

Artigo
Original

4

Valor do BNP Admissional e Pré-Alta na Predição de Desfechos após Um Ano em Pacientes Hospitalizados por Insuficiência Cardíaca

Role of Admissional and Predischarge BNP as Predictors of One-Year Outcome in Patients Hospitalized for Decompensated Heart Failure

Humberto Villacorta Junior, Jacqueline Sampaio Miranda, Carlos Cleverton Lopes Pereira, Fernanda Beatriz Amador dos Santos, Álvaro Pontes, Ronilson Gonçalves Rocha, Plínio Resende, João Luiz Petriz, Ricardo Guerra Gusmão, Ana Cristina Batista Figueiredo, Denilson Albuquerque

Resumo

Fundamentos: O valor do peptídeo natriurético do tipo-B (BNP) admissional está bem estabelecido como fator prognóstico para evolução hospitalar. O papel do BNP admissional e pré-alta está pouco estudado na predição de eventos em longo prazo.

Objetivos: Estabelecer o valor prognóstico do BNP admissional e pré-alta em pacientes internados com insuficiência cardíaca (IC) descompensada.

Métodos: Estudados 84 pacientes, admitidos em três hospitais por IC descompensada no período de janeiro 2007 a dezembro de 2007, que apresentavam dosagens de BNP admissional e de alta. A média de idade foi $72,3 \pm 12,4$ anos e 55 (65%) eram do sexo masculino, com fração de ejeção de $41,7 \pm 15\%$. Avaliou-se o valor do BNP admissional em prever eventos hospitalares e o valor do BNP admissional e pré-alta na predição de eventos em um ano pós-a alta (mortalidade cardiovascular e readmissões).

Resultados: Houve queda do BNP (pg/mL) entre a admissão e a alta (de 563 [236-976] para 320 [262-384]; $p=0,28$). O BNP admissional foi preditor de eventos hospitalares, mas não de eventos em um ano. A mediana de BNP (pg/mL) pré-alta em pacientes com e sem eventos em um ano foi 522 (384-893) vs 265 (184-365), $p=0,03$. A sobrevida livre de eventos em pacientes com BNP (pg/mL) pré-alta ≥ 320 vs < 320 foi 37,8% vs 64,3%, $p=0,022$. Os preditores independentes de eventos foram BNP pré-alta ($p=0,001$), creatinina sérica ($p=0,001$) e pressão arterial sistólica ($p=0,04$).

Conclusões: O BNP pré-alta, mas não o BNP admissional, é um preditor de eventos em um ano pós-alta. Este último, no entanto, é preditor de eventos hospitalares.

Palavras-chave: Peptídeos natriuréticos, Insuficiência cardíaca descompensada, Prognóstico

Abstract

Background: Admissional B-type brain natriuretic peptide values are well established as prognostic factors for in-hospital progress. The role of admissional and predischarge BNP has not been fully understood, in terms of predicting events over the long term.

Objectives: To establish the prognostic value of admissional and predischarge BNP in patients admitted with acute decompensated heart failure (ADHF).

Methods: This study examines 84 patients who were admitted to three hospitals between January and December 2007, with ADHF and BNP on admission and predischarge, being 55 (65%) male, with a mean age of 72.3 ± 12.4 years and a mean ejection fraction of $41.7 \pm 15\%$. We assessed the role of admissional BNP for predicting in-hospital outcomes and the value of admissional and predischarge BNP for predicting one-year cardiac events postdischarge (cardiovascular mortality and readmissions).

Results: There was a drop in the BNP (pg/mL) between admission and discharge (down from 563 [236-976] to 320 [262-384]; $p=0.28$). The admissional BNP was a predictor of in-hospital events, but not one-year events. The median predischarge BNP (pg/mL) in patients with and without one-year events was 522 (384-893) vs 265 (184-365), $p=0.03$. The one-year event-free survival for patients with predischarge BNP (pg/mL) of ≥ 320 vs < 320 was 37.8% vs 64.3%, $p=0.022$. Independent predictors of events were predischarge BNP ($p=0.001$), creatinine ($p=0.001$) and systolic blood pressure ($p=0.04$).

Conclusion: The predischarge BNP is a predictor of one-year postdischarge events, while the admissional BNP is not. However, the latter is a good predictor of in-hospital events.

Keywords: Natriuretic peptides, Decompensated heart failure, Prognosis

Rede D'Or de Hospitais – Rio de Janeiro (RJ), Brasil

Correspondência: hvillacorta@quintador.com.br

Humberto Villacorta Junior | Rua Almirante Baltazar, 435 - 7º andar – Comitê de Ética em Pesquisa – São Cristóvão - Rio de Janeiro (RJ), Brasil | CEP: 20941-150

Recebido em: 30/05/2008 | Aceito em: 21/08/2008

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é uma doença com elevadas morbidade e mortalidade^{1,2}. A gravidade do quadro torna-se particularmente preocupante após uma hospitalização, a qual responde por cerca de 70% dos gastos com IC². Conseqüentemente, tem sido realizadas muitas pesquisas em pacientes com insuficiência cardíaca agudamente descompensada (IC-AD), sendo importante um grande registro realizado nos Estados Unidos³. A mortalidade hospitalar associada à IC-AD varia de 5% a 10%; cerca de 1/3 dos pacientes morrerá ao longo de um ano após a hospitalização e 50% serão reinternados ao longo de seis meses^{2,4}. A identificação desses pacientes de maior risco, portanto, pode ter grande importância na redução da morbidade e mortalidade, pois indica os pacientes que poderiam se beneficiar de um tratamento mais agressivo e abriria possibilidade na redução de custos com a doença, atuando-se na prevenção de hospitalizações.

O peptídeo natriurético do tipo B (BNP) é produzido pelos ventrículos e está elevado em pacientes com IC⁵. Em um estudo multicêntrico, foi demonstrado que é uma boa ferramenta para afastar o diagnóstico de IC-AD em pacientes que chegam à sala de emergência com dispnéia⁶. Seu valor em prever mortalidade hospitalar e eventos em até 30 dias após a alta também foi demonstrado^{7,8}. Poucos estudos, no entanto, abordaram o valor do BNP em prever eventos em longo prazo após a alta hospitalar.

O objetivo deste estudo foi avaliar o valor prognóstico do BNP admissional (BNP-adm) e do BNP pré-alta (BNP-alta) na predição de eventos em um ano após a alta hospitalar.

Metodologia

No período de janeiro de 2007 a dezembro de 2007, 131 pacientes foram incluídos em um registro de IC-AD realizado em três hospitais da cidade do Rio de Janeiro, diagnosticados pelos critérios de Framingham. Destes, 84 pacientes tinham dosagens de BNP coletada à admissão e por ocasião da alta hospitalar. A causa para a não solicitação do BNP nos 47 pacientes restantes foram razões burocráticas e não clínicas, não havendo diferenças clínicas significativas entre os grupos. O BNP-adm foi dosado em até 6 horas da admissão e o BNP-alta foi considerado como a última dosagem realizada em até 48 horas antes da alta hospitalar ou do óbito. Avaliou-se o valor do BNP-adm em prever eventos

hospitalares, compostos da combinação dos desfechos: óbito, ventilação mecânica e internação maior que 15 dias; e o valor do BNP-adm e pré-alta na predição de eventos em um ano após a alta hospitalar (mortalidade cardiovascular e readmissões por IC).

Os dados de BNP são apresentados como mediana, com respectiva variação interquartil entre parênteses, devido à distribuição não-normal da variável. As variáveis categóricas foram analisadas pelo método do qui-quadrado ou teste exato de Fischer, e as comparações dos valores de BNP entre os grupos pelo teste não-paramétrico de Mann-Whitney. A curva de sobrevida foi calculada pelo método de Kaplan-Meier e testadas pelo método log-rank. Foram realizadas análises multivariadas para estabelecer o valor independente na predição de desfechos (regressão logística para desfechos hospitalares e modelo de riscos proporcionais de Cox para desfechos em um ano). Não houve perdas no seguimento. A análise foi realizada através do pacote estatístico SPSS, versão 11.0 e valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Quinta D'Or (RJ).

Resultados

A Tabela 1 mostra as características basais dos pacientes. Houve predomínio de pacientes idosos, com média de idade de $72,3 \pm 12,4$ anos, sendo 55 (65%) do sexo masculino. A fração de ejeção média foi de $41,7 \pm 15\%$. As principais etiologias foram cardiomiopatia (CMP) isquêmica (57%) e hipertensiva (15,5%). Outras etiologias foram CMP dilatada idiopática, doença orovalvar, CMP hipertrófica em fase dilatada e miocardite. O tempo de internação hospitalar foi de $13 \pm 11,5$ dias.

Houve queda do BNP entre a admissão e a alta hospitalar (de $563 [236-976]$ pg/mL para $320 [262-384]$ pg/mL; $p=0,28$). Ocorreram 9 (10,7%) óbitos durante a internação hospitalar e 23 (27,3%) pacientes apresentaram um dos desfechos hospitalares. Os valores de BNP-adm foram significativamente maiores nos pacientes com desfechos comparados aos sem desfechos ($823 [634-1300]$ pg/mL vs $422 [312-598]$ pg/mL; $p=0,01$). Os preditores independentes de desfechos hospitalares foram creatinina ($p=0,001$) e BNP-adm ($p=0,002$). As principais medicações prescritas por ocasião da alta hospitalar encontram-se na Tabela 2.

Tabela 1
Características basais dos 84 pacientes admitidos com insuficiência cardíaca agudamente descompensada

Características	Resultados
Idade (anos)	72,3±12,4
Sexo masculino	55 (65,0%)
Etiologia isquêmica da IC	48 (57,0%)
História prévia de IC	64 (76,0%)
Infarto do miocárdio prévio	23 (27,3%)
Cirurgia de revascularização prévia	18 (21,0%)
Angioplastia coronariana prévia	15 (17,8%)
DPOC	18 (21,0%)
Diabetes mellitus	32 (38,0%)
Fibrilação atrial permanente	12 (14,2%)
Bloqueio de ramo esquerdo	22 (26,0%)
Uso de IECA ou BRA	62 (73,8%)
Uso de betabloqueador	35 (41,6%)
Uso de espironolactona	20 (23,8%)
Uso de diuréticos	63 (75,0%)
Uso de digoxina	41 (48,8%)
Pressão arterial sistólica (mmHg)	141,7 ±31,3
Frequência cardíaca (bpm)	87 ±21,5
Terceira bulha	32 (38%)
Uréia (mg/dL)	60 ±33,6
Creatinina (mg/dL)	1,42 ±0,66
Sódio (mEq/L) 1	37 ±13,1
Potássio (mEq/L)	4,4 ±0,44
BNP (pg/mL)	796 ± 930
Fração de ejeção (%)	41,7± 15

BRA=bloqueador do receptor de angiotensina; BNP=peptídeo natriurético do tipo-B; DPOC=doença pulmonar obstrutiva crônica; IC=insuficiência cardíaca; IECA=inibidor da enzima de conversão de angiotensina

Os resultados estão expressos em n (%) e em média ± desvio-padrão

Tabela 2
Principais medicações prescritas para os 75 pacientes que receberam alta hospitalar

Medicações	Resultados
Digoxina	48 (64%)
Furosemida	71 (94,6%)
Dose de furosemida (mg/dia)	48 ±28
IECA	44 (58,6%)
Dose de captopril (mg/dia)	54,8±50,7
Dose de enalapril (mg/dia)	15,5± 9,5
BRA	29 (38,6%)
Betabloqueadores	60 (80%)
Dose de carvedilol (mg/dia)	16,6± 8,25
Espironolactona	29 (38,6%)
Nitrato + hidralazina	10 (13,3%)

IECA=inibidor da enzima de conversão de angiotensina

BRA=bloqueador do receptor de angiotensina

Os resultados estão expressos em n (%) e em média ± desvio-padrão

Durante o seguimento pós-alta (média de 8,7±5,4 meses), ocorreram 16 (21,3%) óbitos e 36 (48%) readmissões por IC-AD, sendo que 38 (56%) pacientes apresentaram o desfecho combinado (morte cardíaca ou hospitalização por IC-AD). A comparação das características clínicas de pacientes com e sem desfechos encontra-se na Tabela 3. A mediana de BNP-alta em pacientes com e sem eventos em um ano foi de 522 (384-893)pg/mL vs 265 (184-365)pg/mL, (p=0,03), conforme demonstrado na Figura 1. A sobrevida livre de eventos em um ano em pacientes com BNP-alta <320pg/mL vs ≥320pg/mL foi de 64,3% vs 37,8%, p=0,022 (Figura 2). Conforme observado, pacientes com BNP-alta <320pg/mL apresentaram melhor prognóstico. A Tabela 4 mostra a análise multivariada para a predição de eventos em um ano. Os preditores independentes de eventos nessa análise foram BNP-alta (p=0,001), creatinina (p=0,001) e pressão arterial sistólica (p=0,04).

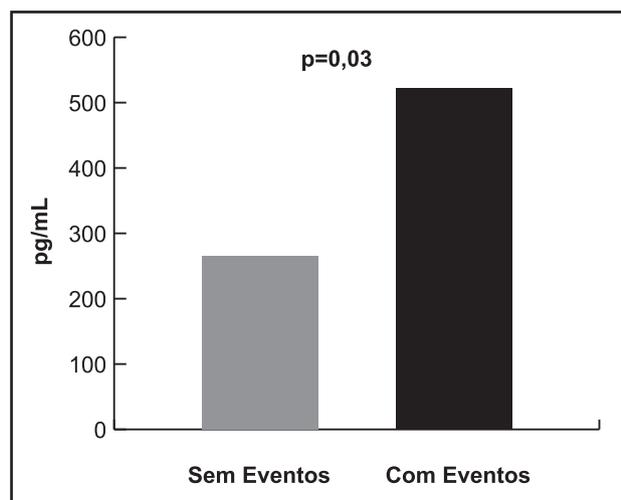


Figura 1

Valores medianos de BNP pré-alta em pacientes sem eventos (265pg/mL [184-365]) e com eventos (522pg/mL [384-893]) durante o seguimento (n=75 pacientes).

Tabela 3
Características clínicas dos pacientes com e sem desfechos ao longo do seguimento extra-hospitalar (n=75)

Características	Com desfechos n = 38	Sem desfechos n = 37	Valor de p
Idade (anos)	78± 8,4	69± 9,2	0,03
Sexo masculino	26 (68,4%)	24 (64,8%)	0,74
Etiologia isquêmica	23 (60,5%)	20 (54,0%)	0,57
Infarto do miocárdio prévio	12 (31,5%)	7 (19,0%)	0,20
DPOC	9 (23,6%)	5 (13,5%)	0,25
Diabetes mellitus	15 (39,4%)	13 (35,1%)	0,69
Fibrilação atrial permanente	4 (10,5%)	6 (16,2%)	0,70
Bloqueio de ramo esquerdo	9 (23,6%)	12 (32,4%)	0,39
Pressão arterial sistólica (mmHg)	102,3± 21	157± 38,2	0,01
Frequência cardíaca (bpm)	89± 36,3	85± 28,6	0,42
Terceira bulha	15 (39,4%)	15 (40,5%)	0,92
Uréia (mg/dL)	74± 31,7	61± 26,8	0,22
Creatinina (mg/dL)	1,68± 0,7	1,1± 0,62	0,01
Sódio (mEq/L)	131,4± 9,3	140± 12,6	0,04
BNP da admissão*	680 (286-1198)	399 (217-615)	0,10
BNP pré-alta*	522 (384-893)	265 (184-365)	0,03
Fração de Ejeção %	42± 14,7	41,3± 13	0,78

BNP=peptídeo natriurético do tipo B; DPOC=doença pulmonar obstrutiva crônica

Os resultados estão expressos em n (%) e em média ± desvio-padrão, com exceção de dados de BNP, apresentados como mediana (variação interquartil).

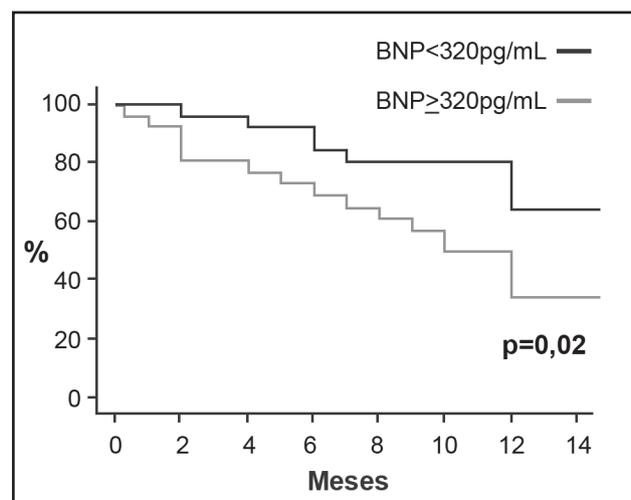


Figura 2
Curva de sobrevida livre de eventos de Kaplan-Meier em um ano de seguimento em pacientes com BNP pré-alta <320pg/mL e ≥320pg/mL (320pg/mL foi o valor mediano do BNP pré-alta).

Tabela 4
Preditores independentes de eventos em um ano de seguimento, segundo o modelo de riscos proporcionais de Cox*

Variável	Hazard ratio	IC 95%	Valor de p
BNP pré-alta	2,58	1,64 - 4,05	0,001
Creatinina	2,50	1,44 - 4,33	0,001
PA sistólica	1,78	1,03 - 3,05	0,04

BNP=peptídeo natriurético do tipo-B; PA=pressão arterial;

IC 95% = intervalo de confiança de 95%

*Hazard ratio para valores de BNP pré-alta >320pg/mL;

Creatinina >1,4g/dL e PA sistólica <140mmHg.

Discussão

Estudou-se neste trabalho o valor prognóstico do BNP-adm e BNP-alta em pacientes admitidos por IC-AD e encontrou-se que o BNP-alta, mas não o BNP-adm, foi importante na predição de eventos em longo prazo após a alta hospitalar. No entanto, o BNP-adm foi preditor independente de eventos durante o curso hospitalar, fato já bem determinado na literatura. Este achado provavelmente deve-se ao fato de o BNP-adm refletir, em parte, estiramento das fibras miocárdicas por congestão, fator esse rapidamente revertido com a utilização de diuréticos e vasodilatadores usados no curso hospitalar. Por

outro lado, o BNP-alta reflete as condições basais do miocárdio, estando relacionado à doença de base, ao grau de ativação neuro-hormonal e suas ações deletérias sobre o miocárdio. Assim, o BNP-alta estaria mais fortemente relacionado aos desfechos em longo prazo.

O valor do BNP-adm como preditor de eventos hospitalares ou em até 30 dias após a alta hospitalar já foi comprovado em estudos anteriores⁷⁻⁹. Resultado particularmente interessante foi o encontrado no estudo REDHOT⁹. Nesse trabalho o BNP foi confrontado com a avaliação do emergencista, havendo uma discordância entre o que o emergencista identificava como paciente grave e os valores de BNP. Independentemente da avaliação do emergencista, valores elevados de BNP admissional correlacionaram-se com pior evolução e vice-versa.

O valor do BNP-adm e do BNP-alta na predição de eventos em longo prazo após a alta hospitalar foi pouco estudado. Hamada et al. estudaram o valor do BNP-alta comparado a parâmetros ecocardiográficos (padrões de fluxo mitral) em pacientes internados com IC-AD¹⁰. O BNP-alta foi o único preditor independente de eventos em um ano. Pacientes com BNP-alta acima de 230pg/mL apresentaram menor sobrevida livre de eventos comparados àqueles com valores abaixo desse corte (38% vs 75%). O valor médio de BNP-alta em pacientes com e sem eventos foi, respectivamente, 387±287pg/mL vs 179±150pg/mL (p=0,0013). Em estudo semelhante, Dokainish et al. encontraram que o BNP da alta ≥ 250 pg/mL assim como relação E/E' ao ecocardiograma ≥ 15 foram preditores independentes de morte cardíaca ou re-hospitalização por IC, com valor incremental sobre parâmetros convencionais, em um seguimento médio de 527 dias¹¹.

Achados semelhantes foram encontrados, utilizando-se a fração n-terminal do pro-BNP (NT-pro-BNP)¹²⁻¹⁵. Pimenta et al. observaram que o valor do NT-pro-BNP da alta hospitalar em prever eventos em seis meses está mantido mesmo em pacientes com disfunção renal¹⁴. É importante ressaltar que os peptídeos natriuréticos são marcadores prognóstico em pacientes com dispnéia aguda, com ou sem IC como diagnóstico¹⁵.

Destaca-se como limitação do estudo, seu caráter retrospectivo, com as limitações típicas dessas análises. Além disso, não foi possível determinar o valor prognóstico do BNP sobre cada desfecho isoladamente, devido ao pequeno número amostral. No entanto, a utilização de desfechos combinados

permitiu análise estatística adequada. Finalmente, a única variável ecocardiográfica analisada foi a fração de ejeção. Parâmetros adicionais, como relação E/E', volume de átrio esquerdo e padrões de fluxo mitral não foram testados contra o BNP, por insuficiência de dados.

Os achados deste estudo e de outros autores na literatura sugerem que o BNP-alta é um forte indicador de risco de morte ou hospitalização após uma internação por IC-AD e deveria ser incorporado na avaliação desses pacientes, tanto na admissão quanto na alta hospitalar. Dosagens adicionais de BNP entre a alta e a admissão parecem não acrescentar impacto¹⁶.

Conclui-se que o BNP-alta, mas não o BNP-adm, é um preditor independente de eventos cardíacos em longo prazo em pacientes internados com IC-AD. O BNP-adm, no entanto, apresenta valor prognóstico na evolução hospitalar.

Potencial conflito de interesses

Dr. Humberto Villacorta é consultor das empresas Análises Laboratórios e Biosite.

Referências

1. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary. *Circulation*. 2001;104:2996-3007.
2. Aghababian RV. Acutely decompensated heart failure: opportunities to improve care and outcomes in the emergency department. *Rev Cardiovasc Med*. 2002;3(suppl 4):S3-S9.
3. Adams KF, Fonarow GC, Emerman CI, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the Acute Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J*. 2005;149:209-16.
4. Mehra MR. Optimizing outcomes in the patient with acute decompensated heart failure. *Am Heart J*. 2006;151:571-79.
5. Villacorta H, Mesquita ET. Aplicações clínicas do peptídeo natriurético do tipo B. *Arq Bras Cardiol*. 2006;86:251-55.
6. Maisel AS, Krishnawami P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347:161-67.

7. Cheng V, Kazanegra R, Garcia A, et al. A rapid bedside test for B-type natriuretic peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:386-91.
8. Villacorta H, Martins MV, Mesquita ET, et al. B-type natriuretic peptide is an independent predictor of outcome in patients with decompensated heart failure. [Abstract]. *J Card Fail.* 2003;9(5):S38 .
9. Maisel A, Hollander JE, Guss D, et al. Primary results of the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT). A multicenter study of B-type natriuretic peptide levels, emergency department decision making, and outcomes in patients presenting with shortness of breath. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1328-333.
10. Hamada Y, Tanaka N, Murata K, et al. Significance of pre-discharge BNP on one-year outcome in decompensated heart failure: comparative study with echo-Doppler indexes. *J Card Fail.* 2005;11:43-49.
11. Dokainish H, Zoghbi WA, Lakkis NM, et al. Incremental predictive power of B-type natriuretic peptide and tissue Doppler echocardiography in the prognosis of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1223-226.
12. O'Brien RJ, Demme B, Davies JE, et al. Pre-discharge, but not admission, levels of NT-proBNP predict adverse prognosis following acute LVF. *Eur J Heart Fail.* 2003;5:499-506.
13. Bittencourt P, Azevedo A, Pimenta J, et al. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation.* 2004;110:2168-174.
14. Pimenta JM, Almeida R, Araújo JP, et al. Amino terminal B-type natriuretic peptide, renal function, and prognosis in acute heart failure: a hospital cohort study. *J Card Fail.* 2007;13:275-80.
15. Baggish AL, van Kimmenade RR, Januzzi JL. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing and prognosis in patients with acute dyspnea, including those with acute heart failure. *Am J Cardiol.* 2008;101:49-55.
16. McCullough PA, Nowak RM, McCord J. HB-type natriuretic peptide and clinical judgement in emergency diagnosis of heart failure: analysis of Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation.* 2002;106:416-22.