BNP são diretamente proporcionais à fluorescência detectada pelo aparelho de medição Alere Triage® Meter. As amostras foram coletadas em tubos anticoagulados com EDTA e as análises realizadas em menos de 7 horas após a coleta, conforme orientação do fabricante do teste. Os valores foram dados em picogramas por mililitro (pg/mL).

As dosagens da NT-proBNP foram efetuadas com o kit VITROS® NT-proBNP (Ortho-Clinical Diagnostics, RU). As amostras de plasma foram anticoaguladas com EDTA, conforme recomendação do fabricante, e analisadas por meio da técnica de imunoensaio imunométrico, que envolve a reação simultânea da NT-proBNP presente na amostra com um anticorpo biotilado (anti-BNP-proBNP de ovelha) e um conjugado de anticorpo marcado com peroxidase de rábano. Os valores foram dados em picogramas por mililitro (pg/mL).

Para definição das doenças, anemia foi considerada na presença de hemoglobina <12,0g/dL; insuficiência renal foi diagnosticada a partir do cálculo da taxa de filtração glomerular <60mL/min e obesidade na presença de IMC ≥30kg/m<sup>2</sup>. Os níveis de BNP foram considerados aumentados quando ≥100pg/dL. Já a NT-proBNP foi definida como anormal quando ≥300pg/dL.

Na análise estatística, os dados qualitativos foram descritos por frequências absolutas e porcentagens, e os dados quantitativos por medianas, 1º e 3º quartis, mínimos e máximos, em razão da assimetria. Os valores de BNP e NT-proBNP foram transformados logaritmicamente para a análise, em razão da assimetria dos valores. A associação entre BNP e NT-proBNP foi avaliada por gráfico de dispersão e coeficiente de correlação de Pearson. Para as medidas categorizadas, a concordância

foi avaliada por tabelas de dupla entrada e coeficiente de concordância kappa de Cohen. Para avaliar a relação das variáveis observadas com BNP e NT-proBNP, foram utilizados modelos de regressão linear normal múltipla. As análises foram realizadas com o auxílio do programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 17.0 (Chicago, EUA). Valores  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significantes.

### RESULTADOS

Dos 138 pacientes, 88 (63,8%) eram do gênero masculino, com mediana de idade de 81 anos. Os níveis de BNP e NT-proBNP tiveram mediana de 287pg/mL (5,0-3.410) e 2.600 (15,5-33.700), respectivamente (Tabela 1). Observou-se associação linear entre BNP e NT-proBNP

( $r=0,907$ ;  $p < 0,001$ ) (Figura 1). Ao se avaliarem as medidas categorizadas como normais e alteradas, 90,6% das classificações foram concordantes (coeficiente Kappa de Cohen de 0,699;  $p < 0,001$ ), sendo que valores alterados de NT-proBNP e normais de BNP representam 8,7% do total, e o contrário (valores alterados de BNP e normais de NT-proBNP) representou 1% do total (Tabela 2).

A avaliação da influência das variáveis clínicas e laboratoriais na concentração do BNP e NT-proBNP mostrou que, quanto maior a idade, maior o valor de BNP ou NT-proBNP ( $p < 0,05$ ) e que quanto maior a fração de ejeção, menor o valor de BNP ou NT-proBNP ( $p < 0,05$ ). Pacientes com anemia ou com insuficiência renal apresentaram valores maiores de BNP, conforme pode ser notado na tabela 3. Não houve associação entre os peptídeos natriuréticos e a obesidade.

**Tabela 1.** Valores de peptídeo natriurético tipo B, cadeia N-terminal inativa do pró-BNP e parâmetros clínicos e laboratoriais

	Mediana	Mínimo	1º quartil	3º quartil	Máximo
NT-proBNP (pg/mL)	2.600,0	15,5	738,0	6.230,0	33.700,0
BNP (pg/mL)	287,0	5,0	113,0	612,0	3.410,0
Idade (anos)	81	4	69	86	98
Creatinina (mg/dL)	1,14	0,39	0,82	1,60	6,60
Ureia (mg/dL)	63	12	45	90	253
Peso (Kg)	74,5	16,0	63,0	87,0	144,0
Altura (metros)	1,67	1,42	1,62	1,80	1,90
IMC (kg/m²)	26,6	13,7	23,0	30,1	41,3
FEVE (%)	60	18	43	65	79
Hemoglobina (g/dL)	11,6	7,6	9,6	12,9	17,5

NT-proBNP: fração N-terminal do pró-BNP; IMC: índice de massa corporal; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

**Tabela 2.** Concordância entre peptídeo natriurético tipo B e cadeia N-terminal inativa do pró-BNP. Comparação entre valores normais e alterados

		BNP		Total	
		Normal	Alterado		
NT-proBNP	Normal	n	20	1	21
		%	14,5	0,7	15,2
Alterado	n	12	105	117	
	%	8,7	76,1	84,8	
Total	n	32	106	138	
	%	23,2	76,8	100,0	

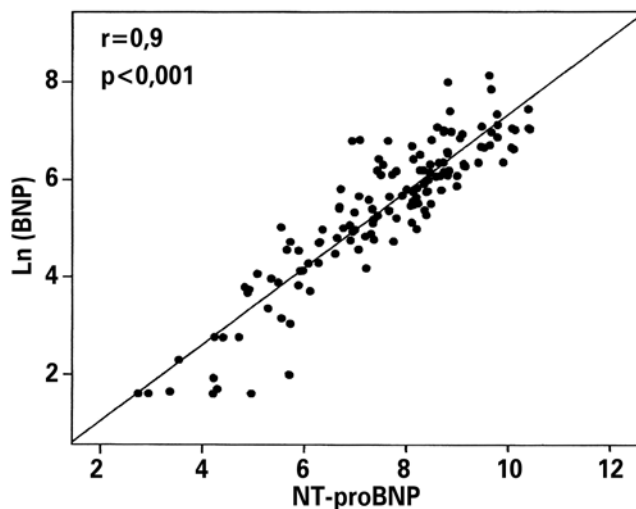
NT-proBNP: fração N-terminal do pró-BNP; BNP: peptídeo natriurético tipo B.

**Tabela 3.** Correlação entre peptídeo natriurético tipo B e cadeia N-terminal inativa do pró-BNP com as variáveis clínico-laboratoriais

	BNP (IC95%)	Valor de p	NT-proBNP (IC95%)	Valor de p
Idade	0,176 (0,003;0,027)	0,018	0,228 (0,009;0,035)	0,002
FEVE	-0,224 (-0,039;-0,008)	0,003	-0,264 (-0,049;-0,015)	<0,001
Obesidade (IMC>30)	-0,104 (-0,833;0,131)	0,152	-0,074 (-0,82;0,245)	0,287
Anemia (sim)	0,436 (0,851;1,715)	<0,001	0,451 (1,056;2,01)	<0,001
Insuficiência renal (sim)	0,206 (0,174;1,058)	0,007	0,214 (0,250;1,225)	0,003

IC95%: intervalo de confiança de 95%; NT-proBNP: fração N-terminal do pró-BNP; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IMC: índice de massa corporal.

LN(BNP): logaritmo neperiano do BNP; LN(NT-proBNP): logaritmo neperiano da NT-proBNP.



**Figura 1.** Correlação entre peptídeo natriurético tipo B e fração N-terminal do pró-BNP

### DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou a concordância entre os peptídeos natriuréticos mais aplicados na prática médica para o diagnóstico da IC, além de investigar a interferência de fatores clínicos e laboratoriais nos níveis séricos desses biomarcadores. Os achados do estudo mos-

tram que há boa concordância entre eles e que, além disso, são equivalentes quanto à influência de idade, disfunção sistólica, anemia e insuficiência renal.

Assim como neste trabalho, outros estudos que analisaram a concordância entre BNP e NT-proBNP mostraram correlação forte entre eles. Quando houve discordância, ela foi evidenciada especialmente em pacientes com função renal diminuída (*clearance* de creatinina <60mL/min), nos quais a NT-proBNP sofreu maior interferência, apresentando resultados alterados e discordantes dos resultados dentro da normalidade do BNP<sup>(12)</sup>. Em consonância com autores precedentes, mostrou-se aqui que quando há resultados diferentes na comparação entre os biomarcadores, mais comumente há elevação da NT-proBNP com valores normais do BNP. De qualquer forma, a alta correlação entre os níveis desses marcadores faz com que ambos sejam adequados para a avaliação diagnóstica de pacientes com dispneia e para a avaliação prognóstica de situações que evoluem com sobrecarga ventricular, como nos pacientes com IC e tromboembolismo pulmonar, desde que observadas as diferenças em seus níveis de normalidade e de amplitude de elevação para a mesma condição clínica, situação esta ocasionada pelos diferentes tempos de metabolização ocorridos com cada um desses peptídeos.

A influência dos fatores clínicos e laboratoriais nos níveis dos peptídeos natriuréticos foi estudada previamente. Alguns autores mostraram que há aumento tanto de BNP quanto de NT-proBNP com o aumento da idade, com a piora da função renal e com a diminuição da hemoglobina<sup>(8,9)</sup>. Por outro lado, os pacientes obesos teriam níveis mais baixos de ambos os peptídeos natriuréticos<sup>(10)</sup>, assim como são esperados níveis elevados desses marcadores na presença de função ventricular deprimida<sup>(1)</sup>. Ainda não são claras as razões que levam à relação da idade com o aumento dos níveis de BNP. Hipóteses que sugerem alterações de função diastólica ou outras alterações estruturais cardíacas relacionadas ao envelhecimento não foram comprovadas em análises prévias<sup>(9)</sup>. É possível que esse aumento seja resultante de alterações microestruturais no miocárdio atrial e ventricular não passíveis de aferição por meio dos métodos diagnósticos estudados até o momento neste contexto. De maneira semelhante, os estudos que mostraram relação inversa entre o índice de massa corporal (IMC) e os níveis de BNP sugeriram um possível aumento na degradação do peptídeo no tecido adiposo como explicação para essa relação<sup>(10)</sup>. Nesta casuística, contudo, não houve correlação entre o peso ou o IMC e os valores dos marcadores analisados, possivelmente pelo tamanho limitado da amostra ou por um efeito de menor magnitude desse fator (erro sistemático tipo  $\beta$ ).

A anemia, por sua vez, apesar de ser comum em pacientes com IC e estar associada à gravidade da doença, apresentou, em trabalhos anteriores, relação com os níveis de BNP e NT-proBNP de forma independente da gravidade dos pacientes<sup>(8)</sup>. Uma hipótese para essa relação envolveria um possível aumento do volume plasmático presente nos pacientes com anemia, ocasionando maior estímulo para liberação dos peptídeos natriuréticos pelo miocárdio<sup>(8)</sup>. A relação do aumento dos níveis desses peptídeos com a insuficiência renal, por sua vez, estaria relacionada à diminuição na depuração desses biomarcadores, que, em parte, ocorreria por meio dos rins.

Assim, demonstrou-se aqui que tanto o BNP quanto a NT-proBNP são influenciados de forma equivalente por esses fatores, realçando a ideia de que é necessária uma interpretação individualizada dos níveis dos peptídeos natriuréticos, sempre considerando os demais aspectos clínicos associados ao valor numérico do exame, no sentido de aumentar a acurácia diagnóstica desses peptídeos.

## CONCLUSÃO

Houve concordância satisfatória entre os níveis séricos do peptídeo natriurético tipo B e da fração N-terminal do pró-peptídeo natriurético tipo B. Ambos os peptídeos natriuréticos sofreram interferência da idade, função sistólica ventricular, níveis de hemoglobina e creatinina. Esses achados não limitam o uso desses marcadores, mas trazem à tona a necessidade da interpretação de seus níveis séricos de forma integrada aos parâmetros clínicos, visando otimizar o sucesso das condutas terapêuticas instituídas.

## REFERÊNCIAS

- Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, Martina B, Schindler C, Buser P, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med*. 2004;350(7):647-54.
- Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol*. 2005;95(8):948-54.
- Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie MR, Glasziou P, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess*. 2009;13(32):1-207, iii.
- Fonarow GC, Peacock WF, Phillips CO, Givertz MM, Lopatin M; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Admission B-type natriuretic peptide levels and in-hospital mortality in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(19):1943-50.
- Adlbrecht C, Huelsmann M, Berger R, Moertl D, Strunk G, Oesterle A, et al. Cost analysis and cost-effectiveness of NT-proBNP-guided heart failure specialist care in addition to home-based nurse care. *Eur J Clin Invest*. 2011; 41(3):315-22.

6. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, Martina B, Schindler C, Buser P, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med.* 2004;350(7):647-54.
7. Taub PR, Gabbai-Saldate P, Maisel A. Biomarkers in heart failure. *Congest Heart Fail.* 2010;16 Suppl 1:S19-24.
8. Hogenhuis J, Voors AA, Jaarsma T, Hoes AW, Hillege HL, Kragten JA, et al. Anemia and renal dysfunction are independently associated with BNP and NT-proBNP levels in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2007;9(8):787-94.
9. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC Jr. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(5):976-82.
10. Daniels LB, Clopton P, Bhalla V, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, et al. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am Heart J.* 2006;151(5):999-1005.
11. Manzano-Fernández S, Januzzi JL, Boronat-García M, Pastor P, Albaladejo-Otón MD, Garrido IP, et al. Impact of kidney dysfunction on plasma and urinary N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with acute heart failure. *Congest Heart Fail.* 2010;16(5):214-20.
12. Mair J, Gerda F, Renate H, Ulmer H, Andrea G, Pachinger O. Head-to-head comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in daily clinical practice. *Int J Cardiol.* 2008;124(2):244-6.