

# ATENUAÇÃO DO SISTEMA DE PEPTÍDEOS NATRIURÉTICOS NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CRÓNICA – ASSOCIAÇÃO COM A GRAVIDADE E COM O PROGNÓSTICO

## RESUMO

O sistema dos peptídeos natriuréticos é, de entre os sistemas neuro-humorais, o mais precocemente activado na IC. Na IC grave há uma deficiência relativa de PN. Os mecanismos relacionados com este estado estão ainda insuficientemente esclarecidos na IC humana.

O objectivo da investigação foi estudar a existência de atenuação sistémica e/ou renal do BNP ao nível do segundo mensageiro no contexto de IC grave - IC crónica avançada - e determinar se a perda de eficiência tem tradução em termos de prognóstico.

Conduzimos um estudo que decorreu em duas fases; 1º um estudo caso-controlo, em que comparamos doentes com IC crónica avançada (internamento ou recurso recente ao Serviço de Urgência por descompensação de IC, disfunção sistólica ventricular esquerda severa e classe NYHA III/IV habitual apesar de terapêutica médica optimizada) com doentes individualmente emparelhados para o sexo e idade, com o mesmo grau de disfunção, mas sintomaticamente controlados; os doentes foram depois seguidos por um periodo de 3 meses. Doseamos em todos os doentes o BNP plasmático e o GMPc plasmático e urinário. Com estes doseamentos calculamos a excreção de GMPc na urina de 24h, a carga filtrada de GMPc ao nível do rim e as razões GMPc plasmático/BNP plasmático e GMPc urinário/BNP plasmático, como medidas da sensibilidade sistémica e renal, respectivamente, aos peptídeos natriuréticos.

Verificámos a existência de associação entre hiporresponsividade renal ao BNP e gravidade dos sintomas – doentes com IC crónica avançada tinham uma razão GMPc urinário/BNP plasmático significativamente diminuída. Não detectámos diferenças entre doentes com IC crónica avançada comparativamente com controlos no que respeita a atenuação sistémica do BNP, medida como a razão GMPc plasmático/BNP plasmático. Na nossa amostra havia uma associação entre perda de eficiência do sistema de peptídeos natriuréticos, tanto a nível sistémico como a nível renal, e prognóstico adverso. Por cada 100 unidades de diminuição da razão GMPc plasmático/BNP plasmático havia um aumento de 50% (5 a 114%) do risco de morte ou internamento por IC e por cada 1000 unidades de diminuição da razão GMPc urinário/BNP plasmático o aumento de risco era de 21% (4 a 40%). Em qualquer situação - atenuação sistémica e renal - a sobrevida livre de hospitalização diminuía à medida que a razão diminuía, sendo que o efeito era notório para qualquer nível de atenuação sistémica relativamente aos doentes menos atenuados; no caso da resistência renal, o impacto prognóstico só era significativo nos doentes mais atenuados.

A associação da perda de eficiência dos PN com a gravidade clínica e com o prognóstico sugere que o carácter progressivo da IC pode estar relacionado com alterações nas vias de sinalização dos PN e poderá constituir o racional para que terapêuticas direccionadas para o GMPc (concretamente os inibidores de fosfodiesterases específicos) sejam abordadas como possibilidade na IC grave.

# ATENUAÇÃO DO SISTEMA DE PEPTÍDEOS NATRIURÉTICOS NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CRÔNICA – ASSOCIAÇÃO COM A GRAVIDADE E COM O PROGNÓSTICO

## SUMMARY

The natriuretic peptide system is activated early in heart failure. Severe HF is a state of relative deficiency of natriuretic peptides. The mechanisms related with this relative deficiency are poorly understood

We aimed to study the systemic and renal attenuation of BNP in chronic advanced heart failure (HF) and assess its prognostic value.

We enrolled patients followed in a heart failure clinic in a case-control study and compared patients with chronic advanced HF (severe left ventricular systolic dysfunction, hospital admissions or emergency department visits for worsening HF in the previous year and persistently in NYHA class III or IV despite optimised medical therapy) with controls individually age- and gender- matched, with the same degree of ventricular dysfunction but symptomatically controlled; patients were then followed for a 3-month period. We measured plasma BNP and plasma and urinary cGMP and this allowed the determination of cGMP excretion in 24h-urine, cGMP filtered load at the kidney level as well as the plasma cGMP/plasma BNP and urinary cGMP/plasma BNP ratios, as measures of systemic and renal sensitivity to natriuretic peptides.

There was a significant urinary cGMP/ plasma BNP ratio decrease in chronic advanced HF patients when compared to controls – renal hyporesponsiveness was associated with a more symptomatic state. No difference was found in plasma cGMP/plasma BNP ratio between cases and controls – systemic attenuation was not associated with more intense and uncontrollable symptoms. In our study sample, hyporesponsiveness to natriuretic peptides, both renal and systemic, correlated with prognosis. During a 3-month period, for each 100-unit decrease in plasma cGMP/BNP ratio there was a 50% (5 to 114%) increase in the risk of death or readmission for worsening HF and for each 1000-unit decrease in the urinary cGMP/plasma BNP ratio there was a 21% (4 to 40%) increase in risk. Hospitalization-free survival was reduced with the NP system's attenuation as each ratio decreased; this effect was present at any level of systemic attenuation, however, renal attenuation only impacted prognosis in patients with strongest attenuation.

The association between NP system attenuation and heart failure severity and prognosis suggests that the progressive nature of HF may be related with disturbances in intracellular signalling pathways. The mechanisms underlying NP system attenuation and therapeutic approaches targeting NP's second messenger (namely phosphodiesterase inhibitors) merit further studies.