

Correlação da Variação dos Níveis de NT-ProBNP com a Modificação da Capacidade Funcional em Doentes com Insuficiência Cardíaca Crónica [80]

RITA FERNANDES, JOANA FELICIANO, RUI M. SOARES, ANDREIA MAMEDE, RUBEN RAMOS, FERNANDO MIRANDA*,
SOFIA SILVA, ANA TERESA TIMÓTEO, ANA ABREU, RUI FERREIRA

Serviço de Cardiologia, Hospital de Santa Marta, Lisboa, Portugal

* Serviço de Patologia Clínica, Hospital de Santa Marta, Lisboa, Portugal

Rev Port Cardiol 2007; 26 (12): 1329-1344

RESUMO

Objectivo: avaliar se a variação do valor do NT-ProBNP (ProBNP) se correlaciona com variação da capacidade funcional, determinada por prova de esforço cardiorespiratória (PECR), em doentes (dts) com insuficiência cardíaca crónica (ICCr) por cardiomiopatia dilatada (CMD).

Material e métodos: estudámos 37 dts com ICCr por CMD, 81% não isquémica, 28 do sexo masculino, que em duas avaliações consecutivas realizaram PECR, máxima limitada por sintomas, em tapete rolante, protocolo de Bruce modificado e determinação do ProBNP, efectuada após 10 minutos de repouso e imediatamente antes da PECR. O intervalo entre as duas avaliações foi de $9,6 \pm 5,5$ meses. Idade no momento da primeira avaliação: $41,1 \pm 13,9$ anos (21 a 67). Respectivamente na primeira e na segunda avaliação: classe funcional da NYHA > II 51% e 16% ($p < 0,001$), ritmo sinusal 89% e 86,5% (NS), fracção ejeção ecocardiográfica do ventrículo esquerdo $24,9 \pm 8,9\%$ e $26,6 \pm 8,6\%$ (NS), creatinemia $1,03 \pm 0,25$ e $1,09 \pm 0,42$ mg/dL (NS), sob IECA e/ou ARAII 94,5% e 100% (NS), beta-bloqueante 73% e 97,3% ($p < 0,001$) e espironolactona 89% e 89% (NS). Analisámos a diferença absoluta (dA) e percentual (dP) do consumo de oxigénio de pico (VO_{2p} – ml/kg/min) determinado por PECR e do valor do ProBNP (pg/mL) entre as duas avaliações.

Resultados: (1) d AVO_{2p} : -17,4 a 15,2 ($1,9 \pm 5,7$); dP VO_{2p} : -56,1 a 84,0%

ABSTRACT

Correlation between NT-proBNP values and changes in functional capacity in patients with chronic heart failure

Objective: We set out to evaluate whether changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide (proBNP) can predict changes in functional capacity, as determined by cardiopulmonary exercise testing (CPET), in patients with chronic heart failure (CHF) due to dilated cardiomyopathy (DCM).

Methods: We studied 37 patients with CHF due to DCM, 81% non-ischemic, 28 male, who performed symptom-limited treadmill CPET, with the modified Bruce protocol, in two consecutive evaluations, with determination of proBNP after 10 minutes rest prior to CPET. The time between evaluations was 9.6 ± 5.5 months, and age at first evaluation was 41.1 ± 13.9 years (21 to 67).

Results in the first and second evaluations respectively were: NYHA functional class >II 51% and 16% ($p < 0.001$), sinus rhythm 89% and 86.5% (NS), left ventricular ejection fraction $24.9 \pm 8.9\%$ and $26.6 \pm 8.6\%$ (NS), creatinine 1.03 ± 0.25 and 1.09 ± 0.42 mg/dl (NS), taking ACE inhibitors or ARBs 94.5% and 100% (NS), beta-blockers 73% and 97.3% ($p < 0.001$), and spironolactone 89% and 89% (NS). We analyzed the absolute and percentage variation (AV and PV) in peak oxygen uptake (pVO_2 – ml/kg/min) and proBNP (pg/ml) between the two evaluations.

Results: (1) p VO_2 AV: -17.4 to 15.2 (1.9 ± 5.7);

(11,0±25,2); dA ProBNP: -12850 a 5983 (-778,4±3332,5); dP ProBNP: -99,0 a 379,5% (-8,8±86,3). (2) as correlações obtidas – p (r) – são apresentadas no quadro. (3) Considerámos traduzir uma modificação significativa da capacidade funcional um coeficiente de variação do VO₂p > 10%. Por análise de curvas ROC, um valor de dP ProBNP de 28% apresentou sensibilidade de 80% e especificidade de 79% para dP VO₂p>10% (AUC=0,876, p=0,01).

Conclusões: Em dts com ICCr por CMD a variação do ProBNP correlaciona-se com a variação do VO₂p determinado por PECR. No entanto, os nossos resultados sugerem que apenas variações percentuais do ProBNP > 28% traduzem uma modificação significativa da capacidade funcional.

| | dA VO ₂ m | dP VO ₂ m |
|-----------|----------------------|----------------------|
| dA ProBNP | -0,743 (<0,005) | -0,806 (<0,005) |
| dP ProBNP | -0,842 (<0,005) | -0,778 (<0,005) |

Palavras-Chave

Insuficiência cardíaca; Prova de esforço cardiorespiratória;
Consumo de oxigénio de pico; Péptidos natriuréticos;
NT-proBNP

INTRODUÇÃO

O péptido natriurético cerebral (BNP) desempenha, mediante vários mecanismos fisiológicos, dos quais se destaca o antagonismo do sistema renina-angiotensina-aldosterona, um importante papel na homeostase cardiovascular. O seu precursor, ProBNP, segregado principalmente pelos cardiomiócitos ventriculares, é submetido a um processo de clivagem do qual resulta BNP fisiologicamente activo e um fragmento N-terminal (NT-ProBNP). Desde que foi estabelecida a correlação da sua concentração sérica com a disfunção ventricular esquerda^(1,2) e com a sobrevivência^(3,4) de doentes com insuficiência cardíaca crónica (ICCr), tanto o BNP como o fragmento amino-terminal têm sido avaliados como marcadores neurohormonais de diagnóstico e prognóstico neste âmbito⁽⁵⁾.

Em doentes com ICCr, a capacidade de exer-

pVO₂ PV: -56.1 to 84% (11.0±25.2); proBNP AV: -12850 to 5983 (-778.4±3332.5); proBNP PV: -99.0 to 379.5% (-8.8±86.3); (2) The correlations obtained – r value and p value [r (p)] – are shown in the table below; (3) We considered that a coefficient of variation of pVO₂ PV of >10% represented a significant change in functional capacity. On ROC curve analysis, a proBNP PV value of 28% showed 80% sensitivity and 79% specificity for pVO₂ PV of >10% (AUC=0.876, p=0.01, 95% CI 0.75 to 0.99).

Conclusions: In patients with CHF due to DCM, changes in proBNP values correlate with variations in pVO₂, as assessed by CPET. However, our results suggest that only a proBNP PV of >28% predicts a significant change in functional capacity.

| | pVO ₂ AV | pVO ₂ PV |
|-----------|---------------------|---------------------|
| proBNP AV | -0.743 (<0.005) | -0.806 (<0.005) |
| proBNP PV | -0.842 (<0.005) | -0.778 (<0.005) |

Key words

Heart failure; Cardiopulmonary exercise test;
Peak oxygen uptake; Natriuretic peptides;
NT-proBNP

INTRODUCTION

Brain natriuretic peptide (BNP) plays an important role in cardiovascular homeostasis through various physiological mechanisms, including antagonism of the renin-angiotensin-aldosterone system. Its precursor, proBNP, is secreted mainly by ventricular cardiomyocytes, and is then cleaved into the physiologically active peptide and an N-terminal fragment (NT-proBNP). Following confirmation of a correlation between serum concentrations and left ventricular dysfunction^(1,2) and survival^(3,4) in patients with chronic heart failure (CHF), both BNP and NT-proBNP have been used as neurohormonal markers for diagnosis and prognosis in this context⁽⁵⁾.

Functional capacity in CHF patients, as assessed during cardiopulmonary exercise testing (CPET) by measuring peak oxygen uptake (VO₂) at the maximum level of exercise tolerated, is a

cício, avaliada por prova de esforço cardiorespiratória (PECR) através da medição do consumo de oxigénio (VO₂) de pico – definido como o VO₂ no nível máximo tolerado de exercício - é um indicador descritivo com capacidade prognóstica e auxiliar na tomada de decisões terapêuticas⁽⁶⁾, pelo que tem sido utilizado por vários investigadores com diversas finalidades neste âmbito, nomeadamente na selecção de candidatos para transplante cardíaco⁽⁷⁾, e o poder prognóstico de vários valores discriminativos de VO₂ de pico tem sido repetidamente confirmado⁽⁸⁻¹⁰⁾. Alguns autores salientaram a importância das avaliações seriadas do VO₂ de pico em relação a uma determinação isolada⁽¹¹⁾.

Foi demonstrada, em avaliações isoladas, a existência de correlação entre o valor dos péptidos natriuréticos e a capacidade de exercício, sendo sugerido que a sua determinação poderia ser usada como uma alternativa ao VO₂ de pico para a selecção de doentes de alto risco⁽¹²⁾.

No entanto, num momento em que, quer a determinação dos péptidos natriuréticos, quer a PECR, adquirem uma importância crescente na análise a resposta a intervenções terapêuticas, nomeadamente farmacológicas e com terapêutica de exercício, em doentes com ICCr⁽¹³⁻¹⁵⁾, raríssimos estudos têm procurado avaliar a correlação entre a variação do BNP ou do NT-ProBNP e a variação da capacidade de esforço, em avaliações seriadas. A análise obtida a partir deste tipo de avaliação, comparativamente à realizada com base em determinações isoladas, constitui um crescente desafio que introduz novos aspectos clínicos e metodológicos⁽¹⁵⁾.

OBJECTIVO

O presente trabalho pretende avaliar, mediante a análise de determinações seriadas, se a variação do valor do NT-ProBNP (ProBNP) se correlaciona com a variação da capacidade funcional, determinada por PECR, em doentes com ICCr por cardiomiopatia dilatada (CMD).

POPULAÇÃO E MÉTODOS

Foram estudados prospectivamente 37 doentes, seguidos na consulta de insuficiência cardíaca do nosso centro, com ICCr por CMD, 28 do

descriptive indicator that can help in determining prognosis and making therapeutic decisions⁽⁶⁾. It has been used by investigators for various purposes, particularly the selection of candidates for cardiac transplantation⁽⁷⁾. The prognostic power of different peak VO₂ values has been consistently demonstrated⁽⁸⁻¹⁰⁾, and some authors have stressed the importance of serial peak VO₂ evaluations compared to a single measurement⁽¹¹⁾.

It has been shown in isolated assessments that there is a relation between natriuretic peptide levels and functional capacity, and it has been suggested that measuring these could be an alternative to peak VO₂ for selecting patients at high risk⁽¹²⁾.

However, at a time when determination of natriuretic peptide levels and CPET are both being used more frequently to analyze responses to therapeutic interventions, particularly drug or exercise therapy, in CHF patients⁽¹³⁻¹⁵⁾, there have been few studies assessing the relation between variations in BNP or NT-proBNP and changes in functional capacity in serial evaluations. Analysis based on this type of evaluation, as opposed to single measurements, poses new clinical and methodological challenges⁽¹⁵⁾.

OBJECTIVE

The present study set out to evaluate, through analysis of serial measurements, whether variation in NT-proBNP levels can predict changes in functional capacity, as determined by CPET, in patients with CHF due to dilated cardiomyopathy (DCM).

METHODS

We studied prospectively 37 patients followed in our center for CHF due to DCM, 81% non-ischemic, 28 male. Patients were considered to have ischemic DCM if they had a documented history of acute myocardial infarction (pathological Q waves on electrocardiogram and/or significant elevation of creatinine kinase during a previous hospitalization) and/or angiographic stenosis of >50% in a main coronary artery.

Patients who presented a left ventricular end-diastolic diameter of >35 mm/m² and ejection fraction of <35% on echocardiography performed

sexo masculino, 81% com CMD não isquémica. Consideraram-se doentes com CMD de etiologia isquémica os que tinham antecedentes comprovados de enfarte agudo do miocárdio (ondas Q patológicas no electrocardiograma e/ou elevação significativa do valor laboratorial de creatinina cinase em internamento prévio) e/ou estenose de >50%, angiograficamente determinada, numa das principais artérias coronárias.

Foram incluídos doentes que apresentavam, em estudo ecocardiográfico efectuado nos 15 dias precedentes, dimensão telediastólica do ventrículo esquerdo >35 mm/m² e fracção de ejeção <35%, e excluídos os que se encontravam em classe funcional IV da *New York Heart Association*, os que tinham antecedentes de enfarte agudo do miocárdio ou angina instável nos últimos seis meses, doenças que limitassem a realização de exercício físico ou patologia pulmonar ou renal grave.

Em duas avaliações consecutivas os doentes realizaram PECR e, em cada uma delas, foram efectuados doseamentos de ProBNP, após 10 minutos de repouso, imediatamente antes da PECR. O intervalo entre as duas avaliações foi

Quadro I
Características da população e comparação entre as duas avaliações

| | 1ª avaliação | 2ª avaliação | p |
|--|--------------|--------------|--------|
| Idade (anos) | 41,1±13,9 | - | - |
| Sexo masculino (%) | 76 | - | - |
| CMD isquémica (%) | 19 | - | - |
| IMC (kg/m ²) | 24,2±4,1 | 24,3±4,6 | NS |
| Ritmo sinusal (%) | 89 | 87 | NS |
| NYHA III (%) | 51 | 16 | <0,001 |
| Creatinina (mg/dl) | 1,03±0,25 | 1,09±0,42 | NS |
| Hemoglobina (mg/dl) | 13,7±1,5 | 13,7±1,3 | NS |
| Ecocardiograma: | | | |
| VEtd (mm) | 75,7±8,1 | 72,3±8,6 | NS |
| VEtd/m ² (mm/m ²) | 41,7±5,3 | 39,9±6,8 | NS |
| FEj VE (%) | 24,9±8,9 | 27,7±9,8 | NS |
| Terapêutica: | | | |
| Furosemido (%) | 89 | 92 | NS |
| IECA ou ARAII (%) | 94,5 | 100 | NS |
| Beta-bloqueante (%) | 73 | 97,3 | <0,001 |
| Espironolactona (%) | 89 | 89 | NS |
| CRT (%) | 0 | 13,5 | NS |

ARAI – antagonistas dos receptores da angiotensina II; CMD – cardiomiopatia dilatada; CRT – terapêutica de ressincronização cardíaca; FEj VE – fracção de ejeção do ventrículo esquerdo; IECA – inibidores da enzima de conversão da angiotensina; IMC – índice de massa corporal; NYHA – classe funcional da New York Heart Association; VEtd – dimensão telediastólica do ventrículo esquerdo; VEtd/m² – VEtd normalizada para a superfície corporal

in the previous 15 days were included in the study; individuals in NYHA functional class IV, those with a history of myocardial infarction or unstable angina in the previous six months or with conditions that limited physical exercise, and those with severe lung or kidney disease were excluded.

The patients underwent two consecutive CPET evaluations, for each of which NT-proBNP was measured after 10 minutes rest immediately prior to CPET. The time between evaluations was 9.6±5.5 months. Mean age at the first evaluation was 41.1±13.9 years (21 to 67). The patients' clinical characteristics and therapy at the time of the first and second evaluations are shown in *Table I*.

Table I
Population characteristics and comparison between the two evaluations

| | 1st evaluation | 2nd evaluation | P |
|---|----------------|----------------|--------|
| Age (years) | 41.1±13.9 | - | - |
| Male (%) | 76 | - | - |
| Ischemic DCM (%) | 19 | - | - |
| BMI | 24.2±4.1 | 24.3±4.6 | NS |
| Sinus rhythm (%) | 89 | 87 | NS |
| NYHA III (%) | 51 | 16 | <0.001 |
| Creatinine (mg/dl) | 1.03±0.25 | 1.09±0.42 | NS |
| Hemoglobin (mg/dl) | 13.7±1.5 | 13.7±1.3 | NS |
| Echocardiogram: | | | |
| LVEDD (mm) | 75.7±8.1 | 72.3±8.6 | NS |
| LVEDD/m ² (mm/m ²) | 41.7±5.3 | 39.9±6.8 | NS |
| LVEF (%) | 24.9±8.9 | 27.7±9.8 | NS |
| Therapy: | | | |
| Furosemide (%) | 89 | 92 | NS |
| ACEIs or ARBs (%) | 94.5 | 100 | NS |
| Beta-blockers (%) | 73 | 97.3 | <0.001 |
| Spironolactone (%) | 89 | 89 | NS |
| CRT (%) | 0 | 13.5 | NS |

DCM: dilated cardiomyopathy; BMI: body mass index; NYHA: New York Heart Association functional class; LVEDD: left ventricular end-diastolic diameter; LVEDD/m²: LVEDD normalized for body surface area; LVEF: left ventricular ejection fraction; ACEIs: angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARBs: angiotensin II receptor blockers; CRT: cardiac resynchronization therapy

Determination of NT-proBNP

Determination of NT-proBNP was by Elecsys proBNP electrochemiluminescence immunoassay (Roche Diagnostics). The procedures recommended

de $9,6 \pm 5,5$ meses. A idade média dos doentes no momento da primeira avaliação era de $41,1 \pm 13,9$ anos (21 a 67). As características clínicas dos doentes e a terapêutica a que se encontravam submetidos, na primeira e segunda avaliação, encontram-se descritas no *Quadro I*.

Determinação do ProBNP

A avaliação de ProBNP foi efectuada por electroquimioluminescência com o ensaio *Elecsys proBNP (Roche Diagnostics)*. Foram realizados os procedimentos recomendados pelo fabricante, nomeadamente colheita do soro para tubo sem anticoagulante, centrifugação durante 15 minutos a 3000 rotações/minuto e separação imediata. Precisão intra-ensaio: Roche Diagnostics=1,8%, no nosso laboratório=2,5%. Precisão total (Roche Diagnostics) 2,2 a 2,4%.

Metodologia da PECR

As PECR, máximas, limitadas por sintomas, foram efectuadas em tapete rolante computadorizado, protocolo de Bruce modificado. Foi utilizado um sistema SensorMedics Vmax 229 (Yorba Linda, Calif.) para análise dos gases respiratórios e monitorização contínua de 12 derivações electrocardiográficas. O equipamento foi calibrado antes de cada procedimento. A recolha e análise dos gases respiratórios foi iniciada três minutos antes do começo do esforço, com o doente em ortostatismo, e manteve-se, tal como a monitorização electrocardiográfica, até ao sexto minuto da recuperação. Foi medida a tensão arterial em repouso, antes de cada incremento, no pico de esforço e ao primeiro, terceiro e sexto minuto da recuperação.

O VO₂ foi avaliado ciclo a ciclo respiratório, sendo definido como VO₂ de pico a média do VO₂ nos últimos 30 segundos de prova⁽⁴⁾. Os doentes foram encorajados a efectuar exercício até uma razão produção de dióxido de carbono / VO₂ 1,09. O limiar anaeróbio ventilatório foi determinado pelo método do *V-slope* e corrigido, quando considerado necessário, utilizando o método do equivalente ventilatório do O₂. Em nenhum caso ocorreu alteração da pressão arterial, arritmia, angor ou alteração electrocardiográfica que motivasse a interrupção da prova, de acordo com os critérios referenciados nas normas internacionais⁽⁶⁾, pelo que todos os estudos foram interrompidos por fadiga ou dispneia impedindo subjectivamente o doente de continuar o esforço.

by the manufacturer were followed, namely serum collection into tubes without anticoagulant, centrifugation for 15 minutes at 3000 rpm and immediate separation. Intra-assay accuracy is: Roche Diagnostics=1.8%, our laboratory=2.5%; overall accuracy is: Roche Diagnostics=2.2 to 2.4%.

CPET methodology

Symptom-limited CPET was carried out on a computerized treadmill using the modified Bruce protocol. A SensorMedics Vmax 229 (Yorba Linda, Calif.) system was used for analysis of respiratory gases and continuous 12-lead electrocardiographic monitoring. The equipment was calibrated before each test. Collection and analysis of respiratory gases was begun three minutes before exercise with the patient in a standing position and continued until the sixth minute of recovery, as did ECG monitoring. Blood pressure was measured at rest, before each increment, at peak effort, and at the first, third and sixth minute of recovery.

VO₂ was assessed breath-by-breath, with peak VO₂ calculated as the mean of the last 30 seconds of the test⁽⁴⁾. The patients were encouraged to continue until the ratio between carbon dioxide production and VO₂ was 1.09. The anaerobic threshold was determined using the *V-slope* method, corrected when necessary using the ventilatory equivalent for oxygen. In no case did a change in blood pressure, arrhythmia, angina or ECG alterations prompt interruption of the test in accordance with the criteria stipulated in international guidelines⁽⁶⁾, and thus all exams were terminated due to fatigue or dyspnea as perceived by the patient.

All CPET studies were carried out around the same time of day (between 10 and 12 noon) and by the same physician. The patients' usual medication was not suspended before the test.

Statistical analysis

The results for continuous variables are presented as means \pm one standard deviation (SD) and those for categorical variables as frequencies and percentages.

Differences between the two evaluations were compared using the paired two-tailed Student's *t* test for continuous variables and the chi-square test for categorical variables.

Correlations between variables were tested

As PECR foram efectuadas aproximadamente à mesma hora do dia (entre as 10 e as 12 horas) e pelo mesmo médico. Não foi interrompida a medicação habitual do doente antes da prova.

Análise Estatística

Os resultados das variáveis contínuas são apresentados sob a forma de média \pm 1 desvio padrão e os das categóricas em frequência e respectiva percentagem.

As diferenças entre as duas avaliações foram testadas utilizando o teste *t* de Student emparelhado (dupla cauda) para as variáveis contínuas e o teste qui-quadrado para as categóricas.

As correlações entre variáveis foram testadas utilizando a correlação de Pearsons. Para a comparação entre coeficientes de correlação foi usado o teste *Z* de Fischer.

Foi considerado estatisticamente significativo um valor de $p < 0,05$.

Foi calculada a diferença absoluta e percentual do valor do VO2 de pico e do ProBNP entre as duas avaliações. Considerámos traduzir modificação significativa da capacidade de exercício um coeficiente de variação do VO2 de pico $> 10\%$. Construíram-se curvas ROC (*receiver operating characteristics*) para relacionar a variação percentual do valor do ProBNP com a modificação da capacidade de exercício e determinaram-se os valores com maior capacidade discriminativa. O programa estatístico utilizado foi o SPSS para Windows versão 13,0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

RESULTADOS

VO2 de pico

Em 71 das 74 PECR (95,9%) foi considerado ter sido atingido o limiar anaeróbio (36 na primeira avaliação e 35 na segunda). Na primeira avaliação o VO2 de pico variou entre 11,2 e 40,6 ml/kg/min (média=22,4, D.P.=6,4) e na segunda avaliação entre 10,8 e 40,3 ml/kg/min (média=24,3, D.P.=7,0 – $p=0,041$) – *Quadro II*. A diferença absoluta do VO2 de pico entre as duas avaliações variou entre -17,4 e 15,2 ml/kg/min (média=1,9, D.P.=5,7), correspondendo a uma diferença percentual entre -56,1 e 84% (média=11,0, D.P.=25,2%).

using Pearson's coefficient, and Fisher's *z* test was used to compare correlation coefficients.

A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

The absolute and percentage variation in peak VO2 and NT-proBNP values between the two evaluations was calculated. We considered that a coefficient of variation in peak VO2 of $>10\%$ represented a significant change in functional capacity. ROC (receiver operating characteristic) curves were constructed to relate the percentage variation in NT-proBNP to changes in exercise capacity and thus determine the values with the greatest discriminative ability. The statistical program used was SPSS for Windows, version 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

RESULTS

Peak VO2

The anaerobic threshold was considered to have been reached in 71 of the 74 CPET studies (95.9%), 36 at the first evaluation and 35 at the second. In the first evaluation, peak VO2 ranged between 11.2 and 40.6 ml/kg/min (mean=22.4, SD=6.4) and in the second, between 10.8 and 40.3 ml/kg/min (mean=24.3, SD=7.0, $p=0.041$) (*Table II*). The absolute variation in peak VO2 between the two assessments ranged between -17.4 and 15.2 ml/kg/min (mean=1.9, SD=5.7), a percentage variation of between -56.1 and 84% (mean=11.0, SD=25.2%).

NT-proBNP

In the first evaluation, NT-proBNP values ranged between 133 and 12983 pg/ml (mean=3467.9, SD=3120.8) and in the second, between 83 and 10087 pg/ml (mean=2689.5, SD=3014.5, $p=0.164$) (*Table II*). The absolute variation in NT-proBNP between the two assessments ranged between -12850 and 5983

Table II
Peak oxygen uptake and NT-proBNP values at the two evaluations

| | 1st evaluation | 2nd evaluation | p |
|----------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|-------|
| Peak VO2 (ml/kg/min) | 22.4 \pm 6.4 (11.2 to 40.6) | 24.3 \pm 7.0 (10.8 to 40.3) | 0.041 |
| NT-proBNP (pg/ml) | 3467.9 \pm 3120.8 (133 to 12983) | 2689.5 \pm 3014.5 (83 to 10087) | NS |

VO2: oxygen uptake

ProBNP

Na primeira avaliação o valor do ProBNP variou entre 133 e 12983 pg/ml (média=3467,9, D.P.=3120,8) e na segunda avaliação entre 83 e 10087 pg/ml (média=2689,5, D.P.=3014,5 – p=0,164) – *Quadro II*. A diferença absoluta do ProBNP entre as duas avaliações variou entre -12850 e 5983 pg/ml (média=-778,4, D.P.=-3332,5), traduzindo uma diferença percentual entre -99,0 e 379,5% (média=-8,8, D.P.=86,3%).

Quadro II

Consumo de oxigénio de pico e valor do ProBNP nas duas avaliações

| | 1ª Avaliação | 2ª Avaliação | P |
|-------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------|
| VO2 de pico (ml/kg/min) | 22,4±6,4 (11,2 a 40,6) | 24,3±7,0 (10,8 a 40,3) | 0,041 |
| ProBNP (pg/ml) | 3467,9±3120,8 (133 a 12983) | 2689,5±3014,5 (83 a 10087) | NS |

VO2 – consumo de oxigénio

Correlações entre ProBNP e VO2 de pico

Na primeira avaliação a correlação entre o valor do ProBNP e o do VO2 de pico foi de -0,484 (p=0,002), na segunda avaliação de -0,673 (p<0,001) e no total dos 74 estudos de -0,588 (p<0,001) – sem diferença significativa na comparação destes coeficientes de correlação.

Encontraram-se correlações significativas, inversas, entre as diferenças absolutas e percentuais do ProBNP e do VO2 de pico entre as duas avaliações, que são apresentadas no *Quadro III* (p=NS para a comparação entre os coeficientes de correlação).

Quadro III

Correlações entre as diferenças absolutas e percentuais do ProBNP e do consumo de oxigénio de pico entre a primeira e a segunda avaliação

| | dif A VO2 de pico | dif P VO2 de pico |
|--------------|--------------------|--------------------|
| dif A ProBNP | r=-0,743 (p<0,005) | r=-0,806 (p<0,005) |
| dif P ProBNP | r=-0,842 (p<0,005) | r=-0,778 (p<0,005) |

dif A = diferença absoluta entre as duas avaliações; dif P = diferença percentual entre as duas avaliações; ProBNP = NT-proBNP; VO2 = consumo de oxigénio

Apenas em três doentes (8,1%) a variação do ProBNP entre as duas avaliações apresentou o mesmo sentido que a variação do VO2 de pico. Em todos, o coeficiente de variação percentual do ProBNP foi inferior a 15% e o de variação percentual do VO2 de pico inferior a 6%.

Por construção de curva ROC, nos 37 doentes um coeficiente de variação percentual do ProBNP

pg/ml (mean=-778,4, SD=3332,5), a percentage variation of between -99,0 and 379,5% (mean=-8,8, SD=86,3%).

Correlations between NT-proBNP and peak VO2

The correlation between NT-proBNP and peak VO2 values was -0,484 (p=0,002) at the first

Table III

Correlations between absolute and percentage variation in NT-proBNP and peak oxygen uptake between the first and second evaluations

| | AV of peak VO2 | PV of peak VO2 |
|-----------------|--------------------|--------------------|
| AV of NT-proBNP | r=-0,743 (p<0,005) | r=-0,806 (p<0,005) |
| PV of NT-proBNP | r=-0,842 (p<0,005) | r=-0,778 (p<0,005) |

AV: absolute variation between the two evaluations; PV: percentage variation between the two evaluations; VO2: oxygen uptake

evaluation, -0,673 (p<0,001) at the second, and -0,588 (p<0,001) over all 74 studies. There was no significant difference between these correlation coefficients.

There were significant inverse correlations between absolute and percentage variations in NT-proBNP and peak VO2 between the two assessments, as shown in *Table III* (p=NS for comparison between correlation coefficients).

Only in three patients (8,1%) were changes in NT-proBNP values between the two evaluations in the same direction as peak VO2 variations. The coefficient of percentage variation in NT-proBNP was less than 15%, and in peak VO2 less than 6%, for all patients.

On ROC curve analysis, in the 37 patients, a coefficient of percentage variation in NT-proBNP of >28% showed 80% sensitivity and 79% specificity for a change in functional capacity, defined as a coefficient of variation in peak VO2 of >10% (area under the curve [AUC]=0,876, p=0,01, 95% CI 0,75 to 0,99) (*Figure 1*).

An increase in proBNP values was observed in nine patients and a decrease in 28 patients between the two evaluations.

Of the nine patients who had increased NT-proBNP levels, three showed no significant change in exercise capacity, with a percentage variation of <24,5%. There was a significant reduction in functional capacity as previously defined in the other six patients, with a percentage variation in NT-proBNP of >28,5%. Thus, a cut-off point in percentage variation between 24,5

> 28% apresentou uma sensibilidade de 80% e uma especificidade de 79% para uma modificação da capacidade de exercício, definida como um coeficiente de variação percentual do VO₂ de pico >10% (área abaixo da curva = 0,876, p=0,01, IC 95%=0,75 a 0,99) - *Fig. 1*.

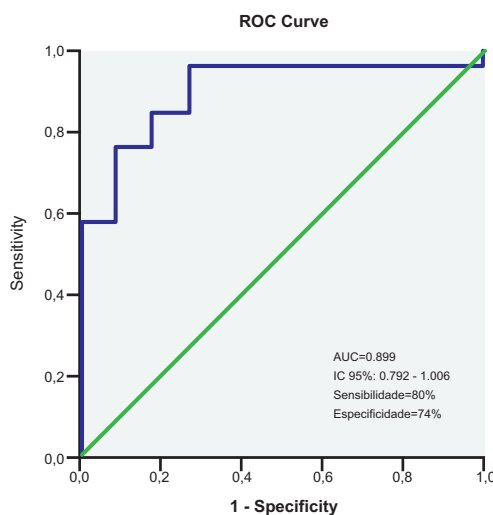


Figura 1
Diferença percentual (dif P) do ProBNP entre as duas avaliações e modificação da capacidade de exercício. Limiar discriminativo de dif P do ProBNP para dif P do consumo de oxigénio de pico >10% =28%

Figure 1
Percentage variation (PV) of NT-proBNP between the two evaluations and changes in exercise capacity. Discriminatory threshold of PV of NT-proBNP for PV of peak VO₂ of >10%

Em nove doentes verificou-se um aumento e em 28 doentes uma diminuição do valor do ProBNP entre as duas avaliações.

Dos nove doentes que apresentaram aumento do valor do ProBNP, em três não houve modificação significativa da capacidade de exercício, apresentando estes um coeficiente de variação percentual do ProBNP < 24,5%. Nos outros seis doentes, verificou-se uma diminuição significativa da capacidade de exercício, de acordo com o que foi previamente definido, encontrando-se nestes doentes um coeficiente de variação percentual do ProBNP > 28,5%. Assim, um *cut-off* de variação percentual do ProBNP entre 24,5 e 28,5% apresentou, neste subgrupo, uma sensibilidade e uma especificidade de 100% para modificação da capacidade de exercício, provavelmente só explicável pelo pequeno número de doentes que inclui.

and 28.5% showed 100% sensitivity and specificity for changes in exercise capacity in this subgroup, which is probably due to the small number of patients involved.

Among the 28 patients who showed a fall in NT-proBNP values between the two evaluations, a percentage reduction of 31% proved on ROC

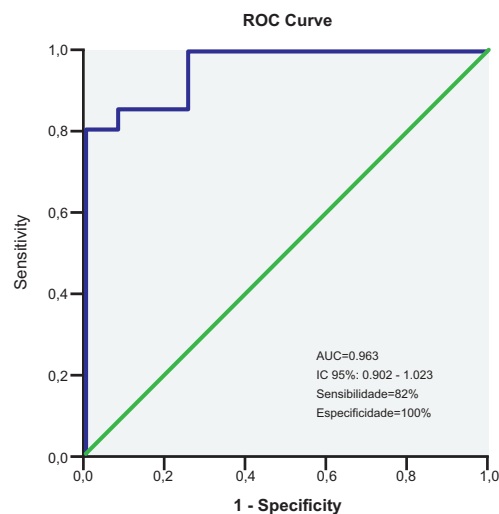


Figura 2
Diferença percentual (dif P) do ProBNP entre as duas avaliações e modificação da capacidade de exercício nos doentes em que se verificou diminuição do ProBNP. Limiar discriminativo de dif P do ProBNP para dif P do consumo de oxigénio de pico >10% =31%

Figure 2
Percentage variation (PV) of NT-proBNP between the two evaluations and changes in exercise capacity in patients with a reduction in NT-proBNP levels. Discriminatory threshold of PV of NT-proBNP for PV of peak VO₂ of >10%=31%.

curve analysis to be the best discriminator of improved functional capacity, with 88% sensitivity and 91% specificity (AUC=0.963, p<0.001, 95% CI 0.902 to 1.023) (*Figure 2*).

DISCUSSION

The system comprising brain (BNP), atrial (ANP) and C-type (CNP) natriuretic peptides plays an important role in regulating the body's fluid balance and blood pressure through binding to specific receptors (type A and B) and interacting with the enzyme guanylate cyclase⁽¹⁷⁾.

BNP and ANP have similar actions; they promote diuresis and natriuresis by increasing glomerular filtration and inhibiting the reabsorption of sodium by the kidneys, and increase arterial and venous vasodilatation, thus reducing blood pressure and preload through direct action

Nos 28 doentes em que se verificou uma diminuição do valor do ProBNP entre as duas avaliações, uma redução percentual deste valor igual ou superior a 31% apresentou, por análise de curva ROC, o melhor valor discriminativo para uma melhoria da capacidade de exercício, com uma sensibilidade de 88% e uma especificidade de 91% (área abaixo da curva=0,963, $p<0,001$, IC 95%=0,902 a 1,023) – Fig. 2.

DISCUSSÃO

O sistema constituído pelos péptidos natriuréticos cerebral (BNP), auricular (ANP) e de tipo C (CNP), desempenha, mediante ligação a receptores específicos (tipos A e B) e interacção com a enzima guanilciclase, uma importante função reguladora do volume de fluidos corporais e da tensão arterial⁽¹⁷⁾.

O BNP e ANP têm acções semelhantes. Facilitam a diurese e natriurese por aumento da filtração glomerular e inibição da reabsorção de sódio a nível renal, promovem vasodilatação arterial e venosa e, consequentemente, diminuição da tensão arterial e da pré-carga por acção directa sobre o musculo liso vascular, e inibem o sistema renina-angiotensina-aldosterona e o sistema simpático periférico. Para além das funções referidas, estas hormonas parecem também apresentar propriedades lusitropicas, anti-proliferativas e anti-fibróticas⁽¹⁸⁾.

Em situações de falência cardíaca estes péptidos são segregados pelo coração através do seio coronário e os seus níveis no sangue periférico encontram-se significativamente aumentados.

A pro-hormona do BNP (ProBNP) é principalmente segregada pelos ventrículos como resposta a uma elevação significativa do volume e consequente pressão de enchimento exercida sobre a parede dos mesmos. O pro-péptido é depois submetido a um processo de clivagem do qual resulta um péptido activo – BNP – e um fragmento biologicamente inactivo – NT-ProBNP.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾

Os níveis plasmáticos destas duas moléculas têm sido doseados no sangue periférico de doentes com insuficiência cardíaca, observando-se uma forte correlação com a sua gravidade e prognóstico em diversos estudos⁽¹³⁾, pelo que têm sido considerados marcadores essenciais no diagnóstico e seguimento destes doentes, dada a elevada sensibilidade e especificidade que apresentaram neste contexto.

on vascular smooth muscle, as well as inhibiting the renin-angiotensin-aldosterone and peripheral sympathetic systems. These hormones also appear to have lusitropic, antiproliferative and antifibrotic properties⁽¹⁸⁾.

In heart failure, these peptides are secreted by the heart in the coronary sinus and their levels in peripheral blood rise significantly.

The precursor hormone proBNP is mainly secreted by the ventricles in response to a significant increase in volume and hence in the filling pressure exerted on their walls. ProBNP is then cleaved into the active peptide and an N-terminal fragment, NT-proBNP⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

In various studies, measurement of plasma levels of these two molecules in the peripheral blood of patients with heart failure has revealed a strong correlation with disease severity and prognosis⁽¹⁸⁾; they are thus considered essential markers in the diagnosis and follow-up of these patients, given their high level of sensitivity and specificity in this context.

Although left ventricular dysfunction - systolic or diastolic, global or segmental - is considered the main trigger for the release of natriuretic peptides due to the associated wall distension, other mechanisms have been implicated, particularly factors associated with myocardial ischemia and with atherosclerosis, given the abundance of these peptides and their receptors in plaques found in coronary arteries⁽²⁰⁾.

Through mechanisms that are not fully understood, the levels of these peptides also vary with gender and age⁽²¹⁾, which may be related to comorbidities and the cardiac chamber dilatation frequently found in the elderly⁽²²⁾.

Serial measurements of BNP and NT-proBNP in the same patient are not, however, affected by demographic factors such as age and gender, nor by concomitant disease if assessments are performed within a few months of each other⁽²³⁾, and they can provide important information on clinical evolution and therapeutic efficacy. However, for correct interpretation of variations in these heart failure markers, it is important to know what percentage variation can be considered clinically significant.

There is little information in the literature reviewed with regard to the reliability and reproducibility of BNP and NT-proBNP measurements for monitoring CHF patients who are stable and under medication and with no complications⁽²⁴⁾.

Apesar da disfunção ventricular esquerda, sistólica ou diastólica, global ou segmentar, ser considerada o principal factor desencadeante da libertação destes péptidos natriuréticos, pela distensão da parede do ventrículo esquerdo que esta situação condiciona, mecanismos adicionais têm sido implicados neste processo, nomeadamente factores associados à isquemia miocárdica e à própria aterosclerose, dada a abundância destes péptidos e dos seus receptores nas placas ateroscleróticas encontradas em coronárias humanas⁽²⁰⁾.

Por mecanismos não totalmente conhecidos, os valores obtidos no doseamento destes péptidos variam, também, com o sexo e a idade⁽²¹⁾, podendo factores como a comorbilidade e a dilatação das câmaras cardíacas, frequentemente encontrados no idoso, estar implicados na origem dessa variação⁽²²⁾.

Medições sequenciais do BNP e do ProBNP no mesmo doente não seriam, no entanto, influenciadas por factores demográficos (idade ou género), nem por patologias concomitantes, se o espaçamento entre as mesmas fosse de alguns meses⁽²³⁾, e poderiam fornecer informação importante acerca da evolução clínica e da eficácia da terapêutica. Contudo, para interpretar alterações na variação dos valores destes marcadores de insuficiência cardíaca, é importante saber qual a percentagem da sua variação que pode ser considerada clinicamente significativa.

A informação existente na literatura revista em relação à estabilidade e reprodutibilidade dos doseamentos do BNP e do ProBNP no seguimento de doentes com ICCr, estáveis sob medicação e sem patologia intercorrente, é escassa⁽²⁴⁾.

O estudo de revisão publicado por Alan H.B.⁽²⁵⁾, que analisa o valor de referência de variação (VRV) destes doseamentos, correspondente à mínima redução percentual do valor destes péptidos, em relação à medição basal, com tradução clínica estatisticamente significativa, indica que o mesmo é superior para o BNP em relação ao ProBNP, sugerindo que este último possa ser um parâmetro mais sensível na comparação de medições seriadas. O autor refere que uma redução percentual entre 25 e 50% do valor destes péptidos natriuréticos, em intervalos curtos (semana-a-semana), tem sido sugerido demonstrar eficácia da terapêutica em doentes com ICCr, mas salienta a influência do intervalo de tempo entre avaliações sobre o VRV, recomendando que para avaliações mais espaçadas,

A review by Wu⁽²⁵⁾, analyzing the reference change values (RCV) of such measurements, in other words the minimum percentage reduction in levels of these peptides compared to baseline values that represents a statistically significant clinical change, indicated that the RCV is higher for BNP than for NT-proBNP, suggesting that the latter may be a more sensitive parameter when comparing serial measurements. The author states that a percentage reduction of between 25 and 50% assessed at short intervals (weekly) demonstrates therapeutic efficacy in CHF patients; however, he stresses the influence on RCV of the time between evaluations and recommends that for longer intervals, as is usually the case in outpatient monitoring of such patients, a higher RCV is required to demonstrate therapeutic efficacy.

Direct measurement of peak VO₂ in patients with CHF provides reproducible and objective information on functional capacity that can help in determining prognosis and therapeutic decision-making, particularly the selection of candidates for cardiac transplantation^(6,7,14), although some authors stress the importance of serial testing as opposed to a single assessment. For example, at a time when a peak VO₂ value of <14 ml/kg/min was a standard indication for elective heart transplantation in CHF patients^(7,9), Stevenson et al.⁽¹¹⁾ considered that an increase in peak VO₂ of more than 2 ml/kg/min between two consecutive evaluations, even if the absolute value was below that cut-off point, could by itself be an indication to remove the patient from the transplant list.

Exercise testing is being increasingly used to assess the response to different therapeutic approaches in patients with CHF, including lifestyle modification and pharmacological or surgical treatment⁽¹⁴⁻¹⁵⁾.

Peak VO₂ is generally considered to be reproducible, although there are no universally accepted criteria to assess this⁽¹⁴⁾. The coefficient of variation is influenced by the severity of heart failure and by the time between tests. Published studies report variation coefficients of between 4.1 and 6.0% for short intervals⁽²⁶⁾, recommending that laboratories use their own experience to determine the variability of this parameter for short and long intervals⁽¹⁴⁾. In order to improve reproducibility, serial assessments should be performed at the same time of day and patients'

nomeadamente as realizadas no seguimento em ambulatório destes doentes, sejam considerados valores mais elevados de VRV para demonstração de eficácia terapêutica.

Nos doentes com ICCr a medição directa do VO₂ de pico fornece informação funcional reprodutível e objectiva, com capacidade prognóstica e auxiliar na tomada de decisões terapêuticas, nomeadamente na selecção de candidatos para transplantação cardíaca^(6,7,14), salientando, contudo, alguns autores a importância da sua avaliação seriada em relação a uma determinação isolada. Assim, para Stevenson e al.⁽¹¹⁾, numa era em que um valor de VO₂ de pico <14 ml/kg/min era uma indicação standard para transplantação cardíaca electiva em doentes com ICCr^(7,9), um aumento do VO₂ de pico superior a 2 ml/kg/min em duas avaliações seriadas, ainda que em valor absoluto ficasse abaixo daquele valor discriminativo, poderia ser, só por si, uma indicação para retirar o doente da lista de espera para transplante.

Também tem atraído crescente atenção a utilização de testes de esforço para avaliação da resposta a atitudes terapêuticas – incluindo alteração de estilo de vida e medidas farmacológicas ou cirúrgicas – instituídas a doentes com ICCr^(14,15).

Embora não existam critérios universais para avaliar a sua reprodutibilidade, o VO₂ de pico é considerado geralmente reprodutível⁽¹⁴⁾. O seu coeficiente de variação é influenciado pela gravidade da insuficiência cardíaca e pelo intervalo entre as provas. Nos estudos publicados são referidos coeficientes de variação, relativos a intervalos curtos, entre 4,1 e 6,0%⁽²⁶⁾, sendo aconselhado que cada laboratório determine, na sua experiência, a variabilidade deste parâmetro para curtos e longos intervalos⁽¹⁴⁾. Para melhorar a sua reprodutibilidade as avaliações seriadas deverão ser realizadas à mesma hora do dia e mantidas as mesmas doses e horário da terapêutica em curso. As variações ao longo do tempo devem ser interpretadas de acordo com os coeficientes de variação inter-teste - uma variação do VO₂ de pico dentro dos limites da sua variação inter-teste deverá ser considerada potencialmente neutra⁽¹⁴⁾.

Uma outra preocupação importante tem sido definir a magnitude de variação da capacidade funcional que traduza uma modificação significativa em relação à avaliação basal. Tem sido aconselhado que as variações do VO₂ de pico sejam expressas como percentagem em relação à

current therapeutic regimen maintained. Variations over time should be interpreted based on inter-test variation coefficients; a variation in peak VO₂ within the limits of inter-test variation should be considered potentially neutral⁽¹⁴⁾.

Another important concern has been to determine the extent of change in functional capacity that can be considered significant compared to baseline capacity. It is recommended that variations in peak VO₂ should be expressed as a percentage of baseline values so as to avoid under- or overestimating them based on absolute values. For example, an increase of 2 ml/kg/min in peak VO₂ represents a small increase in patients with a baseline peak VO₂ of 20 ml/kg/min (+10%), but considerable improvement in those with a peak VO₂ of 10 ml/kg/min (+20%)⁽¹⁴⁾.

In our ergometry laboratory, the coefficient of variation in peak VO₂ obtained in seven normal individuals, with a mean interval between CPET of 3.1±0.4 months, was 4.7%, while in seven patients with DCM and stable CHF, under the same pharmacological therapy and with a mean interval between tests of 2.2±0.4 months, the figure was 6.4%.

In the present study, CPET was performed at around the same time of day (between 10 and 12 noon) and the patients were instructed to keep to their usual therapeutic regimen prior to the test. We took a coefficient of variation in peak VO₂ of >10% to represent a significant change in exercise capacity.

With the aim of assessing the clinical significance of variations in NT-proBNP obtained in serial evaluations of patients with CHF due to DCM, we compared this parameter with changes in functional capacity as determined by CPET.

We found a significant correlation between NT-proBNP level and peak VO₂ ($r=-0.58$, $p<0.001$, for all 74 evaluations). This result is comparable to those reported in other studies^(27,28). A previous study in our laboratory of 60 consecutive patients with CHF due to DCM also demonstrated a significant correlation between NT-proBNP and peak VO₂ values in isolated assessments ($r=-0.63$, $p<0.001$)⁽²⁹⁾.

The present study found a strong correlation between absolute and percentage variations in NT-proBNP and peak VO₂ between the two evaluations (correlation coefficients between -0.743 and -0.842, $p<0.005$) (Table III). However,

capacidade basal, de forma a evitar a sua sub ou sobrevalorização com valores absolutos – um valor de 2 ml/Kg/min do VO₂ de pico pode representar um incremento ligeiro em doentes com VO₂ de pico de 20 ml/Kg/min (+10%), mas uma melhoria consistente em doentes com VO₂ de pico de 10 ml/Kg/min (+20%)⁽¹⁴⁾.

No nosso laboratório de ergometria o coeficiente de variação do VO₂ de pico obtido em sete indivíduos normais, com um intervalo médio entre as PECR de 3,1±0,4 meses foi de 4,7% e em sete doentes com CMD e ICCr considerada estável, sob a mesma terapêutica farmacológica e com um intervalo entre as provas de 2,2±0,4 meses foi de 6,4%.

No presente estudo, procurámos que as PECR fossem efectuadas aproximadamente à mesma hora do dia (entre as 10 e as 12 horas) e os doentes foram instruídos para cumprirem a terapêutica habitual do ambulatório antes da prova. Assumimos traduzir uma modificação significativa da capacidade de exercício um coeficiente de variação do VO₂ de pico >10%.

No sentido de avaliar o significado clínico da variação do valor do ProBNP obtido em avaliações seriadas, comparámos este parâmetro com a modificação da capacidade funcional, determinada por PECR, em doentes com ICCr por CMD.

Encontrámos uma correlação significativa entre o valor do ProBNP e do VO₂ de pico ($r=-0,58$, $p<0,001$, no total das 74 avaliações). Este resultado é sobreponível ao encontrado em estudos anteriores^(27,28). Num trabalho prévio, efectuado no nosso laboratório, em 60 doentes consecutivos com ICCr por CMD, também já tínhamos demonstrado a existência de correlação significativa entre o valor do ProBNP e o VO₂ de pico em determinações isoladas ($r=-0,63$, $p<0,001$)⁽²⁹⁾.

No presente estudo obtivemos uma forte correlação entre as diferenças absolutas e percentuais do ProBNP e do VO₂ de pico entre as duas avaliações (com coeficientes de correlação entre -0,743 e -0,842, $p<0,005$ – *Quadro III*). No entanto, ao analisar o valor da variação do ProBNP para discriminar modificações da capacidade de exercício, encontrámos que apenas variações percentuais do ProBNP superiores a 28% apresentam uma elevada sensibilidade e especificidade para um coeficiente de variação do VO₂ de pico > 10%, critério que utilizámos para definir modificação clinicamente significativa da capacidade de esforço.

on analysis of the extent of NT-proBNP variation that could predict changes in exercise capacity, we found that only variations of more than 28% had high sensitivity and specificity for a coefficient of variation in peak VO₂ of >10%, the criteria we used to define a clinically significant change in exercise capacity.

These results suggest that there are other factors involved in the up to 28% variation in NT-proBNP values in these patients, independent of heart failure severity as reflected in exercise capacity⁽¹⁴⁾.

Besides factors such as age, gender, body mass index, hypertension and coronary artery disease, which did not change significantly between the two evaluations, other conditions have been implicated in BNP and NT-proBNP variation, particularly complications such as acute or worsening pulmonary disease leading to right heart failure and especially renal insufficiency, which can lead to significant variations in plasma levels of these peptides, particularly NT-proBNP, the main neurohumoral marker of cardiac and renal function. The present study did not include patients with severe pulmonary or renal disease and creatininemia values remained constant between the two assessments.

The medication being taken by heart failure patients is another factor that can affect BNP and NT-proBNP levels, since drugs such as angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, angiotensin receptor blockers (ARBs) and spironolactone all reduce levels of these peptides. The effect of beta-blockers is more complex, and in some cases inhibiting adrenergic activity can result in a slight initial increase in serum levels⁽²²⁾.

The proportion of patients taking beta-blockers was significantly higher at the second evaluation than at the first. Although there was no significant difference in the percentage of patients medicated with ACE inhibitors or ARBs (*Figure 1*), at the first assessment the mean dose of ACE inhibitors (captopril equivalent) was 61.9±46.5 mg/day (18.75 to 200), while at the second it was significantly higher, 79.0±53.9 mg/day (18.75 to 250) ($p=0.018$).

We cannot exclude the possible influence of these changes in therapy on NT-proBNP variability in the population studied, but we consider that intra-individual variation in serial measurements of this peptide could also be important in this respect. Our results are in agreement with

Estes resultados sugerem a existência de outros factores, independentes da gravidade da insuficiência cardíaca, traduzida de forma capital pela capacidade de exercício⁽¹⁴⁾, na origem duma variação até 28% dos valores de ProBNP nestes doentes.

Para além de factores estruturais como idade, sexo, índice de massa corporal, hipertensão e doença coronária, que não sofreram alterações significativas entre as duas avaliações, outras situações têm sido implicadas na variação dos valores de BNP e ProBNP, nomeadamente patologia intercorrente, como doença pulmonar aguda ou agudizada condicionando insuficiência cardíaca direita e, principalmente, insuficiência renal, situação que pode fazer variar de forma significativa os valores plasmáticos destes péptidos, particularmente o ProBNP, considerado o primeiro marcador neuro-humoral de função cardiorenal. No presente estudo não foram incluídos doentes com patologia pulmonar ou renal grave e os valores da creatinemia permaneceram constantes entre as duas avaliações.

A terapêutica a que estes doentes estão submetidos é outro factor potencialmente influente na variação dos valores de BNP e ProBNP, sabendo-se que fármacos como os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARAI) e espirolactona causam diminuição dos valores destes péptidos. O efeito dos beta-bloqueantes sobre os seus níveis séricos é mais complexo, tendo-se verificado, em alguns casos, que a inibição da actividade adrenérgica pode inicialmente condicionar um ligeiro aumento dos mesmos⁽²²⁾.

Na segunda avaliação a percentagem de doentes medicados com beta-bloqueante foi significativamente maior que na primeira, não havendo diferença significativa na percentagem de doentes medicados com IECA ou ARA II – *Quadro I*. No entanto, a dose média de IECA (equivalente captopril) foi de 61,9±46,5 mg/dia (18,75 a 200) na primeira avaliação e de 79,0±53,9 mg/dia (18,75 a 250), significativamente maior, na segunda – p=0,018.

Não podemos excluir a potencial influência destas alterações terapêuticas na variabilidade do valor do ProBNP na população estudada, mas consideramos que nesta deve adquirir particular importância a análise da variação analítica intra-individual dos doseamentos séricos deste péptido

those of the review mentioned above by Wu⁽²⁵⁾ on the biologic variation of natriuretic peptides, which found an RCV of 11 to 47% in short-term serial assessments of NT-proBNP and suggested that this figure would probably be higher with longer intervals between evaluations, as is usually the case with outpatient monitoring of CHF patients.

LIMITATIONS

The present study did not assess the effect of any specific therapeutic approach between the two evaluations, beyond ensuring that the patients were unselected, had CHF due to DCM and were being monitored in hospital heart failure consultations. The differences found should reflect either the response to therapy or progression of the disease. Seventeen patients (45.9%) showed improvement in functional capacity on the definition used, six (16.2%) a reduction, and fourteen (37.8%) no significant change between the two evaluations. The difference (albeit barely significant) between peak VO₂ values between the first and second assessments (*Table II*) reflects the high percentage of patients showing increased exercise capacity. We consider the relatively low proportion of patients showing reduced functional capacity to be one of the limitations of the present study.

In addition, our hospital has not yet achieved complete precision in measuring NT-proBNP, nor determined the RCV for assessments performed at short and long intervals.

Only peak VO₂ and NT-proBNP values assessed during outpatient consultations of CHF patients were analyzed. Among the study population, 25 patients (67.6%) had been hospitalized for decompensated CHF prior to their inclusion in the study, and peak VO₂ and NT-proBNP values determined on the day of their discharge were not included in the analysis. In a previous study, we demonstrated a significant correlation between peak VO₂ and NT-proBNP in outpatient assessments of CHF patients (r=-0.58, p<0.001) but not in pre-discharge assessments of patients hospitalized for decompensated CHF (r=-0.1, p=NS) following intensive treatment, usually with intravenous diuretics and frequently with sympathomimetic amines or levosimendan⁽³⁰⁾.

All the patients had a left ventricular ejection

natriurético. Os nossos resultados são concordantes com os do já referido trabalho de revisão de Halan H.B.⁽²⁵⁾, sobre a variação biológica dos péptidos natriuréticos, onde é encontrado um VRV de 11 a 47% para determinações seriadas, a curto prazo, do ProBNP e sugerido que este valor deverá, provavelmente, ser superior em avaliações mais espaçadas, como as efectuadas no seguimento em ambulatório de doentes com ICCr.

LIMITAÇÕES

No presente estudo não se avalia o resultado de nenhuma atitude terapêutica específica efectuada entre as duas avaliações, para além do facto de se tratarem de doentes não seleccionados, com ICCr por CMD, seguidos em consulta hospitalar de insuficiência cardíaca. As diferenças encontradas deverão traduzir por um lado a resposta à terapêutica e, por outro, a progressão da doença. Em 17 doentes (45,9%) verificou-se uma melhoria da capacidade de exercício, em seis (16,2%) uma diminuição e em 14 (37,8%) não se encontrou modificação significativa, nos termos em que foi definida, entre as duas avaliações. A diferença limiarmente significativa entre o valor do VO₂ de pico na primeira e na segunda avaliação (*Quadro II*) deve traduzir a elevada percentagem de doentes em que se verificou um aumento da capacidade de exercício. Consideramos que a relativamente baixa percentagem de doentes que apresentaram uma redução da capacidade de exercício é uma das limitações do presente estudo.

No nosso hospital também ainda não estabelecemos a precisão total da determinação do ProBNP, nem o seu VRV para determinações a curto e a longo prazo.

Apenas foram analisadas determinações de VO₂ de pico e de ProBNP obtidas em ambulatório em doentes com ICCr. Na população estudada, 25 doentes (67,6%) tiveram internamentos, por agudização da ICCr, prévios à sua inclusão no presente estudo. Não foram consideradas para análise as determinações de VO₂ de pico e de ProBNP efectuadas no dia da alta hospitalar nestes doentes. Num trabalho anterior demonstrámos a existência de correlação significativa entre o VO₂ de pico e o ProBNP nos estudos efectuados em ambulatório em doentes com ICCr

fraction of less than 35%, and our results cannot therefore be extrapolated to patients with less severe left ventricular systolic dysfunction.

The patients performed CPET on a treadmill and the results may not be the same as those obtained using a cycle ergometer.

The extent of variation (absolute and percentage) in peak VO₂ that reflects a significant change in functional capacity is still controversial and has yet to be established. Thus, the value used in our study (>10%), while based on the technique's coefficients of variation as described in the literature⁽¹⁴⁾ and on those in our own laboratory, may also be considered a limitation of the study.

Nevertheless, we believe that these limitations, related as they are mainly to the methodological problems inherent in the interpretation of peak VO₂ and NT-proBNP values obtained in serial outpatient assessments of CHF patients, do not invalidate the results of the present study, which may contribute to a better understanding of the significance in terms of functional capacity of NT-proBNP variations in such patients.

CONCLUSIONS

In patients with CHF due to DCM, changes in NT-proBNP values correlate with variations in peak VO₂ as assessed by CPET. However, only a percentage variation in NT-proBNP of >28% predicts a significant change in functional capacity.

Pedidos de separatas para:
Address for reprints:

Rita Fernandes
Serviço de Cardiologia
Hospital de Santa Marta
Rua de Santa Marta, nº 50, 1169-024 Lisboa
e-mail: ritamarinf@gmail.com
Telemovel: +351933255952

($r=-0,58$, $p<0,001$) mas não nos realizados pré-alta, em doentes hospitalizados por agudização de ICCr ($r=-0,1$, NS) após tratamento intensivo, em geral com diuréticos endovenosos e, com frequência, com aminas simpaticomiméticas ou levosimendan⁽³⁰⁾.

Todos os doentes apresentavam fracção de ejeção do ventrículo esquerdo inferior a 35%, pelo que consideramos que estes resultados não podem ser extrapolados para doentes com formas menos graves de disfunção sistólica ventricular esquerda.

As PECR foram efectuadas em tapete rolante, pelo que estes resultados poderão não ser equivalentes aos obtidos com avaliação da capacidade de exercício utilizando cicloergómetro.

Mantém-se controverso e não estabelecido na actualidade, o valor da variação do VO₂ de pico (absoluto ou percentual) que traduz, efectivamente, uma modificação da capacidade funcional. Assim, o valor que assumimos (>10%), embora baseado nos coeficientes de variação da

técnica referidos na literatura⁽¹⁴⁾ e nos encontrados no nosso laboratório, poderá também ser considerado uma limitação deste trabalho.

Pensamos, no entanto, que estas limitações, relacionadas em grande parte com dificuldades metodológicas inerentes à interpretação dos valores do VO₂ de pico e de ProBNP obtidos de forma seriada em doentes ambulatoriais com ICCr, não inviabilizam os resultados obtidos no presente estudo e que este poderá contribuir para uma melhor compreensão do significado funcional da variação do ProBNP nestes doentes.

CONCLUSÕES

Em doentes com ICCr por CMD a variação do ProBNP correlaciona-se com a variação do VO₂ de pico determinada por PECR. No entanto, apenas variações percentuais do ProBNP >28% traduzem uma modificação significativa da capacidade funcional.

BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

- 1 – Clerico A, Emdin M. Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptides: a review. *Clin Chem* 2004; 20: 248-54.
- 2 – Emdin M, Passino C, Prontera C, et al. Cardiac natriuretic hormones, neuro-hormones, thyroid hormones and cytokines in normal subjects and subjects with heart failure. *Clin Chem Lab Med* 2004; 50:33-50.
- 3 – Omland T, Aakvaag A, Bonargee W, et al. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction: comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide. *Circulation* 1996; 93: 1963-9.
- 4 – Stanek B, Frey B, Hulsmann M, et al. Prognostic evaluation of neurohumoral plasma level before and during beta-blocker therapy in advanced left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 436-42.
- 5 – Hoffman U, Brueckmann M, Bertsch T, et al. Increased Plasma Levels of Nt-ProANP and Nt-ProBrain Natriuretic Peptide as Markers of Cardiac Depression in Septic Patients. *Clin Lab* 2005;51:373-9.
- 6 – Opasich C, Pinna GD, Bobbio M, et al. Peak exercise oxygen consumption in chronic heart failure: toward efficient use in the individual patient. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:766-75.
- 7 – Hunt SA. Cardiac transplantation: the 24th Bethesda Conference. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1-64.
- 8 – Cohn JN, Johnson GR, Shabetai R, et al., for the V-HeFT VA Cooperative Studies Group. Ejection fraction, peak oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. *Circulation* 1993;87 Suppl VI:VI-5-16.
- 9 – Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, et al. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991;83:778-86.
- 10 – Pina IL. Optimal candidates for heart transplantation: is 14 the magic number? *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1143-53.
- 11 – Stevenson LW, Steimle A, Fonarow G, et al. Improvement in exercise capacity of candidates a heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:163:70.
- 12 – Kruger S, Graf J, Kunz D, et al. Brain natriuretic peptides predict functional capacity in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 718-22.
- 13 – Passino C, Severino S, Poletti R, et al. Aerobic training decreases B-type natriuretic peptide expression and adrenergic activation in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1835-9.

- 14 – Task force of the Italian Working Group on Cardiac Rehabilitation and Prevention (Gruppo Italiano di Cardiologia Riabilitativa e Prevenzione, GICR), endorsed by the Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology of the European Society of Cardiology. Statement on cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure due to left ventricular dysfunction: recommendations for performance and interpretation. Part III: Interpretation of cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure and future applications. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;13:485-94.
- 15 – Guazzi M, Melzi G, Agostoni PG. Comparison of changes in respiratory function and exercise oxygen uptake with losartan versus enalapril in congestive heart failure secondary to ischemic and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1997;80:1572-76.
- 16 – Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, et al. ACC/AHA guidelines for exercise testing: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practical Guidelines (Committee on Exercise Testing). *J Am Coll Cardiol* 1997;30:260-315.
- 17 – Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic Peptides. *N Engl J Med*. 1998;339:321-328.
- 18 – Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet*. 2003;362:316-322.
- 19 – Shapiro BP, Chen HH, Burnet JC, et al. Use of plasma brain natriuretic peptide concentration to aid in the diagnosis of heart failure. *Mayo Clin Proc*. 2003;78:481-486.
- 20 – Kragelund C, Bjorn G, Omland T, et al. Is N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) a useful screening test for angiographic findings in patients with stable coronary disease? *Am Heart J* 2006;151 (3): 312-318.
- 21 – Hogenhuisa J, Voorsa AA, Jaarsma T, et al. Influence of age on natriuretic peptides in patients with chronic heart failure: a comparison between ANP/NT-ANP and BNP/NT-proBNP. *Eur J Heart Failure* 2005; 7:81-86.
- 22 – Machado M, Menezes Falcão L, Luciano Ravara. Aplicações Clínicas dos Péptidos Natriuréticos – Significado do BNP e do NT-proBNP. Sua Particular Relevância na Insuficiência Cardíaca e no Síndrome Coronário Agudo. *Rev Port Cardiol* 2004;23 (7/8):1005-1032.
- 23 – Milton Packer. Should B-Type Natriuretic Peptide Be Measured Routinely to Guide the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure? *Circulation* 2003;108:2950-2953
- 24 – Maisel A. B-type natriuretic peptide levels: diagnostic and prognostic in congestive heart failure: what's next? *Circulation*. 2002;105:2328–2331.
- 25 – Wu A. Serial testing of B-type natriuretic peptide and NTpro-BNP for monitoring therapy of heart failure: The role of biologic variation in the interpretation of results. *Am Heart J*. 2006;152(5):828-834.
- 26 – Meyer K, Westbrook S, Schwaibold M, Hajric R, Poters K, Roskamm H. Short-term reproducibility of cardiopulmonary measurements during exercise testing in patients with severe chronic heart failure. *Am Heart J* 1997; 134:20-6.
- 27 – Passino C, Severino S, Poletti R, et al. Aerobic training decreases B-type natriuretic peptide expression and adrenergic activation in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1835-9.
- 28 – Williams SG, Ng LL, O'Brien RJ, Taylor S, Li YF, Tan LB. Comparison of plasma N-brain natriuretic peptide, peak oxygen consumption, and left ventricular ejection fraction for severity of chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2004;93:1560-61.
- 29 – Feliciano J, Soares RM, Martins SR, et al. Correlação dos níveis de NT-ProBNP com a capacidade funcional e a eficiência ventilatória em doentes com insuficiência cardíaca crónica. *Rev Port Cardiol* 2005;24 (Supl I): I-38 (abst).
- 30 – Feliciano J, Soares RM, Martins SR, et al. NT-Pro-BNP e capacidade funcional na insuficiência cardíaca crónica e na crónica agudizada no dia da alta hospitalar. *Rev Port Cardiol* 2005;24 (Supl I): I-141 (abst).