

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:

CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

**PEPTÍDEO NATRIURÉTICO TIPO-B COMO FERRAMENTA NO MANEJO DE
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA E FIBRILAÇÃO ATRIAL PERSISTENTE**

TESE DE DOUTORADO

Dr. Luís Beck da Silva Neto

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Nadine Clausell

Porto Alegre, Março de 2004

SUMÁRIO

| | Página |
|---|------------|
| SUMÁRIO | I |
| LISTA DE ABREVIATURAS | II |
| AGRADECIMENTOS | III |
| QUADRO TEÓRICO: Peptídeo Natriurético Tipo-B e Doenças Cardiovasculares. <i>Arq Bras Cardiol</i> 2003;81:535-9. | 1 |
| Artigo Original I: Peptídeo Natriurético Tipo-B como Guia na Titulação de Dose de Beta-Bloqueador em Pacientes com Insuficiência Cardíaca. Versão em português. | 24 |
| Artigo Original I: <i>B-Type Natriuretic Peptide as a Guide to Beta-Adrenergic Blocker Titration in Patients with Heart Failure</i> Versão em inglês. Submetido para publicação no <i>Journal of American College of Cardiology</i> | 50 |
| Artigo Original II: Peptídeo Natriurético Tipo-B Prediz Cardioversão com Sucesso e Manutenção de Ritmo Sinusal em Pacientes com Fibrilação Atrial Persistente. Versão em português. | 75 |
| Artigo Original II: <i>B-Type Natriuretic Peptide Predicts Successful Cardioversion in Patients with Atrial Fibrillation and Maintenance of Sinus Rhythm</i> Versão em inglês. <i>Canadian Journal of Cardiology</i> 2004; <i>in press</i> . | 92 |
| PRODUÇÃO CIENTÍFICA NO PERÍODO | 108 |
| LISTA DE APÊNDICES | 112 |
| APÊNDICE I: Consentimento Informado, Artigo Original I, versão em inglês | 113 |
| APÊNDICE II: Consentimento Informado, Artigo Original I, versão em francês | 118 |
| APÊNDICE III: Consentimento Informado, Artigo Original II, versão em inglês | 124 |
| APÊNDICE IV: Ficha da Avaliação Clínica (<i>Clinical Form</i>) referente ao Artigo Original I, versão em inglês. | 128 |

LISTA DE ABREVIATURAS

ACEI: *angiotensin converting enzyme inhibitor*

ANOVA: *análise da variância / analysis of variance*

ANP: *peptídeo natriurético atrial / atrial natriuretic peptide*

ARA2: *antagonistas do receptor da angiotensina II*

ARB: *angiotensin receptor blocker*

BNP: *peptídeo natriurético tipo-B / B-type natriuretic peptide*

CI: *confidence interval*

CNP: *peptídeo natriurético tipo-C / C-type natriuretic peptide*

Curva **ROC:** *receiver operating characteristic*

DC: *direct current*

EDTA: *ácido etilenodiaminotetracético / ethylenediaminetetra-acetic acid*

FEVE: *fração de ejeção do ventrículo esquerdo*

IC: *intervalo de confiança*

IECA: *inibidores da enzima de conversão da angiotensina*

INR: *international normalized ratio*

JVP: *jugular venous pressure*

LVEF: *left ventricular ejection fraction*

NYHA: *New York Heart Association*

POAP: *pressão de oclusão da artéria pulmonar*

QOL: *quality of life*

RNA_m: *ácido ribonucleico mensageiro / ribonucleic acid messenger*

SD: *standard deviation*

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha orientadora Prof. Dra. Nadine Clausell, que tem sido minha verdadeira tutora na trajetória acadêmica e profissional e que, com competência e amizade, tornou este grande aprendizado não só profícuo, mas agradável.

À Suzana, minha esposa, por ser minha grande companheira e, principalmente, por ter, nestes últimos anos, adicionado amor e sentido a tudo.

Aos meus pais, por tudo que fizeram, por toda a vida, pois sem eles nada disso seria possível.

QUADRO TEÓRICO:

Peptídeo Natriurético Tipo-B e Doenças Cardiovasculares

Arquivos Brasileiros de Cardiologia 2003;81:535-9.

(Atualizado)

“Cardiologistas e internistas podem ter agora uma ferramenta com a qual determinar se o paciente tem insuficiência cardíaca e avaliar a sua severidade; tal como os médicos rotineiramente solicitam creatinina sérica para determinar se o paciente tem doença renal ou testes de função hepática em pacientes com doenças do fígado.”

K.L. Baughman, Johns Hopkins

Introdução

A descoberta de uma ligação endocrinológica entre o coração e os rins baseia-se em achados de microscopia eletrônica nos quais células de músculo estriado de átrios de mamíferos se diferenciam tanto em células contráteis como em células endócrinas. O peptídeo natriurético atrial (ANP), um peptídeo circulante com propriedades natriuréticas, diuréticas e vasodilatadoras, foi descoberto em 1980 por A. J. de Bold, e considerado, na ocasião, como a ligação hormonal entre o coração e os rins.¹ Desde então, um imenso número de investigações multidisciplinares foram conduzidas para esclarecer o real papel deste peptídeo na patogênese das doenças cardiovasculares, na regulação da pressão arterial e na excreção de sal e água. Essas investigações acabaram se tornando um excelente exemplo de pesquisa que evoluiu da bancada à beira do leito do paciente. Hoje, o peptídeo natriurético tipo-B (BNP) vem gradual e lentamente estabelecendo-se na arena clínica.

Os peptídeos natriuréticos

Fator natriurético atrial, peptídeo natriurético tipo-B (também chamado de peptídeo natriurético cerebral), e o peptídeo natriurético tipo-C (CNP) constituem a

família dos peptídeos natriuréticos.² Seu papel principal é a participação na homeostase cardiovascular e na modulação do crescimento celular. O RNAm de fator natriurético atrial foi encontrado em muitos tecidos, mas é particularmente abundante nos átrios cardíacos. O peptídeo natriurético tipo-B foi, primeiramente, isolado de homogenados de cérebro, mas também é encontrado na circulação periférica. No entanto, sua maior concentração encontra-se no tecido miocárdico. Tanto o fator natriurético atrial como o peptídeo natriurético tipo-B são produzidos, normalmente, pelas células de músculo atrial, de onde são liberados. Entretanto, sob condições atípicas, como a doença estrutural miocárdica, o peptídeo natriurético tipo-B parece ser produzido em maior escala pelos ventrículos.³

Os peptídeos natriuréticos, em conjunto, contrabalançam os efeitos do sistema renina-angiotensina-aldosterona. As concentrações plasmáticas de fator natriurético atrial e peptídeo natriurético tipo-B aumentam em resposta à distensão do tecido atrial e parecem ser antagonistas dos efeitos da angiotensina II no tônus vascular, na secreção de aldosterona, na reabsorção de sódio e no crescimento celular vascular. O peptídeo natriurético tipo-C é encontrado, predominantemente, no cérebro e em células endoteliais e as concentrações no plasma são muito baixas.² Por isto, os peptídeos natriuréticos mais amplamente estudados em doenças cardiovasculares são o fator natriurético atrial e peptídeo natriurético tipo-B (Figura 1).

Peptídeo natriurético tipo-B como ferramenta diagnóstica

O peptídeo natriurético tipo-B tem-se mostrado como uma ferramenta confiável diagnóstica na sala de emergência, como teste de rastreamento para pacientes com queixas de dispnéia.

Peptídeos Natriuréticos Humanos

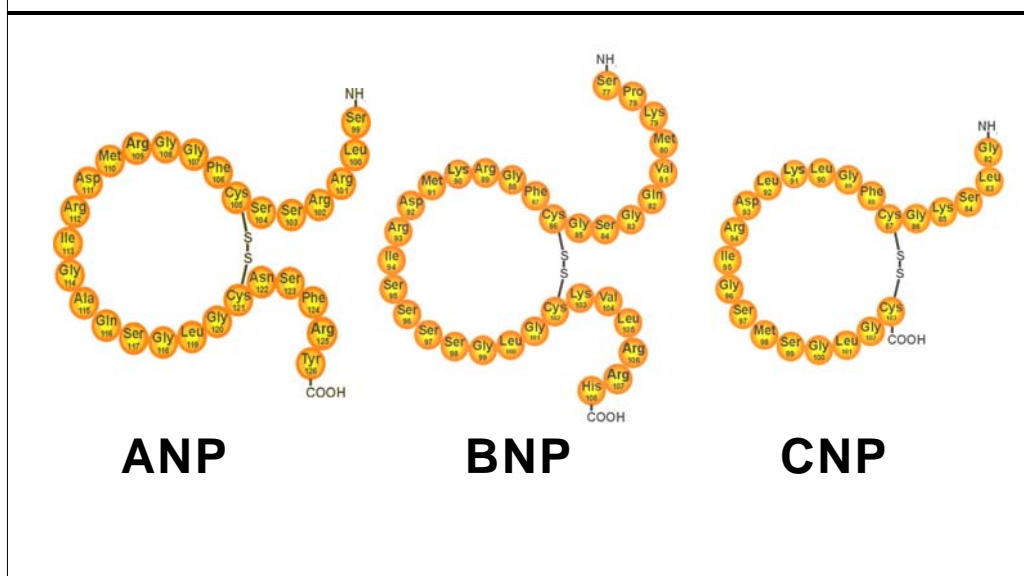


Figura 1. A família dos peptídeos natriuréticos (Copyright Biosite Diagnostics, 2001)

Davis e colaboradores,⁴ após medirem fator natriurético atrial e peptídeo natriurético tipo-B em 52 pacientes com dispnéia na sala de emergência, demonstraram que o peptídeo natriurético tipo-B plasmático à admissão indicou o diagnóstico correto com mais acurácia que a fração de ejeção do ventrículo esquerdo e o fator natriurético atrial. Dao e colaboradores⁵ mediram o peptídeo natriurético tipo-B em 250 pacientes que se apresentaram à sala de emergência com dispnéia como queixa principal e encontraram uma significativa discrepância entre os valores de peptídeo natriurético tipo-B em pacientes com e sem o diagnóstico de insuficiência cardíaca. Nesse estudo, peptídeo natriurético tipo-B, no valor de 80 pg/ml, foi altamente sensível e específico para o diagnóstico de insuficiência cardíaca. O valor preditivo negativo de um peptídeo natriurético tipo-B < 80 pg/ml foi de 98% para excluir insuficiência cardíaca (Figura 2).

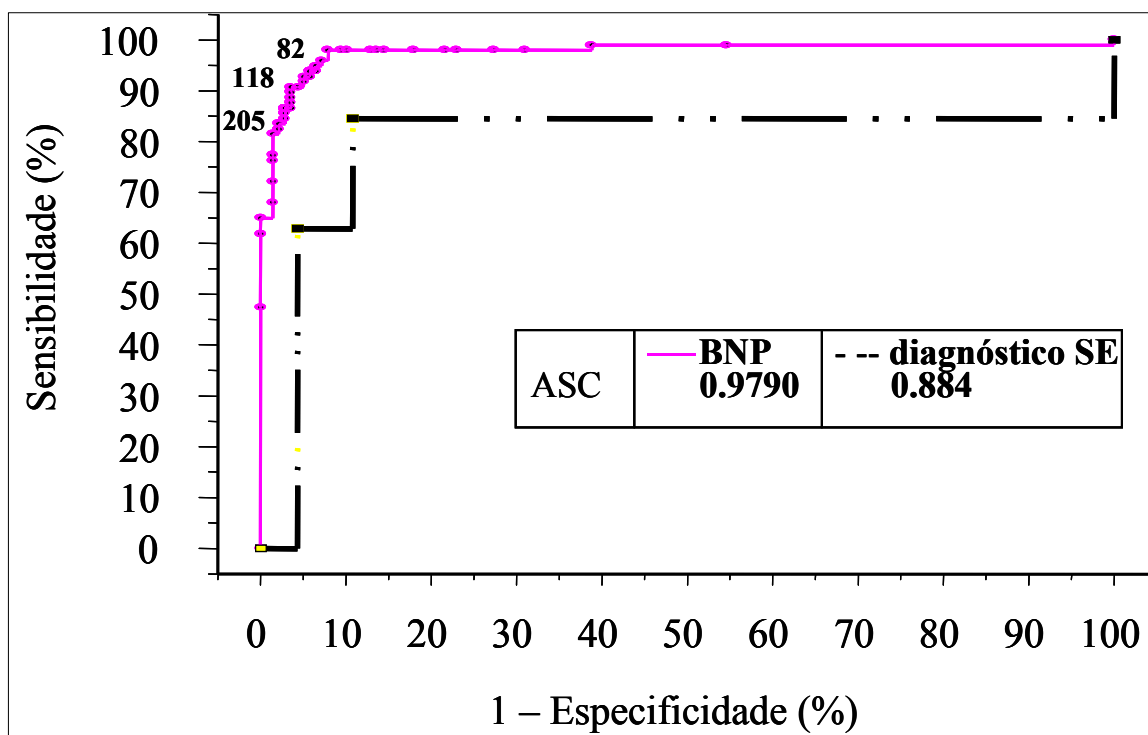


Figura 2. Curvas ROC (*receiver operating characteristic*) para o peptídeo natriurético tipo-B no diagnóstico clínico de insuficiência cardíaca na sala de emergência. (Adaptado de Dao e colaboradores⁵)

Mais recentemente, Harrison e colaboradores⁶ investigaram se o peptídeo natriurético tipo-B de pacientes que chegam à sala de emergência com dispnéia aguda, poderia ser um preditor de futuros eventos cardíacos. Esses autores relataram que um peptídeo natriurético tipo-B > 480 pg/ml teria sensibilidade de 68%, especificidade de 88% e acurácia diagnóstica de 85% em prever um desfecho de insuficiência cardíaca nos 6 meses subsequentes. Por outro lado, pacientes com peptídeo natriurético tipo-B < 230 pg/ml apresentavam, no mesmo período, excelente prognóstico, com incidência de insuficiência cardíaca de apenas 2.5%. Finalmente, os autores concluíram que, nessa população de pacientes com dispnéia aguda, os valores de peptídeo natriurético tipo-B poderiam ser preditivos de eventos cardíacos em 6 meses.

Um estudo multicêntrico prospectivo, examinou 1586 pacientes com dispnéia aguda para testar a capacidade do peptídeo natriurético tipo-B de diferenciar pacientes com insuficiência cardíaca de pacientes com outras causas de falta de ar. Os resultados finais demonstraram que o peptídeo natriurético tipo-B teve boa especificidade e alto valor preditivo negativo para excluir o diagnóstico de insuficiência cardíaca, com uma área sob a curva ROC (*receiver operating characteristic*) de 0.91. O estudo também confirmou a associação entre os níveis plasmáticos de peptídeo natriurético tipo-B e a severidade de insuficiência cardíaca, segundo a classificação funcional da *New York Heart Association* (NYHA). O mesmo estudo demonstrou que uma simples medida de peptídeo natriurético tipo-B era mais acurada para o diagnóstico de insuficiência cardíaca que os critérios de *Framingham* de insuficiência cardíaca e que a escala do Exame Nacional de Saúde e Nutrição nos Estados Unidos (*National Health and Nutrition Examination - NHANES*).⁷

Curvas ROC sugerem que um ponto de corte de peptídeo natriurético tipo-B em 100 pg/ml confere uma razoável habilidade de discernir pacientes com ou sem insuficiência cardíaca, com uma sensibilidade de 90%, uma especificidade de 76% e uma acurácia de 83%.⁷

Na arena de diagnóstico, como qualquer método novo, o peptídeo natriurético tipo-B está sujeito a análises de custo-efetividade. Um ensaio clínico randomizado aberto especialmente desenhado para análise de custo-efetividade, estudou 452 pacientes consecutivos com dispnéia na sala de emergência para uma abordagem com auxílio do BNP ou para uma abordagem convencional. O teste rápido de peptídeo natriurético tipo-B na sala de emergência associou-se com uma diminuição de 10% nas admissões hospitalares, uma redução no tempo médio de internação em 3 dias e uma economia média de \$1.800 dólares no custo médio do tratamento. Não houve

aumento do índice de readmissões subseqüentes. Este estudo é alvo de críticas metodológicas por seu delineamento aberto, no entanto trata-se da melhor evidência disponível no contexto de custo-efetividade do peptídeo natriurético tipo-B no manejo de dispnéia aguda na sala de emergência.⁸

Peptídeo natriurético tipo-B e o diagnóstico de disfunção diastólica

Estima-se que 40 a 50% dos pacientes com diagnóstico de insuficiência cardíaca têm função sistólica preservada, implicando em disfunção diastólica como o diagnóstico mais provável para essa condição. A prevalência de insuficiência cardíaca por disfunção diastólica aumenta com a idade, com uma incidência aproximada de 15 a 25% em pacientes com menos de 60 anos, 35 a 40% naqueles entre 60 e 70 anos e 50% nos acima de 70 anos.⁹ O diagnóstico de insuficiência cardíaca por disfunção diastólica geralmente não pode ser distinguido de disfunção sistólica apenas por meio de história e exame físico, radiografia de tórax e eletrocardiograma.¹⁰ Clinicamente, o diagnóstico de desempenho diastólico anormal é baseado em exclusões, como, por exemplo, ausência de disfunção sistólica em pacientes com insuficiência cardíaca.

Krishnaswamy e colaboradores¹¹ estudaram a utilidade do peptídeo natriurético tipo-B em diagnosticar disfunção diastólica, além da presença de disfunção sistólica. As medidas da fração de ejeção foram avaliadas em 400 pacientes. Em 147, a função ventricular foi considerada normal e os níveis de peptídeo natriurético tipo-B baixos, de 30 ± 36 pg/ml, enquanto naqueles com disfunção sistólica os níveis de peptídeo natriurético tipo-B foram de 416 ± 413 pg/ml. Pacientes com função sistólica preservada, mas com disfunção diastólica, tiveram valores de 391 ± 89 pg/ml ($p < 0.001$ comparados aos normais). A área sob a curva ROC para o peptídeo natriurético tipo-B detectar disfunção diastólica à ecocardiografia em

pacientes com insuficiência cardíaca e função sistólica normal foi de 0.958 e para detectar qualquer anormalidade ecocardiográfica de 0.95.¹¹ Outros autores têm também relatado níveis elevados de peptídeo natriurético tipo-B em presença de disfunção diastólica.^{12,13}

Mais recentemente, Lubien e cols.¹⁴ estudaram 294 pacientes encaminhados para avaliação da função ventricular pela ecocardiografia, a fim de diferenciar os vários padrões de enchimento ventricular esquerdo detectados pelas leituras de *Doppler* em indivíduos com função sistólica normal. Foram excluídos pacientes com disfunção sistólica. Pacientes diagnosticados com qualquer evidência de disfunção diastólica tiveram concentração de peptídeo natriurético tipo-B de 286 ± 31 pg/ml, enquanto aqueles com ventrículo esquerdo normal tiveram peptídeo natriurético tipo-B de 33 ± 3 pg/ml. Pacientes com padrão de enchimento tipo restritivo à ecocardiografia apresentaram os mais altos níveis de peptídeo natriurético tipo-B (408 ± 66 pg/ml) e os sintomáticos tiveram seus níveis mais altos que todos os padrões de enchimento diastólico (Figura 3). A área abaixo da curva ROC do peptídeo natriurético tipo-B para detectar qualquer disfunção diastólica em pacientes com função sistólica normal foi de 0,92 (IC 95% 0,87 a 0,95; $p < 0.001$). Esse foi o primeiro estudo a avaliar os diferentes padrões de enchimento ventricular esquerdo à ecocardiografia com *Doppler* e concluir que um teste rápido de peptídeo natriurético tipo-B pode detectar com confiabilidade a presença de anormalidades diastólicas.

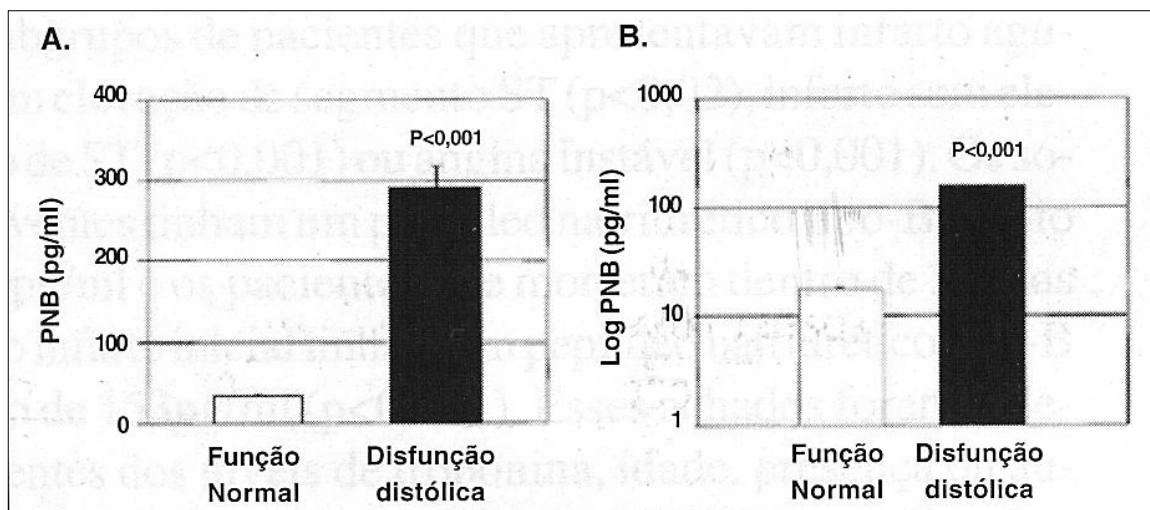


Figura 3. Níveis de peptídeo natriurético tipo-B em pacientes com função ventricular normal à ecocardiografia e com disfunção diastólica. Dados estão expressos como média \pm erro padrão (A) e média logarítmica (B). Ambos significativos com $p < 0.001$. (Adaptado de Lubien e colaboradores¹⁴).

Estes estudos concluíram, todavia, que os níveis de peptídeo natriurético tipo-B, isoladamente, não podem diferenciar entre disfunção sistólica e diastólica e que um peptídeo natriurético tipo-B normal, num contexto de função sistólica normal pode, provavelmente, descartar disfunção diastólica clinicamente significativa. De fato, para alguns pacientes, o achado de um peptídeo natriurético tipo-B normal pode dispensar a realização da ecocardiografia. Em pacientes com função sistólica normal e evidência clínica de insuficiência cardíaca, um nível elevado de peptídeo natriurético tipo-B pode substanciar o diagnóstico de disfunção diastólica.

Peptídeo natriurético tipo-B e monitorização hemodinâmica na insuficiência cardíaca

O exame físico tem demonstrado limitada confiabilidade para indicar o perfil hemodinâmico de pacientes com insuficiência cardíaca crônica.^{15,16} Um número de

publicações tem sugerido que a “vasodilatação otimizada”, com o objetivo de normalizar as pressões de enchimento ventricular esquerdo e a resistência vascular sistêmica em pacientes com insuficiência cardíaca e ventrículo dilatado, resultam em um melhor desfecho que o tratamento empírico.^{17,18} Stevenson e colaboradores¹⁷ demonstraram, há mais de uma década, que pacientes com insuficiência cardíaca severa em lista de espera para transplante e capazes de responder à terapia otimizada, tinham uma mortalidade, de 38%, em 1 ano, enquanto que os que não respondiam tinham uma mortalidade de 83% no mesmo período. Os benefícios da terapia otimizada com o auxílio do cateter de Swan Ganz residem na noção de que reduzir as pressões de enchimento ventricular para próximo do normal leva ao débito cardíaco ideal,¹⁷ o que pode ocorrer não somente pela redução da insuficiência mitral, comumente encontrada nesses pacientes, mas também por diminuir o consumo de oxigênio do miocárdio.

Entretanto, a abordagem da “vasodilatação otimizada” requer os cuidados de uma internação hospitalar em ambiente de tratamento intensivo e um procedimento invasivo para a inserção do cateter de Swan Ganz. Um teste não invasivo, que ofereça alta correlação com alterações da pressão de enchimento ventricular esquerdo durante o manejo da insuficiência cardíaca, seria de grande valia.

Concentrações plasmáticas de peptídeo natriurético tipo-B não apenas refletem pressão de enchimento ventricular,¹⁹ como também estão fortemente correlacionadas às mudanças da pressão capilar pulmonar durante a hospitalização ($r=0.73$, $p<0.05$).²⁰ Pacientes que falharam à terapia com vasodilatação otimizada puderam ser identificados por meio de medidas de peptídeo natriurético tipo-B e eram mais freqüentemente readmitidos.²⁰ Assim sendo, o peptídeo natriurético tipo-B pode ser um meio efetivo de melhorar o manejo intra-hospitalar de pacientes com insuficiência

cardíaca severa, bem como permitir a possibilidade de uma “terapia otimizada” ambulatorial, dispensando o auxílio invasivo do cateter de Swan Ganz.

Peptídeo natriurético tipo-B e fibrilação atrial

Fibrilação atrial é uma doença freqüente entre idosos e/ou pacientes com insuficiência cardíaca. É sabido que o peptídeo natriurético tipo-B é uma ferramenta não invasiva, seguramente correlacionada com pressão diastólica final do ventrículo esquerdo, sendo de fato um marcador de distensão miocárdica.²¹ Estudos têm demonstrado que fibrilação atrial é um determinante independente de aumento dos níveis de fator natriurético atrial.³ Embora o peptídeo natriurético tipo-B e, particularmente, o fator natriurético atrial, estejam supostamente elevados em pacientes com fibrilação atrial com ou sem disfunção ventricular, tem sido demonstrado que ambos os peptídeos tendem a diminuir após cardioversão elétrica bem sucedida.²² Outros autores têm demonstrado que, em pacientes com fibrilação atrial, o peptídeo natriurético tipo-B está aumentado e o miocárdio atrial considerado como fonte da sua produção.²³ Outra evidência da correlação entre arritmias envolvendo dissincronia atrioventricular e níveis de peptídeo natriurético tipo-B tem origem em um estudo que demonstrou níveis de peptídeo natriurético tipo-B mais elevados em pacientes com marcapasso em modo VVI do que aqueles em modos DDD ou AAI.²⁴ A duração da fibrilação atrial também pode ter importância em pacientes com insuficiência cardíaca avançada, quanto mais longa a fibrilação atrial menores os níveis de fator natriurético atrial.²⁵ Após a cardioversão atrial, o peptídeo natriurético tipo-B diminui gradualmente.²²

Peptídeo natriurético tipo-B e cardiopatia isquêmica

Um número significativo de estudos tem demonstrado que após infarto agudo do miocárdio, um elevado nível de peptídeo natriurético tipo-B está associado a infartos mais extensos,²⁶ maior chance de remodelamento ventricular,²⁷ menor fração de ejeção²⁸ e um maior risco de insuficiência cardíaca e morte.²⁹

Mais recentemente, o peptídeo natriurético tipo-B foi avaliado em todo o espectro das síndromes coronarianas agudas. Uma análise de subgrupos do estudo OPUS TIMI 16 revelou que níveis mais elevados de peptídeo natriurético tipo-B estavam associados com estenoses coronarianas > 50% e com testes de esforço positivo ($p < 0,001$).³⁰

De Lemos e colaboradores³¹ relataram que, num contexto de síndrome coronariana aguda, um nível inicial de peptídeo natriurético tipo-B esteve correlacionado com risco de morte, insuficiência cardíaca ou infarto do miocárdio em 30 dias e 10 meses. Essa associação persistiu significativa em subgrupos de pacientes que apresentavam infarto agudo com elevação de segmento ST ($p < 0,02$), infarto sem elevação de ST ($p < 0,001$), e angina instável ($p < 0,001$). Os sobreviventes tinham um peptídeo natriurético tipo-B médio de 80 pg/ml e os pacientes que morreram dentro de 30 dias após o infarto inicial tinham um peptídeo natriurético tipo-B médio de 153 pg/ml ($p < 0,001$). Esses achados foram independentes dos níveis de troponina, idade, presença ou ausência de insuficiência cardíaca, insuficiência renal ou alteração de segmento ST. Os autores concluíram que uma medida isolada de peptídeo natriurético tipo-B, obtida nos primeiros dias após o início de sintomas isquêmicos, teve poder preditivo para ser usado na estratificação de risco de pacientes em todo o espectro das síndromes coronarianas agudas.

Peptídeo natriurético tipo-B em procedimentos intervencionistas e síndromes coronarianas agudas.

Peptídeo natriurético tipo-B também pode ser testado no contexto das intervenções coronarianas percutâneas. Elevados níveis de peptídeo natriurético tipo-B foram encontrados durante e imediatamente após angioplastia por balão, retornando à linha de base logo após o procedimento.³² Hipoteticamente, os níveis de peptídeo natriurético tipo-B sobem em resposta ao aumento da pressão ventricular esquerda secundária à isquemia miocárdica transitória provocada pela angioplastia. A fim de confirmar esse suposto mecanismo, Tateishi e colaboradores³³ estudaram um grupo de pacientes submetidos a cinecoronariografia diagnóstica e compararam com outro grupo submetido a intervenções coronarianas. Embora nenhuma alteração hemodinâmica tenha sido observada, antes e depois do procedimento, o peptídeo natriurético tipo-B plasmático aumentou apenas no grupo dos pacientes submetidos à intervenção coronariana. Considerando esse resultado, o peptídeo natriurético tipo-B estaria possivelmente detectando mínimas alterações hemodinâmicas secundárias à isquemia induzida pelo balão que, na verdade, são indetectáveis pelas medidas hemodinâmicas convencionais. A medida da variação do peptídeo natriurético tipo-B durante angioplastia coronariana pode vir a ser um marcador bioquímico para indicar quanto do miocárdio isquêmico encontra-se em risco distalmente à lesão coronariana em questão.

Finalmente, de acordo com os resultados já mencionados, níveis séricos de peptídeo natriurético tipo-B foram definitivamente associados com risco aumentado de eventos cardíacos em 450 pacientes que apresentavam uma síndrome coronariana aguda. Em abordagem de estratificação de risco, baseada em múltiplos marcadores

para a síndrome coronariana aguda, o peptídeo natriurético tipo-B demonstrou adicionar informação prognóstica independentemente dos outros marcadores.³⁴

Peptídeo natriurético tipo-B e diabetes mellitus

É bem conhecido que pacientes diabéticos têm um risco aumentado de cardiopatia isquêmica e uma maior incidência de insuficiência cardíaca. Observa-se também, entre diabéticos, uma maior prevalência tanto de disfunção sistólica como diastólica do ventrículo esquerdo.³⁵ Essas anormalidades são freqüentemente assintomáticas, particularmente em pacientes diabéticos. No entanto, podem ser tratadas com terapêuticas de eficácia comprovada, como inibidores da enzima conversora de angiotensina³⁶ e antagonistas do receptor da angiotensina.³⁷

Apesar da ecocardiografia ser o primeiro exame para o diagnóstico de disfunção ventricular esquerda, ela possui limitações significativas nos pacientes diabéticos: não é prontamente disponível em clínicas para diabéticos, é usualmente reservada para pacientes sintomáticos, e é de alto custo como teste de rastreamento, especialmente em pacientes assintomáticos. Entretanto, a identificação de pacientes diabéticos com disfunção ventricular esquerda é extremamente importante. Para fins de testar a hipótese de que o peptídeo natriurético tipo-B serviria como teste de rastreamento em pacientes diabéticos para a identificação de disfunção ventricular, Maisel e cols.³⁵ estudaram 111 pacientes diabéticos encaminhados para ecocardiografia no Sistema de Saúde dos Veteranos de San Diego. Nos pacientes com função ventricular normal, o peptídeo natriurético tipo-B foi de 39 ± 8 pg/ml, significativamente inferior aos pacientes com disfunção ventricular esquerda nos quais o peptídeo natriurético tipo-B foi de 379 ± 138 pg/ml, ou em pacientes com disfunção diastólica, onde foi de 479 ± 106 pg/ml. Pacientes com disfunção sistólica

e diastólica apresentaram níveis de peptídeo natriurético tipo-B de 958 ± 169 pg/ml. A área sob a curva ROC demonstrando a sensibilidade e especificidade do peptídeo natriurético tipo-B contra o diagnóstico ecocardiográfico foi de 0,953, concluindo que um teste rápido e simples, como o peptídeo natriurético tipo-B, pode ser empregado para rastrear de maneira confiável a presença ou ausência de disfunção ventricular em pacientes diabéticos, especialmente para detectar disfunção ventricular precoce em pacientes assintomáticos.

Peptídeo natriurético tipo-B recombinante no tratamento da insuficiência cardíaca

O peptídeo natriurético tipo-B tornou-se um exemplo de pesquisa que evoluiu da bancada até a beira do leito. Colucci e cols.³⁸ conduziram um ensaio-clínico randomizado para investigar o uso clínico de infusão intravenosa de nesiritide, um peptídeo natriurético tipo-B recombinante, em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada. Estes demonstraram que o nesiritide é hemodinamicamente benéfico e melhora significativamente os sintomas de insuficiência cardíaca quando comparado ao placebo. No entanto, quando comparado ao tratamento convencional (com um agente vasoativo comumente empregado, como a dobutamina, milrinona, nitroglicerina ou nitroprussiato de sódio), nenhuma diferença significativa nos sintomas foi encontrada entre os grupos. Os autores concluíram que nesiritide é uma alternativa segura e uma importante associação ao tratamento inicial dos pacientes com insuficiência cardíaca descompensada.

Conclusão

O peptídeo natriurético tipo-B é um neurohormônio sintetizado no miocárdio atrial e ventricular e um indicador de pressões intra-cardíacas aumentadas. Pode estar aumentado devido a uma variedade de doenças cardíacas estruturais, como insuficiência cardíaca, disfunção sistólica ou diastólica, fibrilação atrial, isquemia aguda ou anormalidade valvular significativa. Neste sentido, o valor do peptídeo natriurético tipo-B reside no seu elevado valor preditivo negativo ($\approx 96\%$). No entanto, o peptídeo natriurético tipo-B vem de fato se tornando: um teste de rastreamento para solicitações de ecocardiografia, independentemente da razão para a solicitação desta; uma ferramenta útil e confiável no diagnóstico de causa de dispnéia na sala de emergência e na avaliação da severidade da insuficiência cardíaca; um potencial marcador para monitorização hemodinâmica em pacientes com insuficiência cardíaca severa e um marcador prognóstico em pacientes que sofreram um infarto agudo do miocárdio.

Muitas outras aplicações estão ainda sob investigação e alguns autores ousam comparar a utilidade do peptídeo natriurético tipo-B para doenças cardiovasculares ao papel da creatinina para pacientes com doença renal. O peptídeo natriurético tipo-B intravenoso, como uma intervenção terapêutica, demonstrou-se tão efetivo quanto outras terapias convencionais.

Referências

1. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci* 1981; 28:89-94.
2. Wilkins MR, Redondo J, Brown LA. The natriuretic-peptide family. *Lancet* 1997; 349:1307-1310.
3. Rossi A, Enriquez S, Burnett JC, Lerman A, Abel MD, Seward JB. Natriuretic peptide levels in atrial fibrillation: a prospective hormonal and Doppler-echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1256-1262.
4. Davis M, Espiner E, Richards G, Billings J, Town I, Neill A, et al. Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnoea. *Lancet* 1994; 343:440-444.
5. Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Harrison A, Amirnovin R, Lenert L, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:379-385.
6. Harrison A, Morrison LK, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Dao Q, et al. B-type natriuretic peptide predicts future cardiac events in patients presenting to the emergency department with dyspnea. *Ann Emerg Med* 2002; 39:131-138.
7. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid Measurement of B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Diagnosis of Heart Failure. *N Engl J Med* 2002; 347:161-167.

8. Mueller C, Scholer A, Laule 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; 350:647-654.
9. Wong WF, Gold S, Fukuyama O, Blanchette PL. Diastolic dysfunction in elderly patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1989; 63:1526-1528.
10. Bonow RO, Udelson JE. Left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure. Mechanisms and management. *Ann Intern Med* 1992; 117:502-510.
11. Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, Wanner E, et al. Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Am J Med* 2001; 111:274-279.
12. Lang CC, Prasad N, McAlpine HM, MacLeod C, Lipworth BJ, MacDonald TM, et al. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with isolated diastolic dysfunction. *Am Heart J* 1994; 127:1635-1636.
13. Yamamoto K, Burnett JC, Jougasaki M, Nishimura RA, Bailey KR, Saito Y, et al. Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1996; 28:988-994.
14. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, et al. Utility of B-Natriuretic Peptide in Detecting Diastolic Dysfunction: Comparison With Doppler Velocity Recordings. *Circulation* 2002; 105:595-601.
15. Rohde LE, Beck da Silva L, Goldraich L, Grazziotin T, Palombini DV, Polanczyk CA, et al. Reliability and Prognostic Value of Traditional Signs and

Symptoms in Outpatients with Congestive Heart Failure. *Can J Cardiol* 2004;
in press

16. Stevenson LW, Perloff JK. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA* 1989; 261:884-888.
17. Stevenson LW, Tillisch JH, Hamilton M, Luu M, Chelimsky-Fallick C, Moriguchi J, et al. Importance of hemodynamic response to therapy in predicting survival with ejection fraction less than or equal to 20% secondary to ischemic or nonischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1990; 66:1348-1354.
18. Stevenson LW. Tailored therapy to hemodynamic goals for advanced heart failure. *Eur J Heart Fail* 1999; 1:251-257.
19. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Maeda Y, Fukai D, et al. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1997; 96:509-516.
20. Kazanegra R, Van Cheng BS, Garcia A, Krishnaswamy P, Gardetto N, Clopton P, et al. A rapid test for B-type natriuretic peptide correlates with falling wedge pressures in patients treated for decompensated heart failure: a pilot study. *J Card Fail* 2001; 7:21-29.
21. Maeda K, Takayoshi T, Wada A. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1998; 135:825-832.

22. Ohta Y, Shimada T, Yoshitomi H, Inoue SI, Murakami Y, Shimizu H, et al. Drop in plasma brain natriuretic peptide levels after successful direct current cardioversion in chronic atrial fibrillation. *Can J Cardiol* 2001; 17:415-420.
23. Inoue SI, Murakami Y, Sano K, Katoh H, Shimada T. Atrium as a source of brain natriuretic polypeptide in patients with atrial fibrillation. *J Card Fail* 2000; 6:92-96.
24. Horie H, Tsutamoto T, Ishimoto N. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker for atrioventricular sequence in patients with pacemakers. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999; 22:282-290.
25. Van Den Berg MP, Tjeerdsma G, Jan de Kam P, Boomsma F, Crijs HJ, van Veldhuisen DJ. Longstanding atrial fibrillation causes depletion of atrial natriuretic peptide in patients with advanced congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002; 4:255-262.
26. Arakawa N, Nakamura M, Aoki H, Hiramori K. Relationship between plasma level of brain natriuretic peptide and myocardial infarct size. *Cardiology* 1994; 85:334-340.
27. Nagaya N, Nishikimi T, Goto Y, Miyao Y, Kobayashi Y, Morii I, et al. Plasma brain natriuretic peptide is a biochemical marker for the prediction of progressive ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1998; 135:21-28.
28. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Ikram H, Espiner EA, Turner JG, et al. Neuroendocrine prediction of left ventricular function and heart failure after acute myocardial infarction. The Christchurch Cardioendocrine Research Group. *Heart* 1999; 81:114-120.

29. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Frampton C, Espiner EA, Turner JG, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97:1921-1929.
30. Cannon CP, McCabe CH, Wilcox RG, Langer A, Caspi A, Berink P, et al. Oral glycoprotein IIb/IIIa inhibition with orbofiban in patients with unstable coronary syndromes (OPUS-TIMI 16) trial. *Circulation* 2000; 102:149-156.
31. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, et al. The Prognostic Value of B-Type Natriuretic Peptide in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345:1014-1021.
32. Kyriakides ZS, Markianos M, Michalis L, Antoniadis A, Nikolaou NI, Kremastinos DT. Brain natriuretic peptide increases acutely and much more prominently than atrial natriuretic peptide during coronary angioplasty. *Clin Cardiol* 2000; 23:285-288.
33. Tateishi J, Masutani M, Ohyanagi M, Iwasaki T. Transient increase in plasma brain (B-type) natriuretic peptide after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin Cardiol* 2000; 23:776-780.
34. Sabatine MS, Morrow DA, de L, Gibson CM, Murphy SA, Rifai N, et al. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. *Circulation* 2002; 105:1760-1763.
35. Annonu AK, Fattah AA, Mokhtar MS, Ghareeb S, Elhendy A. Left ventricular systolic and diastolic functional abnormalities in asymptomatic patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14:885-891.

36. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327:685-691.
37. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362:777-781.
38. Colucci WS, Elkayam U, Horton DP, Abraham WT, Bourge RC, Johnson AD, et al. Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure. Nesiritide Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343:246-253.

ARTIGO ORIGINAL I:

Peptídeo Natriurético Tipo-B como Guia na Titulação de Dose de Beta-
Bloqueador em Pacientes com Insuficiência Cardíaca

(Versão em Português)

Peptídeo Natriurético Tipo-B como Guia na Titulação de Dose de Beta-Bloqueador em Pacientes com Insuficiência Cardíaca

Luís Beck-da-Silva¹, Adolfo de Bold², Ross A Davies¹, Margaret Fraser¹, Kathryn Williams¹, Christine Struthers¹, Haissam Haddad¹

1. Divisão de Cardiologia, Instituto do Coração da Universidade de Ottawa, Ottawa, ON, Canadá;

2. Departamento de Patologia e Medicina Laboratorial, Instituto do Coração da Universidade de Ottawa, Ottawa, ON, Canadá.

Título Abreviado: BNP e uso de β -bloqueador na Insuficiência Cardíaca

Conflito de Interesse: nada a declarar.

Endereço para correspondência:
Haissam Haddad MD FACC FRCPC
University of Ottawa Heart Institute
40 Ruskin St., Suite H147
Ottawa, ON K1Y4W7
Canada
Phone: 613 761 5165
FAX: 613 761 4877
E-mail: hhaddad@ottawaheart.ca

RESUMO

Base teórica: Peptídeo Natriurético tipo-B (BNP) é um hormônio cardíaco usado como ferramenta não-invasiva no diagnóstico e monitorização de insuficiência cardíaca (IC). β - bloqueadores têm benefício clínico dependente de dose em pacientes com IC, bem como efeito direto nos níveis séricos de BNP. O objetivo deste estudo é comparar a eficácia de uma abordagem guiada por BNP com uma abordagem convencional na fase de titulação de doses de β -bloqueadores em IC.

Métodos: 41 pacientes com IC crônica que não usavam β -bloqueadores foram randomizados em um ensaio clínico prospectivo. β -bloqueador foi iniciado em todos os pacientes. BNP foi medido mensalmente. O grupo Clínico teve sua dose de β -bloqueador aumentada de acordo com sinais e sintomas e o grupo BNP teve sua dose de β -bloqueador ajustada de acordo com níveis séricos de BNP. O desfecho primário foi dose média de β -bloqueador atingida em 4 meses. Níveis de BNP, fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), escore de congestão, qualidade de vida, e hospitalizações foram coletadas em todos os pacientes.

Resultados: Não houve diferença estatisticamente significativa na dose de bisoprolol ao final de 4 meses entre o grupo Clínico e grupo BNP ($5,9\pm 4,3\text{mg}$ vs. $4,4\pm 3,4\text{mg}$, $p=0,22$ respectivamente). FEVE aumentou significativamente em ambos os grupos em 7,3% (95%CI 4,1–10,4%, $p<0,0001$).

Conclusão: Uso de BNP como guia para a titulação de doses de β -bloqueador é factível e seguro em pacientes ambulatoriais com IC e foi tão eficaz quanto a avaliação clínica realizada em clínica especializada de IC.

Palavras-chave: BNP, exame clínico, β -bloqueador, insuficiência cardíaca, bisoprolol

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca é uma doença epidêmica, de âmbito mundial, de prevalência crescente e que resulta em incapacidade física e morte. Constitui-se na principal causa de hospitalização em pacientes maiores de 65 anos. Aproximadamente 10% das pessoas acima de 65 anos de idade têm insuficiência cardíaca.(1)

Ensaio clínicos multicêntricos têm demonstrado redução de morbidade e mortalidade em insuficiência cardíaca com o uso de β -bloqueadores.(2-5) O mecanismo primário dos bloqueadores β -adrenérgicos é a inibição dos efeitos deletérios causados pelo aumento de estímulo do sistema nervoso simpático que contribui para a progressão da doença.

As concentrações plasmáticas do peptídeo natriurético tipo-B (BNP) não apenas refletem pressões de enchimento ventricular esquerdo(6) como também estão correlacionadas às mudanças da pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) ocorridas durante internação hospitalar de pacientes com insuficiência cardíaca ($r=0,73$, $p<0.05$). (7) Pacientes que falharam em responder à *terapia otimizada* de insuficiência cardíaca puderam ser identificados por níveis de BNP e estes pacientes foram mais freqüentemente readmitidos.(7) Este conhecimento acumulado sugere que um tratamento guiado por BNP(8) poderia tornar possível a realização de *terapia otimizada* da insuficiência cardíaca em nível ambulatorial.

A utilidade de níveis séricos de BNP como um guia para a titulação de doses de β -bloqueadores no tratamento contemporâneo da insuficiência cardíaca ainda não foi estudado. O objetivo deste trabalho é comparar a eficácia de uma abordagem terapêutica guiada pelo BNP com a eficácia da abordagem

convencional na titulação da dose de β -bloqueador em uma população de pacientes com insuficiência cardíaca.

MÉTODOS

Pacientes. Este é um ensaio clínico randomizado comparando uma abordagem terapêutica de titulação de β -bloqueador guiada por níveis séricos de BNP com a abordagem terapêutica convencional, guiada por sinais e sintomas. Pacientes elegíveis foram selecionados da Clínica de Insuficiência Cardíaca do Instituto do Coração da Universidade de Ottawa, ON Canadá, de julho de 2002 a fevereiro de 2003. Pacientes com diagnóstico de insuficiência cardíaca que não estivessem ainda em uso de β -bloqueadores e que preenchessem os critérios a seguir, foram incluídos no estudo: insuficiência cardíaca sintomática (classe II a IV da NYHA) por pelo menos 3 meses ou admissão prévia por insuficiência cardíaca, fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) avaliada por ventriculografia radioisotópica de 40% ou menos, idade superior a 18 anos, tratamento com inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou antagonistas do receptor da angiotensina II (ARA2) mais diurético e digoxina. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição e um consentimento informado por escrito foi obtido de cada participante.

Pacientes eram excluídos se apresentassem quaisquer das seguintes condições: infarto do miocárdio ou angina instável nas 4 semanas prévias, doença valvular estenótica severa, disfunção hepática ou renal (transaminase sérica superior a 3 vezes o nível normal ou creatinina sérica superior a 200 mmol/l) ou uma contra-indicação a β -bloqueador (asma, bloqueio atrioventricular maior que de primeiro grau ou frequência cardíaca abaixo de 60 bpm à randomização).

Protocolo do estudo. Os pacientes eram reavaliados mensalmente por 4 meses através de nova avaliação clínica e dosagem do nível sérico de BNP. Após a obtenção do consentimento, os pacientes eram randomicamente alocados para um dos grupos do estudo. Todos os pacientes com exceção de um, receberam bisoprolol (Monacor, Biovail Pharmaceuticals). Um paciente recebeu metoprolol e foi incluído na análise assumindo-se doses equípolentes de bisoprolol.

No grupo Clínico, a dose de β -bloqueador era aumentada de acordo com o exame clínico do paciente realizado pelo médico assistente. Se não houvesse deterioração clínica (piora da dispnéia ou tontura, sinais de congestão pulmonar, sibilos ou bradicardia severa), a dose de bisoprolol era aumentada em um degrau. Se o paciente apresentasse sinais ou sintomas de piora que fossem considerados secundários ao β -bloqueador, a dose era diminuída em um degrau ou suspensa.

No grupo BNP, a dose de bisoprolol era alterada de acordo com as concentrações séricas de BNP com o objetivo de alcançar a dose alvo de 10mg/dia em uma tomada diária. Se, na visita de seguimento do paciente, o BNP sérico se encontrasse mais de 10% abaixo do que o medido na visita anterior, a dose de bisoprolol era aumentada um degrau. Se o nível sérico de BNP se encontrasse mais que 10% acima do nível medido na visita anterior, então a dose de bisoprolol não era aumentada. Se o BNP sérico se encontrasse dentro dos limites de 10% de variação do nível prévio, o BNP era considerado inalterado, e o exame clínico era considerado como fator primário na tomada de decisão. Se o status clínico do paciente e o nível sérico de BNP fossem discrepantes, o médico assistente era estimulado a considerar o nível de BNP como fator primário na tomada de decisão sobre a dose do bisoprolol.

Avaliação clínica e medida de BNP. Os pacientes foram examinados em sala silenciosa, em cama com cabeceira reclinável até 45°. Todos os pacientes foram examinados por um membro da equipe de insuficiência cardíaca do Instituto do Coração da Universidade de Ottawa, ON, Canadá. Foram observados e categorizados os seguintes aspectos: crepitações pulmonares, terceira bulha, turgência jugular, edema periférico, história de ortopnéia, pressão arterial, frequência cardíaca, refluxo hepato-jugular e classe funcional da NYHA. O sintoma de ortopnéia foi avaliado durante a semana precedente à consulta do paciente e graduada de 0 a 4, sendo 0 indicativo da necessidade de um travesseiro ou menos, e 4 indicando ter passado pelo menos uma noite dormindo sentado. A presença de crepitações pulmonares foi graduada de 0 a 4, de acordo com classificação previamente publicada.(9) A pressão venosa central foi graduada como 0 se não houvesse turgência jugular visível acima das clavículas, tanto na jugular interna como externa, e 4 se o nível da turgência jugular fosse visível próximo ao lobo da orelha com o paciente reclinado a 45°. O refluxo hepato-jugular foi avaliado durante respiração normal ao aplicar pressão continuada por 1 minuto sobre o hipocôndrio direito enquanto observava-se o nível de turgência das veias jugulares. Edema periférico foi também graduado de 0 a 4, de acordo com a profundidade à compressão do tornozelo. A presença ou ausência de terceira bulha foi pesquisada aplicando-se a campânula do estetoscópio sobre o ápex do ventrículo esquerdo. Finalmente, um escore clínico de congestão foi calculado somando-se os valores obtidos na avaliação clínica de sinais e sintomas de insuficiência cardíaca (ortopnéia 0-4, crepitação pulmonar 0-4, elevação da pressão venosa central 0-4, edema periférico 0-4 e terceira bulha 0-1).(10) Tal

escore varia de 0 a 17 pontos e foi correlacionado com os níveis de BNP a cada visita do estudo.

Todos os pacientes foram instruídos a telefonar para a enfermeira da equipe de insuficiência cardíaca se observassem qualquer efeito adverso relacionado ao estudo antes de considerar a suspensão do β -bloqueador. Furosemide era administrado conforme necessário e a mudança de dose era registrada. Outras medicações que não β -bloqueadores (IECA e ARA2) mantiveram-se inalteradas.

Um dispositivo portátil capaz de medir BNP em sangue total por método de imunofluorescência (Triage®, Biosite, San Diego, CA, EUA) foi utilizado para analisar todas as amostras. As características de precisão analítica, sensibilidade e estabilidade do sistema Triage®, Biosite foram descritas previamente.⁽¹¹⁾ Pacientes do grupo Clínico também tiveram amostras de sangue coletadas e medida de BNP realizada por um investigador cego. A equipe que atendia os pacientes permaneceu cega aos resultados de BNP dos pacientes do grupo Clínico até o término do estudo.

Ajuste de dose de β -bloqueador. Bisoprolol foi iniciado na dose de 1,25 mg/dia com o objetivo de atingir dose de 10 mg/dia. O incremento de dose de β -bloqueador era realizado no grupo Clínico se o paciente não apresentasse sinais de deterioração. Sinais clínicos e sintomas considerados para indicar deterioração foram: piora da classe funcional, frequência cardíaca menor que 55 bpm, pressão arterial sistólica abaixo de 80 mmHg ou aumento de congestão (aumento da pressão venosa jugular e/ou mais crepitações pulmonares) em relação à visita prévia conforme indicado pelo formulário de exame clínico. O incremento de dose de β -bloqueador no grupo BNP era baseado primariamente no nível de BNP

sérico. As mesmas limitações para o aumento da dose de β -bloqueador descritas para o grupo Clínico aplicavam-se para o grupo BNP. Se o nível sérico de BNP diminuísse e a avaliação clínica estivesse igual ou melhor, então a dose de β -bloqueador era aumentada em 1 degrau. Se o paciente apresentasse sinais de deterioração clínica como definido acima e o nível de BNP sérico estivesse aumentado, então a dose de β -bloqueador não era aumentada. Entretanto, se o paciente apresentasse leves sinais de congestão como edema periférico e o nível de BNP fosse mais de 10% menor que o prévio, então a dose de β -bloqueador era aumentada. Em cada visita, o paciente enquadrava-se em uma das seguintes situações:

Situação 1: Clinicamente melhor. BNP diminuído. β -bloqueador aumentado 1 degrau;

Situação 2: Clinicamente igual ou discretamente pior. BNP diminuído. β -bloqueador aumentado 1 degrau;

Situação 3: Clinicamente igual ou melhor. BNP aumentado. β -bloqueador mantido inalterado;

Situação 4: Clinicamente pior. BNP aumentado. β -bloqueador diminuído 1 degrau ou suspenso.

Além dos dados categorizados do exame físico e dos níveis seriados de BNP, todos os pacientes tiveram os seguintes dados coletados: dose de β -bloqueador prescrita, fração de ejeção inicial e após o término do estudo por ventriculografia radioisotópica com equilíbrio planar, qualidade de vida avaliada pelo questionário de Minnesota na primeira e na última visita, e hospitalização por qualquer causa.

Análise estatística

Para comparar as diferenças entre médias de variáveis contínuas entre dois grupos relacionados, foi utilizado teste *t* de Student pareado. O teste de Wilcoxon foi utilizado para comparar classes de duas amostras relacionadas. O teste de qui-quadrado foi utilizado para análise da associação entre variáveis categóricas. O coeficiente de correlação de Pearson (*r*) foi utilizado para explorar correlações entre os níveis de BNP e escore clínico de congestão. A relação entre mudanças na fração de ejeção do ventrículo esquerdo e BNP foi determinada por análise de regressão linear. Um valor de *p* bi-caudal de 0,05 foi considerado estatisticamente significativo. Todas as variáveis contínuas foram expressas na forma de média \pm desvio padrão. Todos os dados coletados foram tabulados no programa Microsoft Excel. As análises foram realizadas com programa estatístico SAS para Windows (versão 8.02; SAS Institute Inc., Cary, NC, EUA).

Cálculo do tamanho da amostra

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado considerando a dose média de β -bloqueador como desfecho primário. Devido ao fato de haver dados insuficientes na literatura de bisoprolol para calcular o tamanho da amostra, esta foi calculada com base em um estudo de tamanho similar realizado com carvedilol.(12) Neste estudo, a dose média de carvedilol alcançada foi de $32,1 \pm 11,7$ mg/dia em um período de 8 semanas. A dose alvo de carvedilol em grandes ensaios clínicos é de 50 mg/dia, o que é equivalente a 10mg/dia de bisoprolol. Considerou-se uma diferença de dose clinicamente relevante 13 mg/dia de carvedilol (equivalente a 2,6 mg/dia de bisoprolol) para pacientes com insuficiência cardíaca classe II–III com base em dados comparativos da eficácia de diferentes doses de β -bloqueador.(13) Uma nova abordagem na titulação de dose de β -bloqueadores deveria ser capaz elevar a dose

média para 45,1mg/dia de carvedilol (equivalente a 9 mg/dia de bisoprolol). Estimando-se um poder de 80% para detectar uma diferença da dose de β -bloqueador entre os grupos da ordem de 13 mg/dia de carvedilol (2,6 mg/dia de bisoprolol) e nível de significância alfa de 0,05 em teste *t* para amostras independentes bi-caudal, eram necessários 14 pacientes por grupo.

RESULTADOS

Características clínicas. Quarenta e um pacientes foram alocados e 38 completaram o tempo de seguimento do estudo. A etiologia da insuficiência cardíaca era cardiopatia isquêmica em 17 e miocardiopatia dilatada em 24 pacientes. As características clínicas dos pacientes estão expressas na Tabela 1. Com exceção de bisoprolol, a única outra medicação que sofreu ajuste de dose durante o estudo foi furosemide. A dose de furosemide foi igualmente aumentada em ambos os grupos em 20 mg (IC 5,5 a 34,5 mg, $p=0,008$) quando comparado à linha de base.

Tabela 1. Características dos pacientes.

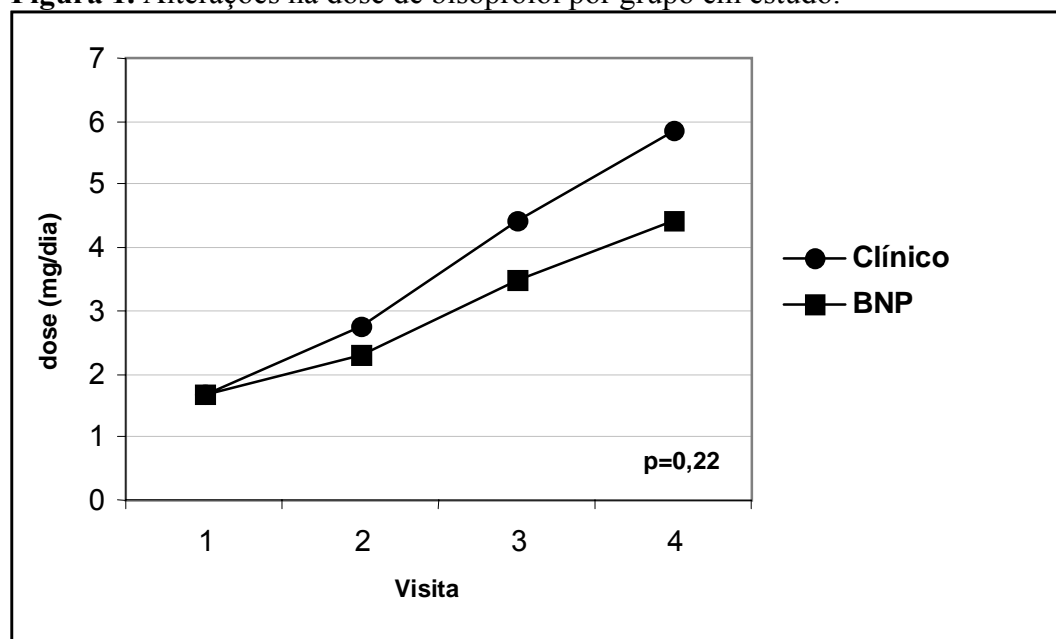
| Característica | Grupo BNP (n=21) | Grupo Clínico (n=20) | <i>p</i> |
|----------------------------|---------------------|-------------------------|----------|
| Idade (anos)* | 64.5 ± 15.2 | 65.6 ± 13.5 | 0.82 |
| Homens, n (%) | 7 (33.3) | 7 (35) | 0.91 |
| Etiologia isquêmica, n (%) | 7 (33.3) | 10 (50) | 0.28 |
| Diabetes, n (%) | 5 (24) | 5 (25) | 0.93 |
| FEVE (%)* | 23.8 ± 8.8 | 20.9 ± 9.2 | 0.32 |
| Classe da NYHA* | 2.6 ± 0.7 | 2.4 ± 0.6 | 0.40 |
| Qualidade de vida* | 41 ± 24 | 43 ± 27 | 0.86 |
| Uso de IECA ou ARA2, n (%) | 21 (100) | 20 (100) | 1.0 |
| BNP basal (pg/ml)* | 502 ± 411 | 702 ± 410 | 0.13 |

* Valores estão expressos em média ± desvio padrão.

FEVE, fração de ejeção de ventrículo esquerdo; NYHA, *New York Heart Association*; IECA, inibidores da enzima de conversão da angiotensina; ARA2, antagonistas do receptor da angiotensina II; BNP, peptídeo natriurético tipo-B.

Dose de β -bloqueador. As doses de β -bloqueador foram aumentadas com sucesso em ambos os grupos. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos na dose de bisoprolol ao final de 4 meses (5.9 ± 4.3 mg no grupo Clínico vs. 4.4 ± 3.4 mg no grupo BNP, $p = 0.22$ por análise de medidas repetidas ANOVA) (Figura 1). Ao final do estudo, 45% dos pacientes no grupo clínico e 19% dos pacientes no grupo BNP encontrava-se em dose alvo de bisoprolol definida em 10mg/dia ($p=0,1$; Teste Exato de Fischer).

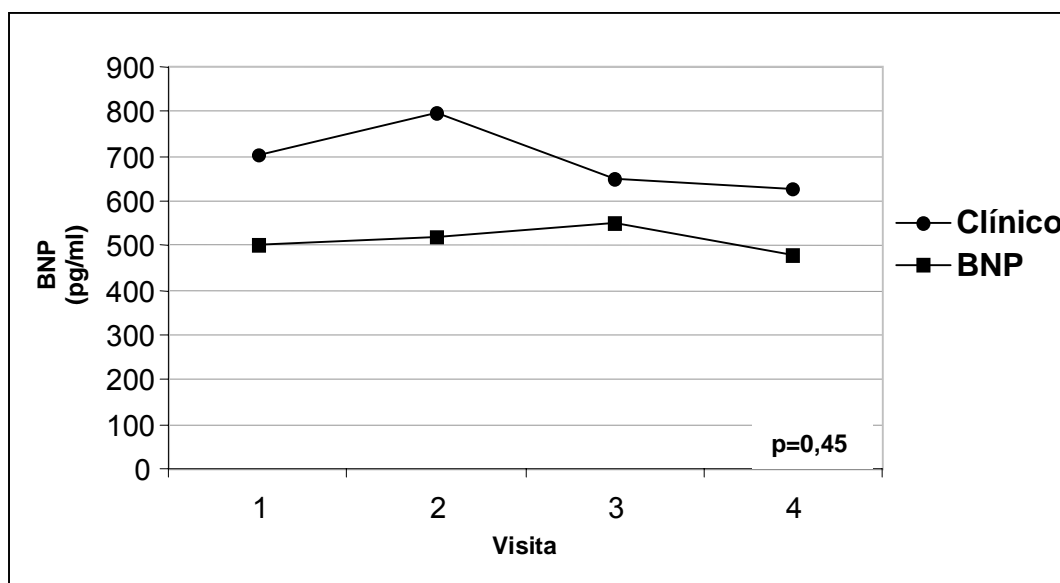
Figura 1. Alterações na dose de bisoprolol por grupo em estudo.*



* por análise de medidas repetidas ANOVA.

Níveis de BNP. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos do estudo em relação a mudanças do BNP no decorrer do tempo e com doses crescentes de bisoprolol ($p = 0,45$). Houve uma tendência a aumento dos níveis de BNP na visita 2, em ambos os grupos, um mês após início de bisoprolol ($+65 \pm 212$ pg/ml, $p = 0,065$; Figura 2). Quando considerados todos os pacientes no início do estudo, houve uma correlação inversa significativa entre BNP e a fração de ejeção de ventrículo esquerdo. ($r = -0,48$; $p = 0,001$).

Figura 2. Variação dos níveis médios de BNP em pacientes com insuficiência cardíaca após o início de bisoprolol.



* por análise de medidas repetidas ANOVA.

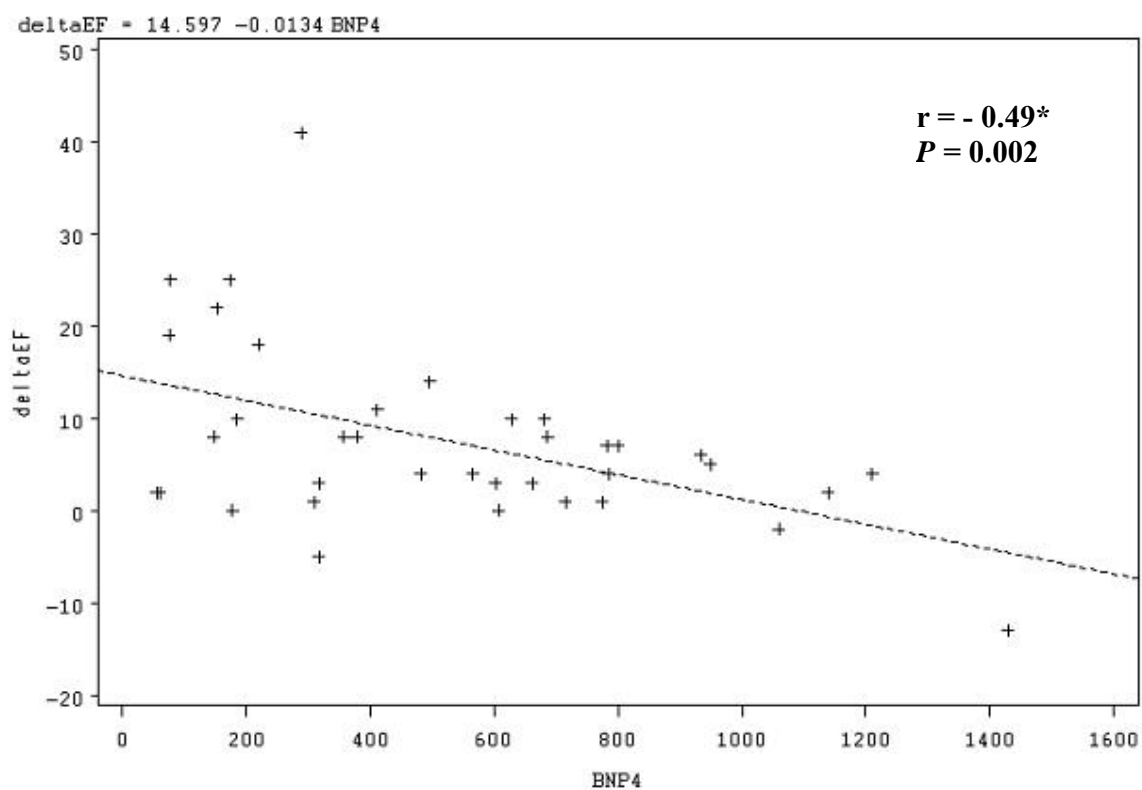
Correlação entre BNP e escore clínico de congestão. Um mês após o início do uso de bisoprolol, houve um aumento nos sinais clínicos de congestão que foi correlacionado com os níveis de BNP. A correlação entre níveis de BNP e escore clínico de congestão na visita 2 foi $r = 0,49$, $p = 0,002$. Os coeficientes de correlação entre BNP e escore clínico de congestão em cada visita do estudo estão expressas na Tabela 2.

Tabela 2. Coeficientes de Correlação de Pearson entre BNP e escore clínico de congestão em cada visita do estudo.

| BNP vs Escore Clínico | r | p |
|-----------------------|------|-------|
| Visita 1 | 0.31 | 0.05 |
| Visita 2 | 0.49 | 0.002 |
| Visita 3 | 0.33 | 0.04 |
| Visita 4 | 0.32 | 0.05 |

Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo. A fração de ejeção de ventrículo esquerdo aumentou significativamente em ambos os grupos. A fração de ejeção de ventrículo esquerdo aumentou em $8,1 \pm 10,7\%$ no grupo Clínico e em $6,5 \pm 8,7\%$ no grupo BNP ($p = 0,40$). A melhora na fração de ejeção de ventrículo esquerdo entre todos os pacientes foi de $7,3\%$ (CI $4,1 - 10,4\%$, $p = <0,0001$). O aumento da fração de ejeção do ventrículo esquerdo durante o estudo correlacionou-se com os níveis de BNP encontrados ao fim do estudo ($r = -0,49$, $p = 0,002$, Figura 3).

Figura 3. Relação entre níveis de BNP na quarta visita e alterações na fração de ejeção do ventrículo esquerdo durante 4 meses de tratamento com bisoprolol.



* r = coeficiente de correlação; BNP4, nível de BNP na quarta visita; equação de regressão: $y = 14,597 - 0.0134 x$.

Qualidade de vida. Considerando-se todos os pacientes estudados, houve uma melhora estatisticamente significativa da qualidade de vida conforme avaliado pelo Questionário de Minnesota de 10 ± 21 pontos ($p=0,01$) após 4 meses de tratamento com bisoprolol. O grupo BNP teve uma melhora intra-grupo estatisticamente significativa nos escores de qualidade de vida (-11 ; 95%CI $1 - 22$; $p = 0,034$). O grupo Clínico teve uma melhora intra-grupo na qualidade de vida sem atingir significância estatisticamente significativa. Embora tenha havido uma

tendência a melhor qualidade de vida no grupo BNP, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

A capacidade funcional da NYHA manteve-se inalterada no grupo Clínico ($2,4 \pm 0,6$ a $2,3 \pm 0,7$; $p = 1,0$, Wilcoxon) e melhorou no grupo BNP ($2,6 \pm 0,7$ a $2,1 \pm 0,6$; $p = 0,016$, Wilcoxon).

Hospitalizações e mortalidade

Quatro pacientes no grupo Clínico e 2 no Grupo BNP foram hospitalizados. 2 pacientes do grupo Clínico e 1 paciente do grupo BNP morreram de progressão da insuficiência cardíaca durante o período de seguimento. Não houve diferença significativa entre os grupos em relação à incidência de hospitalizações ($p=0.34$) ou mortalidade ($p=0.52$).

DISCUSSÃO

Este é um ensaio clínico randomizado delineado para testar a hipótese de que o BNP pode ser usado como um marcador substituto de congestão durante a fase de titulação da dose de β -bloqueador em pacientes ambulatoriais com insuficiência cardíaca. O estudo é baseado no racional de que pacientes com insuficiência cardíaca euvolêmicos toleram melhor β -bloqueadores. Se o BNP fosse mais eficaz em predizer o nível de congestão, a administração de β -bloqueadores seria mais facilmente tolerada quando guiada por níveis de BNP.

Discrepâncias entre sintomas e hemodinâmica em pacientes com insuficiência cardíaca estão bem documentadas na literatura.(9;14) Quando avaliada a correlação entre sinais e sintomas obtidos na avaliação clínica de pacientes com insuficiência cardíaca grave com dados obtidos através do cateterismo cardíaco direito, encontrou-se pobre correlação.(9) O exame físico não demonstrou acurácia

em prever o status hemodinâmico de pacientes com insuficiência cardíaca crônica com disfunção ventricular severa.(9) Sabe-se que os pacientes com insuficiência cardíaca desenvolvem mecanismos compensatórios como aumento da drenagem linfática nos campos pulmonares de forma que os sinais físicos de congestão tornam-se menos proeminentes. Stevenson e Perloff demonstraram que até 44% dos pacientes com POAP maior ou igual a 35mmHg não apresentavam evidência clínica de congestão.(9) A interpretação destes resultados é de que, devido à cronicidade da doença, os sinais clínicos de congestão ou estado hipervolêmico tornem-se menos evidentes pela capacidade de adaptação dos sistemas. Chakko e colaboradores demonstraram que ausência de sinais clínicos e radiográficos de insuficiência cardíaca não foi capaz de assegurar pressões de enchimento ventricular normais em um grupo de pacientes referidos para transplante cardíaco. Além disso, os achados de ortopnéia, edema, crepitações, terceira bulha e pressão venosa jugular aumentada ou sinais radiológicos de cardiomegalia, redistribuição vascular e edema alveolar tiveram baixo valor preditivo positivo para identificar pacientes com POAP elevadas.(14)

Alguns trabalhos têm sugerido que a “vasodilatação otimizada”, com o objetivo de normalizar a pressão de oclusão da artéria pulmonar e a resistência vascular sistêmica em pacientes com insuficiência cardíaca e dilatação ventricular, resulta em melhor desfecho clínico que o tratamento convencional.(15-17) Entretanto, a abordagem de vasodilatação otimizada requer internação hospitalar para a inserção de um cateter na artéria pulmonar (Swan-Ganz) com evidente aumento de custo. Além disso, esta é uma técnica invasiva associada a potenciais complicações como pneumotórax, infecção, arritmias e sangramento.

Em analogia ao perfil hemodinâmico, medidas de hormônios cardíacos são marcadores independentes do status clínico dos pacientes com insuficiência cardíaca. Concentrações plasmáticas de BNP não apenas refletem a pressão de enchimento ventricular esquerdo,(18) como também estão fortemente correlacionadas com as alterações destas durante hospitalização ($r = 0,73$, $p < 0,05$).(7) Pacientes que falharam em responder à terapia otimizada puderam ser identificados através de níveis de BNP e estes pacientes assim identificados eram mais propensas a readmissão hospitalar.(7) Estes resultados vêm ao encontro de relatos prévios correlacionando BNP com classe funcional da NYHA.(19) Estes dados sugerem que uma terapia otimizada guiada por BNP pode tornar a terapia otimizada factível em nível ambulatorial, como por exemplo, em uma clínica de insuficiência cardíaca.

Este estudo, no entanto, demonstrou que doses de bisoprolol puderam ser tituladas de forma semelhante tanto numa abordagem guiada por BNP como numa abordagem guiada por sinais e sintomas clássicos de congestão. Este resultado principal tem duas grandes implicações: primeiro, que níveis séricos de BNP foi tão acurado quanto o exame físico de especialistas para definir nível de congestão em um grupo de pacientes com insuficiência cardíaca, e segundo, que a dosagem de BNP pode ter utilidade para clínicos que não atendem pacientes com insuficiência cardíaca regularmente e portanto não estão acostumados às nuances do exame físico destes pacientes.

Murdoch e colaboradores demonstraram, em um estudo piloto, que o tratamento da insuficiência cardíaca com vasodilatadores pode ser titulado para reduzir cronicamente a concentração de BNP plasmático em direção à normalidade.(20) Este estudo também demonstrou que um abordagem de manejo de vasodilatadores IECA guiada por BNP é bem tolerada e segura em insuficiência

cardíaca e está associada a uma inibição mais profunda do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Este estudo, entretanto, foi limitado por falta de poder estatístico e pela baixa prevalência do uso de β -bloqueadores. Kawai e colaboradores estudaram as relações entre mudanças nos níveis de BNP e disfunção ventricular esquerda durante terapia com β -bloqueador em pacientes com miocardiopatia dilatada idiopática.(21) Neste estudo, não houve diferença estatisticamente significativa entre os níveis de BNP entre pacientes recebendo carvedilol por 6 meses e dos intolerantes a carvedilol. Entretanto, houve significativas diferenças intra-grupo no nível de BNP antes e 6 meses após terapia com β -bloqueador.

A utilidade do BNP no manejo de pacientes com insuficiência cardíaca foi recentemente testado em um ensaio clínico randomizado.(22) Sessenta e nove pacientes com insuficiência cardíaca foram randomizados para receberem tratamento de insuficiência cardíaca guiado por N-Terminal BNP (NT-BNP) ou tratamento clínico convencional. Este trabalho demonstrou diminuição significativa dos eventos cardiovasculares totais com o tratamento guiado por NT-BNP. No entanto, apenas 7% dos pacientes estavam usando β -bloqueadores e os pacientes do grupo NT-BNP eram vistos mais frequentemente. O objetivo deste ensaio era alcançar um NT-BNP alvo de 200 pg/ml ao aumentar a dose de diuréticos e de vasodilatadores.(22) Não sabe-se o que teria acontecido com o resultado deste estudo se os pacientes tivessem suas doses de β -bloqueador aumentadas conjuntamente com as outras drogas.

Beta-bloqueadores reduzem a incidência de eventos cardiovasculares e morte,(2-5) mas também aumentam diretamente o nível sérico de BNP em modelos animais por aumentar a expressão de RNA mensageiro (RNAm) do BNP.(23) Em pacientes com hipertensão, β -bloqueadores aumentam o nível sérico de BNP.(24) Devido a estes achados, esperava-se, no presente estudo, que o bisoprolol pudesse

causar aumento inicial dos níveis séricos de BNP, o que poderia ser de fato benéfico. Entretanto, a longo prazo, a redução das pressões de enchimento ventricular esquerda e a melhora da fração de ejeção promovidas pelos β -bloqueadores poderia superar o aumento inicial de BNP induzido por bisoprolol (Figura 2). Nosso estudo confirma os achados de outros autores que demonstram um aumento agudo de BNP após o início de β -bloqueadores.(24;25) Adicionalmente, correlacionou-se estes achados com um escore clínico de congestão, implicando que nível sérico de BNP pode ser usados como marcador substituto de congestão e pode ser tão bom quanto o exame físico realizado em uma clínica especializada em insuficiência cardíaca. Extrapolando-se que o conceito de buscar um nível alvo de BNP no tratamento da insuficiência cardíaca pode não ser a melhor abordagem na era dos β -bloqueadores. Para a titulação de dose de β -bloqueadores, comparar o nível de BNP atual e prévio em um mesmo paciente pode ser mais apropriado. Nosso estudo também demonstrou um aumento estatisticamente significativo e clinicamente relevante da função ventricular esquerda em apenas 4 meses após a adição de bisoprolol. Todos os pacientes estavam recebendo inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou bloqueadores do receptor da angiotensina na linha de base, o que permaneceu inalterado no decorrer do estudo. A melhora da função ventricular em nosso estudo ocorreu em apenas 4 meses após o início de β -bloqueador, antes mesmo do tempo esperado para ocorrência de remodelamento reverso. Considera-se que o real processo de remodelamento reverso ocorra após 12 a 18 meses de tratamento, quando já houve redução da massa ventricular esquerda e o formato do ventrículo modificou-se de uma forma esférica para uma forma elíptica mais próxima do normal.(26) O efeito de β -bloqueadores na frequência cardíaca, um importante determinante no consumo de oxigênio, pode contribuir pelo menos em parte para a

melhora aguda da função ventricular esquerda.(27) A melhora da função ventricular esquerda observada neste trabalho poderia ter sido ainda mais pronunciada se os pacientes tivessem sido seguidos por mais tempo.

A tendência à melhor qualidade de vida no grupo BNP esteve associada com uma dose discretamente menor de bisoprolol em relação à dose do grupo Clínico. A dose de β -bloqueador no grupo BNP foi mais freqüentemente mantida inalterada devido a um BNP aumentado do que devido a sinais clínicos de congestão. O fato do médico assistente estar ciente de que o nível de BNP está mais alto que na visita anterior e portanto não aumentar dose de bisoprolol (pelo protocolo), pode ter prevenido efeitos adversos de um aumento inapropriado de dose. No grupo Clínico, a dose era aumentada com base em sinais clínicos pouco preditivos da presença ou ausência de congestão e, por conseguinte, os pacientes eram mais propensos a apresentarem pior qualidade de vida.

Limitações do estudo. Este estudo foi desenhado para avaliar eficácia, segurança e factibilidade de uma nova abordagem para a titulação de dose de β -bloqueador em pacientes ambulatoriais com insuficiência cardíaca. Portanto, este trabalho não pode ser extrapolado para avaliação de efetividade. No tamanho de amostra estudado, não houve superioridade entre os grupos. Erro tipo II é possível. Houve uma tendência a maiores doses de β -bloqueador no grupo Clínico, mas em contrapartida, uma tendência a melhor qualidade de vida no grupo BNP. Portanto, faz-se necessária a realização de estudos maiores para esclarecer o potencial papel do BNP como guia no ajuste de doses de β -bloqueadores em pacientes com insuficiência cardíaca.

CONCLUSÕES

Neste estudo, a titulação de doses de β -bloqueadores guiada por BNP foi tão bem sucedida quanto a guiada por avaliação clínica realizada por especialistas em insuficiência cardíaca. Houve boa correlação entre os níveis séricos de BNP e sinais e sintomas clínicos de congestão em pacientes atendidos em clínica especializada em insuficiência cardíaca. Níveis de BNP medidos ao fim da fase de titulação de doses de β -bloqueador tiveram boa correlação com melhora da fração de ejeção.

Nosso estudo salienta a melhora estatisticamente significativa e clinicamente relevante da fração de ejeção do ventrículo esquerdo em um período de 4 meses após início de β -bloqueador.

REFERÊNCIAS

1. Liu P, Arnold M, Belenkie I, Howlett J, Huckell V, Ignazewski A et al. The 2001 Canadian Cardiovascular Society consensus guideline update for the management and prevention of heart failure. *Can J Cardiol* 2001;17 Suppl E:5E-25E.
2. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
3. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353(9169):2001-7.
4. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM et al. The Effect of Carvedilol on Morbidity and Mortality in Patients with Chronic Heart Failure. *N Engl J Med* 1996;334(21):1349-55.
5. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P et al. Effect of Carvedilol on Survival in Severe Chronic Heart Failure. *N Engl J Med* 2001;344(22):1651-8.
6. Tsutamoto T, Bito K, Kinoshita M. Plasma atrial natriuretic polypeptide as an index of left ventricular end-diastolic pressure in patients with chronic left-sided heart failure. *Am Heart J* 1989;117:599-606.
7. Kazanegra R, Van Cheng BS, Garcia A, Krishnaswamy P, Gardetto N, Clopton P et al. A rapid test for B-type natriuretic peptide correlates with falling wedge pressures in patients treated for decompensated heart failure: a pilot study. *J Card Fail* 2001;7:21-9.

8. Richards AM, Lainchbury JG, Nicholls MG, Troughton RW, Yandle TG. BNP in hormone-guided treatment of heart failure. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13(5):151-5.
9. Stevenson LW, Perloff JK. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA* 1989;261:884-8.
10. Rohde LE, Beck da Silva L, Goldraich L, Grazziotin T, Palombini DV, Polanczyk CA et al. Reliability and Prognostic Value of Traditional Signs and Symptoms in Outpatients with Congestive Heart Failure. *Can J Cardiol* 2004;*in press*.
11. Vogeser M, Jacob K. B-type natriuretic peptide (BNP) - validation of an immediate response assay. *Clin Lab* 2001;47(1-2):29-33.
12. Kumar A, Choudhary G, Antonio C, Just V, Jain A, Heaney L et al. Carvedilol titration in patients with congestive heart failure receiving inotropic therapy. *Am Heart J* 2001;142:512-5.
13. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, Adams KF, Fowler MB, Hershberger RE et al. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA Investigators. *Circulation* 1996;94(11):2807-16.
14. Chakko S, Woska D, Martinez H, de Marchena E, Futterman L, Kessler KM et al. Clinical, radiographic, and hemodynamic correlations in chronic congestive heart failure: conflicting results may lead to inappropriate care. *Am J Med* 1991;90(3):353-9.
15. Steimle AE, Stevenson LW, Chelimsky F, Fonarow GC, Hamilton MA, Moriguchi JD et al. Sustained hemodynamic efficacy of therapy tailored to

- reduce filling pressures in survivors with advanced heart failure. *Circulation* 1997;96(4):1165-72.
16. Stevenson LW, Tillisch JH, Hamilton M, Luu M, Chelimsky-Fallick C, Moriguchi J et al. Importance of hemodynamic response to therapy in predicting survival with ejection fraction less than or equal to 20% secondary to ischemic or nonischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1990;66(19):1348-54.
 17. Stevenson LW. Tailored therapy to hemodynamic goals for advanced heart failure. *Eur J Heart Fail* 1999;1(3):251-7.
 18. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Maeda Y, Fukai D et al. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1997;96:509-16.
 19. Mukoyama M, Nakao K, Saito Y, Ogawa Y, Hosoda K, Suga S. Increased human brain natriuretic peptide in congestive heart failure. *N Engl J Med* 1990;323:757-8.
 20. Murdoch DR, McDonagh TA, Byrne J, Blue L, Farmer R, Morton JJ et al. Titration of vasodilator therapy in chronic heart failure according to plasma brain natriuretic peptide concentration: randomized comparison of the hemodynamic and neuroendocrine effects of tailored versus empirical therapy. *Am Heart J* 1999;138(6 Pt 1):1126-32.
 21. Kawai K, Hata K, Takaoka H, Kawai H, Yokoyama M. Plasma brain natriuretic peptide as a novel therapeutic indicator in idiopathic dilated cardiomyopathy

- during beta-blocker therapy: a potential of hormone-guided treatment. *Am Heart J* 2001;141(6):925-32.
22. Troughton RW, Frampton C, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000;355:1126-30.
 23. Ohta Y, Watanabe K, Nakasawa M, Ma M, Fuse K, Ito M et al. Carvedilol enhances atrial and brain natriuretic peptide mRNA expression and release in rat heart. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000;36 Suppl 2:S19-23 2000;36(Suppl 2):S19-S23.
 24. Nakaoka H, Kitahara Y, Amano M, Imataka K, Fujii J, Ishibashi M et al. Effect of beta-adrenergic receptor blockade on atrial natriuretic peptide in essential hypertension. *Hypertension* 1987;10:221-5.
 25. Luchner A, Burnett J, Jougasaki M, Hense HW, Riegger GAJ, Schunkert H. Augmentation of the cardiac natriuretic peptides by beta-receptor antagonism: evidence from a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 1998;32(7):1839-44.
 26. Hall SA, Cigarroa CG, Marcoux L, Risser RC, Grayburn PA, Eichhorn EJ. Time course of improvement in left ventricular function, mass and geometry in patients with congestive heart failure treated with beta-adrenergic blockade. *J Am Coll Cardiol* 1995;25(5):1154-61.
 27. Wisenbaugh T, Katz I, Davis J, Essop R, Skoularigis J, Middlemost S et al. Long-term (3-month) effects of a new beta-blocker (nebivolol) on cardiac performance in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993;21(5):1094-100.

ARTIGO ORIGINAL I:

*B-Type Natriuretic Peptide as a Guide to Beta-Adrenergic Blocker
Titration in Patients with Heart Failure*

(Versão em Inglês)

B-Type Natriuretic Peptide as a Guide to Beta-Adrenergic Blocker Titration in Patients with Heart Failure*

Luís Beck-da-Silva MD MSc¹, Adolfo de Bold PhD², Ross A Davies MD FACC FRCPC¹, Margaret Fraser RN¹, Kathryn Williams MS¹, Christine Struthers MScRN¹, Haissam Haddad MD FACC FRCPC¹

1. Division of Cardiology, University of Ottawa Heart Institute, Ottawa, ON,

Canada;

2. Department of Pathology and Laboratory Medicine, University of Ottawa Heart Institute, Ottawa, ON, Canada.

Brief Title: BNP for β -blocker Titration in Heart Failure

Conflict of Interest: nothing to disclose

Address for correspondence:
Haissam Haddad MD FACC FRCPC
University of Ottawa Heart Institute
40 Ruskin St., Suite H147
Ottawa, ON K1Y4W7
Canada
Phone: 613 761 5165
FAX: 613 761 4877
E-mail: hhaddad@ottawaheart.ca

* Submetido a *J Am Coll Cardiol*

ABSTRACT

Background: B-Type natriuretic peptide (BNP) is a cardiac neurohormone used as non-invasive tool for diagnosing and monitoring heart failure (HF). Beta-adrenergic (β) blockers have dose-dependent beneficial clinical effects in patients with HF as well as a direct effect on BNP plasma levels. The aim of this study is to compare the efficacy of a BNP-guided approach versus standard care on β -blocker titration in patients with HF.

Methods: Forty-one patients with chronic HF who were not on β -blockers yet were randomized into a prospective clinical trial. Patients were started on bisoprolol, and the dose was up-titrated monthly for 4 months. BNP was measured monthly. The Clinical group had their β -blocker dose increased according to standard clinical practice, whereas the BNP study group had their β -blocker dosage up-titrated according to serial plasma BNP levels. The primary outcome was mean β -blocker dose achieved after 4 months. BNP levels, left ventricular ejection fraction (LVEF), clinical score, quality of life (QOL) and hospitalization were collected in all patients.

Results: The β -blocker dose was successfully up titrated in both groups. No significant difference in bisoprolol dosage was found between the Clinical and BNP groups at the end of 4 months ($5.9\pm 4.3\text{mg}$ vs. $4.4\pm 3.4\text{mg}$, $p=0.22$). LVEF was consistently and significantly improved in both groups by 7.3% (95%CI 4.1–10.4%, $p<0.0001$).

Conclusion: Use of BNP levels as a guide for up-titration of β -blocker dosage is feasible and safe in ambulatory patients with HF, and was as successful as clinical assessment in a specialized HF clinic.

Key Words: BNP, β -blocker, physical exam, heart failure and bisoprolol.

INTRODUCTION

Congestive heart failure is the most common diagnosis leading to hospital admission among patients over age 65. Approximately 10% of people older than 65 years have heart failure.¹

Large-scale clinical trials have demonstrated reduced morbidity and mortality in heart failure with β -blockers.^{2-5 3,4} The primary mechanism of the β -adrenergic blockers is inhibition of the adverse effects of excessive sympathetic nervous system drive that contributes to disease progression.

Plasma concentrations of B-type natriuretic peptide (BNP) not only reflect left ventricular filling pressure⁶ but are also closely correlated to the changes in the pulmonary capillary wedge pressure during hospitalization ($r = 0.73$, $p < .05$)⁷ Patients who failed to respond to tailored therapy could be identified by BNP levels and these patients were also more likely to be re-admitted.⁷ This cumulative knowledge suggests that a BNP-guided⁸ therapy might make tailored therapy feasible and more effective in an outpatient setting.

The utility of plasma BNP concentrations as a guide to β -blocker up-titration in the contemporary treatment of heart failure has not yet been studied. The primary objective of this study is to compare the efficacy of a BNP-guided approach versus standard care on β -blocker titration in a population of patients with congestive heart failure.

METHODS

Patient population. This is a randomized clinical trial comparing the titration of β -blocker therapy according to plasma levels of BNP with empiric clinical therapy based on signs and symptoms. Eligible patients were selected from the Heart Function Clinic from July 2002 to February 2003. Patients with heart failure who were not already on β -blockers and who met the following criteria were eligible for the study: symptomatic heart failure (NYHA class II – IV) for at least 3 months or previous hospital admission due to heart failure, left ventricular ejection fraction (LVEF) assessed by radionuclide ventriculography of 40% or less, age older than 18 years, treatment with either an angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor or an angiotensin receptor blocker (ARB) plus a loop diuretics and digoxin. The protocol was approved by the local Research Ethics Board and written informed consent was obtained.

Patients were excluded if they have one of the following: myocardial infarction or unstable angina within 4 weeks, severe stenotic valvular heart disease, hepatic or renal disease (serum transaminase > 3 times normal or serum creatinine > 200 mmol/L), or a contraindication for β -blocker (asthma, higher than first degree AV block or heart rate below 60 bpm at baseline).

Study protocol. Patients were followed every month for 4 months by clinical assessment and measurement of BNP concentration. After written informed consent was obtained, patients were randomly assigned to one of two treatment groups. All but one patient received bisoprolol (Monacor, Biovail Pharmaceuticals). The remaining patient received metoprolol and was included in the analysis by assuming an equipotent dose of bisoprolol.

In the Clinical group the dose was increased according to the patients' clinical status as assessed by the attending physician. If there was no clinical deterioration (worsening symptoms of shortness of breath or dizziness, or signs of pulmonary congestion, wheezes or severe bradycardia), then the dose of bisoprolol was increased one step. If the patient had signs or symptoms that were considered to be caused by β -blocker therapy, then dose was decreased or the drug was discontinued.

In the 'BNP group', the bisoprolol dose was altered according to serial plasma BNP concentration, with the goal of a reaching target dose of 10mg/day taken once a day. If at the clinic visit plasma BNP was found to be more than 10% lower than the level found in the previous visit, the dose of β -blocker was increased one step. Whereas, if plasma BNP level was more than 10% higher than the level found in the previous visit, the dose of β -blocker was not increased. When the clinical status of the patient and the BNP concentration were discrepant, the attending physician was encouraged to consider primarily BNP on his clinical decision. If BNP was within 10% above or below the previous level, it was considered unchanged and clinical signs were primarily considered as a guide to β -blocker up-titration.

Clinical assessment and BNP measurement. All patients were evaluated in a quiet room by a member of the heart failure team. A history and physical examination was performed using a structured data form. Functional capacity was based on their NYHA class. The symptom of orthopnea was evaluated during the week preceding the clinic visit and graded as 0 to 4, with 0 indicating need for one pillow or less and 4 indicating at least one night spent sleeping in a sitting position. Presence of pulmonary rales was graded from 0 to 4, according to a previously described classification.⁹ Central venous pressure elevation was graded as 0 if the neither the crests of the internal or external jugular veins were visible above the clavicle and up

to 4 if the crests were visible at the earlobe with the patient sitting at 30° to 45°. Hepatojugular reflux was evaluated during normal respiration by applying steady pressure over the right upper abdomen for one minute, while observing the crests of both internal and external jugular veins. Peripheral edema was also graded from 0 to 4 according to the depth of indentation at the ankle. The presence or absence of a third heart sound were noted at the left ventricular apex by applying the bell of the stethoscope. Finally, a comprehensive clinical score of congestion was calculated by summing the grades of heart failure symptoms and signs evaluated during the protocol (orthopnea 0-4, pulmonary rales 0-4, central venous pressure elevation 0-4, peripheral oedema [0-4 and third heart sound 0-1]).¹⁰ This ranged from 0 to 17. This congestive score was correlated with levels of BNP on each study visit.

All patients were seen at the Heart Function Clinic and compliance was monitored by a registered nurse (RN). All patients were instructed to call the RN if any side effects arose or before considering stopping the β -blocker. Furosemide was adjusted for congestion as required and this was recorded. Medications other than β -blockers (ACE inhibitors, ARBs and Digoxin) were unchanged.

A point-of-care fluorescence immunoassay kit (Triage, Biosite) was used to measure BNP in all patients. The precision, analytic sensitivity and stability characteristics of the Triage Biosite system have been described elsewhere.¹¹ Patients in the 'Clinical group' also underwent serial assessment of plasma BNP concentration, but the results were blinded to clinic staff until after all clinical assessments in all patients.

Beta-blocker dose adjustment. Bisoprolol was started at 1.25 mg/day and the goal was to increase up to 10mg/day.

Up-titration of the β -blocker dose in the Clinical group was carried out if the patient did not exhibit signs of deterioration. Clinical signs or symptoms that were considered to indicate deterioration were: worsening functional status, heart rate below 55 bpm, systolic blood pressure below 80 mmHg or increasing congestion (higher JVP and/ or more pulmonary rales) than the previous visit as indicated on the clinical form.

Up-titration of β -blocker dose in the BNP group was based firstly on the BNP level. If the BNP level was lower and the clinical status was unchanged or better, then the dose was increased. The same clinical limitations to β -blocker up-titration in the Clinical group were used. If the patient presented with clinical deterioration as defined above and the serum BNP measurement increased from previous measurement, then the dose of β -blocker was not increased. However, if the patient presented mild signs of congestion such as peripheral edema and the BNP level was more than 10% lower than the previous value, then the dose of β -blocker was increased. On each visit, patients fell into one of four scenarios:

Scenario 1: Clinically better. BNP decreasing. β -blocker increased one step.

Scenario 2: Clinically same or mildly worse. BNP decreasing. β -blocker increased one step.

Scenario 3: Clinically same or better. BNP increasing. β -blocker kept unchanged.

Scenario 4: Clinically worse. BNP increasing. β -blocker decreased one step or discontinued.

All patients had the following data collected: dose of β -blocker prescribed, ejection fraction at baseline and at the end of follow-up period by planar equilibrium radionuclide ventriculography, quality of life assessed by the Living with Heart

Failure Minnesota Questionnaire at baseline and fourth visit, and hospitalizations for any cause.

Statistical Analysis. Paired Student t tests were used to measure differences between means of continuous variables of two related samples. Wilcoxon signed rank test was used to compare grades of two related samples. Chi-square tests were used to compare the two study groups for categorical data. Pearson correlation coefficients were computed to explore relationships between BNP levels and clinical score of congestion. The relationship between changes in left ventricular ejection fraction and BNP was determined by linear regression analysis. A value of $p < .05$ was considered statistically significant. All data were entered into the computer in Microsoft Excel and analyzed using SAS System for Windows (version 8.02; SAS Institute Inc., Cary, NC).

Sample size calculation.

Considering mean β -Blocker dose as the primary endpoint: There was insufficient published data with bisoprolol to calculate sample size. Hence, sample size was based on a previous carvedilol study of similar sample size.¹² The mean β -blocker dose in the placebo arm of this study was 32.1 +/- 11.7 mg/day for carvedilol (equivalent to bisoprolol 6.4 +/- 2.3 mg/day). The target dose of carvedilol in large studies is 50 mg/day, which is equivalent to bisoprolol 10 mg/day. We have considered 13 mg/day of carvedilol as a clinically relevant difference (equivalent to 2.6 mg/day of bisoprolol) for patients with heart failure NYHA class II–III based on comparative data of different doses of β -blocker¹³ A power analysis showed 14 patients per group were needed to achieve 80% power to detect a difference of β -blocker dose between the two groups (13 mg/day with carvedilol or 2.6 mg/day with

bisoprolol) with a significance level (alpha) of 0.05 using a two-sided two-sample t-test.

RESULTS

Clinical characteristics. Forty-one patients were enrolled in the study and thirty-eight completed the study. The etiology of heart failure was coronary artery disease in 17 and dilated cardiomyopathy in 24 patients. Four patients from the Clinical group and two patients from the BNP group were hospitalized. Two patients from the Clinical group and one patient from BNP group died of progressive heart failure prior to completion of the study. Patient characteristics are outlined in Table 1. Apart from bisoprolol, the only other medication that was adjusted during the study for congestion was furosemide. The dose of furosemide was equally increased in both groups by 20 mg (CI 5.5 – 34.5mg, $p=0.008$ compared with baseline).

Table 1. Patient's characteristics.

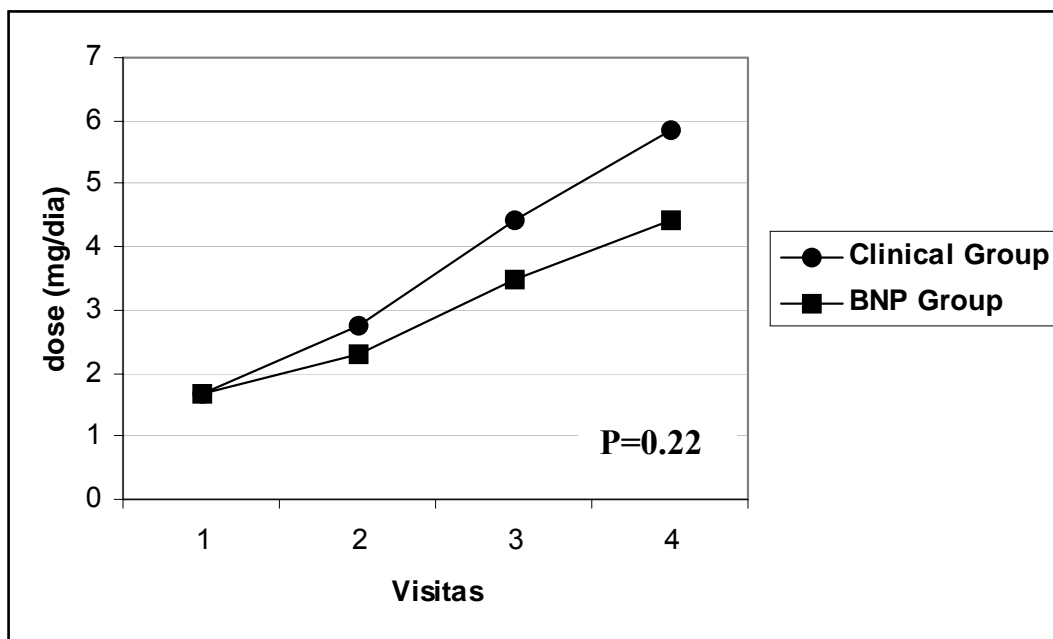
| Characteristic | BNP Group (n=21) | Clinical Group (n=20) | <i>P</i> |
|---------------------------|---------------------|--------------------------|----------|
| Age (years)* | 64.5 ± 15.2 | 65.6 ± 13.5 | 0.82 |
| Males, n (%) | 7 (33.3) | 7 (35) | 0.91 |
| Ischemic etiology, n (%) | 7 (33.3) | 10 (50) | 0.28 |
| Diabetes, n (%) | 5 (24) | 5 (25) | 0.93 |
| LVEF (%)* | 23.8 ± 8.8 | 20.9 ± 9.2 | 0.32 |
| NYHA Class* | 2.6 ± 0.7 | 2.4 ± 0.6 | 0.40 |
| QOL* | 41 ± 24 | 43 ± 27 | 0.86 |
| Use of ACEI or ARB, n (%) | 21 (100) | 20 (100) | 1.0 |
| BNP at baseline (pg/ml)* | 502 ± 411 | 702 ± 410 | 0.13 |

* Values are expressed as mean ± SD

LVEF, left ventricular ejection fraction; NYHA, New York Heart Association; QOL, quality of life; ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; BNP, brain natriuretic peptide.

Dose of beta-blocker. β-blocker doses were successfully up titrated in both groups. No significant difference in the final bisoprolol dosage was found between groups at the end of 4 months (5.9 ± 4.3mg in Clinical Group vs. 4.4 ± 3.4mg in the BNP Group, *p* = 0.22 by repeated measure analysis (Figure 1). At the end of the study, 45% of patients in the Clinical group and 19% of patients in the BNP group were on the maximal dose of bisoprolol defined as 10 mg/day (*p* = 0.1 by Fisher Exact Test).

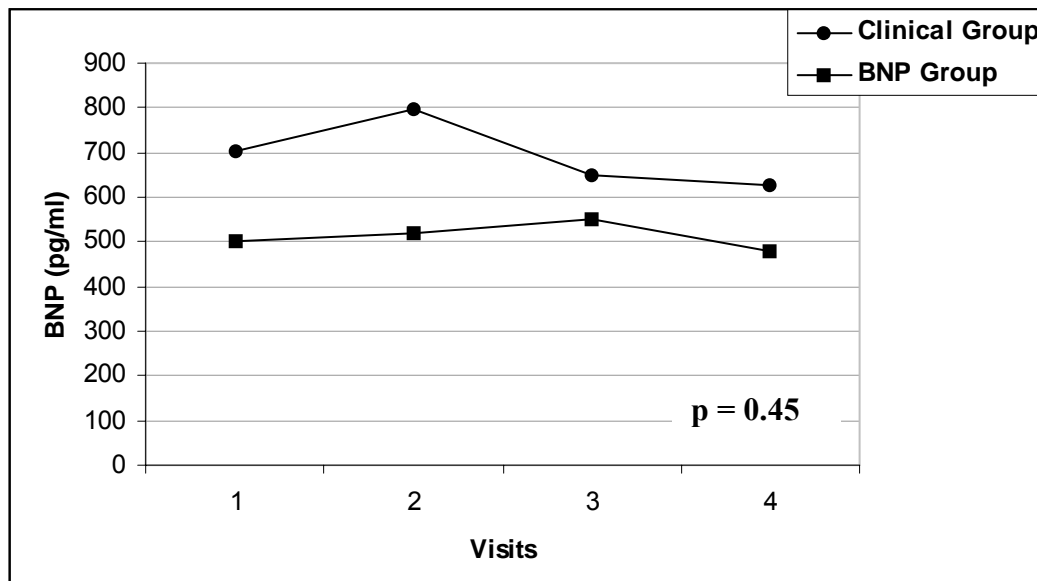
Figure 1. Changes in dose of bisoprolol per study group.*



* by repeated measure analysis.

BNP levels. There was no statistical significant difference between the two study groups in the change of BNP over time with increasing bisoprolol dosages ($p = 0.45$). A trend toward an increase in BNP levels was found at 1-month follow-up (visit 2) after the start of bisoprolol (65 ± 212 pg/ml, $p = 0.065$, Figure 2) Among all patients, there was a significant inverse correlation between BNP and LVEF at baseline ($r = -0.48$, $p = 0.001$).

Figure 2. Variation in mean BNP levels in patients with congestive heart failure after starting bisoprolol.



* by repeated measure analysis.

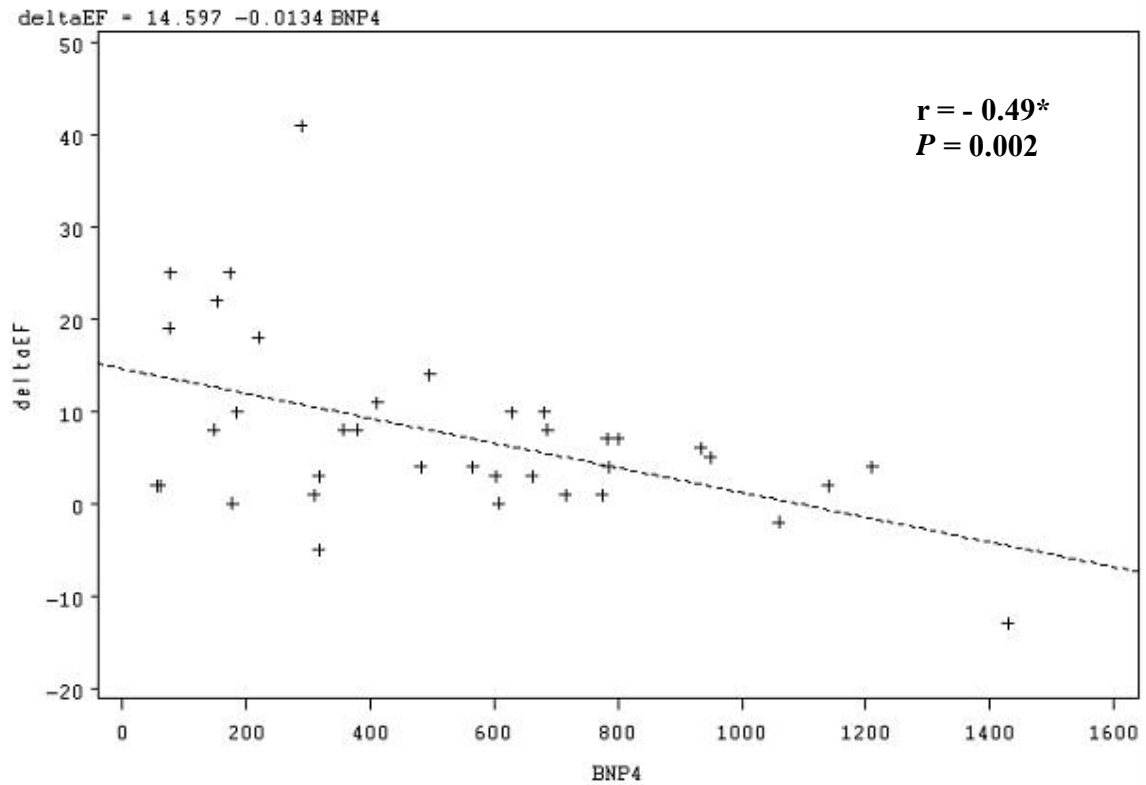
Correlation between BNP levels and clinical score of congestion. One month after starting β -blocker, there was an increase in clinical signs of congestion that was closely correlated with levels of BNP. The correlation between levels of BNP and the clinical score of congestion at visit 2 was $r = 0.49$, $p = 0.002$. The coefficients of correlation for BNP and clinical score of congestion on each study visit are expressed in Table 2.

Table 2. Pearson correlation coefficients for BNP and clinical score of congestion on each study visit.

| BNP vs Clinical Score | r | p |
|-----------------------|------|-------|
| Visit 1 | 0.31 | 0.05 |
| Visit 2 | 0.49 | 0.002 |
| Visit 3 | 0.33 | 0.04 |
| Visit 4 | 0.32 | 0.05 |

Left ventricular ejection fraction. LVEF significantly improved in both groups. The overall improvement in LVEF among all patients was 7.3% (CI 4.1–10.4%, $p < 0.0001$). LVEF improved by $8.1 \pm 10.7\%$ in the Clinical group and by $6.5 \pm 8.7\%$ in the BNP group ($p = 0.40$). There was no significant difference in improvement of LVEF between the two groups. The increase ratio of LVEF correlated with the BNP level at the fourth visit ($r = -0.49$, $p = 0.002$, Figure 3).

Figure 3. Relationship between plasma BNP levels at the fourth visit and changes in left ventricular ejection fraction (deltaEF) during 4 months of bisoprolol therapy.



* r = correlation coefficient; BNP4, BNP level at the fourth visit; the regression equation is $y = 14.597 - 0.0134 x$.

Quality of life. Among all patients, there was a statistically significant improvement in quality of life as assessed by the Living with Heart Failure Minnesota Questionnaire by 10 ± 21 ($p = 0.01$) after 4 months of bisoprolol treatment. The BNP group had a statistically significant within-group improvement in quality of life scores (-11 , 95%CI $1 - 22$; $p = 0.034$). Although quality of life improved in both groups, with a trend toward greater improvement in BNP group, there was no statistically significant difference between groups.

Functional capacity as assessed by NYHA functional class remained unchanged in the Clinical group from 2.4 ± 0.6 to 2.3 ± 0.7 ($p = 1.0$, Wilcoxon) and improved from 2.6 ± 0.7 to 2.1 ± 0.6 ($p = 0.016$, Wilcoxon) in the BNP group. When comparing the change of NYHA class over time with increasing bisoprolol, there was a trend toward a greater improvement in the BNP group than the Clinical group ($p = 0.07$).

Hospital admissions and mortality

Four patients from Clinical group and two patients from BNP group were hospitalized during the study. Two patients from Clinical group and one from BNP group died due to progression of heart failure during the same period. There was no statistically significant difference between groups regarding hospitalizations ($p=0.34$) or mortality ($p=0.52$).

DISCUSSION

This is a randomized clinical trial designed to test the hypothesis that BNP could be used as a surrogate marker of congestion during the up-titration phase of β -blocker in ambulatory patients with heart failure. The study is based on the accepted rationale that euvolemic patients tolerate β -blockers better. If BNP could better predict level of congestion, than administration of β -blockers would be more easily tolerated when guided by BNP levels.

Discrepancies between symptoms and hemodynamics in patients with heart failure are well documented in the literature.^{9,14} When signs and symptoms of heart failure were correlated with data obtained from the right heart catheterization, a poor correlation was found. The physical exam did not show a reliable accuracy in predicting the hemodynamic status of patients with chronic heart failure with severe

left ventricular dysfunction.⁹ The patients with chronic heart failure develop compensation mechanisms such as increased lymphatic drainage in the pulmonary fields so that physical signs of congestion become less prominent. In a study by Stevenson et al, up to 44% of patients with pulmonary wedge pressure above 35 mmHg had no signs of clinical congestion.⁹ Chakko et al showed that the absence of clinical and radiographic signs of congestive heart failure did not predict normal left ventricular filling pressures in a group of patients with heart failure in pre-transplant assessment. Furthermore, findings such as orthopnea, lung crackles, third heart sound, edema and jugular distension had low positive predictive value to identify patients with increased pulmonary wedge pressures.¹⁴

A number of reports have suggested that ‘tailored vasodilatation’, aimed at normalizing pulmonary artery wedge pressure and systemic vascular resistance in heart failure with ventricular dilation, results in a better clinical outcome than empiric treatment.¹⁵⁻¹⁷ However, the tailored vasodilatation approach requires expensive in-patient care and an invasive procedure for insertion of a pulmonary artery flotation catheter (Swan-Ganz catheter).

As well as the hemodynamic profile, cardiac-hormone measurements are independent markers of clinical status in heart failure. Plasma concentrations of BNP not only reflect left ventricular filling pressure¹⁸ but are also closely correlated to the changes in the pulmonary capillary wedge pressure during hospitalization ($r = 0.73$, $p < 0.05$).⁷ Patients who failed to respond to tailored therapy could be identified by BNP levels and these patients were also more likely to be re-admitted.⁷ These results are consistent with previous reports correlating BNP with NYHA functional class.¹⁹ These data suggest that BNP-guided therapy might make tailored drug therapy

feasible and more effective in an outpatient setting, such as a cardiology or heart failure clinic.

This study, however, demonstrated that bisoprolol doses could be increased in heart failure patients guided by plasma levels of BNP equally well as compared to classical clinical signs of congestion. This main result has two major implications: firstly that levels of BNP are approximately as accurate as experts' physical exam in defining levels of congestion in a group of patients with chronic heart failure, and secondly, that BNP may be of considerable value for clinicians who do not see heart failure patients on a regular basis and therefore are not used to nuances of these patients' physical exam.

The significant correlation between BNP and the clinical score of congestion, reconfirms the usefulness of BNP in reflecting clinical congestion (Table 2).

Murdoch et al in a pilot study showed that vasodilator treatment can be titrated to chronically reduce BNP concentrations toward a normal range.²⁰ This study also demonstrated that a BNP-tailored vasodilator approach with ACEI is well tolerated and safe in heart failure and is associated with more profound inhibition of the renin-angiotensin-aldosterone system. This study, however, was limited by lack of statistical power and by the low prevalence of β -blocker use. Kawai et al studied the relationships between changes in BNP levels and left ventricular dysfunction during β -blocker therapy in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy.²¹ In this study, there was no significant difference in BNP levels between patients taking carvedilol for 6 months and patients intolerant to carvedilol. However, there were significant intra-group differences in BNP before and 6 month after β -blocker therapy.

The usefulness of BNP in the management of patients with heart failure has been recently tested in a randomized clinical trial.²² Sixty-nine patients with systolic

heart failure were randomly assigned to receive either a heart failure treatment guided by plasma BNP concentration or standardized clinical therapy. It was demonstrated that treatment guided by plasma N-Terminal-BNP concentration significantly reduced the incidence of total cardiovascular events. However, only 7% of the patients were using β -blockers and patients on BNP group were seen more frequently. This study by Troughton et al aimed a target BNP of 200 pg/ml by increasing doses of diuretics and ACEI.²² We do not know what would have happened in this study if patients had their β -blocker doses increased at the same time as other drugs.

Beta-blockers reduce cardiovascular events and mortality²⁻⁵ but also directly increase serum levels of BNP in animal models by increasing BNP mRNA expression.²³ In patients with hypertension, β -blockers enhance plasma BNP levels.²⁴ Due to these findings, we expected that bisoprolol would acutely increase plasma BNP concentrations in patients with heart failure, which could be in fact beneficial. However, over a longer term, the reduction in left ventricular filling pressures and improvement in left ventricular ejection fraction with β -blocker therapy would overcome the initial β -blocker induced augmentation of BNP (Figure 2). Our study confirms other studies' findings that demonstrate an acute increase of BNP levels after the start of β -blockers.^{24,25} Furthermore, we correlated this finding with a clinical score of congestion, implying that BNP levels could be used as a surrogate marker of congestion and might be as good as the physical exam performed in a specialized heart failure clinic. We extrapolate that aiming a target level of BNP in the β -blocker era might not be the best approach. In order to up-titrate the β -blocker dose, comparing the current and previous BNP level in a given patient may be more appropriate. Our study also demonstrated a highly significant and clinically relevant improvement in left ventricular function after only 4 months following the addition of

bisoprolol. All of our patients were receiving ACEI or ARB at baseline, which remained unchanged during the study. The improvement of left ventricular function in our study was seen after only 4 months following initiation of β -blocker therapy, before reverse remodeling would be expected to take place. The full reverse remodeling process is considered to occur after 12 to 18 months of therapy, when the left ventricular mass has regressed and the shape of the ventricle changes from spherical to more normal and elliptical.²⁶ Effects of β -blockers on heart rate, a major determinant of oxygen consumption, may account at least in part for the acute improvement in left ventricular function.²⁷ The improvement we saw in left ventricular function with bisoprolol might have been even greater if we have had followed our patients longer.

The trend toward better quality of life in the BNP group was associated with a slightly lower dose of β -blocker compared with the Clinical group. The dose of β -blocker in the BNP group was withheld more frequently because of an increased BNP level than because of clinical signs of congestion. Since the physician was aware when the BNP level was higher than the previous level and hence did not up-titrate the dose of β -blocker further, this might have prevented side effects from an inappropriate dose increase. In the Clinical group, doses were increased based on the unreliable clinical signs of presence or absence of congestion, and patients were more likely to have a worse quality of life.

Study limitations. The study was designed to assess the safety, efficacy and feasibility of a new approach for β -blocker dose titration in ambulatory patients with heart failure. It may not be extrapolated for effectiveness. In this sample size, no superiority was found between groups. A type-II error is possible. There was a trend toward achieving higher doses of β -blockers in Clinical group, but on the other hand

there was a trend toward better quality of life in BNP group. Hence, a larger study is warranted to clarify the potential role of BNP in guiding dose adjustment of β -blockers in heart failure patients.

CONCLUSIONS

In our study, BNP-guided up-titration of β -blocker in ambulatory patients with heart failure was as successful as clinical assessment in a specialized heart function clinic. Furthermore, BNP correlated well with clinical assessment of fluid homeostasis in patients seen in a specialized heart function clinic. BNP levels measured at the end of the up-titration phase of β -blockers correlated well with improvement of ejection fraction.

Our study highlights the statistically significant and clinically relevant effect of bisoprolol toward improving ejection fraction after 4 months follow-up.

REFERENCES

1. Liu P, Arnold M, Belenkie I, Howlett J, Huckell V, Ignazewski A, et al. The 2001 Canadian Cardiovascular Society consensus guideline update for the management and prevention of heart failure. *Can J Cardiol* 2001; 17 Suppl E:5E-25E.
2. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999; 353:9-13.
3. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353:2001-2007.
4. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The Effect of Carvedilol on Morbidity and Mortality in Patients with Chronic Heart Failure. *N Engl J Med* 1996; 334:1349-1355.
5. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. Effect of Carvedilol on Survival in Severe Chronic Heart Failure. *N Engl J Med* 2001; 344:1651-1658.
6. Tsutamoto T, Bito K, Kinoshita M. Plasma atrial natriuretic polypeptide as an index of left ventricular end-diastolic pressure in patients with chronic left-sided heart failure. *Am Heart J* 1989; 117:599-606.
7. Kazanegra R, Van Cheng BS, Garcia A, Krishnaswamy P, Gardetto N, Clopton P, et al. A rapid test for B-type natriuretic peptide correlates with falling wedge pressures in patients treated for decompensated heart failure: a pilot study. *J Card Fail* 2001; 7:21-29.

8. Richards AM, Lainchbury JG, Nicholls MG, Troughton RW, Yandle TG. BNP in hormone-guided treatment of heart failure. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13:151-155.
9. Stevenson LW, Perloff JK. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA* 1989; 261:884-888.
10. Rohde LE, Beck da Silva L, Goldraich L, Grazziotin T, Palombini DV, Polanczyk CA, et al. Reliability and Prognostic Value of Traditional Signs and Symptoms in Outpatients with Congestive Heart Failure. *Can J Cardiol* 2004; *in press*
11. Vogeser M, Jacob K. B-type natriuretic peptide (BNP) - validation of an immediate response assay. *Clin Lab* 2001; 47:29-33.
12. Kumar A, Choudhary G, Antonio C, Just V, Jain A, Heaney L, et al. Carvedilol titration in patients with congestive heart failure receiving inotropic therapy. *Am Heart J* 2001; 142:512-515.
13. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, Adams KF, Fowler MB, Hershberger RE, et al. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA Investigators. *Circulation* 1996; 94:2807-2816.
14. Chakko S, Woska D, Martinez H, de Marchena E, Futterman L, Kessler KM, et al. Clinical, radiographic, and hemodynamic correlations in chronic congestive heart failure: conflicting results may lead to inappropriate care. *Am J Med* 1991; 90: 353-359.
15. Steimle AE, Stevenson LW, Chelimsky F, Fonarow GC, Hamilton MA, Moriguchi JD, et al. Sustained hemodynamic efficacy of therapy tailored to

- reduce filling pressures in survivors with advanced heart failure. *Circulation* 1997; 96:1165-1172.
16. Stevenson LW, Tillisch JH, Hamilton M, Luu M, Chelimsky-Fallick C, Moriguchi J, et al. Importance of hemodynamic response to therapy in predicting survival with ejection fraction less than or equal to 20% secondary to ischemic or nonischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1990; 66:1348-1354.
 17. Stevenson LW. Tailored therapy to hemodynamic goals for advanced heart failure. *Eur J Heart Fail* 1999; 1:251-257.
 18. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Maeda Y, Fukai D, et al. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1997; 96:509-516.
 19. Mukoyama M, Nakao K, Saito Y, Ogawa Y, Hosoda K, Suga S. Increased human brain natriuretic peptide in congestive heart failure. *N Engl J Med* 1990; 323:757-758.
 20. Murdoch DR, McDonagh TA, Byrne J, Blue L, Farmer R, Morton JJ, et al. Titration of vasodilator therapy in chronic heart failure according to plasma brain natriuretic peptide concentration: randomized comparison of the hemodynamic and neuroendocrine effects of tailored versus empirical therapy. *Am Heart J* 1999; 138:1126-1132.
 21. Kawai K, Hata K, Takaoka H, Kawai H, Yokoyama M. Plasma brain natriuretic peptide as a novel therapeutic indicator in idiopathic dilated cardiomyopathy

- during beta-blocker therapy: a potential of hormone-guided treatment. *Am Heart J* 2001; 141:925-932.
22. Troughton RW, Frampton C, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000; 355:1126-1130.
 23. Ohta Y, Watanabe K, Nakasawa M, Ma M, Fuse K, Ito M, et al. Carvedilol enhances atrial and brain natriuretic peptide mRNA expression and release in rat heart. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000;36 Suppl 2:S19-23 2000; 36:S19-S23
 24. Nakaoka H, Kitahara Y, Amano M, Imataka K, Fujii J, Ishibashi M, et al. Effect of beta-adrenergic receptor blockade on atrial natriuretic peptide in essential hypertension. *Hypertension* 1987; 10:221-225.
 25. Luchner A, Burnett J, Jougasaki M, Hense HW, Riegger GAJ, Schunkert H. Augmentation of the cardiac natriuretic peptides by beta-receptor antagonism: evidence from a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:1839-1844.
 26. Hall SA, Cigarroa CG, Marcoux L, Risser RC, Grayburn PA, Eichhorn EJ. Time course of improvement in left ventricular function, mass and geometry in patients with congestive heart failure treated with beta-adrenergic blockade. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:1154-1161.
 27. Wisenbaugh T, Katz I, Davis J, Essop R, Skoularigis J, Middlemost S, et al. Long-term (3-month) effects of a new beta-blocker (nebivolol) on cardiac performance in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:1094-1100.

ARTIGO ORIGINAL II:

Peptídeo Natriurético Tipo-B Prediz Cardioversão com Sucesso e
Manutenção de Ritmo Sinusal em Pacientes
com Fibrilação Atrial Persistente

(Versão em Português)

Peptídeo Natriurético Tipo-B Prediz Cardioversão com Sucesso e
Manutenção de Ritmo Sinusal em Pacientes com Fibrilação Atrial
Persistente

Luís Beck da Silva, Adolfo de Bold, Margaret Fraser, Kathryn Williams, Christine
Struthers, Ross A. Davies, Haissam Haddad

Departamento de Cardiologia, Instituto do Coração da Universidade de Ottawa,
Ottawa Ontario, Canadá.

Título Abreviado: BNP E CARDIOVERSÃO DE FIBRILAÇÃO ATRIAL

Conflito de Interesse: nada a declarar.

Endereço para correspondência:
Haissam Haddad MD FACC FRCPC
University of Ottawa Heart Institute
40 Ruskin St. Suite H147
K1Y4W7 Ottawa – ON
Canada
Phone: 613 761 5165
FAX: 613 761 4877
E-mail: hhaddad@ottawaheart.ca

RESUMO CONDENSADO

O Peptídeo Natriurético Tipo-B (BNP) é liberado pelo músculo cardíaco através do estímulo de estiramento induzido hemodinamicamente. Os pacientes com fibrilação atrial têm níveis mais elevados de BNP do que aqueles com ritmo sinusal. Nós demonstramos que os pacientes com fibrilação atrial persistente e ventrículo esquerdo preservado que têm níveis mais elevados de BNP têm menor probabilidade de manter ritmo sinusal duas semanas após cardioversão elétrica.

RESUMO

Objetivo: Peptídeo Natriurético Tipo-B (BNP) é liberado pelo cardiomiócito por estiramento muscular induzido hemodinamicamente. Os pacientes com fibrilação atrial têm níveis de BNP mais elevados do que aqueles com ritmo sinusal. O objetivo deste estudo é avaliar a utilidade do BNP como preditor de cardioversão bem sucedida e de manutenção subsequente de ritmo sinusal em pacientes com fibrilação atrial persistente.

Pacientes e Métodos: Foram alocados 20 pacientes que se submeteriam a cardioversão elétrica por fibrilação atrial persistente. Níveis de BNP foram medidos antes, 30 minutos após e 2 semanas após a cardioversão. Ecocardiografia e eletrocardiograma de 12 derivações foram obtidos de todos os pacientes ao início do estudo. Pacientes com doença valvular, cirurgia de válvula mitral ou disfunção ventricular significativa foram excluídos.

Resultados: A média do nível de BNP e a média da frequência cardíaca foram significativamente mais altas antes da cardioversão do que 30 minutos após (197 ± 132 versus 164 ± 143 pg/ml, $p=0.02$ e 77 ± 17 versus 57 ± 12 bpm, $p=0.0007$ respectivamente). Pacientes que retornaram a fibrilação atrial duas semanas pós-cardioversão apresentavam BNP pré-cardioversão de 293 ± 106 pg/ml, enquanto aqueles que se mantiveram em ritmo sinusal por duas semanas pós-cardioversão apresentavam níveis séricos de BNP significativamente mais baixos pré-cardioversão (163 ± 122 pg/ml, $p=0.02$).

Conclusão: Em pacientes com fibrilação atrial persistente, níveis séricos de BNP estão associados com cardioversão bem sucedida e com manutenção de ritmo sinusal duas semanas pós-cardioversão.

Palavras-Chave: Fibrilação atrial, BNP, cardioversão.

INTRODUÇÃO

A fibrilação atrial é a arritmia cardíaca sustentada mais comum, particularmente em idosos. A maioria dos sintomas de fibrilação atrial são relacionados a resposta ventricular mal controlada. O risco de morte duplica em pacientes com uma história de fibrilação atrial.¹ Dois ensaios clínicos recentes demonstraram que uma abordagem de tratamento da fibrilação atrial baseada em controle do ritmo não oferece benefício de sobrevivência sobre uma abordagem baseada apenas no controle da frequência,^{2,3} entretanto, uma tentativa de restaurar o ritmo sinusal é ainda considerada apropriada.⁴ O Peptídeo Natriurético Tipo-B (BNP) bem como outros peptídeos natriuréticos têm sido sugeridos como potenciais marcadores para prever congestão e pressões intra-atriais.^{5,6}

Estudos prévios têm demonstrado que o BNP é secretado primariamente pelo ventrículo esquerdo em resposta a mudanças no grau de estiramento da parede ventricular.^{7,8} Entretanto, um estudo recente em modelo animal de insuficiência cardíaca induzida por taquiarritmia demonstrou que durante disfunção ventricular incipiente, o miocárdio atrial é de fato o sítio predominante de expressão gênica e secreção do BNP.⁹ Além disto, tem sido demonstrado que, em amostras de átrio direito de pacientes com pressão atrial direita aumentada, a expressão imunohistoquímica de BNP e de RNAm de BNP encontra-se aumentada.¹⁰ Mais recentemente, foi relatado que o BNP é produzido principalmente pelos átrios, e não pelos ventrículos em pacientes com fibrilação atrial isolada.¹¹ Finalmente, em pacientes com fibrilação atrial, com ou sem cardiopatia estrutural subjacente, o BNP está aumentado, e o miocárdio atrial *per se* tem sido considerado como responsável por esta produção aumentada de BNP.¹¹

Outra evidência da correlação entre dissincronia atrioventricular e níveis de BNP vem de um estudo que demonstrou níveis séricos aumentados de BNP em pacientes com marcapasso em modo VVI quando comparados aos pacientes com marcapasso em modo DDD ou AAI, que preservam a sincronia atrioventricular.¹²

De fato, há evidências de que o BNP gradualmente diminui após cardioversão atrial.¹³ Entretanto, a capacidade do BNP em prever o sucesso da cardioversão atrial e a manutenção do ritmo sinusal em pacientes com fibrilação atrial persistente ainda não foi testada.

O objetivo do presente estudo é investigar se os níveis de BNP medidos antes e após cardioversão elétrica de pacientes com fibrilação atrial persistente e função ventricular preservada são capazes de identificar pacientes que converterão a ritmo sinusal e que permanecerão em ritmo sinusal duas semanas pós-cardioversão.

MÉTODOS

Vinte pacientes consecutivos (13 homens e 7 mulheres; com idades entre 51 e 85, média: 69.4 anos) consentiram o estudo e submeteram-se a cardioversão elétrica eletiva para fibrilação atrial persistente conforme indicação clínica. Critérios de exclusão foram: doença valvular significativa, cirurgia prévia da valvular mitral, disfunção ventricular significativa, sintomas compatíveis com insuficiência cardíaca classe funcional III ou IV da NYHA e desequilíbrio eletrolítico.

Dois pacientes foram excluídos por apresentarem insuficiência mitral moderada e um paciente foi excluído por apresentar fração de ejeção do ventrículo esquerdo igual a 25%. Dezesete pacientes remanescentes foram estudados e analisados.

Todos os pacientes apresentavam resposta ventricular controlada, com frequência ventricular média de 77 bpm e anticoagulação efetiva com Varfarina. Todos os pacientes apresentavam tempo de protrombina estimado por INR acima de 2,0 por pelo menos 3 semanas prévias e no dia do procedimento.

Ecocardiografia com Doppler foi realizada em todos os pacientes antes da cardioversão. Todos os 17 pacientes analisados no estudo apresentavam função ventricular esquerda preservada. Amostras de sangue para medida de BNP foram obtidas de uma veia periférica 5 minutos antes da cardioversão e sedação, 30 minutos e 2 semanas após a cardioversão. Frequência cardíaca foi determinada por monitor eletrocardiográfico simultaneamente à coleta de amostra de sangue. Todas as amostras foram coletadas em tubos contendo ácido etilenodiaminotetracético (EDTA). Plasma era imediatamente separado por centrifugação por 30 minutos a 4 °C e mantido a -70 °C até a análise.

Um dispositivo portátil capaz de medir BNP em sangue total por método de imunofluorescência (Triage®, Biosite, San Diego, CA, EUA) foi utilizado para analisar todas as amostras. As características de precisão analítica, sensibilidade e estabilidade do sistema Triage®, Biosite foram descritas previamente.¹⁴ Valores dos peptídeos são expressos em pg/ml.

Um anestesiológico experiente administrou anestésico propofol IV em dose ajustada por peso a todos os pacientes imediatamente antes da cardioversão elétrica. Cardiodesfibrilador externo bifásico foi utilizado para administrar choques conforme julgamento do cardiologista assistente até que a energia mais alta fosse atingida (200 J) ou a reversão a ritmo sinusal fosse alcançada.

O estudo foi explicado a cada paciente e consentimento pós-informação por escrito foi obtido de cada participante. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição.

Análise estatística

Os resultados estão expressos como média \pm desvio padrão. Para comparar as diferenças entre médias de variáveis contínuas entre dois grupos, foi utilizado teste *t* de Student. O teste de Wilcoxon foi utilizado para análise de dados não paramétricos. Um valor de *p* bi-caudal de 0,05 foi considerado estatisticamente significativo. Todos os dados coletados foram tabulados no programa Microsoft Excel. As análises foram realizadas com programa estatístico SAS para Windows (versão 8.02; SAS Institute Inc., Cary, NC, EUA).

RESULTADOS

Dezessete pacientes que se submeteram a cardioversão elétrica eletiva para tratamento de fibrilação atrial persistente foram analisados. As características clínicas dos pacientes estão expressas na Tabela 1. Os pacientes se caracterizavam por apresentar função ventricular esquerda preservada sem anormalidade estrutural significativa.

Tabela 1. Características dos pacientes.

| | |
|--|------------|
| Número de pacientes | 17 |
| Idade (anos) * | 69 ± 10.5 |
| Sexo Masculino (n) | 10 |
| Diâmetro do átrio esquerdo (mm)* | 45 ± 6 |
| Duração da FA (meses)† | 6 (4 – 9) |
| Classe I da NYHA | 3 (18%) |
| Classe II da NYHA | 14 (82%) |
| Frequência cardíaca antes da CV (bpm)* | 77 ± 17 |
| Hipertensão | 8 (47%) |
| Dislipidemia | 7 (41%) |
| CRM prévia | 2 (12%) |
| Diabetes mellitus | 2 (12%) |
| Infarto do miocárdico prévio | 1 (6%) |
| Índice de massa corporal (kg/m ²)* | 28.6 ± 4.4 |

* Valores estão expressos como média ± desvio padrão.

† Valor expresso em mediana ± intervalo interquartil. FA, fibrilação atrial; NYHA, *New York Heart Association*; CV, cardioversão; CRM, cirurgia de revascularização miocárdica

Cardioversão elétrica

Em 15 dos 17 pacientes, ritmo sinusal foi restaurado imediatamente após a cardioversão e manteve-se por pelo menos 30 minutos pós-cardioversão. Após 2 semanas, 14 pacientes foram seguidos. Nove (64%) pacientes permaneciam em ritmo

sinusal e cinco (36%) haviam retornado ao ritmo de fibrilação atrial. Nos 2 pacientes que não obtiveram sucesso na cardioversão atrial com choques de 200 J, nenhuma outra tentativa de cardioversão foi realizada. Não houve complicações relacionadas ao procedimento de cardioversão ou à anestesia.

Níveis plasmáticos de BNP e manutenção de ritmo sinusal

As médias do BNP e da frequência cardíaca foram significativamente mais elevadas pré-cardioversão do que 30 min pós-cardioversão (197 ± 132 versus 164 ± 143 pg/ml, $p=0,02$ e 77 ± 17 versus 57 ± 12 bpm, $p=0,0007$ respectivamente). Pacientes que não mantiveram ritmo sinusal e retornaram a fibrilação atrial dentro de duas semanas apresentavam níveis de BNP significativamente mais elevados na linha de base que aqueles pacientes que se mantiveram em ritmo sinusal 2 semanas pós-cardioversão (293 ± 106 pg/ml versus 163 ± 122 pg/ml, $p=0.02$) (Figure 1).

A alteração dos níveis de BNP pode prever sucesso da cardioversão

A variação dos níveis de BNP entre a medida pré-cardioversão e a medida 30 minutos pós-cardioversão foi capaz de identificar diferentes grupos quanto à presença ou ausência de fibrilação atrial 2 semanas pós-cardioversão. Pacientes que retornaram ao ritmo de fibrilação atrial 2 semanas pós cardioversão apresentaram uma queda do nível de BNP significativamente maior que os pacientes que se mantiveram em ritmo sinusal durante o mesmo período (variação média -74 ± 28 pg/ml versus -13 ± 46 pg/ml respectivamente, $p=0.019$).

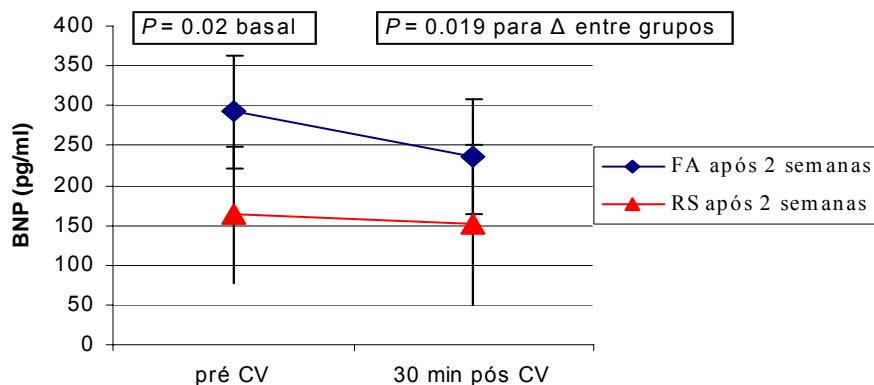


Figure 1. Variação dos níveis de BNP antes e depois de cardioversão elétrica em pacientes que se apresentavam em ritmo sinusal 2 semanas pós-cardioversão e em pacientes que se apresentavam em fibrilação atrial durante o mesmo período. FA, fibrilação atrial; RS, ritmo sinusal; Δ , diferença da variação entre os grupos.

DISCUSSÃO

O presente estudo demonstra que níveis de BNP podem prever o sucesso da cardioversão e manutenção de ritmo sinusal 2 semanas pós-cardioversão em pacientes com fibrilação atrial persistente e função ventricular preservada. Pacientes que mantiveram ritmo sinusal por pelo menos 2 semanas apresentavam níveis de BNP significativamente mais baixos antes da cardioversão. Embora se saiba que os níveis de BNP diminuem após cardioversão elétrica de fibrilação atrial,¹³ a associação entre BNP pré-cardioversão e manutenção de ritmo sinusal por 2 semanas pós-cardioversão não havia sido demonstrado previamente. Além disto, nosso estudo demonstra que a variação do nível de BNP pré e 30 minutos pós-cardioversão é capaz de distinguir pacientes que mantêm ritmo sinusal e pacientes que voltam a fibrilação atrial 2

semanas pós-cardioversão. Este achado vem ao encontro dos de outros autores que demonstram uma maior variação dos níveis de BNP após cardioversão elétrica nos pacientes mais graves. Ohta e colaboradores compararam 8 pacientes com fibrilação atrial sem cardiopatia estrutural com 10 pacientes com fibrilação atrial associada a cardiopatia e demonstraram que o grupo mais doente apresentou uma maior queda no nível de BNP após cardioversão.¹³ Nosso estudo evidencia que entre 17 pacientes com função ventricular preservada, a diminuição do nível sérico do BNP pós-cardioversão pode prever o ritmo cardíaco 2 semanas após a cardioversão. Este achado sugere que pacientes que demonstram uma diminuição maior no nível do BNP pós-cardioversão encontravam-se hemodinamicamente mais instáveis ao início do estudo (pré-cardioversão) do que os pacientes com diminuição menos significativa no nível do BNP. Conseqüentemente, estes pacientes estavam mais propensos a recidiva da fibrilação atrial.

O mecanismo da queda imediata do nível plasmático do BNP após cardioversão elétrica pode estar relacionada à própria conversão da fibrilação atrial a ritmo sinusal e a redução da frequência cardíaca. O efeito de outros fatores como a descarga elétrica e o anestésico a este nível não podem ser excluídos. Outros estudos, no entanto, estudaram a resposta de peptídeos natriuréticos a cardioversão atrial realizada por diferentes métodos e observaram que o modo de cardioversão (espontânea, farmacológica ou elétrica) não influenciou a resposta dos peptídeos natriuréticos à cardioversão.^{15,16}

Observamos, em nosso trabalho, que, apesar de estarmos lidando com um grupo de pacientes com função ventricular preservada, tivemos 5 pacientes (36%) que apresentaram recidiva da fibrilação atrial 2 semanas pós-cardioversão. Uma das

possíveis razões para esta alta taxa de recidiva talvez seja a longa duração da fibrilação atrial dos pacientes alocados (6 meses).

A associação do BNP com estiramento miocárdico, bem como com pressões intra-atriais está bem estabelecida.^{5,6} Também já foi descrito que pacientes com manifestação clínica de congestão ou com dilatação atrial significativa têm alta incidência de recidiva de fibrilação atrial após tentativa de cardioversão.^{17,18} Por outro lado, em pacientes com função ventricular normal sem dilatação atrial esquerda significativa, espera-se uma melhor resposta à cardioversão da fibrilação atrial. Entretanto, é esperado que outros fatores possam ter um papel determinante na probabilidade de manutenção de ritmo sinusal em pacientes com fibrilação atrial e função ventricular normal. Hipertrofia ventricular esquerda, disfunção diastólica, regurgitação mitral, perda da contração atrial e alta resposta ventricular são alguns dos fatores que podem contribuir a aumento de pressões intra-atriais e conseqüentemente levar a fibrilação atrial.

Em pacientes com disfunção diastólica, BNP aumentado tem sido associado a pressões de enchimento ventricular esquerdo aumentadas.^{19,20} Sendo o BNP um marcador substituto de estiramento miocárdico, pode-se esperar que os níveis deste marcador estejam elevados se qualquer destas anormalidades estiverem presentes, podendo, portanto, predizer a probabilidade do paciente manter ou não ritmo sinusal. O presente estudo sugere que pacientes com BNP elevado, por qualquer motivo, têm menor probabilidade de sustentar ritmo sinusal pós-cardioversão elétrica de fibrilação atrial do que pacientes com níveis mais baixos de BNP. Estudos com populações maiores são necessários para determinar se o BNP permanecerá preditivo de sucesso da cardioversão atrial quando outros fatores forem controlados.

CONCLUSÃO

Pacientes com fibrilação atrial apresentam BNP elevado a despeito de função ventricular preservada. O presente estudo sugere que o nível de BNP pode prever sucesso da cardioversão atrial baseada na manutenção de ritmo sinusal por duas semanas pós- cardioversão em pacientes com fibrilação atrial persistente e função ventricular preservada. BNP pode ser uma medida não-invasiva importante para selecionar pacientes que devem submeter-se a cardioversão eletiva de fibrilação atrial persistente.

REFERENCES

1. Benjamin EJ, Wolf PA, Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D.
Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study.
Circulation 1998; 98:946-952.
2. The AFFIRM Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2002; 347:1825-1833.
3. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, et al.
A Comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. N Engl J Med 2002; 347:1834-1840.
4. Falk RH. Management of atrial fibrillation -- radical reform or modest modification? N Engl J Med 2002; 347:1883-1884.
5. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al.
Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. N Engl J Med 2002; 347:161-167.
6. Tsutamoto T, Bito K, Kinoshita M. Plasma atrial natriuretic polypeptide as an index of left ventricular end-diastolic pressure in patients with chronic left-sided heart failure. Am Heart J 1989; 117:599-606.
7. Hasegawa K, Fujiwara H, Doyama K, Mukoyama M, Nakao K, Fujiwara T, et al.
Ventricular expression of atrial and brain natriuretic peptides in dilated cardiomyopathy. An immunohistochemical study of the endomyocardial biopsy specimens using specific monoclonal antibodies. Am J Pathol 1993; 142:107-116.

8. Kinnunen P, Vuolteenaho O, Ruskoaho H. Mechanisms of atrial and brain natriuretic peptides release from rat ventricular myocardium: effect of stretching. *Endocrinology* 1993; 132:1961-1970.
9. Luchner A, Stevens TL, Borgeson DD, Redfield M, Wei CM, Porter JG, et al. Differential atrial and ventricular expression of myocardial BNP during evolution of heart failure. *Am J Physiol* 1998; 274:H1684-H1689
10. Doyama K, Fukumoto M, Takemura G, Tanaka M, Oda T, Hasegawa K, et al. Expression and distribution of brain natriuretic peptide in human right atria. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:1832-1838.
11. Inoue SI, Murakami Y, Sano K, Katoh H, Shimada T. Atrium as a source of brain natriuretic polypeptide in patients with atrial fibrillation. *J Card Fail* 2000; 6:92-96.
12. Horie H, Tsutamoto T, Ishimoto N. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker for atrioventricular sequence in patients with pacemakers. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999; 22:282-290.
13. Ohta Y, Shimada T, Yoshitomi H, Inoue SI, Murakami Y, Shimizu H, et al. Drop in plasma brain natriuretic peptide levels after successful direct current cardioversion in chronic atrial fibrillation. *Can J Cardiol* 2001; 17:415-420.
14. Vogeser M, Jacob K. B-type natriuretic peptide (BNP)--validation of an immediate response assay. *Clin Lab* 2001; 47:29-33.
15. Fujiwara H, Ishikura F, Nagata S, Beppu S, Miyatake K. Plasma atrial natriuretic peptide response to direct current cardioversion of atrial

- fibrillation in patients with mitral stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:575-580.
16. Mookherjee S, Anderson G, Smulyan H, Vardan S. Atrial natriuretic peptide response to cardioversion of atrial flutter and fibrillation and role of associated heart failure. *Am J Cardiol* 1991; 67:377-380.
 17. Gosselink AT, Crijns HJ, Hamer HP, Hillege H, Lie KI. Changes in left and right atrial size after cardioversion of atrial fibrillation: role of mitral valve disease. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:1666-1672.
 18. Henry WL, Morganroth J, Pearlman AS, Clark CE, Redwood DR, Itscoitz SB, et al. Relation between echocardiographically determined left atrial size and atrial fibrillation. *Circulation* 1976; 53:273-279.
 19. Hasegawa K, Fujiwara H, Doyama K, Miyamae M, Fujiwara T, Suga S, et al. Ventricular expression of brain natriuretic peptide in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1993; 88:372-380.
 20. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, et al. Utility of B-Natriuretic Peptide in Detecting Diastolic Dysfunction: Comparison With Doppler Velocity Recordings. *Circulation* 2002; 105:595-601.

ARTIGO ORIGINAL II:

*B-Type Natriuretic Peptide Predicts Successful Cardioversion in Patients
with Persistent Atrial Fibrillation and Maintenance of Sinus Rhythm*

(Versão em Inglês)

B-Type Natriuretic Peptide Predicts Successful Cardioversion in Patients
with Persistent Atrial Fibrillation and Maintenance of Sinus Rhythm*

Luís Beck-da-Silva MD MSc, Adolfo de Bold PhD FRSC, Margaret Fraser RN,
Kathryn Williams MS, Christine Struthers MScRN, Ross A. Davies MD FACC
FRCPC, Haissam Haddad MD FACC FRCPC

Department of Cardiology, University of Ottawa Heart Institute, Ottawa Ontario,
Canada.

Brief Title: BNP AND CARDIOVERSION OF ATRIAL FIBRILATION

Conflict of Interest: Nothing to disclose.

Address for correspondence:

Haissam Haddad MD FACC FRCPC
University of Ottawa Heart Institute
40 Ruskin St. Suite H147
K1Y4W7 Ottawa – ON
Canada
Phone: 613 761 5165
FAX: 613 761 4877
E-mail: hhaddad@ottawaheart.ca

* *Can J Cardiol* 2004 *in press*

SUMMARY

Brain Natriuretic Peptide (BNP) is released from the heart by hemodynamically induced muscle stretch. Patients with atrial fibrillation have higher levels of BNP than those in sinus rhythm. We demonstrated that patients with persistent atrial fibrillation and preserved left ventricle who have higher BNP levels are less likely to sustain sinus rhythm two weeks after electrical cardioversion.

ABSTRACT

Purpose: Brain Natriuretic Peptide (BNP) is released from the heart by hemodynamically induced muscle stretch. Patients with atrial fibrillation have higher levels of BNP than those in sinus rhythm. The aim of this study is to assess the usefulness of BNP as a predictor of successful cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation and subsequent maintenance of sinus rhythm.

Subjects and Methods: We enrolled 20 patients undergoing cardioversion for persistent atrial fibrillation. BNP levels were measured prior to electric cardioversion, and then 30 minutes and two weeks after. Baseline echocardiograms and 12-lead electrocardiograms were obtained from all patients. Patients with valvular disease, previous mitral valve surgery or significant left ventricular dysfunction were excluded.

Results: The mean BNP level and the mean heart rate were significantly higher before cardioversion than 30 min after (197 ± 132 versus 164 ± 143 pg/ml, $p=0.02$ and 77 ± 17 versus 57 ± 12 bpm, $p=0.0007$ respectively). Patients who reverted back to atrial fibrillation after two weeks had baseline BNP of 293 ± 106 pg/ml, while those who remained in sinus rhythm for two weeks had lower baseline BNP of 163 ± 122 pg/ml, $p=0.02$.

Conclusion: In patients with persistent atrial fibrillation, BNP levels are associated with successful cardioversion and maintenance of sinus rhythm two weeks after cardioversion.

Keywords: atrial fibrillation, BNP, cardioversion.

INTRODUCTION

Atrial fibrillation is the most common sustained cardiac arrhythmia, particularly in the elderly. Most of the symptoms from atrial fibrillation are related to poorly controlled ventricular rate. The risk of death is doubled in patients with a history of atrial fibrillation.¹ Two recent clinical trials have shown a rhythm-control approach offers no survival benefit over a rate-control approach;^{2,3} however, an attempt to restore sinus rhythm is still deemed appropriate.⁴ Brain natriuretic peptide (BNP) and other cardiac natriuretic peptides have been suggested as potential markers to predict congestion and intra-atrial pressures.^{5,6}

Previous reports have demonstrated that BNP is secreted primarily from the left ventricle in response to changes in left-ventricular wall stretch.^{7,8} However, a recent study in an animal model of rapid pacing-induced congestive heart failure showed that during incipient left ventricular dysfunction, the atrial myocardium is the predominant site of BNP gene expression and production.⁹ Furthermore, it has been shown that in right atrial specimens from patients with increased atrial pressure, immunohistochemical expression of BNP and BNP mRNA is augmented.¹⁰ More recently, it has been reported that plasma BNP is produced mainly by the atrium and not by the ventricle in patients with lone atrial fibrillation.¹¹ Finally, in patients with atrial fibrillation, with or without underlying heart disease, BNP is increased and the atrial myocardium itself has been reported as the source of increased BNP production.¹¹

Other evidence of correlation between atrioventricular uncoupling and BNP levels comes from a study that showed increased plasma BNP levels in patients with a pacemaker in VVI mode as compared to DDD or AAI mode.¹²

Indeed, it has been documented previously that BNP gradually drops after atrial cardioversion.¹³ However, no comparison has been made between patients successfully cardioverted and patients who cannot maintain sinus rhythm in terms of whether BNP or other natriuretic peptides can predict the success of electrical cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation or whether when measured after cardioversion, their plasma levels can predict maintenance of sinus rhythm.

The hypotheses to be tested in this study are whether measuring BNP levels before and after cardioversion in patients with preserved left ventricular function and persistent atrial fibrillation will predict which patients will convert to sinus rhythm initially, and which patients will remain in sinus rhythm.

METHODS

Twenty consecutive patients (13 men and 7 women; aged between 51 and 85, mean age: 69.4 years) volunteered for the study and underwent elective cardioversion for persistent atrial fibrillation as clinically indicated. Exclusion criteria were significant valvular disease, previous mitral valve surgery, significant left ventricular dysfunction, symptoms consistent with New York Heart Association functional class III or IV heart failure or electrolyte imbalance.

Two patients were excluded because of moderate mitral regurgitation and another one was excluded because of left ventricular ejection fraction of 25%. The remaining seventeen patients with persistent atrial fibrillation were studied.

All patients had controlled atrial fibrillation, with a mean heart rate of 77 and effective anticoagulation with Coumadin. All patients had INR level higher than 2.0 at least 3 weeks prior and on the day of the procedure.

A previous echocardiogram was performed in all patients before cardioversion. All 17 patients analyzed in the study had preserved systolic left ventricular function. Blood samples for BNP were obtained from a peripheral vein five minutes before cardioversion and sedation, and 30 minutes and two weeks after cardioversion. Heart rate was determined from electrocardiographic monitor at the same time as plasma sample collecting. All specimens were collected in tubes containing ethylenediaminetetra-acetic acid (EDTA). Plasma was immediately separated by centrifugation for 30 min at 4°C and kept at -70 °C until measurement.

A point-of-care fluorescence immunoassay kit (Triage, Biosite) was used to measure BNP in all patients. The precision, analytic sensitivity and stability characteristics of the Triage Biosite system have been described elsewhere.¹⁴ Values of peptides are expressed in pg/ml.

An experienced anesthesiologist gave a brief general anesthetic with IV propofol for direct current (DC) cardioversion. DC external biphasic shocks were used at the physician discretion until the highest energy was reached (200 J) or sinus rhythm was achieved.

The study was explained to each patient and written informed consent was obtained. The local Research Ethics Committee approved the study protocol.

Statistical Analysis

Results are expressed as mean \pm standard deviation. Comparison between different results used Student's *t* test for parametric data and the Wilcoxon test for non-parametric data. A *p* value <0.05 was considered as statistically significant. All data was tabulated in Microsoft Excel 2000 spreadsheet and analyses were done by SAS System for Windows (version 8.02; SAS Institute Inc., Cary, NC).

RESULTS

Seventeen patients with persistent atrial fibrillation who underwent elective DC cardioversion were analysed. The patient clinical characteristics are listed in Table 1. Mean age was 69 ± 10.5 years old. Patients had preserved left ventricular function with no significant structural abnormalities.

Direct current cardioversion

In 15 of 17 patients, sinus rhythm was restored immediately after cardioversion and was maintained 30 min after cardioversion. After 2 weeks, 14 patients were followed up. Nine (64%) patients were still in sinus rhythm and five (36%) had reverted back into atrial fibrillation. In the two patients in whom cardioversion was unsuccessful with 200 J shocks, no further cardioversion was attempted. There was no adverse effect related to cardioversion or anaesthesia.

Plasma BNP levels, electric cardioversion and maintenance of sinus rhythm

The mean BNP level and the mean heart rate were significantly higher before cardioversion than 30 min after (197 ± 132 versus 164 ± 143 pg/ml, $p=0.02$ and 77 ± 17 versus 57 ± 12 bpm, $p=0.0007$ respectively). Patients who reverted back to atrial fibrillation after two weeks had baseline BNP significantly higher than those who maintained sinus rhythm after two weeks. (293 ± 106 pg/ml versus 163 ± 122 pg/ml, $p=0.02$) (Figure 1).

Table 1. Patients' characteristics

| | |
|--|------------|
| Number of patients | 17 |
| Age (years) * | 69 ± 10.5 |
| Sex (Male/Female) | 10 / 7 |
| Left atrium diameter (mm)* | 4.5 ± 0.6 |
| Duration of AF (months)† | 6 (4 – 9) |
| NYHA class I | 3 (18%) |
| NYHA class II | 14 (82%) |
| Heart rate before cardioversion (beat/min) | 77 ± 17 |
| Hypertension | 8 (47%) |
| Dyslipidemia | 7 (41%) |
| Previous CABG surgery | 2 (12%) |
| Diabetes mellitus | 2 (12%) |
| Previous myocardial infarction | 1 (6%) |
| Body Mass Index (kg/m ²)* | 28.6 ± 4.4 |

* Values are given as mean ± S.D.;

† Value is given as median and interquartile range. AF, atrial fibrillation; NYHA, New York Heart Association; CABG, coronary artery bypass graft.

The change in BNP levels may predict successful cardioversion

The change in BNP levels from baseline to 30 minutes after cardioversion was associated with patients' rhythm at 2 weeks. Patients who reverted back to atrial fibrillation after 2 weeks had a statistically significant greater drop in their BNP levels after cardioversion than patients who remained in sinus rhythm (mean change -74 ± 28 pg/ml versus -13 ± 46 pg/ml respectively, $p=0.01$).

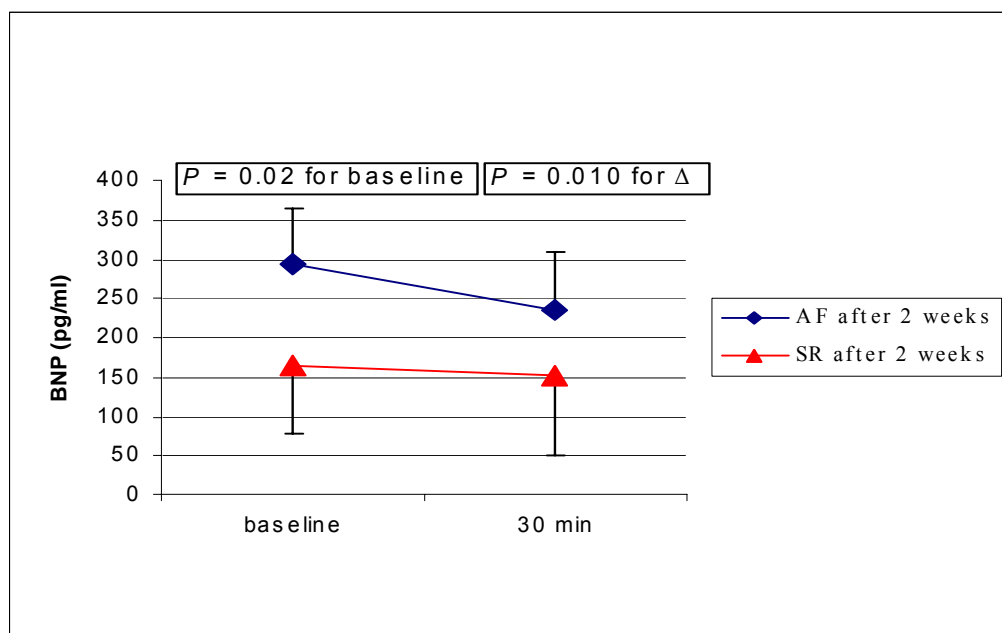


Figure 1. Variation of BNP levels before and after cardioversion in patients who were in sinus rhythm at 2 weeks and in patients who were in atrial fibrillation at 2 weeks. AF, atrial fibrillation; SR, sinus rhythm; Δ , delta between groups.

DISCUSSION

The present study shows that BNP levels may predict successful cardioversion and maintenance of sinus rhythm two weeks after cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation and preserved left ventricular function. Patients who were

able to maintain sinus rhythm for at least 2 weeks had significantly lower BNP levels at baseline. Although it is well known that BNP levels decrease after direct current cardioversion,¹³ the association between baseline BNP levels and maintenance of sinus rhythm after 2 weeks has not been demonstrated previously. Furthermore, our study shows that the drop in BNP levels between baseline and 30 minutes after DC cardioversion is able to distinguish between patients who were in atrial fibrillation or in sinus rhythm after two weeks. This finding is in agreement with other authors' reports showing a greater decrease in BNP levels after cardioversion in patients who were sicker. Ohta et al compared eight patients with lone atrial fibrillation with 10 patients with underlying heart disease and found that the sicker group had a greater decrease in BNP level after DC cardioversion. That particular study did not follow up on the patients' cardiac rhythm after cardioversion.¹³ Our study shows that within a group of 17 patients with preserved left ventricular function, the decrease in BNP levels after cardioversion may predict the cardiac rhythm two weeks after cardioversion. This may suggest that patients who demonstrate a greater decrease in BNP levels after cardioversion were hemodynamically more unstable at baseline than patients with less significant decrease in BNP levels, and consequently they were more likely to go back into atrial fibrillation.

The mechanism of immediate drop of plasma BNP levels after DC cardioversion may be related to conversion of AF to sinus rhythm and reduction of heart rate. The effect of other factors such as the DC shock and anesthetics on these levels cannot be excluded. Other studies, however, have studied the natriuretic peptide response to cardioversion performed by different methods and have found that neither mode of cardioversion (spontaneous, pharmacologic or DC shock) influenced the natriuretic peptide response to cardioversion.^{15,16}

It is noteworthy in this study that, despite dealing with a group of patients with preserved left ventricular function, we had 5 (36%) patients who developed relapse of atrial fibrillation by the end of two weeks. One of the main reasons for the high reversion to AF rhythm is the long duration of AF in the patients enrolled.

The association between BNP and myocardial stretch as well as intra-atrial pressures is well established.^{5,6} It is also known that patients with overt congestion or significant atrial dilatation have a high incidence of relapse when submitted to atrial fibrillation electrical cardioversion.^{17,18} On the other hand, patients with normal left ventricular function and no significant atrial dilatation would be expected to respond better to atrial fibrillation cardioversion. However, it may be expected that other factors may play a role in determining the likelihood of maintaining sinus rhythm in patients with atrial fibrillation and normal left ventricular function. Left ventricular hypertrophy, diastolic dysfunction, loss of atrial contraction and rapid ventricular rate are some of the factors that may contribute to increased atrial pressures and consequently lead to atrial fibrillation.

In patients with diastolic dysfunction, increased BNP has been shown to be associated with higher left ventricular end-diastolic pressures.^{19,20} Since BNP is a surrogate marker of myocardial stretch, it might be expected that BNP levels may be elevated if any of these abnormalities are present and thus predict the likelihood of whether sinus rhythm can be maintained. The present study raises the possibility that patients with elevated BNP for any reason are less likely to remain in sinus rhythm, after cardioversion when compared with patients with lower BNP levels. A larger study is warranted in order to determine whether BNP is still predictive of successful cardioversion when other factors are controlled.

CONCLUSION

Patients with atrial fibrillation have increased BNP levels despite preserved left ventricular function. The present study suggests that BNP levels may predict successful cardioversion based on the maintenance of sinus rhythm two weeks after cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation and preserved left ventricular function. BNP may be a useful non-invasive measure to select which patients should undergo elective DC cardioversion for persistent atrial fibrillation.

REFERENCES

1. Benjamin EJ, Wolf PA, Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D.
Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study.
Circulation 1998; 98:946-952.
2. The AFFIRM Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2002; 347:1825-1833.
3. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, et al.
A Comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. N Engl J Med 2002; 347:1834-1840.
4. Falk RH. Management of atrial fibrillation -- radical reform or modest modification? N Engl J Med 2002; 347:1883-1884.
5. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al.
Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. N Engl J Med 2002; 347:161-167.
6. Tsutamoto T, Bito K, Kinoshita M. Plasma atrial natriuretic polypeptide as an index of left ventricular end-diastolic pressure in patients with chronic left-sided heart failure. Am Heart J 1989; 117:599-606.
7. Hasegawa K, Fujiwara H, Doyama K, Mukoyama M, Nakao K, Fujiwara T, et al.
Ventricular expression of atrial and brain natriuretic peptides in dilated cardiomyopathy. An immunohistochemical study of the endomyocardial biopsy specimens using specific monoclonal antibodies. Am J Pathol 1993; 142:107-116.

8. Kinnunen P, Vuolteenaho O, Ruskoaho H. Mechanisms of atrial and brain natriuretic peptides release from rat ventricular myocardium: effect of stretching. *Endocrinology* 1993; 132:1961-1970.
9. Luchner A, Stevens TL, Borgeson DD, Redfield M, Wei CM, Porter JG, et al. Differential atrial and ventricular expression of myocardial BNP during evolution of heart failure. *Am J Physiol* 1998; 274:H1684-H1689
10. Doyama K, Fukumoto M, Takemura G, Tanaka M, Oda T, Hasegawa K, et al. Expression and distribution of brain natriuretic peptide in human right atria. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:1832-1838.
11. Inoue SI, Murakami Y, Sano K, Katoh H, Shimada T. Atrium as a source of brain natriuretic polypeptide in patients with atrial fibrillation. *J Card Fail* 2000; 6:92-96.
12. Horie H, Tsutamoto T, Ishimoto N. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker for atrioventricular sequence in patients with pacemakers. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999; 22:282-290.
13. Ohta Y, Shimada T, Yoshitomi H, Inoue SI, Murakami Y, Shimizu H, et al. Drop in plasma brain natriuretic peptide levels after successful direct current cardioversion in chronic atrial fibrillation. *Can J Cardiol* 2001; 17:415-420.
14. Vogeser M, Jacob K. B-type natriuretic peptide (BNP)--validation of an immediate response assay. *Clin Lab* 2001; 47:29-33.

15. Mookherjee S, Anderson G, Smulyan H, Vardan S. Atrial natriuretic peptide response to cardioversion of atrial flutter and fibrillation and role of associated heart failure. *Am J Cardiol* 1991; 67:377-380.
16. Fujiwara H, Ishikura F, Nagata S, Beppu S, Miyatake K. Plasma atrial natriuretic peptide response to direct current cardioversion of atrial fibrillation in patients with mitral stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:575-580.
17. Gosselink AT, Crijns HJ, Hamer HP, Hillege H, Lie KI. Changes in left and right atrial size after cardioversion of atrial fibrillation: role of mitral valve disease. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:1666-1672.
18. Henry WL, Morganroth J, Pearlman AS, Clark CE, Redwood DR, Itscoitz SB, et al. Relation between echocardiographically determined left atrial size and atrial fibrillation. *Circulation* 1976; 53:273-279.
19. Hasegawa K, Fujiwara H, Doyama K, Miyamae M, Fujiwara T, Suga S, et al. Ventricular expression of brain natriuretic peptide in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1993; 88:372-380.
20. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, et al. Utility of B-Natriuretic Peptide in Detecting Diastolic Dysfunction: Comparison With Doppler Velocity Recordings. *Circulation* 2002; 105:595-601.

PRODUÇÃO CIENTÍFICA NO PERÍODO

PRODUÇÃO CIENTÍFICA NO PERÍODO

REFERENTE AO PERÍODO DE DOUTORADO:

Artigos completos

1. **Luís Beck-da-Silva**, Adolfo de Bold, Margaret Fraser, Kathryn Williams, Christine Struthers, Ross A. Davies, Haissam Haddad. **B-Type Natriuretic Peptide Predicts Successful Cardioversion in Patients with Atrial Fibrillation and Maintenance of Sinus Rhythm.** *Canadian Journal of Cardiology* 2004; *in press*.
2. **Luís Beck-da-Silva**, Carlos A. Ferreira, Celso Blacher, Paulo Leães, Haissam Haddad. **B-type Natriuretic Peptide and Cardiovascular Disease.** *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2003; 81(5): 535-9.
3. **Luís Beck-da-Silva**, Adolfo de Bold, Benjamin J. W. Chow, Terrence D. Ruddy, Margaret Fraser, Christine Struthers, Haissam Haddad. **Effect of Bisoprolol on right ventricular function and brain natriuretic peptide in patients with heart failure.** *Congestive Heart Failure* 2004; *in press*.
4. **Luís Beck-da-Silva**, Marc Laberge, Anjali Anselm, Lisa Mielniczuk, Margaret Fraser, Kathryn Williams, Haissam Haddad. **Persistent Orthopnea and the Prognosis of Patients in the Heart Failure Clinic.** *Congestive Heart Failure* 2004; *in press*.
5. Lisa Mielniczuk, **Luís Beck da Silva**, Haissam Haddad. **Enhanced External Counterpulsation in Ischemic Heart Disease and Congestive Heart Failure.** *Canadian Medical Association Journal* 2004; *in press*.
6. T.Mussivand, H.Harasaki, M.S.Slaughter, L.A.Gray, R.D.Dowling, **L.Beck-da-Silva**, H.Haddad, W.J.Keon. **In vivo Evaluation of the Biocompatibility of the Totally Implantable Ventricular Assist Device (HeartSaver VAD).** *ASAIO Journal* 2003; 49:459-462.

Resumos Publicados (Literatura Internacional)

1. Haissam Haddad, Adolfo de Bold, Margaret Fraser, Kathryn Williams, Christine Struthers, **Luís Beck da Silva**. **C-Terminal Brain Natriuretic Peptide and C-Terminal Atrial Natriuretic Factor More Accurate to Assess Neurohormonal Status for Cardioversion of Patients With Chronic Atrial Fibrillation.** *PACE* **2003**; 26 (4):1002.
2. **Luís Beck da Silva**, Adolfo de Bold, Margaret Fraser, Kathryn Williams, Christine Struthers, Haissam Haddad. **Brain Natriuretic Peptide Levels Predict Successful Cardioversion and Rhythm Maintenance in Patients With Chronic Atrial Fibrillation.** *J Am Coll Cardiol* **2003**; 41(6):85A.
3. **Luís Beck da Silva**, Margaret Fraser, Kathryn Williams, Christine Struthers, Haissam Haddad. **Effect of Orlistat in Obese Patients with Heart Failure.** *Journal of Cardiac Failure* **2003**; 9 (5): S69.
4. **Luís Beck da Silva**, Marc Laberge, Anjali Anselm, Margaret Fraser, Kathryn Williams, Christine Struthers, Haissam Haddad. **Orthopnea and the Prognosis of Patients Seen in The Heart Failure Clinic.** *Journal of Cardiac Failure* **2003**; 9 (5): S98.
5. **Luís Beck da Silva**, Marc Laberge, Anjali Anselm, Margaret Fraiser, Kathryn Williams, Christine Struthers, Haissam Haddad. **Gender Impact in Renal Function Profile in Outpatients with Heart Failure.** *Journal of Cardiac Failure* **2003**; 9 (5): S94.

Prêmios Científicos no Período

1. **Doris & Howard Polk Award for the Best Clinical Science Presentation.**

16th Annual Research Day, University of Ottawa Heart Institute, Ottawa, ON, Canada, April 23, 2003. Title: BNP as Guideline to β -blocker titration in Patients with Heart Failure.

2. **One of Four National Finalist at Annual Cardiovascular Conference at**

Lake Louise 2003, (ACC Lake Louise 2003), Lake Louise, Alberta, Canada, March 2-6th 2003. Title: Which Natriuretic Peptide Best Predict Successful Cardioversion and Rhythm Maintenance in Patients with Chronic Atrial Fibrillation.

REFERENTE À DISSERTAÇÃO DE MESTRADO:

1. Luís E. Rohde, **Luís Beck-da-Silva**, Lívia Goldraich, Thaís C. Grazziotin, Dora V. Palombini, Carisi A. Polanczyk, Nadine Clausell. Reliability and Prognostic Value of Traditional Signs and Symptoms in Outpatients with Congestive Heart Failure. *Canadian Journal of Cardiology* **2004**; 20(6): *in press*.

LISTA DE APÊNDICES

| | Página |
|---|---------------|
| APÊNDICE I: Consentimento Informado, Artigo Original I, versão em inglês. | 113 |
| APÊNCIDE II: Consentimento Informado, Artigo Original I, versão em francês. | 118 |
| APÊNDICE III: Consentimento Informado, Artigo Original II, versão em inglês. | 124 |
| APÊNDICE IV: Ficha da Avaliação Clínica (<i>Clinical Form</i>) referente ao Artigo Original I, versão em inglês. | 128 |

APÊNDICE I:

CONSENTIMENTO INFORMADO REFERENTE AO ARTIGO I:

Peptídeo Natriurético Tipo-B como Guia na Titulação de Dose de Beta-
Bloqueador em Pacientes com Insuficiência Cardíaca

/

*B-Type Natriuretic Peptide as a Guide to Beta-Adrenergic Blocker
Titration in Patients with Heart Failure*

Versão em Inglês



PATIENT INFORMATION SHEET AND INFORMED CONSENT

Research Project: Brain Natriuretic Peptide (BNP) as a Guideline to β -Blocker Titration in Elderly Patients with Heart Failure

| | | |
|--------------------------------|------------------------|-----------------|
| Principal Investigator: | Dr. Haissam Haddad | 761 5165 |
| Co-investigator: | Dr. Luís Beck da Silva | 761 4873 |
| Co-investigator: | Dr. Ross A. Davies | 761 4593 |
| Co-investigator: | Dr. Adolfo de Bold | 761 4265 |

Please read the Patient Information Sheet and Consent Form carefully and ask as many questions as you like before deciding whether to participate.

INTRODUCTION

You have been asked to participate in a research project conducted by Dr. Haissam Haddad because you are being treated for congestive heart failure. The purpose of this research is to evaluate the utility of considering the level of a hormone called BNP (Brain Natriuretic Peptide) in the management of your condition. BNP is a hormone produced in the heart muscle secondarily to fluid overload. If this new strategy proves to be beneficial, your heart failure therapy will be better managed in the near future. During this study, you will **not** receive any investigational drug. You will be prescribed all standard medications as deemed necessary by your doctor.

PROCEDURE

If you agreed to participate by signing the informed consent form, the investigator will determine your eligibility for entry into the study. The first visit will include taking your medical history, performing a physical exam including vital signs (blood pressure and heart rate) and body weight. At this visit blood will be drawn (approximately 5 ml) for BNP analysis. If you are requested to have routine blood work done at the same visit, it may not be necessary to draw blood twice.

After the first visit, patients will be randomly assigned, like flipping a coin, to a group where the physician will have the results of your BNP test available or to a group where the physician will not be aware of this result. This will be the only difference between the

two groups of patients. The information on BNP results will help your doctor to tailor the doses of your β -blocker. β -blockers are medications indicated for heart failure therapy which main effects are to decrease the heart rate, to improve the heart's function and to increase survival.

You will be asked to come for a total of 4 visits within a period of 4 months. All the visits will compile a brief medical history, physical exam and blood collection (approximately 1 tablespoon).

If you agree to take part, by signing the consent form, you may have one of two baseline tests to evaluate your heart's function: an echocardiogram or a radionuclide ventriculogram. You may have an echocardiogram, which uses sound waves to give a picture of your heart, or you may have a radionuclide ventriculogram, which involves the injection of a radioactive substance into a vein and then pictures are taken to assess the ability of the heart to eject a volume of blood. One of these two tests will be done at baseline and will be repeated at the end of the study.

A 5-min long questionnaire, concerning quality of life issues, will be taken before and after the study.

This study is planned to enroll 40 to 60 patients.

RISKS AND DISCOMFORTS

The risks of blood draw include: light-headedness, bruising, bleeding at the puncture site and/or pain.

Side effects associated with the echocardiogram may include transient chest discomfort and bruising.

The radiation from one radionuclide ventriculogram (MUGA scan) is comparable to the annual average background radiation exposure from living on Earth concentrated into 1 day. Or, it is also equivalent to the amount of radiation you would receive by having 1 chest X-ray. These risks are not considered to be significant risks.

The drugs and doses that will be given during the study are all well-established therapies for your condition. However, the doses of your regularly prescribed β -blocker may be increased faster than usual. This may result in low blood pressure, light-headedness, dizziness, bradycardia (low heart beat rate), or worsening in heart failure symptoms. All your symptoms or incident adverse effects will be evaluated in the heart failure clinic every month for a period of 4 month (4 visits). If necessary, your β -blocker dose may be decreased or the drug may be stopped at any time by the investigator. **Should you experience any pain or discomfort, contact your study doctor immediately.**

BENEFITS OF PARTICIPATION

There are no guarantees or assurances with respect to the possible results obtained from participating in this study. Potential benefits of your participation include possible improvement in the symptoms of your disease. Future patients with heart failure may benefit from the result of this study.

ALTERNATIVES AND NEW INFORMATION

If you do not participate in this research study, then you will continue to receive standard care and this will not affect your present or future care at this hospital.

ETHICS

The Human Research Board of the University of Ottawa Heart Institute has approved this protocol. This board considers the ethical aspects of all Institute research projects using human subjects. If you wish, you may talk to the Chair of the Human Research Ethics Board through the Secretariat at, 761-4417.

CONFIDENTIALITY

All information obtained during this study will be kept confidential. To maintain patient confidentiality you will be assigned a code, your name or initials will not be used. The results of this research project may be presented at meetings or in publications; however, your identity will not be revealed in those presentations. The data will be available to the study investigators and the Human Research Ethics Board at the University of Ottawa Heart Institute. The review of patients records will be under the supervision of the investigator and/or his staff.

COMPENSATION

In the event of research related side effects or injury, you will be provided with appropriate medical treatment. By participating in the study and signing this Consent Form, you are not waiving your legal rights, which may be available for you.

PARTICIPATION

Your participation in this research study is completely voluntary. If you agree to participate in this study, you may choose to withdraw your participation at any time. This will not prejudice your present or future care at this hospital.

CONSENT TO PARTICIPATE IN RESEARCH

I understand that I am being asked to participate in a research project about the use of BNP as guideline to the management of congestive heart failure. This study has been explained to me by _____. I have read and understood this Patient Information and Consent Form. All questions at this time have been answered to my satisfaction. If any of my family members or myself has any further questions about this study, we may contact Dr. Haissam Haddad, Dr. Luís Beck da Silva or Dr. Ross Davies at (613) 761-5165. I will receive a signed copy of this consent form and the attached Patient Information Sheet.

I voluntary agree to participate in this study.

PATIENT'S NAME (please print)

PATIENT'S SIGNATURE

DATE

WITNESS' SIGNATURE

DATE

SIGNATURE OF PERSON OBTAINING CONSENT

DATE

INVESTIGATOR'S SIGNATURE

DATE

APÊNDICE II

CONSENTIMENTO INFORMADO REFERENTE AO ARTIGO I:

Peptídeo Natriurético Tipo-B como Guia na Titulação de Dose de Beta-
Bloqueador em Pacientes com Insuficiência Cardíaca

/

*B-Type Natriuretic Peptide as a Guide to Beta-Adrenergic Blocker
Titration in Patients with Heart Failure*

Versão em Francês



FEUILLE DE RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DES PATIENTS ET FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

Projet de recherche : Titrage des bêtabloqueurs fondé sur le peptide natriurétique cérébral (PNC) chez les personnes âgées atteintes d'insuffisance cardiaque

| | | |
|------------------------------|-----------------------------------|-----------------|
| Chercheur principal : | D ^r Haissam Haddad | 761-5165 |
| Collaborateur : | D ^r Luís Beck da Silva | 761-4873 |
| Collaborateur : | D ^r Ross A. Davies | 761-4593 |
| Collaborateur : | D ^r Adolfo de Bold | 761-4265 |

Veillez lire attentivement la présente feuille de renseignements à l'intention des patients et le formulaire de consentement ci-joint et poser autant de questions que vous le désirez avant de décider de participer ou non à l'étude.

INTRODUCTION

On vous a demandé de participer à une étude menée par le D^r Haissam Haddad parce que vous suivez un traitement pour l'insuffisance cardiaque congestive. Le but de cette étude est d'évaluer l'utilité de tenir compte du niveau d'une hormone appelée PNC (peptide natriurétique cérébral) dans la gestion de votre état. Le PNC est une hormone produite dans le muscle cardiaque à la suite d'une surcharge de liquide. Si cette nouvelle stratégie se révèle bénéfique, le traitement de votre insuffisance cardiaque pourra être mieux géré dans un proche avenir. Pendant cette étude, vous ne recevrez **pas** de médicament expérimental. On vous prescrira tous les médicaments courants que votre médecin juge nécessaires.

PROCÉDURE

Lorsque vous aurez signé le formulaire de consentement, le chercheur déterminera si vous êtes admissible à participer à cette étude. Lors de la première visite, nous prendrons note de vos antécédents médicaux, nous vous ferons un examen physique, y compris la vérification des signes vitaux (tension artérielle et fréquence cardiaque) et nous déterminerons votre poids corporel. Lors de cette visite, nous prélèverons du sang (environ 5 ml) pour effectuer une analyse du PNC. Si vous devez faire effectuer des

analyses sanguines courantes lors de cette même visite, il ne sera peut-être pas nécessaire de faire une deuxième prise de sang.

Après la première visite, les patients seront affectés au hasard (comme à pile ou face) à un groupe pour lequel le médecin possédera les résultats des analyses du PNC ou à un groupe pour lequel il ne les aura pas. Le fait que ces résultats seront transmis pour un groupe et non pour l'autre constituera la seule différence entre les deux groupes. Les renseignements concernant les résultats de l'analyse du PNC aideront votre médecin à adapter vos doses de bêtabloqueurs. Les bêtabloqueurs sont des médicaments indiqués pour le traitement de l'insuffisance cardiaque; ils ont principalement pour effet de faire diminuer la fréquence cardiaque, d'améliorer la fonction du cœur et d'accroître la survie.

On vous demandera de venir à un total de 4 visites au cours d'une période de 4 mois. Toutes les visites incluront une brève vérification des antécédents médicaux, un examen physique et une prise de sang (environ une cuillère à soupe).

Si vous acceptez de participer à cette étude en signant le formulaire de consentement, il est possible que vous deviez subir l'un ou l'autre des deux tests de référence suivants pour évaluer votre fonction cardiaque : une échocardiographie ou une ventriculographie isotopique. L'échocardiographie utilise des ondes sonores pour produire une image de votre cœur. Vous pourriez aussi subir l'autre test, la ventriculographie isotopique, qui consiste à injecter une substance radioactive dans une veine et à prendre ensuite des images pour évaluer la capacité du cœur d'éjecter un volume de sang. Un de ces deux tests sera effectué au début comme référence et sera répété à la fin de l'étude.

Avant et après l'étude, on vous demandera de prendre 5 minutes pour répondre à un questionnaire concernant des aspects de la qualité de vie.

Il est prévu d'inscrire entre 40 à 60 patients à cette étude.

RISQUES ET INCONVÉNIENTS

La prise de sang inclut les risques suivants : étourdissement, ecchymose (bleu), saignement ou douleur à l'endroit de la piqûre.

Les effets secondaires de l'échocardiographie peuvent être une douleur transitoire à la poitrine et une ecchymose.

La radiation provenant d'une ventriculographie isotopique est comparable à l'exposition moyenne annuelle au rayonnement ambiant découlant du fait de vivre sur Terre et concentrée en une journée. Ou, c'est l'équivalent à la quantité de radiation que vous recevriez en subissant une radiographie pulmonaire. Ces risques ne sont pas considérés comme des risques significatifs.

Les médicaments et les doses qui seront administrés pendant l'étude sont des traitements bien établis, utilisés pour traiter votre état. Cependant, la posologie de bêtabloqueurs

prescrite normalement peut être augmentée plus rapidement qu'à l'habitude, ce qui peut produire de l'hypotension artérielle, des étourdissements, de la bradycardie (rythme cardiaque ralenti) ou l'aggravation des symptômes d'insuffisance cardiaque. Tous vos symptômes ou effets secondaires indésirables seront évalués à la clinique d'insuffisance cardiaque chaque mois pendant 4 mois (4 visites). Au besoin, le chercheur peut en tout temps réduire la dose de bêtabloqueurs ou arrêter l'administration de ce médicament. **Si vous ressentez de la douleur ou un malaise, communiquez immédiatement avec le médecin qui vous suit dans le cadre de l'étude.**

AVANTAGES DE LA PARTICIPATION

Nous ne pouvons rien garantir ou assurer en ce qui concerne les résultats qui pourraient découler de la participation à cette étude. Les avantages éventuels de votre participation incluent l'amélioration possible des symptômes de votre maladie. Les résultats de cette étude pourraient profiter aux futurs patients atteints d'insuffisance cardiaque.

AUTRES OPTIONS ET NOUVEAUX RENSEIGNEMENTS

Si vous ne participez pas à cette étude de recherche, vous continuerez à prendre les médicaments que vous recevez actuellement pour votre insuffisance cardiaque congestive et vous continuerez à recevoir les soins individualisés de votre médecin.

ÉTHIQUE

Le présent protocole a été approuvé par le Comité d'éthique pour la recherche sur des sujets humains de l'Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa. Le Comité examine les aspects éthiques de tous les projets de recherche de l'Institut portant sur des sujets humains. Vous pouvez communiquer avec le président du Comité par l'entremise du secrétariat, au (613) 761-4417.

CONFIDENTIALITÉ

Toute l'information recueillie durant cette étude sera gardée confidentielle. Pour assurer la confidentialité de chaque patient, nous vous assignerons un code et votre nom ou vos initiales ne seront pas utilisés. Les résultats de ce projet de recherche pourront être présentés à des réunions ou dans des publications, mais votre identité ne sera pas révélée dans ces présentations. Les données seront mises à la disposition des chercheurs de l'étude et des représentants du Comité d'éthique pour la recherche sur des sujets humains de l'Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa. L'examen des dossiers des patients se fera sous la supervision du chercheur ou de son personnel.

INDEMNISATION

Dans l'éventualité d'une blessure ou d'effets secondaires découlant de la recherche, des soins médicaux appropriés vous seront dispensés. Vous ne renoncez pas à vos droits

légaux en acceptant de participer à cette étude et en signant le formulaire de consentement ci-joint.

PARTICIPATION

Votre participation à ce projet de recherche est entièrement volontaire. Si vous acceptez d'y participer, vous pouvez choisir d'interrompre votre participation à n'importe quel moment. Votre retrait ne nuira pas aux soins qui vous sont ou qui vous seront donnés dans cet hôpital.

CONSENTEMENT À PARTICIPER À UN PROJET DE RECHERCHE

Je comprends qu'on me demande de participer à un projet de recherche concernant l'utilité de tenir compte du niveau d'une hormone appelée PNC (peptide natriurétique cérébral) dans la gestion de l'insuffisance cardiaque congestive. Cette étude m'a été expliquée par _____. J'ai lu et je comprends la feuille de renseignements à l'intention des patients ci-jointe et le présent formulaire de consentement. On a répondu à toutes mes questions à mon entière satisfaction. Si j'ai ou si des membres de ma famille ont des questions concernant ce projet de recherche, nous pouvons communiquer avec Dr Haissam Haddad, Dr Luís Beck da Silva ou Dr Ross Davies au (613) 761-5165. Je recevrai un exemplaire signé du présent formulaire de consentement et la feuille de renseignements à l'intention des patients ci-jointe.

J'accepte volontairement de participer à cette étude.

NOM DU PATIENT OU DE LA PATIENTE (en caractères d'imprimerie)

SIGNATURE DU PATIENT OU DE LA PATIENTE

DATE

SIGNATURE DU TÉMOIN

DATE

SIGNATURE DE LA PERSONNE QUI OBTIENT LE
CONSENTEMENT

DATE

SIGNATURE DU CHERCHEUR

DATE

APÊNDICE III

CONSENTIMENTO INFORMADO REFERENTE AO ARTIGO II:

Peptídeo Natriurético Tipo-B Prediz Cardioversão com Sucesso e
Manutenção de Ritmo Sinusal em Pacientes
com Fibrilação Atrial Persistente

/

*B-Type Natriuretic Peptide Predicts Successful Cardioversion in Patients
with Persistent Atrial Fibrillation and Maintenance of Sinus Rhythm*

Versão em Inglês



PATIENT INFORMATION SHEET AND INFORMED CONSENT

Research Project: **PLASMA BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE (BNP) LEVELS PREDICT SUCCESSFUL CARDIOVERSION AND RHYTHM MAINTENANCE IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION**

Principal Investigator: Dr. Haissam Haddad **761 5165**
Co-investigator: Dr. Luís Beck da Silva **761 4873**

Please read the Patient Information Sheet and Consent Form carefully and ask as many questions as you like before deciding whether to participate.

INTRODUCTION

You have been asked to participate in a research project conducted by Dr. Haissam Haddad because you have been diagnosed with atrial fibrillation and you will undergo a clinically indicated procedure to bring your heart rhythm back to normal. The purpose of this research is to evaluate the usefulness of BNP, a cardiac hormone, as a potential predictor of success of cardioversion in bringing your heart to normal rhythm.

PROCEDURE

If you agreed to participate by signing this consent form, the investigator will draw a blood sample (approximately 5 ml) for routine blood work and for measurement of BNP just before the procedure and 30 minutes after. Another blood sample will be collected within a period of one week if you kindly agree to do so.

RISKS AND DISCOMFORTS

The risks of blood draw include: light-headedness, bruising, bleeding at the puncture site and/or pain.

Should you experience any pain or discomfort, contact your study doctor immediately.

BENEFITS OF PARTICIPATION

There are no actual benefits in participating in this study.

ALTERNATIVES AND NEW INFORMATION

If you do not participate in this research study, then you will continue to receive standard care and this will not affect your present or future care at this hospital.

ETHICS

The Human Research Board of the University of Ottawa Heart Institute has approved this protocol. This board considers the ethical aspects of all Institute research projects using human subjects. If you wish, you may talk to the Chair of the Human Research Ethics Board through the Secretariat at, 761-4417.

CONFIDENTIALITY

All information obtained during this study will be kept confidential. To maintain patient confidentiality you will be assigned a code, your name or initials will not be used. The results of this research project may be presented at meetings or in publications; however, your identity will not be revealed in those presentations. The data will be available to the study investigators and the Human Research Ethics Board at the University of Ottawa Heart Institute. The review of patients' records will be under the supervision of the investigator and/or his staff.

COMPENSATION

In the event of research related side effects or injury, you will be provided with appropriate medical treatment. By participating in the study and signing this Consent Form, you are not waiving your legal rights, which may be available for you.

PARTICIPATION

Your participation in this research study is completely voluntary.

CONSENT TO PARTICIPATE IN RESEARCH

I understand that I am being asked to participate in a research project about the use of collecting BNP samples in patients with atrial fibrillation. This study has been explained to me by _____. I have read and understood this Patient Information and Consent Form. All questions at this time have been answered to my satisfaction. If any of my family members or myself has any further questions about this study, we may contact Dr. Haissam Haddad or Dr. Luís Beck da Silva at (613) 761-5165. I will receive a signed copy of this consent form and the attached Patient Information Sheet.

I voluntary agree to participate in this study.

PATIENT'S NAME (please print)

PATIENT'S SIGNATURE

DATE

WITNESS' SIGNATURE

DATE

SIGNATURE OF PERSON OBTAINING CONSENT

DATE

INVESTIGATOR'S SIGNATURE

DATE

APÊNDICE IV

FICHA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA (*CLINICAL FORM*) REFERENTE AO

ARTIGO I:

Peptídeo Natriurético Tipo-B como Guia na Titulação de Dose de Beta-
Bloqueador em Pacientes com Insuficiência Cardíaca

/

*B-Type Natriuretic Peptide as a Guide to Beta-Adrenergic Blocker
Titration in Patients with Heart Failure*

